

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291873 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.22

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
C07K 14/56 (2006.01)
A61K 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.29

(54) СОЕДИНЕНИЯ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИновый РЕЦЕПТОР (ASGPR), ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БЕЛКОВ

(31) 62/968,802; 63/063,015

(32) 2020.01.31; 2020.08.07

(33) US

(86) PCT/US2021/015939

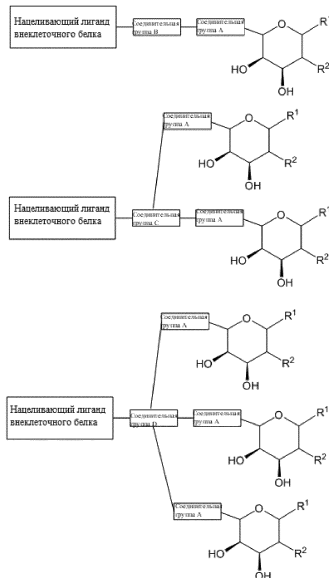
(87) WO 2021/155317 2021.08.05

(71) Заявитель:
АВИЛАР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Солньер Марк Джордж, Чэнь Джесси
Цзинъян, Карра Сриниваса, Спротт
Кевин Тайлер, Уайлс Джэйсон Аллан,
Рэй Соумя (US)

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

(57) Предложены соединения и композиции, которые содержат лиганд, связывающий асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), связанный с лигандом, связывающим внеклеточный белок, для селективной деградации внеклеточного белка-мишени в условиях организма в целях лечения нарушений, опосредованных внеклеточным белком.



A1

202291873

202291873

A1

СОЕДИНЕНИЯ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР (ASGPR), ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БЕЛКОВ

Описание

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет в отношении предварительной патентной заявки США № 62/968,802, поданной 31 января 2020 года, и предварительной патентной заявки США № 63/063,015, поданной 07 августа, 2020 года, причем каждая из них во всей своей полноте включена в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

Включение посредством ссылки

Содержание текстового файла, названного «19121-001WO1_Seq_Listing_ST25», который был создан 29 января 2021 года, и размер которого составляет 19311 килобайт, во всей своей полноте включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники настоящего изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения и композиции, которые содержат лиганд, связывающий асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), связанный с лигандом, связывающим внеклеточный белок, для селективной деградации внеклеточного белка-мишени в условиях организма в целях лечения нарушений, опосредованных внеклеточным белком.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

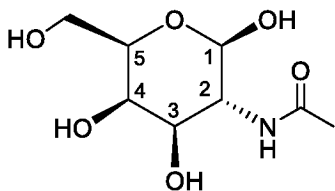
Исторически сложилось так, что в терапевтических стратегиях ингибирования белков находили применение низкомолекулярные ингибиторы, которые связывались в ферментативном кармане или в аллостерическом положении. Те белки, которые не представляли собой ферменты, было трудно контролировать, а некоторые считались «не поддающимися воздействию лекарственных средств».

Внутриклеточная деградация белков представляет собой важный естественный и строго регулируемый процесс, который поддерживает клеточный гомеостаз. Селективная идентификация и удаление поврежденных, неправильно свернутых или избыточных белков внутри клетки достигается посредством убиквитин-протеасомного пути (UPP). Убиквитин-протеасомный путь занимает центральное положение в регуляции почти всех внутриклеточных процессов. Рядом компаний и организаций были разработаны молекулы для внутриклеточной деградации белков, в которых использованы преимущества этого естественного процесса для внутриклеточной деградации белков, опосредующих заболевание, путем связывания лиганда с белком, который должен быть расщеплен до белка в UPP. Возможные примеры представляют собой патентная заявка США № 2014/0356322 (Йельский университет, GlaxoSmithKline и Cambridge Enterprise Limited - Кембриджский университет; статья Buckley и др. (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 4465-4468) под названием «Нацеливание на убиквитинлигазу фон Хиппеля-Линдау E3 с использованием малых молекул для нарушения взаимодействия Vhl/Hif-1α»; международная патентная заявка WO 2015/160845 (Arvinas Inc.) под названием «Модуляторы протеолиза на основе имида и связанные способы применения»; статья Lu и др. (Chem. Biol., 2015, 22, 755-763) под названием «Захват убиквитинлигазы E3 в цереблоне для эффективного нацеливания на Brd4»; статья Bondeson и др. (Nat. Chem. Biol., 2015, 11, 611-

617) под названием «Каталитический нокдаун белка в условиях организма с помощью низкомолекулярных нацеленных на протеолиз химер»; статья Gustafson и др. (Angewandte Chemie, международное издание на английском языке, 2015, 54, 9659-9662) под названием «Опосредованная малыми молекулами деградация рецептора андрогена путем гидрофобной маркировки»; статья Lai и др. (Angewandte Chemie, международное издание на английском языке, 2016 г., 55, 807-810) под названием «Модульная конструкция нацеленной на протеолиз химеры для деградации онкогенного Bcr-Abl»; статья Type и др. (Angewandte Chemie, международное издание на английском языке, 2016, 55, 1966-1973) под названием «Низкомолекулярные нацеленные на протеолиз химеры: новые подходы к деградации белков»; статья Winter и др. (Science, 2015, 348, 1376-1381) под названием «Разработка лекарств. Конъюгация фталимида как стратегия целевой деградации белка в условиях организма»; патентная заявка США № 2016/0058872 (Arvinas, Inc.) под названием «Модуляторы протеолиза на основе имида и связанные с ними способы применения» и патентная заявка США № 2016/0045607 (Arvinas Inc.) под названием «Соединения нацеленных на протеолиз химер на основе альфа-рецептора эстрогена и соответствующие способы применения».

Однако захват внутриклеточного процесса UPP для деградации сложных или не поддающихся воздействию лекарственных средств белков является недоступным для деградации внеклеточных белков. Неограничительные примеры внеклеточных белков представляют собой иммуноглобулины и цитокины, которые могут играть важную роль в возникновении или обострении серьезных заболеваний. Иммуноглобулины представляют собой IgA, IgG, IgD, IgE и IgM. Цитокины представляют собой клеточные сигнальные пептиды, секретируемые в систему кровообращения, которые не могут проникнуть в цитоплазму через липидный двойной слой клеток, например, интерфероны, интерлейкины, хемокины, лимфокины, макрофагальные белки воспаления (MIP) и факторы некроза опухоли. Цитокины принимают участие в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов. Они опосредуют иммунитет, воспаление и гемопоэз. Источники цитокинов представляют собой иммунные клетки (макрофаги, В-клетки, Т-клетки и тучные клетки), эндотелиальные клетки, фибробласты и стромальные клетки.

Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) представляет собой Ca^{2+} -зависимый лектин, который преимущественно экспрессируется в паренхиматозных клетках гепатоцитов. Основная роль ASGPR заключается в том, чтобы способствовать регуляции уровней гликопротеинов в сыворотке, опосредуя эндоцитоз десанилированных гликопротеинов (как показано ниже). Этот рецептор связывает лиганды с концевой галактозой или N-ацетилгалактозамин. Гидроксильные группы C³ и C⁴ связываются с ионами Ca^{2+} . N-ацетильное положение C² также считается важным для связывающей активности.



N-ацетилгалактозамин

Асиалогликопротеины связываются с ASGPR и затем удаляются в процессе опосредованного рецептором эндоцитоза. Рецептор и белок диссоциируют в кислом эндосомальном компартменте, и белок в конечном итоге расщепляется лизосомами. Рецептор подвергается эндоцитозу и конститутивно рециклируется из эндосомы обратно в плазматическую мембрану около каждые 15 минут, независимо от того, является ли гликопротеин связанным или несвязанным. Однако было показано, что скорость интернализации рецептора зависит от присутствия лиганда. В исследовании 1998 года скорость интернализации белка без

лиганда составляла менее одной трети скорости интернализации комплекса лиганд-рецептор (статья Vidar и др., FEBS Letters, 1998, 434, 37).

ASGPR состоит из двух гомологичных субъединиц с 58% идентичностью последовательностей, известных как H1 и H2. Различные соотношения H1 и H2 образуют функциональные гомоолигомеры и гетероолигомеры с различными конформациями, но наиболее распространенной конформацией является тример, состоящий из двух субъединиц H1 и одной субъединицы H2. ASGPR состоит из цитоплазматического домена, трансмембранного домена, стеблевой области и домена распознавания углеводов (CRD). Для формирования CRD необходимы субъединицы H1 и H2, и, следовательно, совместная экспрессия обеих субъединиц необходима для эндоцитоза асиалогликопротеинов. В 2000 году была опубликована кристаллическая структура области CRD, в которой были обнаружены три центра связывания ионов Ca^{2+} (Meier и др., J. Mol. Biol., 2000, 300, 857).

В ряде публикаций описаны лиганды, которые, как считается, связываются с областью CRD ASGPR. Например, в статье Stokmaier и др. (Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 7254) описан синтез ряда производных D-GalNAc, в которых аномерная группа OH удалена, а ацетидагруппа заменена 4-замещенным 1,2,3-триазольным фрагментом. Наиболее эффективное соединение является в два раза более эффективным, чем D-GalNAc, в экспериментах по конкурентному связыванию с применением метода ЯМР. В статье Mamidyala и др. (JACS, 2012, 134, 1978) описаны соединения, полученные из 2-азидо-галактозилных аналогов, в которых аномерное положение занято либо β -метильной, либо β -4-метоксифенильной группой, а азидная группа заменена амидной или триазольной группой. Лиганды были исследованы в отношении связывающей активности с помощью поверхностного плазмонного резонанса, и многие из них показали более высокие значения K_d , чем исходный N-ацетилгалактозамин.

Кроме того, исследования показали, что на аффинность рецептора к лиганду может влиять валентность лиганда. Например, в статье Lee и др. (J. Biol. Chem., 1983, 258, 199) показано, что значение IC_{50} находится в диапазоне от приблизительно 1 мМ для моноантенных олигосахаридов до приблизительно 1 нМ для трехантенных олигосахаридов в анализе, исследующем способность связывания некоторых аналогов с гепатоцитами кролика.

ASGPR в основном экспрессируются на гепатоцитах и в минимальных количествах обнаруживаются на клетках вне печени. Гепатоциты демонстрируют высокую экспозицию центров связывания ASGPR (приблизительно от 100000 до 500000 центров связывания на клетку).

В патенте США 5,985,826 (NeoRx Corporation) описано использование систем, действующих на печень, которые содержат терапевтическое средство, обладающее активностью против заболевания или расстройства печени, которое связано с направляющим фрагментом. Направляющая группа, которая согласно одному варианту осуществления представляет собой галактозу или производное галактозы, направляет активный агент в печень, где активный агент действует в качестве терапевтического средства, которое затем удаляется из системы кровообращения с помощью направляющей группы.

В патентах США № 9,340,553; 9,617,293; 10,039,778; 10,376,531 и 10,813,942 (Pfizer Inc.) описаны определенные бициклические кетальные производные GalNAc с мостиковой связью в качестве нацеливающих соединений для рецептора ASGPR, которые согласно одному варианту осуществления связаны с соединительной группой и/или терапевтическим средством, таким как низкомолекулярное соединение, аминокислотная последовательность, последовательность нуклеиновой кислоты, антитело или флуоресцентный зонд. Соединительная группа системы доставки лекарственного средства может быть одновалентной, двухвалентной или трехвалентной. В изобретении также предложен способ лечения

заболевания или состояния печени, включающий введение системы направленной доставки лекарственного средства. Несколько одновалентных, двухвалентных и трехвалентных бициклических мостиковых производных GalNAc, нацеленных на ASGPR, связанных с флуоресцентными зондами, раскрыты в статье Sanhueza и др. (JACS, 2017, 139, 3528). В частности, один трехвалентный конъюгат продемонстрировал селективное нацеливание на гепатоциты в исследовании биологического распределения в условиях организма у мышей.

В совместной патентной заявке США № 2017/0137801 (Pfizer Inc. и Регенты Калифорнийского университета) раскрыто использование систем направленной доставки лекарств, содержащих определенные лиганды, нацеленные на ASPGR, ковалентно связанные с рибонуклеопротеином или эндонуклеазой, для использования в редактировании гена CRISPR.

Компания Pfizer также разработала PK2, систему адресной доставки лекарств, в которой доксорубин связан посредством лизосомально разлагаемой тетрапептидной последовательности с сополимерами N-(2-гидроксипропил)метакриламида, содержащими галактозамин в качестве нацеливающего агента. В фазе I клинического испытания для определения селективности, токсичности и фармакокинетического профиля было продемонстрировано, что препарат нацелен на первичные гепатоцеллюлярные опухоли у пациентов с первичным или метастатическим раком печени (Seymour и др., J. Clin. Oncol., 2002, 20, 1668).

Конъюгаты паклитаксела, ковалентно связанные с одним, двумя или тремя единицами GalNAc через короткую соединительную группу, описаны в статье Petrov и др. (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2018, 28, 382). Аналоги проявляли цитотоксичность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека и продемонстрировали высокую аффинность к ASGPR через поверхностный плазмонный резонанс.

В совместных международных патентных заявках PCT WO 2018/223073 и WO 2018/223081 (Pfizer Inc. и Wave Life Sciences Ltd.) описано использование выбранных лигандов ASGPR, присоединенных к олигонуклеотидам. В заявке WO 2018/223073 описано использование олигонуклеотидов APOC3, присоединенных к нацеливающему лиганду ASGPR, для селективной доставки в печень, а в заявке WO 2018/223081 описано использование олигонуклеотидов PNPLA3, присоединенных к нацеливающему лиганду ASGPR. В международной патентной заявке PCT WO 2018/223056 (Wave Sciences Ltd.) описаны композиции, содержащие олигонуклеотиды для РНК-интерференции, и согласно одному варианту осуществления олигонуклеотид присоединен к нацеливающему лиганду ASGPR.

Целенаправленная доставка антисмысловых олигонуклеотидов (ASO), которые связывают и модулируют комплементарную РНК, в гепатоциты с помощью нацеливающего лиганда ASGPR была исследована в статье Schmidt и др. (Nucleic Acids Research, 2017, 45, 2294). Одновалентный, двухвалентный и трехвалентный GalNAc были конъюгированы с одноцепочечными и дуплексными ASO, и было обнаружено, что двухвалентные и трехвалентные GalNAc-конъюгированные системы ASO связывались с ASGPR с наибольшей аффинностью.

Примеры направленной на ASGPR терапии с использованием модифицированных гликопротеинов в качестве целевых агентов рассмотрены в статье Huang и др. (Bioconjugate Chem., 2017, 28, 283). Обсуждается ряд мультивалентных лигандов, которые были разработаны в дополнение к определенным свойствам для доставки лекарств, включая длину соединительной группы и пространственную геометрию каркаса.

Йельский университет подал две международные патентные заявки PCT (WO 2019/199621 и WO 2019/199634), в которых описано использование определенных лигандов, нацеленных на ASGPR, ковалентно связанных с фрагментом, связывающим циркулирующий белок. Как только фрагмент, связывающий

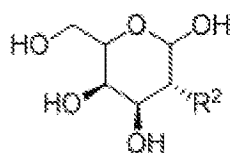
циркулирующий белок, связывается с циркулирующим белком, комплекс переходит в печень, где он распознается ASGPR и расщепляется эндолизосомным путем. В заявке WO 2019/199621 описаны циркулирующие связывающие белок фрагменты, которые способны нацеливаться на фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) и/или иммуноглобулин G (IgG). В заявке WO 2019/199634 описано нацеливание на многочисленные циркулирующие белки, включая CD40L, TNF- α , PCSK9, VEGF, TGF- β , uPAR, PSMA, IL-2, GP120, TSP-1 и CXCL-2, с использованием системы доставки лекарственного средства, содержащей циркулирующий белок, связывающий фрагмент, ковалентно связанный с нацеливающим лигандом, который представляет собой нацеливающий лиганд ASGPR.

Совет попечителей университета имени Леланда Стэнфорда-младшего подал заявку международную патентную заявку PCT WO2020/132100, в которой описано использование соединений, которые связывают лизосомальную молекулу-мишень, такую как ASGPR, для деградации молекулы клеточной поверхности или внеклеточной молекулы. Соединения, относящиеся к раскрытию в заявке WO 2020/132100, описаны в статье Vanik и др. (Nature, 2020, 584, 291). Связанная с этим работа группы Bertozzi была опубликована в препринте статьи под названием «Нацеленные на лизосомы химеры (LYTAC), которые задействуют специфичные для печени асиалогликопротеиновые рецепторы для целевой деградации белка» на сайте ChemRxiv в июле 2020 года.

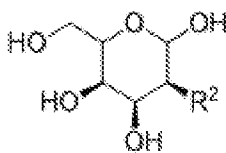
Несмотря на то, что был достигнут некоторый прогресс в области направленной деградации внеклеточных белков, опосредующих заболевание, многое еще предстоит сделать. Остается неудовлетворенная потребность в дополнительных химических соединениях и подходах к лечению заболеваний, опосредованных внеклеточными белками.

Сущность настоящего изобретения

Предложены новые соединения и их фармацевтически приемлемые соли и их композиции, которые расщепляют внеклеточные белки, опосредующие заболевание, а также исходные материалы и промежуточные продукты для таких соединений и способы их применения и способы производства. Настоящее изобретение направлено на новые модификации положения C² лиганда ASGPR, обозначаемого настоящим документе как R². Эти модификации включают молекулы с заместителем C² в «нижней» конфигурации, что соответствует стереохимии галактозы, а также молекулы с заместителем C² в «верхней» конфигурации, что соответствует стереохимии талозы. Было обнаружено, что соединения, которые вызывают деградацию внеклеточного белка, преимущественно получаются, когда в структуре присутствуют лиганды ASGPR с группами R², как указано в настоящем документе, которые имеют стереохимию либо галактозы, либо талозы.



**Стереохимия
галактозы**



**Стереохимия
талозы**

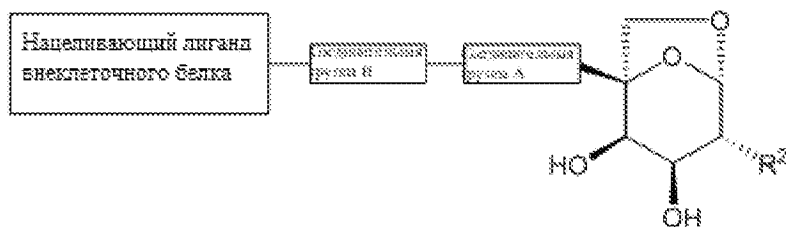
Описанные в настоящем документе соединения, которые вызывают деградацию внеклеточного белка и, могут быть использованы для деградации выбранного внеклеточного белка путем присоединения лиганда для внеклеточного белка к выбранному лиганду ASGPR посредством ковалентной связи или ковалентной соединительной группы. Согласно настоящему изобретению, внеклеточные белки, на которые можно

воздействовать как на мишени, представляют собой, но не ограничиваются ими, иммуноглобулины, такие как IgA, IgG, IgD, IgE и IgM, и соответствующие производные, которые сохраняют ту же основную функцию, а также цитокины, такие как интерфероны, интерлейкины, хемокины, лимфокины, MIP и факторы некроза опухоли. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный белок выбран из IgA, IgG, IgE, TNF (α или β), IL-1b, IL-2, IFN- γ , IL-6, VEGF, TGF-b1 и PCSK-9. Согласно другим неограничительным вариантам осуществления мишени для деградации представляют собой белки системы комплемента, в том числе фактор В, фактор D, фактор Н и СС5.

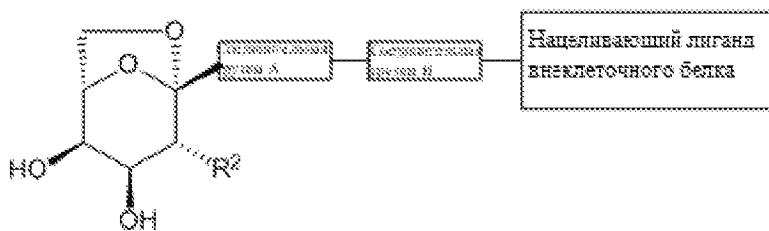
Молекулы на основе галактозы

Было обнаружено, что сахара в стереохимии галактозы с новыми заместителями C² представляют собой пригодные для использования лигандами для ASGPR. Указанные молекулы могут быть использованы в качестве лигандов ASGPR или связаны с нацеливающим лигандом внеклеточного белка для рекрутирования внеклеточного белка и его деградации в печени.

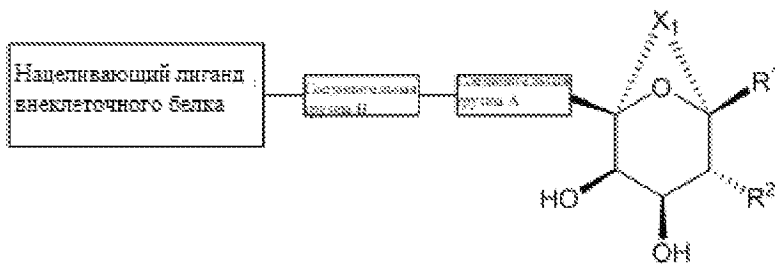
В частности, предложены соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII:



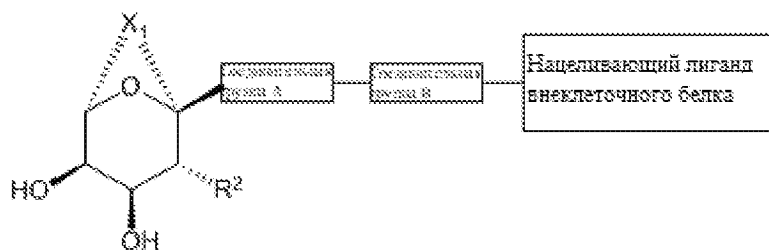
(I),



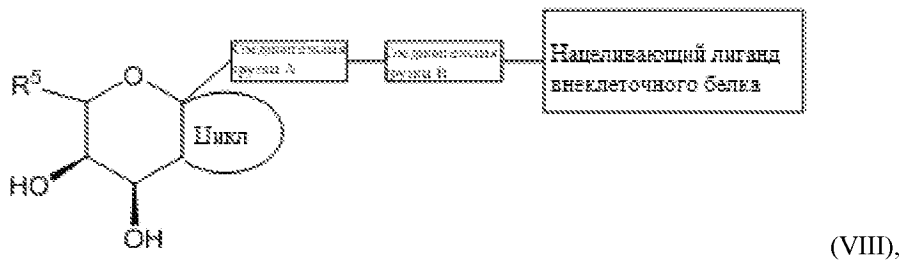
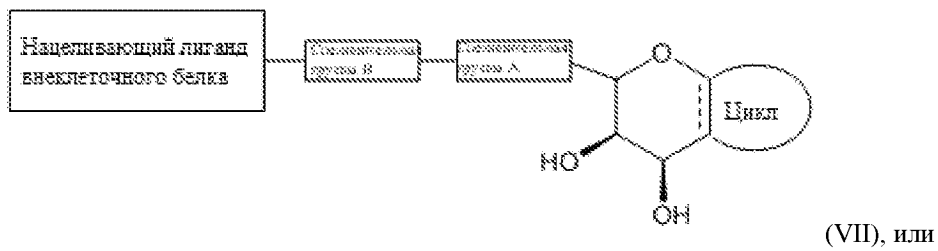
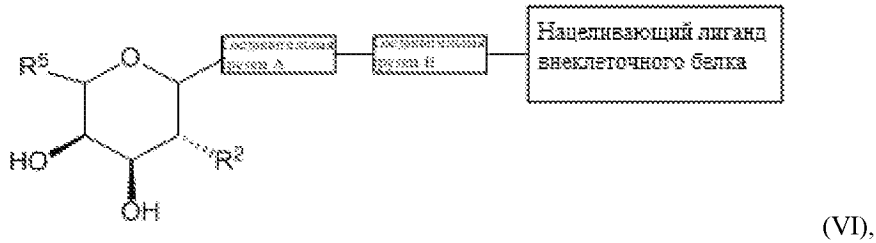
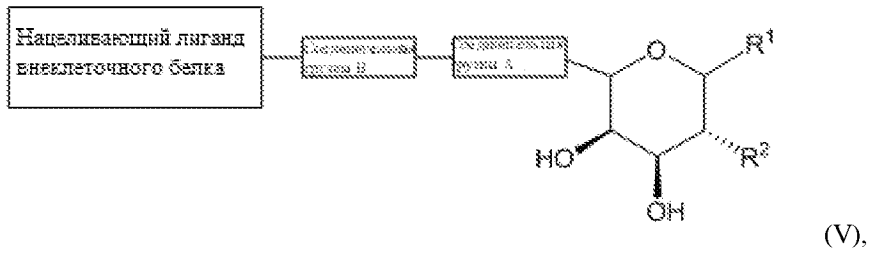
(II),



(III),



(IV),



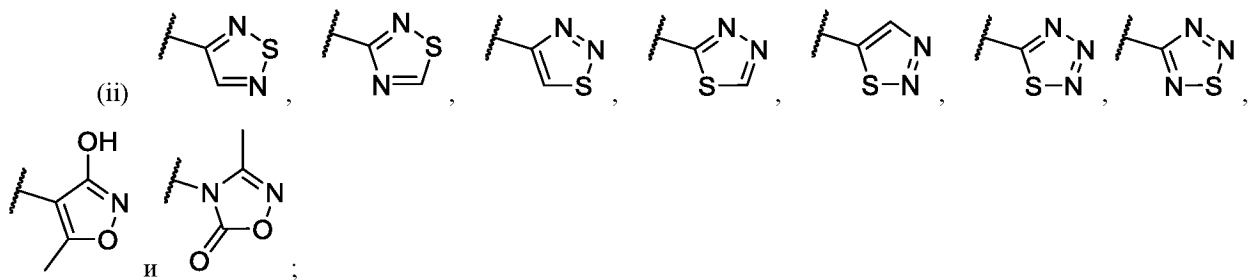
или его фармацевтически приемлемая соль;

причем:

X^1 представляет собой 1 до 5 соседних атомов, независимо выбранных из O, S, N(R^6) и C(R^4)(R^4), при этом, если X^1 представляет собой 1 атом, то X^1 представляет собой O, S, N(R^6) или C(R^4)(R^4), если X^1 представляет собой 2 атома, то не более чем 1 атом X^1 представляет собой O, S или N(R^6), если X^1 представляет собой 3, 4, или 5 атомов, то не более чем 2 атома X^1 представляют собой O, S или N(R^6);

R^2 выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



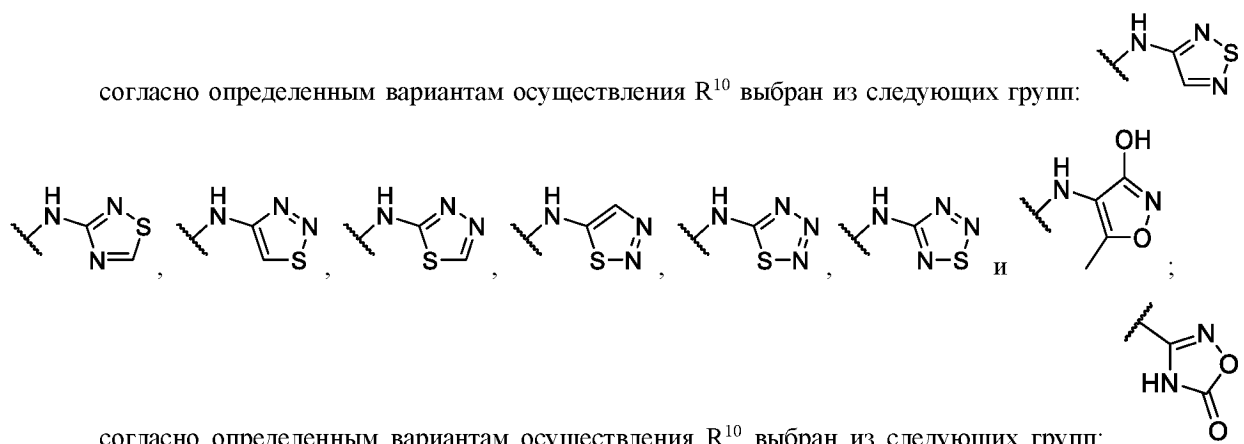
(iii) $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{S})-\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-\text{R}^3$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{R}^3)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ и $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{NR}^6)-\text{R}^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями; и

(iv) водород, R^{10} , алкил- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, алкил, галогеналкил, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ и $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;

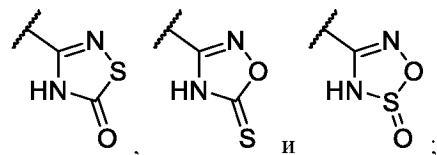
R^{10} выбран из следующих групп: алкенил, аллил, алкинил, $-\text{NR}^6$ -алкенил, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{NR}^6$ -алкинил, $-\text{NR}^6$ -гетероарил, $-\text{NR}^6$ -арил, $-\text{O}$ -гетероарил, $-\text{O}$ -арил и $-\text{O}$ -алкинил, причем в каждом случае R^{10} необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;

или R^{10} выбран из следующих групп: арил, алкил- $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, алкил-арил, алкил-гетероарил, содержащий 1, 2 или 4 гетероатома, алкил-циано, алкил- OR^6 , алкил- NR^6R^8 , $\text{NR}^8-\text{NR}^6-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^3$, алкенил, аллил, алкинил, $-\text{NR}^6$ -алкенил, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{NR}^6$ -алкинил, $-\text{NR}^6$ -гетероарил, $-\text{NR}^6$ -арил, $-\text{O}$ -гетероарил, $-\text{O}$ -арил и $-\text{O}$ -алкинил, причем в каждом случае R^{10} необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;

согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп:



согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп:



R^1 и R^5 независимо выбраны из следующих групп: водород, гетероалкил,

C_0 - C_6 -алкил-циано, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, F, Cl, Br, I, арил, ариалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, $-\text{O}$ -алкенил, $-\text{O}$ -алкинил, C_0 - C_6 -алкил- OR^6 , C_0 - C_6 -алкил- SR^6 , C_0 - C_6 -алкил- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкил- $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{N}(\text{R}^8)-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{N}(\text{R}^8)-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{N}(\text{R}^8)-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{N}(\text{R}^8)-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{O}-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, C_0 - C_6 -алкил- $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{R}^3)_2$, C_0 - C_6 -алкил- N_3 и C_0 - C_6 -алкил- $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

R^3 в каждом случае независимо выбран из следующих групп: водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил (в том числе $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), ариалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{OR}^8$ и $-\text{NR}^8\text{R}^9$;

R^4 независимо выбран в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, галогеналкил, ариалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^3$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$;

R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил- OR^8 , -алкил- NR^8R^9 , $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$;

R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и гетероцикл;



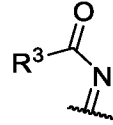

цикл представляет собой 3-8-членную конденсированную циклическую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями; примерные циклические группы представляют собой карбоцикл (например, циклопропан, циклогексан или циклогексен), гетероцикл (например, оксетан, пиперазин), арил (например, фенил) или гетероарил (например, пиридин, фуран или пиррол), если они являются соответствующими и допустимыми по валентности;

каждая соединительная группа А представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет лиганд ASGPR к соединительной группе В;



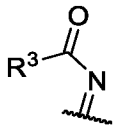

соединительная группа В представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка;

нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой химический фрагмент, который связывается с модифицирующим заболеванием внеклеточным белком-мишенью; и

когда соединение является «необязательно замещенным», оно может быть замещенным, насколько допускает валентность, одной или более группами, выбранными из следующих: алкил (в том числе C_1 - C_4 -алкил), алкенил (в том числе C_2 - C_4 -алкенил), алкинил (в том числе C_2 - C_4 -алкинил), галогеналкил (в том числе

C_1 - C_4 -галогеналкил), $-OR^6$, F, Cl, Br, I, $-NR^6R^7$, гетероалкил, циано, нитро, $C(O)R^3$, , ,  и , при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

Согласно альтернативному варианту осуществления, когда соединение является «необязательно замещенным», оно может быть замещенным, насколько допускает валентность, одной или более группами, выбранными из следующих: алкил (в том числе C_1 - C_4 -алкил), алкенил (в том числе C_2 - C_4 -алкенил), алкинил (в том числе C_2 - C_4 -алкинил), галогеналкил (в том числе C_1 - C_4 -галогеналкил), $-OR^6$, F, Cl, Br, I, $-NR^6R^7$, гетероалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, циано, нитро, гидроксил, азид, амид, $-SR^3$, $-S(O)(NR^6)R^3$, -

$NR^8C(O)R^3$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)R^3$, $-SF_5$, , ,  и , при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

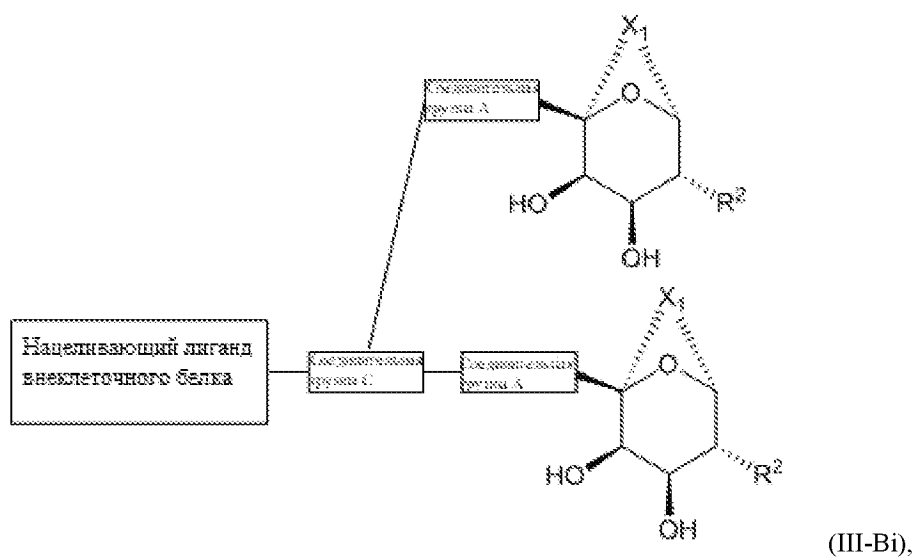
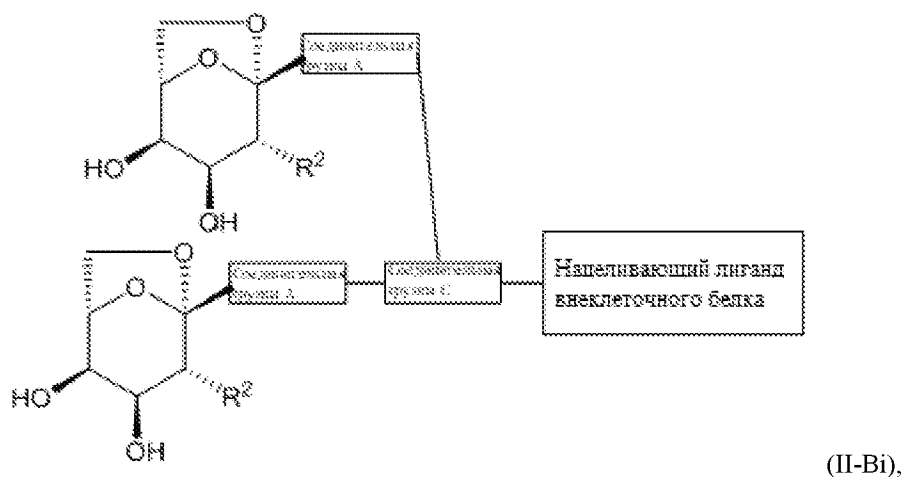
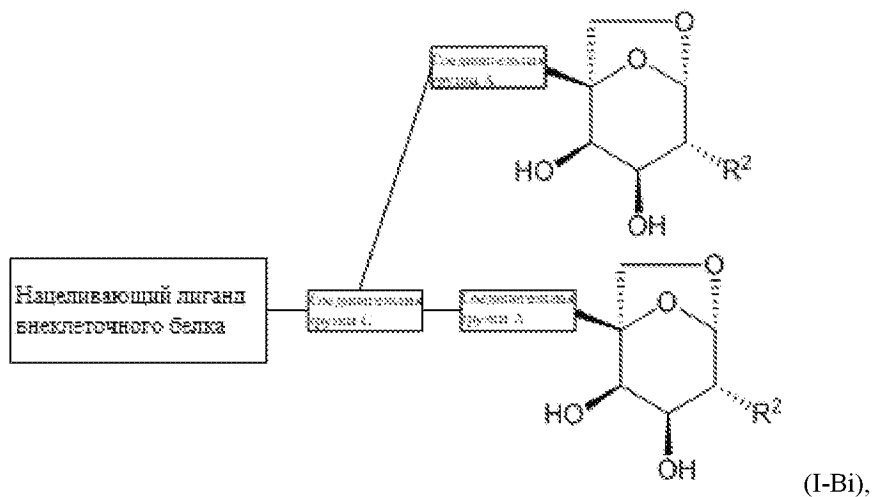
Согласно одному варианту осуществления нацеливающий лиганд внеклеточного белка не представляет собой олигомер.

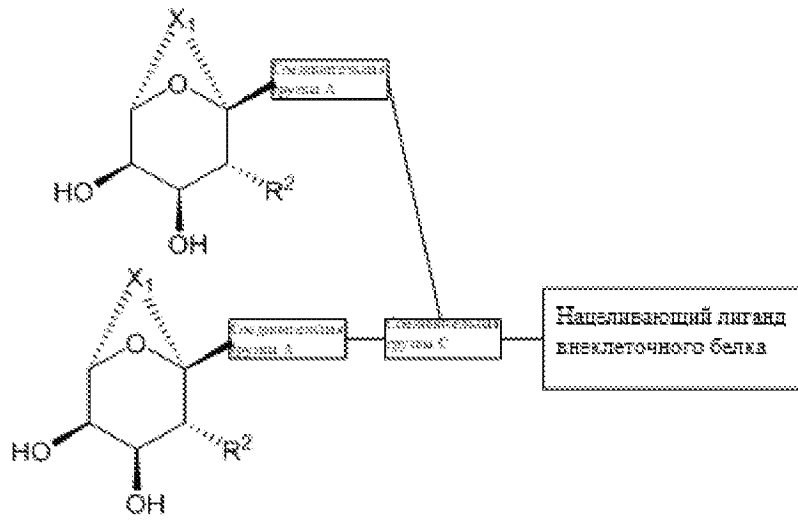
Согласно следующему варианту осуществления ни внеклеточный белок, ни нацеливающий лиганд внеклеточного белка не опосредует прямо внутриклеточное генетическое редактирование, такое как редактирование в системе CRISPR (кластерные короткие палиндромные повторы, разделённые регулярными промежутками).

Согласно альтернативному варианту осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет собой NR^6 -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-NR^8-C(O)R^{10}$, $-NR^8-S(O)_2$ -алкенил, $-NR^8-S(O)_2$ -алкинил, $-NR^6$ -гетероарил

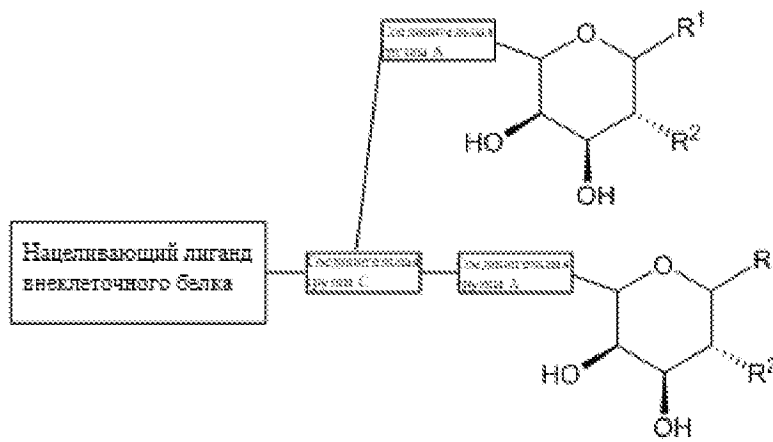
или $-NR^6$ -арил, то нацеливающий лиганд внеклеточного белка не содержит олигонуклеотид. Согласно определенному варианту осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет собой R^{10} , NR^6 -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-NR^8-C(O)R^{10}$, $-NR^8-S(O)_2$ -алкенил, $-NR^8-S(O)_2$ -алкинил, $-NR^6$ -гетероарил или $-NR^6$ -арил, то нацеливающий лиганд внеклеточного белка не содержит олигонуклеотид.

Предложены соединения формулы I-Bi, формулы II-Bi, формулы III-Bi, формулы IV-Bi, формулы V-Bi, формулы VI-Bi, формулы VII-Bi или формулы VIII-Bi:

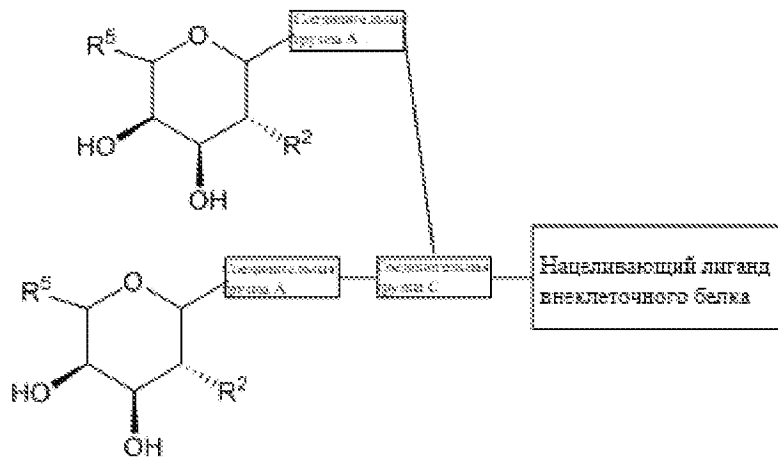




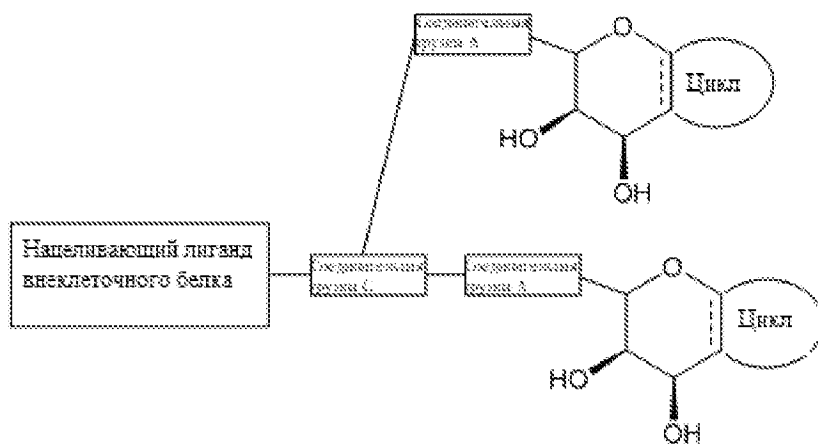
(IV-Bi),



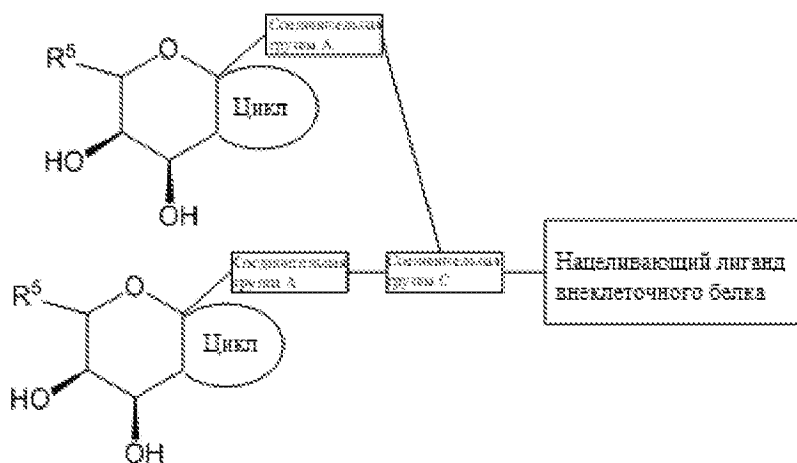
(V-Bi),



(VI-Bi),



(VII-Bi), и



(VIII-Bi);

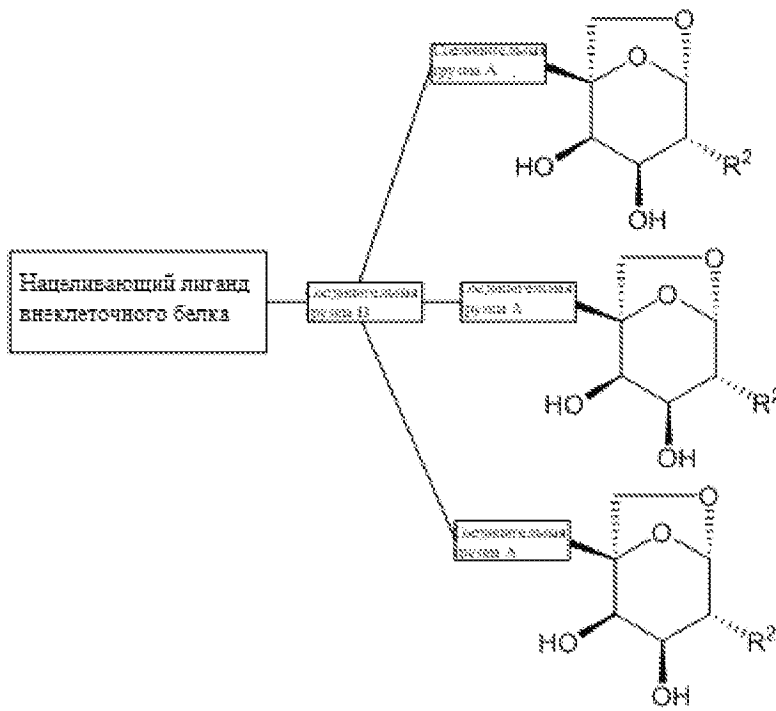
или его фармацевтически приемлемая соль;

причем:

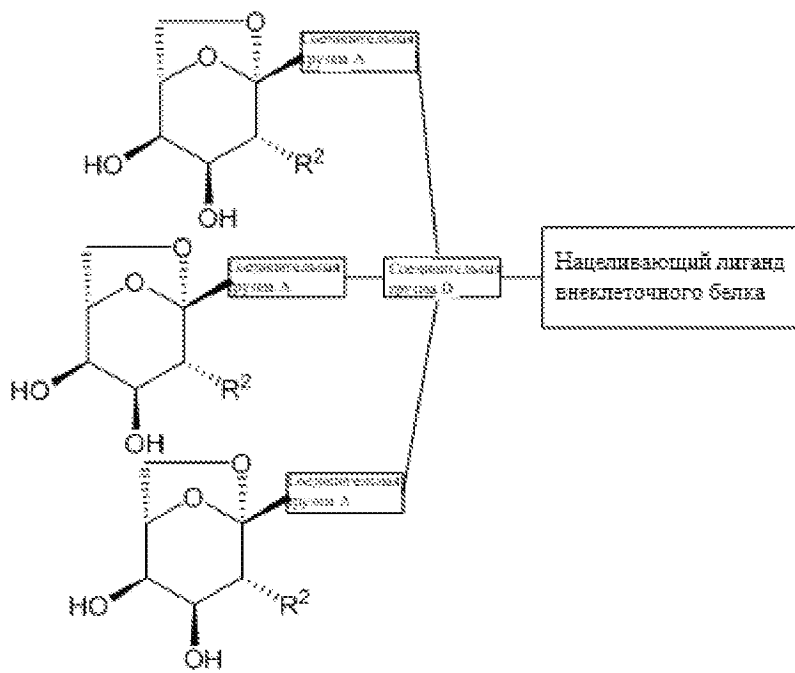
соединительная группа С представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка; и

все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

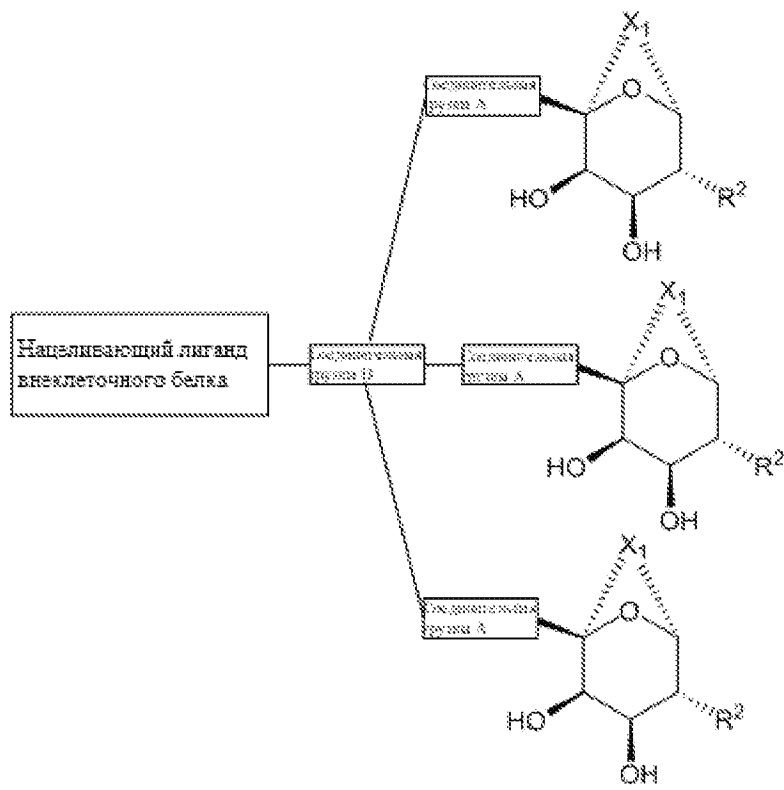
Кроме того, предложены соединения формулы I-Tri, формулы II-Tri, формулы III-Tri, формулы IV-Tri, формулы V-Tri, формулы VI-Tri, формулы VII-Tri или формулы VIII-Tri:



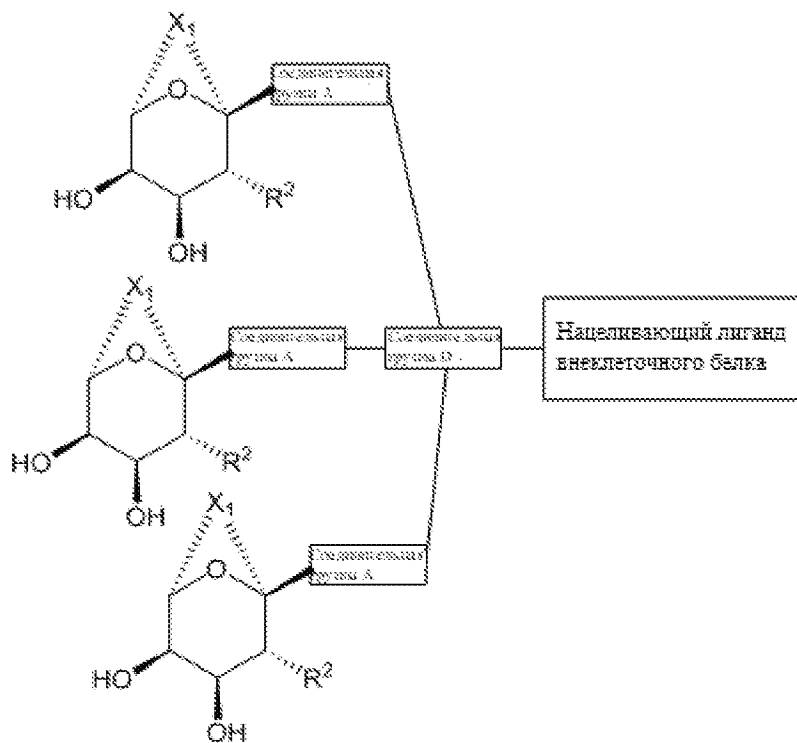
(I-Tri),



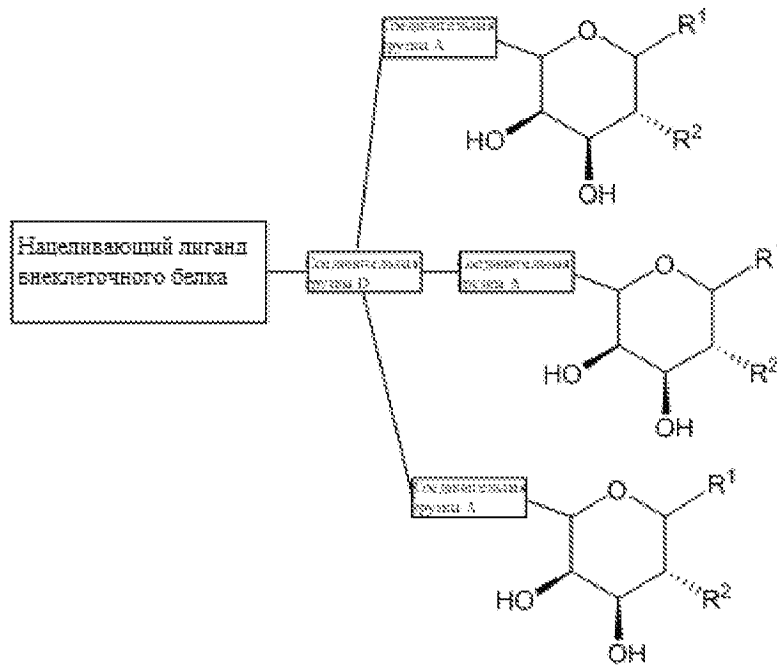
(II-Tri),



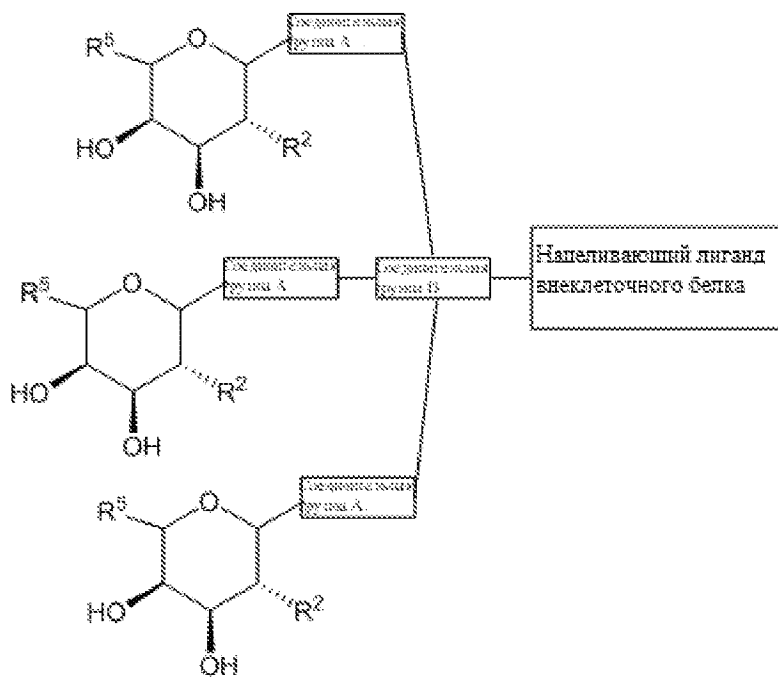
(III-Tri),



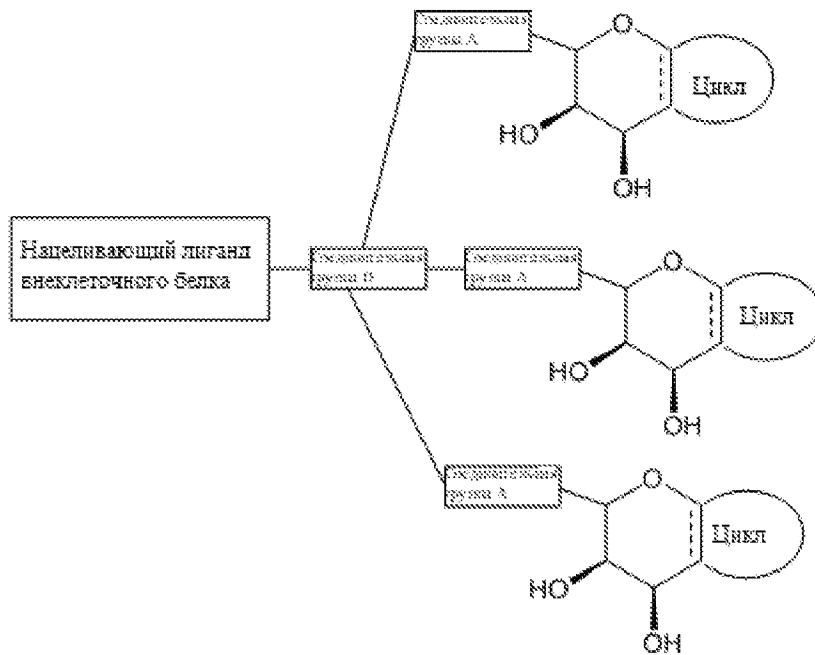
(IV-Tri),



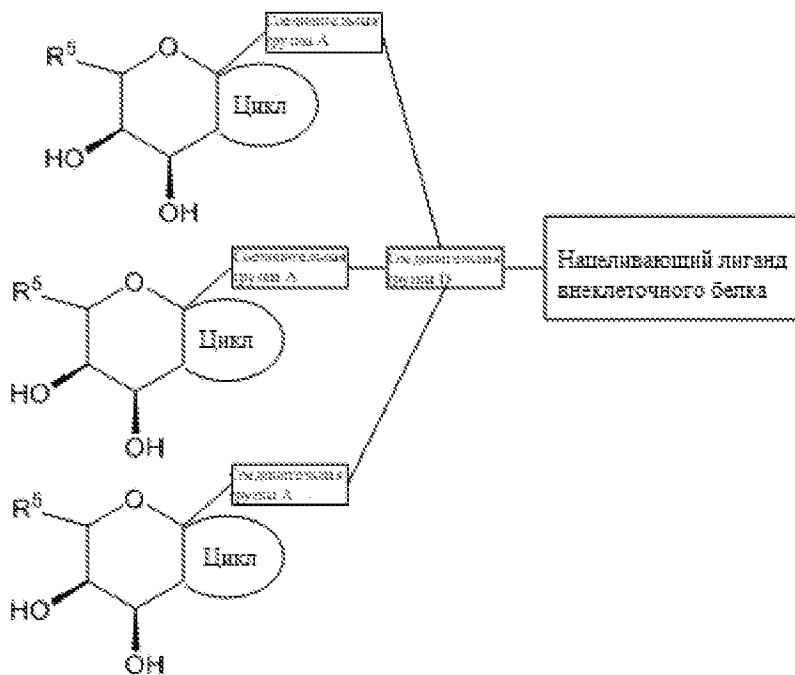
(V-Tri),



(VI-Tri),



(VII-Tri) или



(VIII-Tri),

или его фармацевтически приемлемая соль;

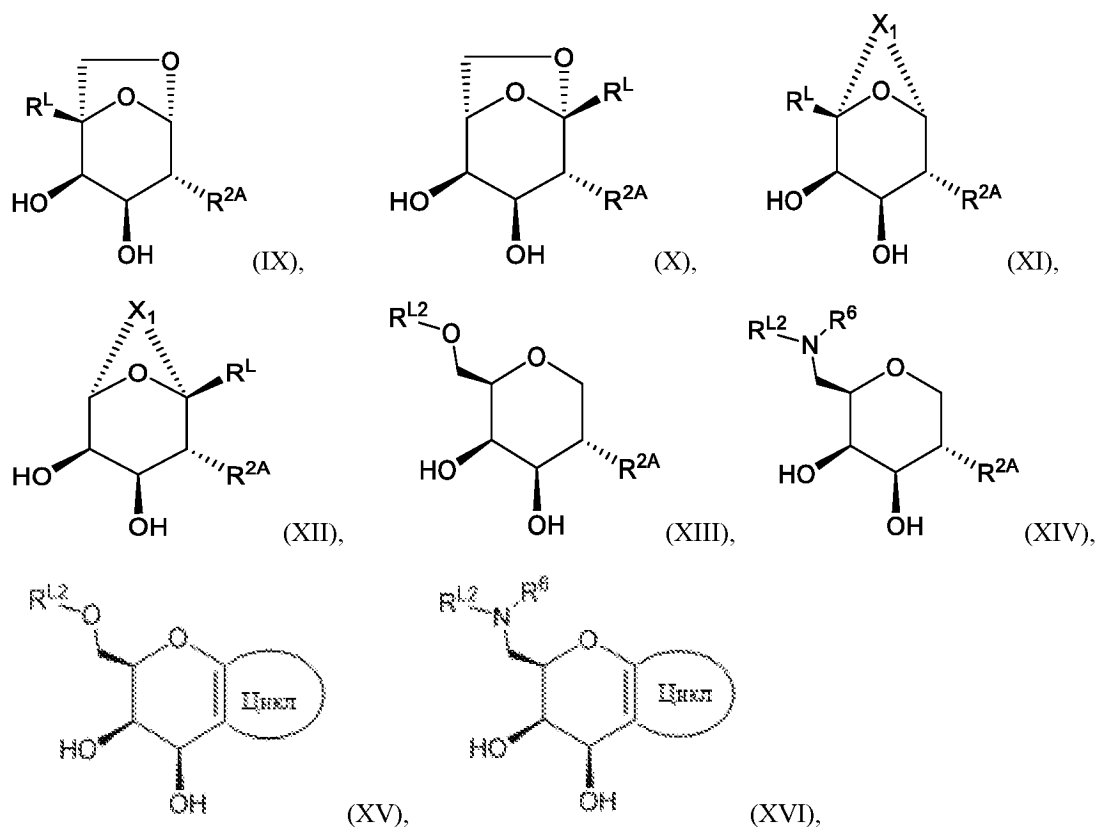
причем:

соединительная группа D представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка; и

все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе термин «якорная связь» определяется как химическая связь, которую образуют между собой нацеливающий лиганд внеклеточного белка и соответствующая соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D.

Предложено соединение формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII или формулы XIII:



или его фармацевтически приемлемая соль;

причем:

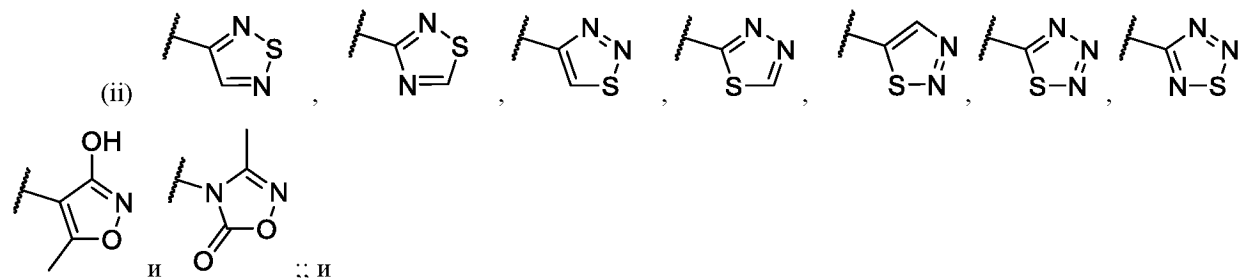
R^L выбран из R^5 и соединительной группы E;

R^{L2} выбран из R^6 и соединительной группы E;

X^1 представляет собой 1 до 5 соседних атомов, независимо выбранных из O, S, $N(R^6)$ и $C(R^4)(R^4)$, при этом, если X^1 представляет собой 1 атом, то X^1 представляет собой O, S, $N(R^6)$ или $C(R^4)(R^4)$, если X^1 представляет собой 2 атома, то не более чем 1 атом X^1 представляет собой O, S или $N(R^6)$, если X^1 представляет собой 3, 4, или 5 атомов, то не более чем 2 атома X^1 представляют собой O, S или $N(R^6)$;

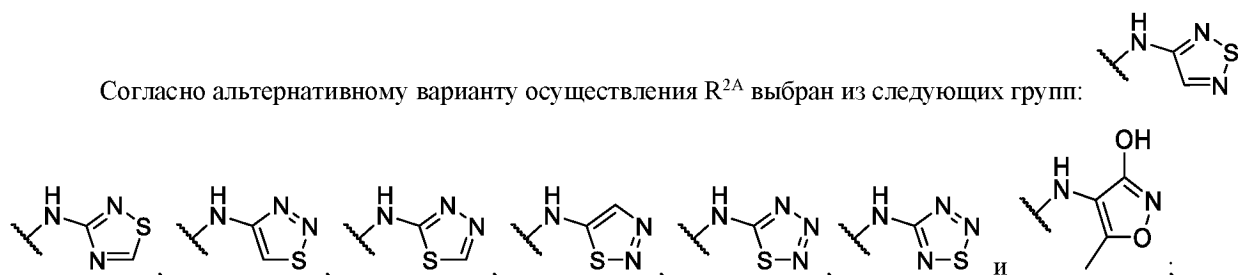
R^{2A} выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) $-NH-S(O)-R^3$, $-NR^8-C(S)-R^3$, $-NH-S(O)(NR^6)-R^3$ и $-N=S(O)(R^3)-NR^6R^7$, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

Согласно альтернативному варианту осуществления R^{2A} выбран из следующих групп:



Согласно альтернативному варианту осуществления R^{2A} выбран из R^{10} ;

R^1 и R^5 независимо выбраны из следующих групп: водород, гетероалкил, C_0 - C_6 -алкил-циано, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, F, Cl, Br, I, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, -O-алкенил, -O-алкинил, C_0 - C_6 -алкил-OR⁶, C_0 - C_6 -алкил-SR⁶, C_0 - C_6 -алкил-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкил-C(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-S(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-C(S)R³, C_0 - C_6 -алкил-S(O)₂R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-C(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-S(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-C(S)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-S(O)₂R³, C_0 - C_6 -алкил-O-C(O)R₃, C_0 - C_6 -алкил-O-S(O)R₃, C_0 - C_6 -алкил-O-C(S)R₃, -N=S(O)(R³)₂, C_0 - C_6 -алкил-N₃ и C_0 - C_6 -алкил-O-S(O)₂R³, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

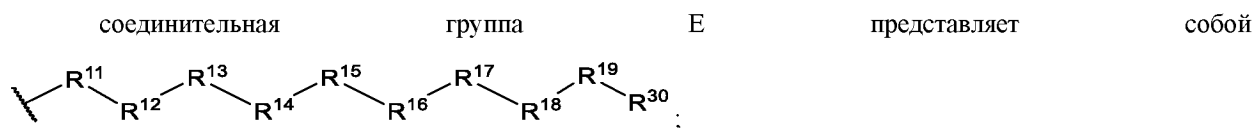
R^3 в каждом случае независимо выбран из следующих групп: водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, -OR⁸ или -NR⁸R⁹;

R^4 независимо выбран в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, -OR⁶, -NR⁶R⁷, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³ и S(O)₂R³;

R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил-OR⁸, -алкил-NR⁸R⁹, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³ и S(O)₂R³;

R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и гетероцикл;

цикл представляет собой 3-8-членную конденсированную циклическую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями; примерные циклические группы представляют собой карбоцикл (например, циклопропан, циклогексан или циклогексен), гетероцикл (например, оксетан или пиперазин), арил (например, фенил) или гетероарил (например, пиридин, фуран или пиррол), если они являются соответствующими и допустимыми по валентности;



R^{30} выбран из следующих групп: Cl, Br, I, -NR⁶H, -OH, -N₃, -SH, , , -C(O)N(CH₃)OCH₃, -B(OR₆)(OR₇), гетероцикл, -NR₆COR₃, -OCOR₃ и -COR₃,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют связь, алкил, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -O-, -S-, -NR⁶-, -C(R²¹R²¹)-, -P(O)(OR⁶)O-, -P(O)(OR⁶)-, -P(O)(NR⁶R⁷)NR⁶-, -P(O)(NR⁶R⁷)-, аминокислота, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, гетероарил, -[-(CH₂)₂-O-]_n-, -[O-(CH₂)₂]_n-, -[O-CH(CH₃)C(O)]_n-, -[C(O)-CH(CH₃)-O]_n-, -[O-CH₂C(O)]_n-, -[C(O)-CH₂-O]_n-, жирная кислота, ненасыщенная кислота, причем в

каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n независимо выбрано в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

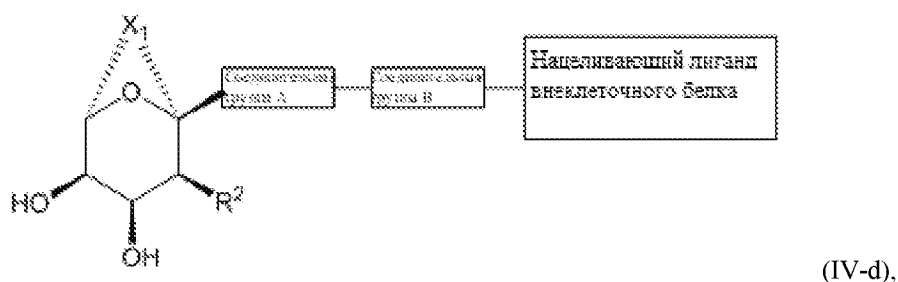
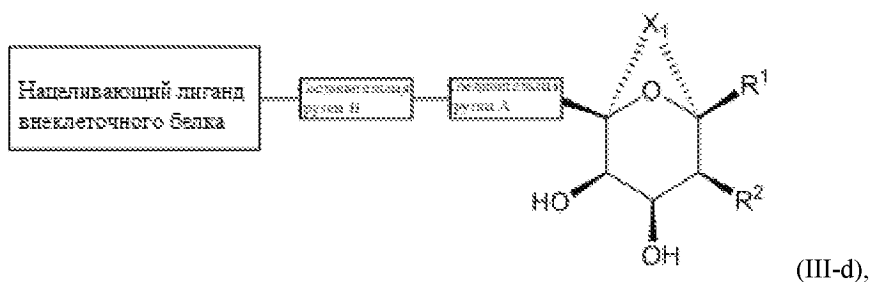
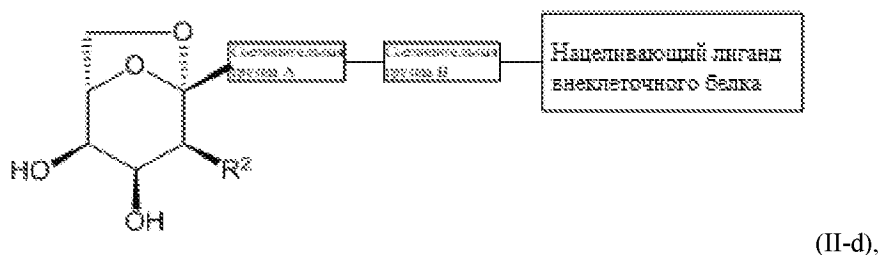
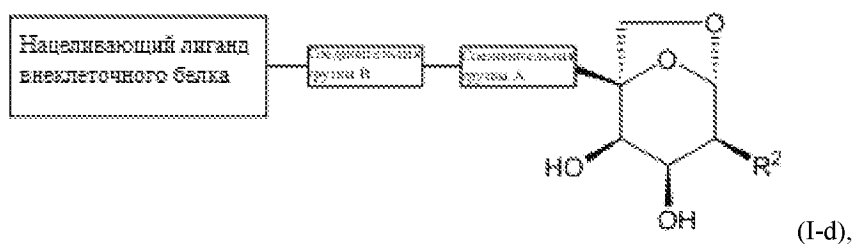
R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, амино, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероцикл; или

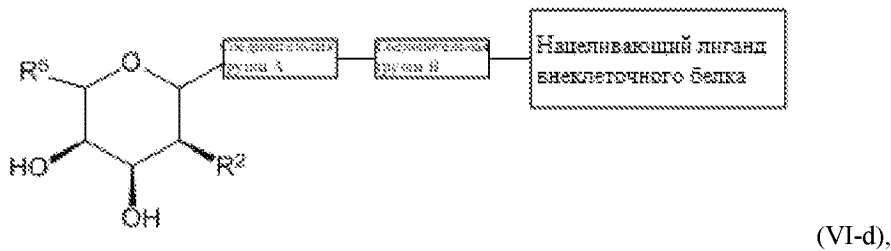
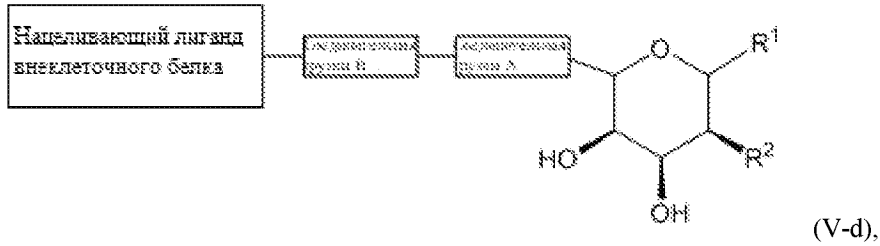
R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, амино, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-SR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^6NR^7$, $-OR^3$, $\overset{\text{O}}{\parallel}$ и гетероцикл.

Молекулы на основе талозы

Также было обнаружено, что сахара в стереохимии талозы со специфическими заместителями C^2 представляют собой пригодные для использования лиганды для ASGPR. Эти молекулы могут быть использованы в качестве лигандов ASGPR или связаны с нацеливающим лигандом внеклеточного белка для рекрутирования внеклеточного белка и его деградации в печени.

В частности, предложены соединения формулы I-d, формулы II-d, формулы III-d, формулы IV-d, формулы V-d или формулы VI-d:

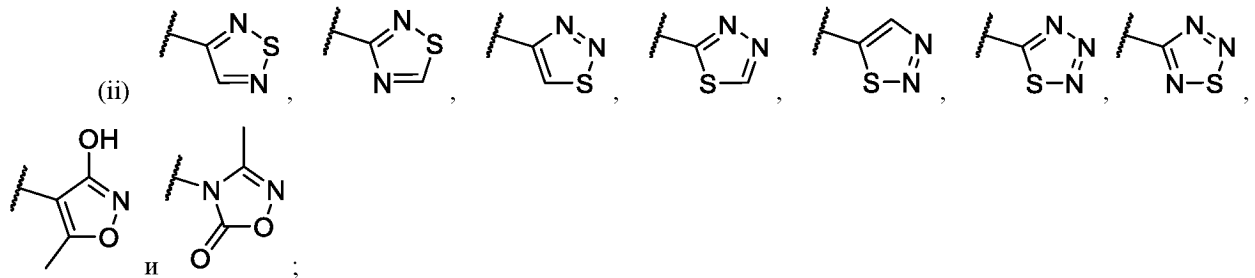




или его фармацевтически приемлемая соль;

причем для соединений формулы I-d, II-d, III-d, IV-d, V-d и VI-d R² выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) -NR⁸-S(O)-R³, -NR⁸-C(S)-R³, -NR⁸-S(O)(NR⁶)-R³, -N=S(O)(R³)₂, -NR⁸C(O)NR⁹S(O)₂R³, -NR⁸-S(O)₂-R¹⁰ и -NR⁸-C(NR⁶)-R³, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями; и

(iv) водород, R¹⁰, алкил-C(O)-R³, -C(O)-R³, алкил, галогеналкил, -OC(O)R³ и -NR⁸-C(O)R¹⁰; и

(v) R²⁰⁰;

R²⁰⁰ представляет собой -NR⁸-C(O)-R³;

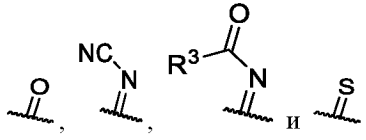
или R²⁰⁰ представляет собой -NR⁸-C(O)-R³, -NR⁶-алкил, -OR⁸, гетероарил (в том числе, например, триазол и тетразол), NR⁸-S(O)₂-R³, или -NR⁶-гетероалкил, причем в каждом случае заместитель R²⁰⁰ необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;

когда соединения являются «необязательно замещенными», они могут быть замещенными, насколько допускает валентность, группами, выбранными из следующих групп: алкил (в том числе C₁-C₄-алкил), алкенил (в том числе C₂-C₄-алкенил), алкинил (в том числе C₂-C₄-алкинил), галогеналкил (в том числе C₁-C₄-

галогеналкил), -OR⁶, F, Cl, Br, I, -NR⁶R⁷, гетероалкил, циано, нитро, C(O)R³,

при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

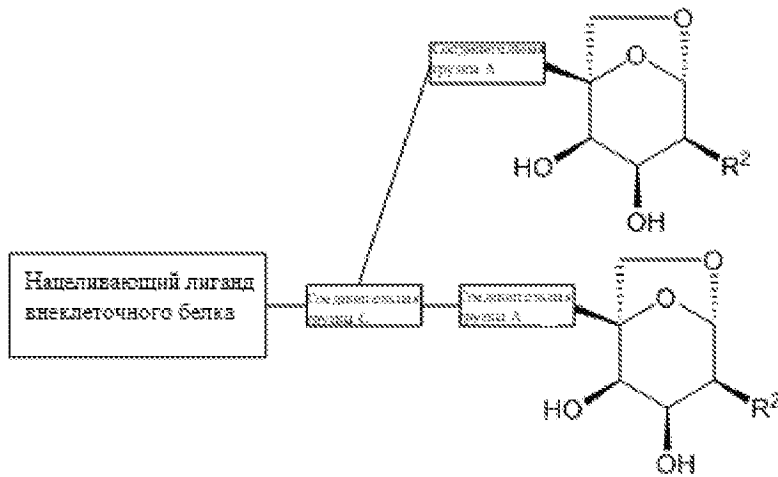
Согласно альтернативному варианту осуществления когда соединения являются «необязательно замещенными», они могут быть замещенными, насколько допускает валентность, группами, выбранными из следующих групп: алкил (в том числе C₁-C₄-алкил), алкенил (в том числе C₂-C₄-алкенил), алкинил (в том числе C₂-C₄-алкинил), галогеналкил (в том числе C₁-C₄-галогеналкил), -OR⁶, F, Cl, Br, I, -NR⁶R⁷, гетероалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, циано, нитро, гидроксил, азид, амид, -SR³, -S(O)(NR⁶)R³, -NR⁸C(O)R³, -

C(O)NR⁶R⁷, -C(O)OR³, -C(O)R³, -SF₅, , при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается устойчивое соединение; и

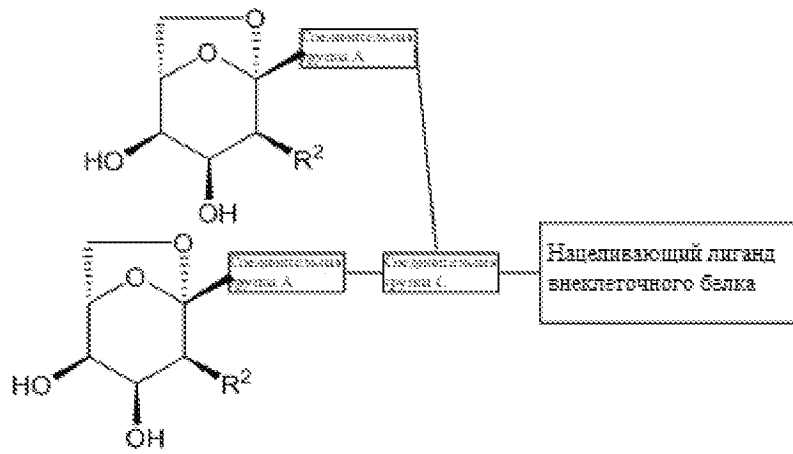
все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления в медицинской терапии находит применение смешанная стереохимия на основе галактозы и талозы, в том числе, но не ограничиваясь этим, смешанная стереохимия с равным содержанием галактозы и талозы равную смесь. Например, соединение формулы I и соответствующее соединение формулы I-d можно применять в любой смеси, которая обеспечивает желаемые терапевтические результаты. В более общем смысле, смесь может содержать любые соединения формул I-XVI и формул I-d-VI-d (в любом случае может присутствовать монокаркас, двойной каркас или тройной каркас).

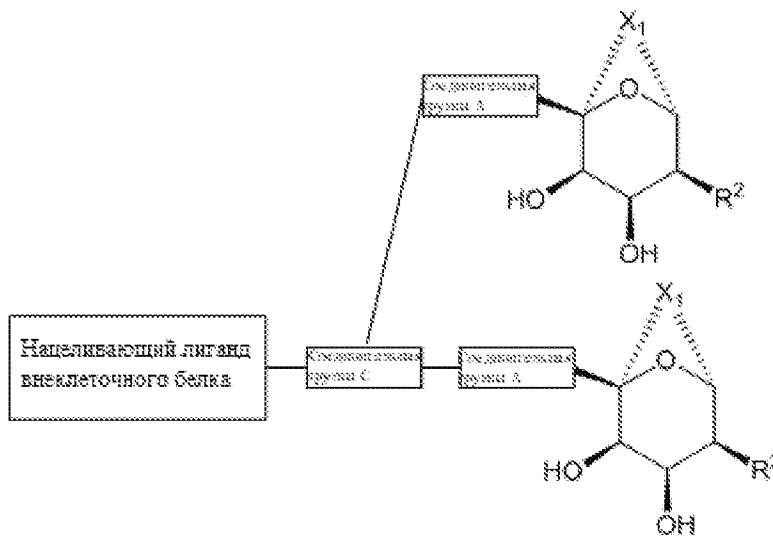
Предложены соединения формулы I-d-Vi, формулы II-d-Vi, формулы III-d-Vi, формулы IV-d-Vi, формулы V-d-Vi или формулы VI-d-Vi:



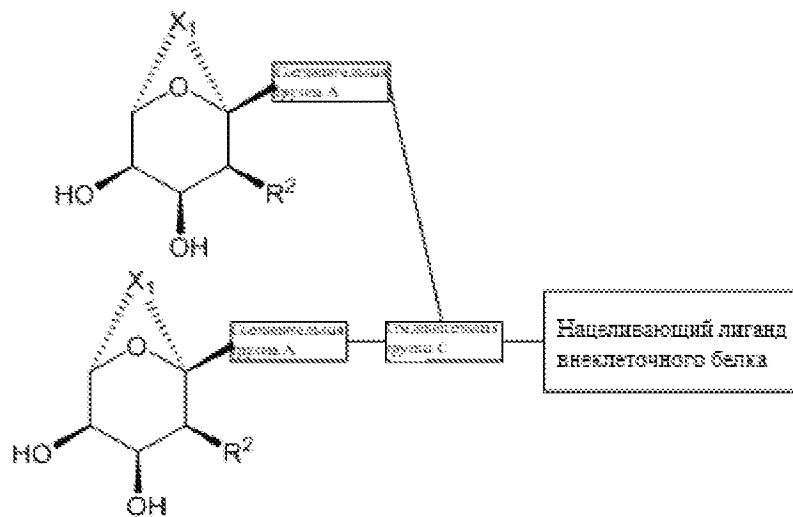
(I-d-Vi),



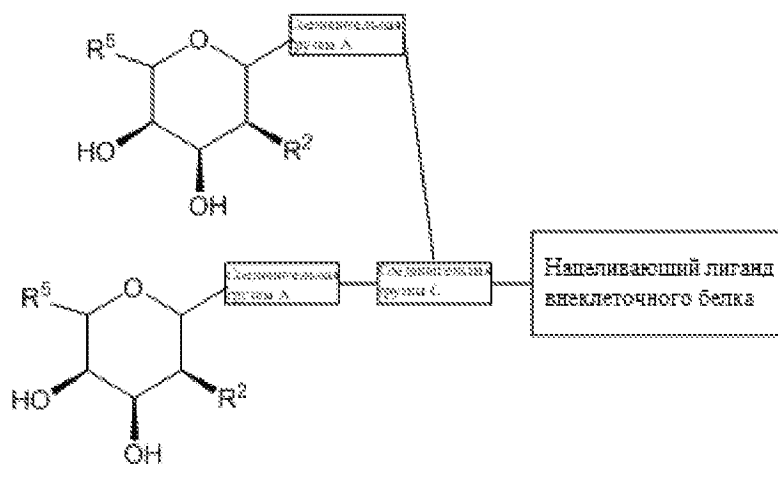
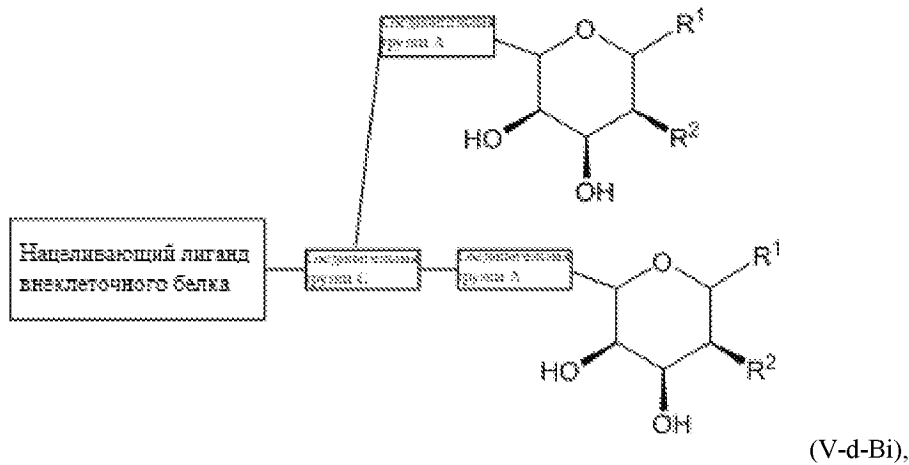
(II-d-Bi),



(III-d-Bi),

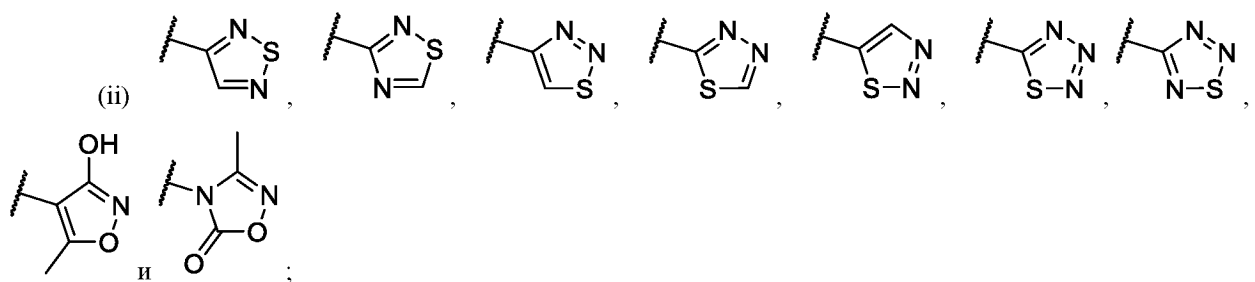


(IV-d-Bi),



причем для соединений формулы I-d-Bi, II-d-Bi, III-d-Bi, IV-d-Bi, V-d-Bi и VI-d-Bi, R₂ выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) $-NR^8-S(O)-R^3$, $-NR^8-C(S)-R^3$, $-NR^8-S(O)(NR^6)-R^3$, $-N=S(O)(R^3)_2$, $-NR^8C(O)NR^9S(O)_2R^3$, $-NR^8-S(O)_2-R^{10}$ и $-NR^8-C(NR^6)-R^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями; и

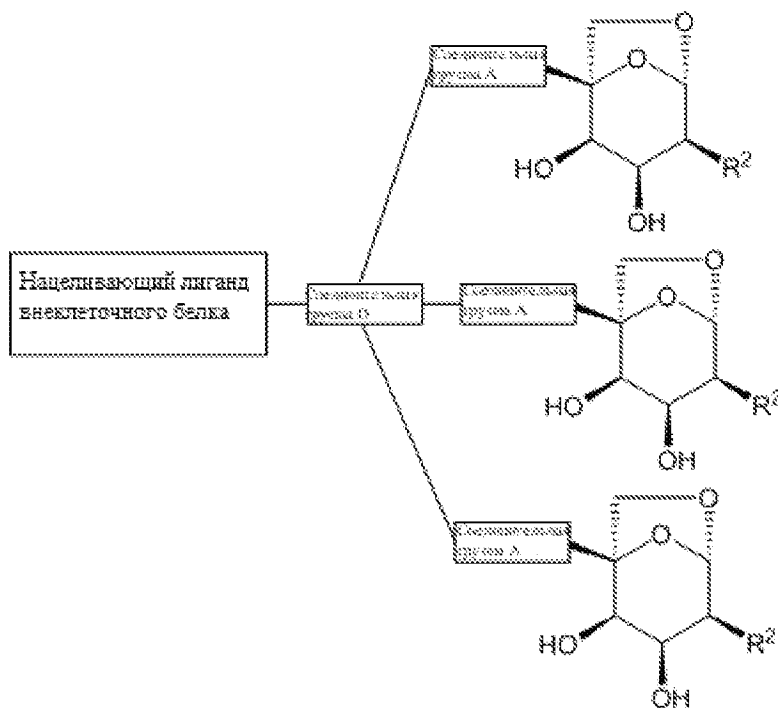
(iv) водород, R^{10} , алкил- $C(O)-R^3$, $-C(O)-R^3$, алкил, галогеналкил, $-OC(O)R^3$ и $-NR^8-C(O)R^{10}$; и

(v) R^{200} ;

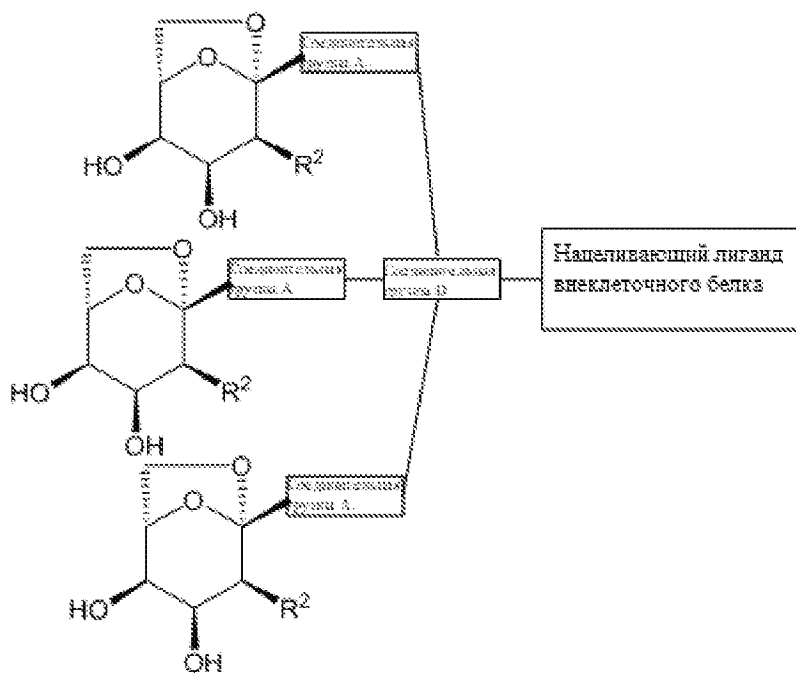
R^{200} представляет собой $-NR^8-C(O)-R^3$; и

все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

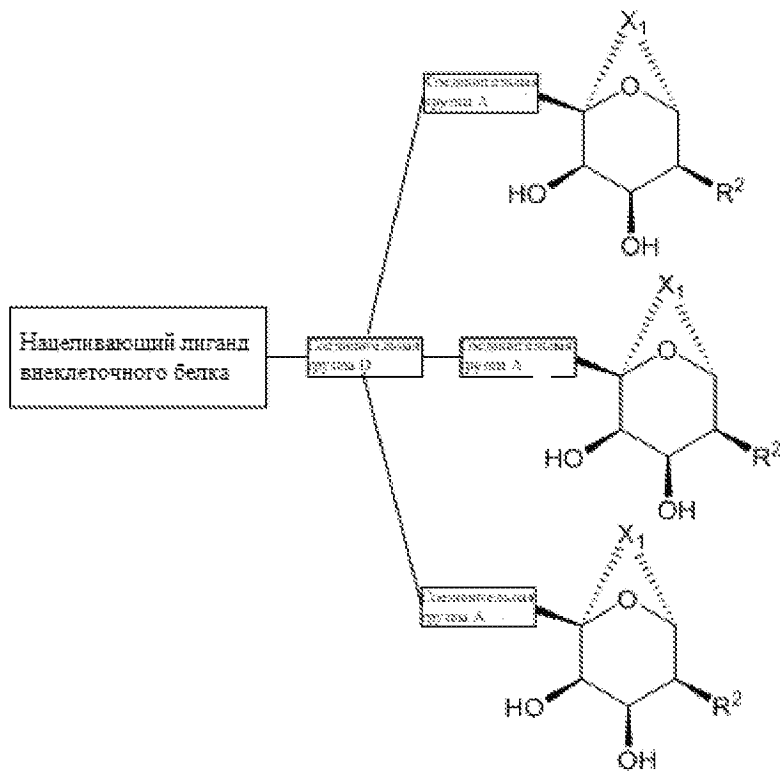
Предложено соединение формулы I-d-Tri, формулы II-d-Tri, формулы III-d-Tri, формулы IV- d-Tri, формулы V-d-Tri или формулы VI-d-Tri:



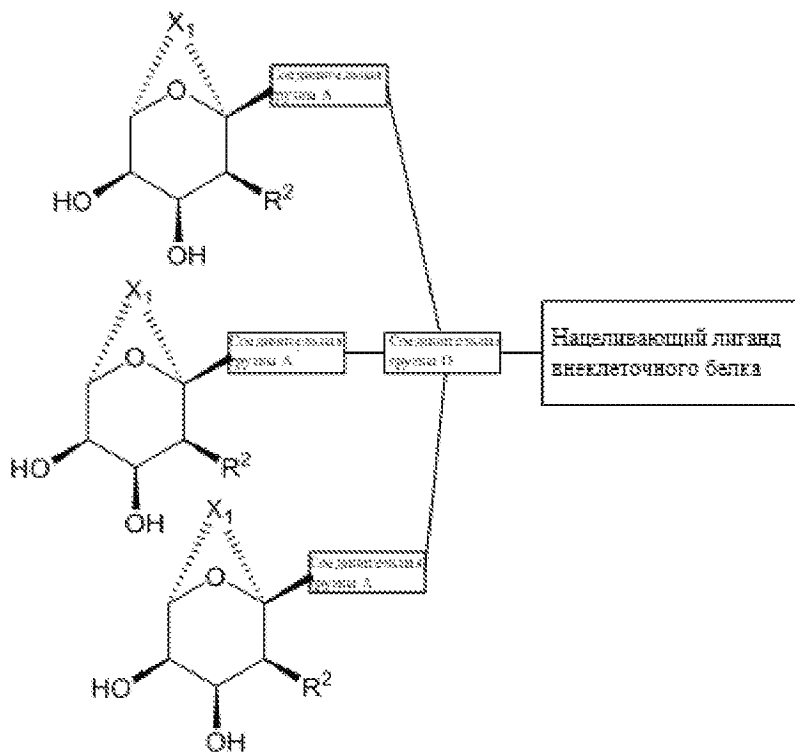
(I-d-Tri),



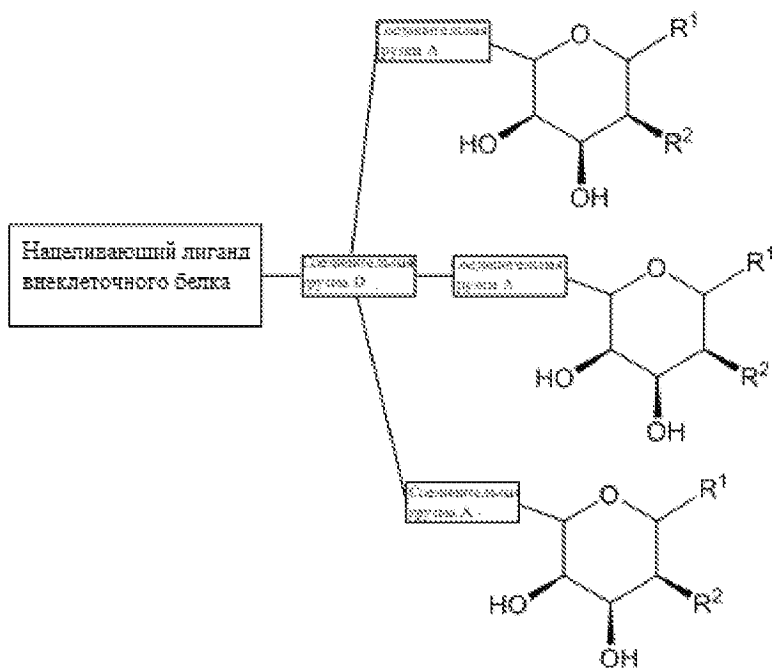
(II-d-Tri),



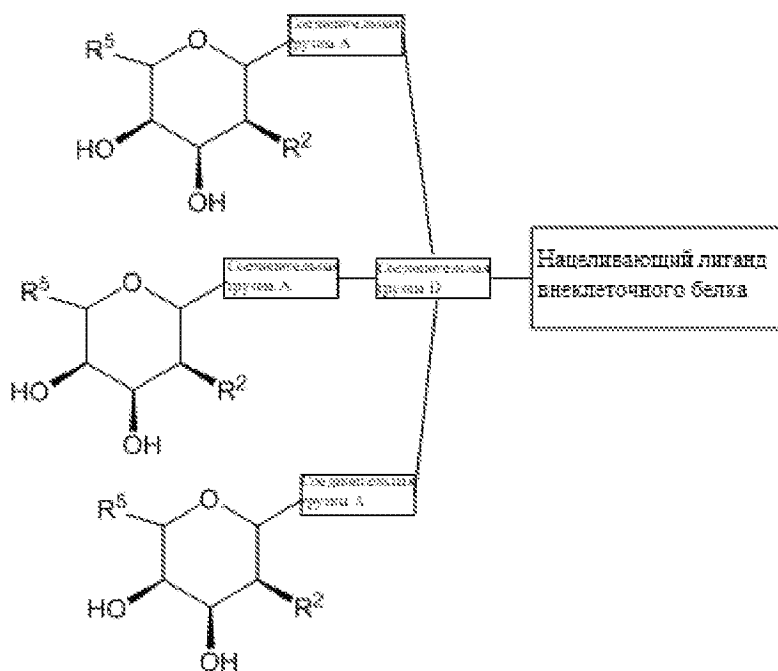
(III-d-Tri),



(IV-d-Tri),



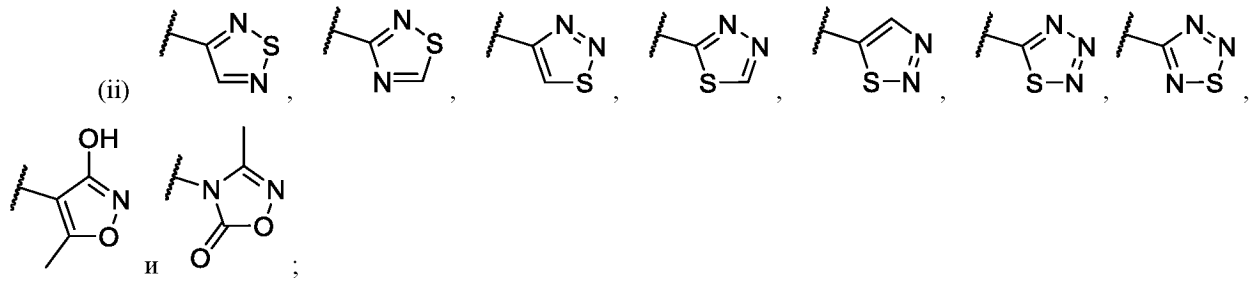
(V-d-Tri).



(VI-d-Tri)

или его фармацевтически приемлемая соль, причем для соединений формулы I-d-Tri, II-d-Tri, III-d-Tri, IV-d-Tri, V-d-Tri и VI-d-Tri R^2 выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{S})-\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-\text{R}^3$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{R}^3)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^8-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ и $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{NR}^6)-\text{R}^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями; и

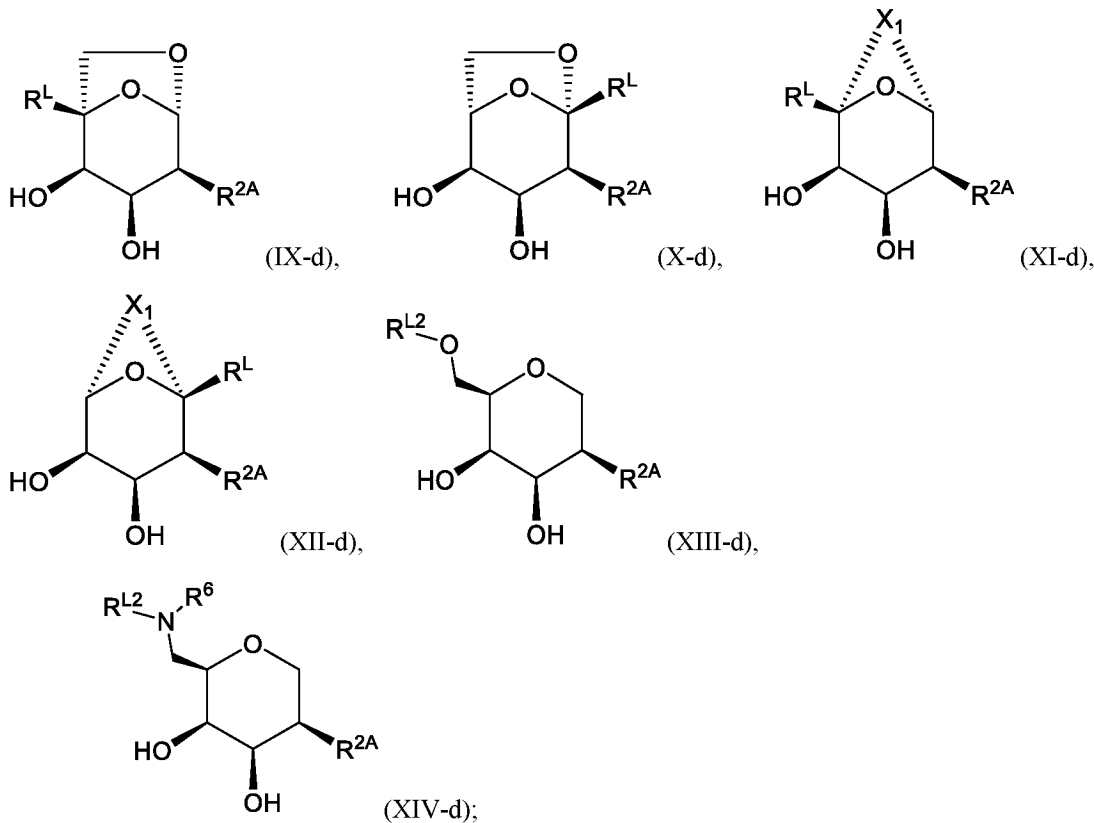
(iv) водород, R^{10} , алкил- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, алкил, галогеналкил, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ и $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$; и

(v) R^{200} ;

R^{200} представляет собой $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$; и

все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

Предложены соединения формулы IX-d, X-d, XI-d, XII-d, XIII-d, XIV-d



или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения, нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой низкомолекулярное органическое (то есть небиологическое) соединение, которая в достаточной степени связывается с белком таким образом, что возникает возможность его транспортировки в печень, остаток фармацевтически активного соединения, которое связывается с внеклеточным белком-мишенью (например, но не ограничиваясь этим, соединение того типа, которое может рассматривать в качестве лекарственного средства Центр по оценке и исследованию лекарственных средств (CDER) Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), или лекарственное средство, одобренное или прошедшее клиническую стадию), или пептид, белок или

биологический препарат, или соответствующий связывающий фрагмент, который в достаточной степени связывается с белком таким образом, что он способен транспортировать его в печень, и в некоторых вариантах осуществления в нем не содержится олигонуклеотид или аптамер. На фиг. 1 представлено множество иллюстративных неограничительных примеров нацеливающих лигандов внеклеточного белка. Настоящее изобретение сосредоточено на деградации циркулирующих внеклеточных белков, которые опосредуют заболевания, например, связанные с иммунитетом, воспалением, нарушениями кроветворения/крови (включая те, которые вызваны или усугубляются образованием кровеносных сосудов) и аномальной клеточной пролиферацией, такой как опухоли и рак. Согласно типичному варианту осуществления изобретения ни внеклеточный белок, ни нацеливающий лиганд внеклеточного белка, прямо не опосредуют внутриклеточное генетическое редактирование генов, например, с помощью системы CRISPR.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет собой NR^6 -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-NR^8-C(O)R^{10}$, $-NR^8-S(O)_2$ -алкенил, $-NR^8-S(O)_2$ -алкинил, $-NR^6$ -гетероарил или $-NR^6$ -арил, то нацеливающий лиганд внеклеточного белка не содержит олигонуклеотид или аптамер.

Согласно настоящему изобретению соединения, связывающиеся с ASGPR и вызывающие деструкцию внеклеточного белка, могут быть введены любым способом, который позволяет соединению, вызывающему деструкцию, связываться с внеклеточным белком, обычно в системе кровообращения, и доставлять его к клеткам-гепатоцитам, содержащим ASGPR, в печени для эндоцитоза и деградация. Таким образом, примерные способы доставки вызывающих деструкцию соединений согласно настоящему изобретению представляют собой, но не ограничиваются ими, пероральный, внутривенный, трансбуккальный, подязычный, подкожный и трансназальный.

Краткое описание фигур

На фиг. 1A представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является иммуноглобулин A (IgA).

На фиг. 1B представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является иммуноглобулин G (IgG).

На фиг. 1C-1G представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является иммуноглобулин E (IgE).

На фиг. 1H-1M представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

На фиг. 1N представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-1 (IL-1).

На фиг. 1O-1S представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-2 (IL-2).

На фиг. 1T-1W представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-6 (IL-6).

На фиг. 1X-1AA представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерферон-гамма (IFN- γ).

На фиг. 1BB-1KK представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

На фиг. 1LL представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF- β 1).

На фиг. 1MM-1PP представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9).

На фиг. 1QQ-1SS представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является карбоксипептидаза B2 (CPB2).

На фиг. 1TT-1UU представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является холинэстераза (ChE).

На фиг. 1VV-1WW представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является лиганд хемокина мотива C-C 2 (CCL2).

На фиг. 1XX-1BBB представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор VII (фактор VII).

На фиг. 1CCC-1FFF представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор IX (фактор IX).

На фиг. 1GGG представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является лиганд CD40 (CD40L).

На фиг. 1HHH-1JJJ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор Ха (фактор Ха).

На фиг. 1KKK-1MMM представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор XI (фактор XI).

На фиг. 1NNN и 1OOO представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор XII (фактор XII).

На фиг. 1PPP и 1QQQ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является коагуляционный фактор XIII (фактор XIII).

На фиг. 1RRR-1UUU представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор роста фибробластов 1 (FGF1).

На фиг. 1VVV-1XXX представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор роста фибробластов 2 (FGF2).

На фиг. 1YYY и 1ZZZ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фибронектин (FN1).

На фиг. 1AAAA и 1BBBB представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-5 (IL-5).

На фиг. 1CCCC представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-8 (IL-8).

На фиг. 1DDDD и 1EEEE представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-10 (IL-10).

На фиг. 1FFFF и 1GGGG представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-21 (IL-21).

На фиг. 1HHHH и 1IIII представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является интерлейкин-22 (IL-22).

На фиг. 1JJJJ- 1NNNN представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является калликреин I.

На фиг. 10000 представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является липопротеинлипаза (LPL).

На фиг. 1PPPP и 1QQQQ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является матричная металлопротеиназа-1 (MMP1).

На фиг. 1RRRR-1DDDD представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), также известный как фактор ингибирования гликозилирования (GIF), L-допахромизомераза или фенилпируват-таутомераза.

На фиг. 1EEEE-1GGGG представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является нейтрофильная эластаза (NE).

На фиг. 1NNNN и 1IIIИ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является протромбин.

На фиг. 1JJJJ-1NNNN представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является плазменный калликреин (KLKB1).

На фиг. 10000-1SSSS представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является плазминоген (PLG).

На фиг. 1TTTT-1XXXX представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена или серпин E1.

На фиг. 1YYYY-1AAAAA представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фосфолипаза A2, например, типа 1B или группы 1B (PLA2, PA21B, PLA2G1B, PLA2-1B).

На фиг. 1BBBBB-1DDDDDD представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фосфолипаза A2, например, типа 2A или группы 2A (PLA2, PLA2A, PA22A, PLA2G2A, PLA2-2A).

На фиг. 1EEEE-1NNNNN представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является плацентарный фактор роста (PLGF).

На фиг. 100000-1QQQQQ представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является активатор плазминогена тканевого типа (tPA, PLAT).

На фиг. 1RRRRR представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF- β 2, TGFB2).

На фиг. 1SSSSS представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является тромбоспондин 1 (TSP1, TSP-1, THBS1).

На фиг. 1TTTTT-1XXXXX представлен неограничительный список нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является активатор плазминогена урокиназы или урокиназного типа (UPA, uPA).

На фиг. 2 представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор комплемента B.

На фиг. 3A и 3B представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор комплемента D.

На фиг. 4 представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор комплемента H.

На фиг. 5 представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является компонент комплемента 5.

На фиг. 6 представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является TNF-альфа.

На фиг. 7 представлен неограничительный список примерных нацеливающих лигандов внеклеточного белка, мишенью которых является фактор XI.

На фиг. 8 представлен неограничительный список примерных соединений формул согласно настоящему изобретению.

Подробное описание настоящего изобретения

Предложены новые соединения и их фармацевтически приемлемые соли и их композиции, которые расщепляют внеклеточные белки, опосредующие заболевание, а также исходные материалы и промежуточные продукты для таких соединений и способы их применения и способы производства. Настоящее изобретение фокусируется на новых модификациях положения C² лиганда ASGPR, обозначаемого настоящим документе как R². Эти модификации включают молекулы с заместителем C² в «нижней» конфигурации, что соответствует стереохимии галактозы, а также молекулы с заместителем C² в «верхней» конфигурации, что соответствует стереохимии талозы. Было обнаружено, что соединения, которые вызывают деградацию внеклеточного белка, преимущественно получают, когда в структуре присутствуют лиганды ASGPR с группами R², как указано в настоящем документе, которые имеют стереохимию либо галактозы, либо талозы.

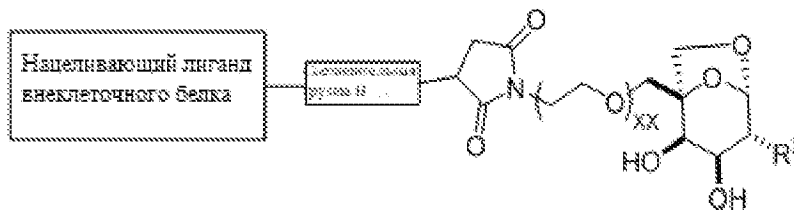
I. Соединения на основе галактозы, связывающие ASGPR и вызывающие деградацию внеклеточного белка, согласно настоящему изобретению

При использовании согласно вариантам осуществления настоящего изобретения xx независимо выбрано из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

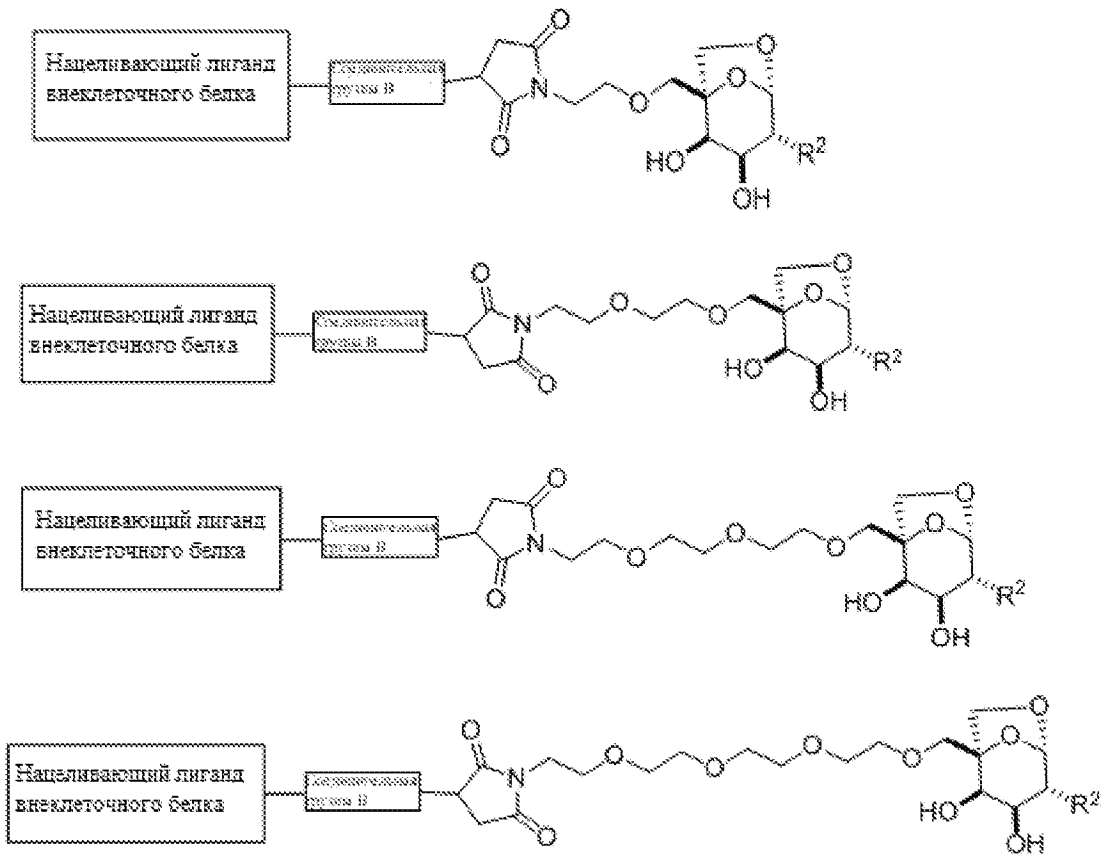
При использовании согласно вариантам осуществления настоящего изобретения yy независимо выбрано из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

При использовании согласно вариантам осуществления настоящего изобретения zz независимо выбрано из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

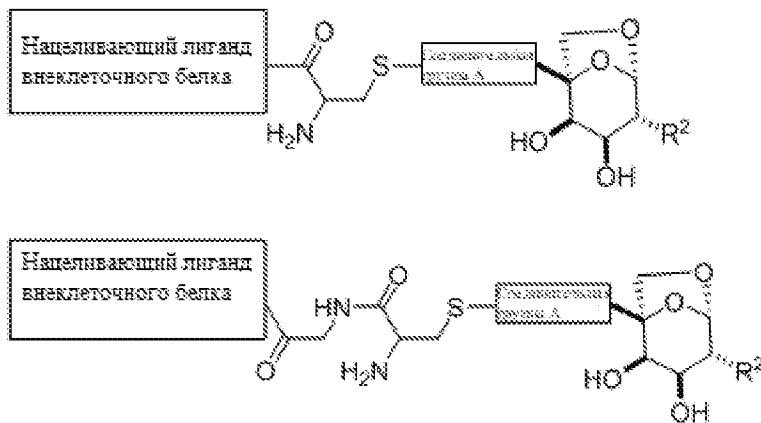
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



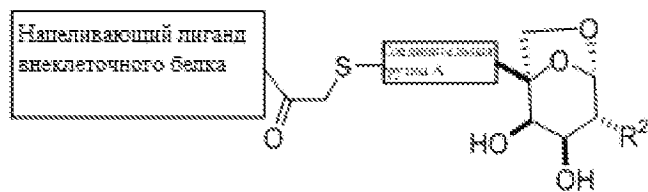
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

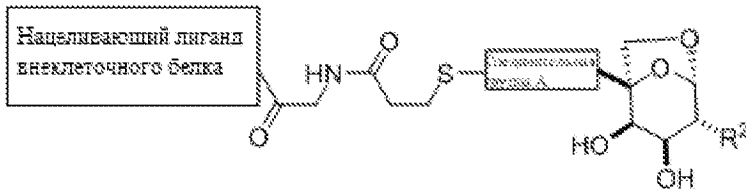
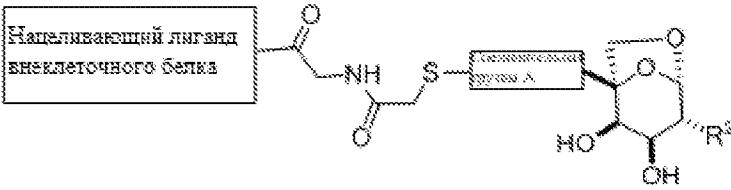
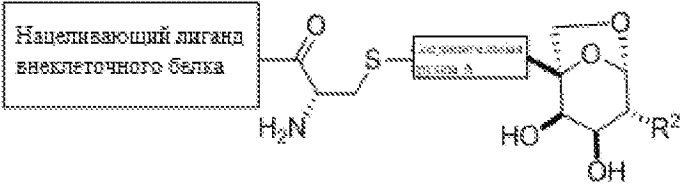
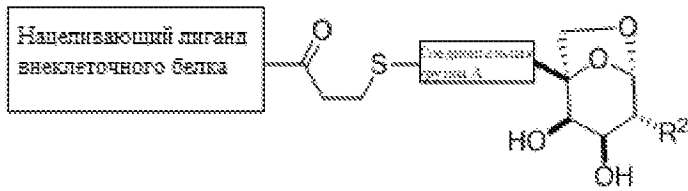


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

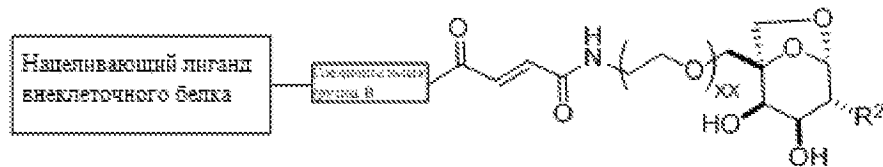


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

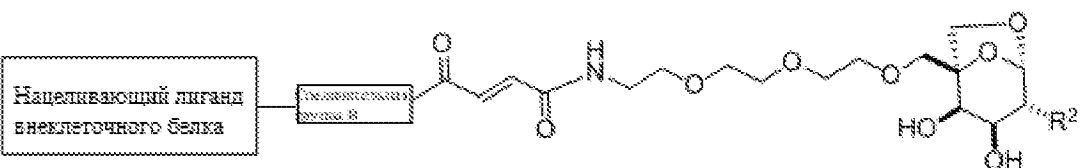
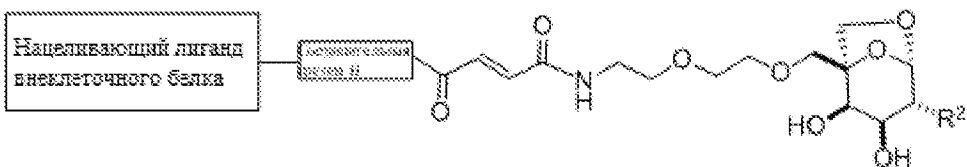
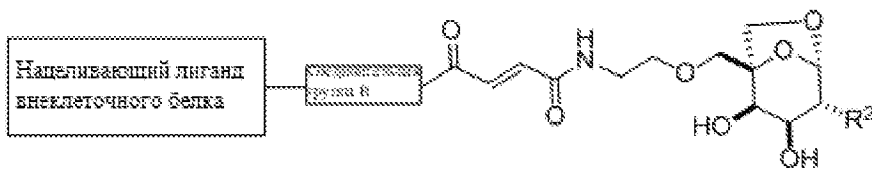




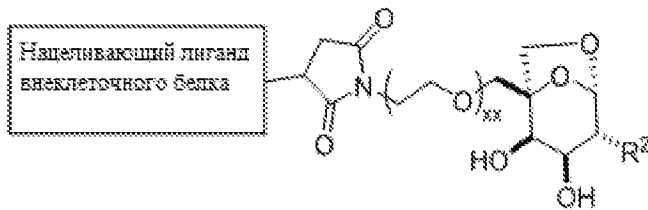
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



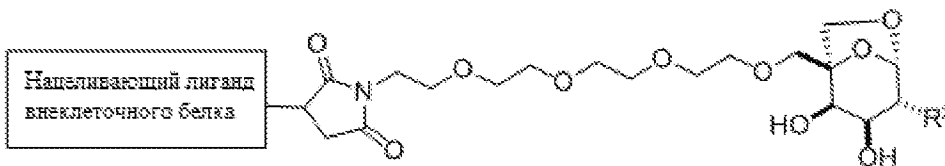
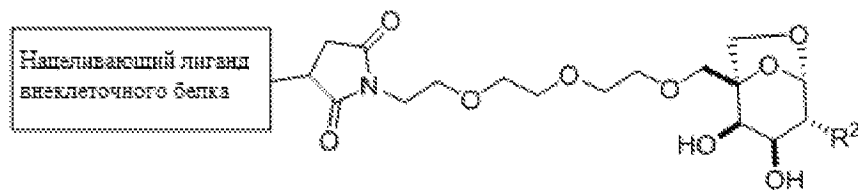
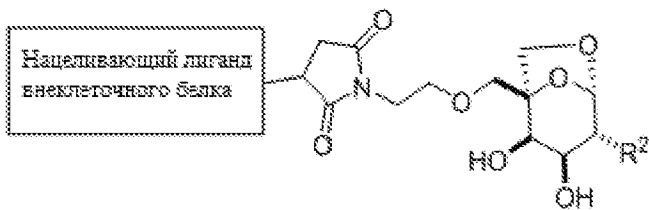
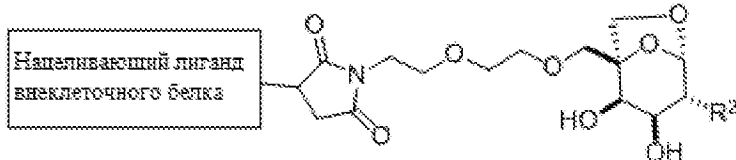
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



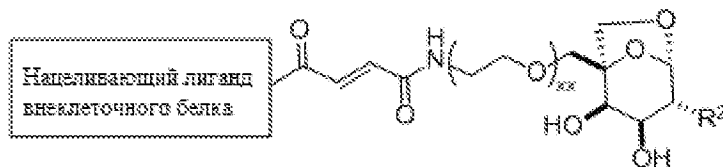
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



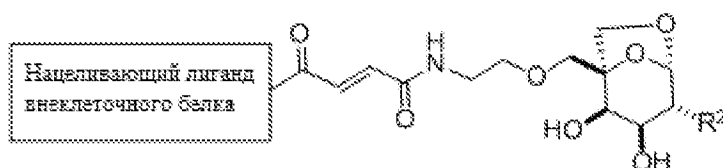
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

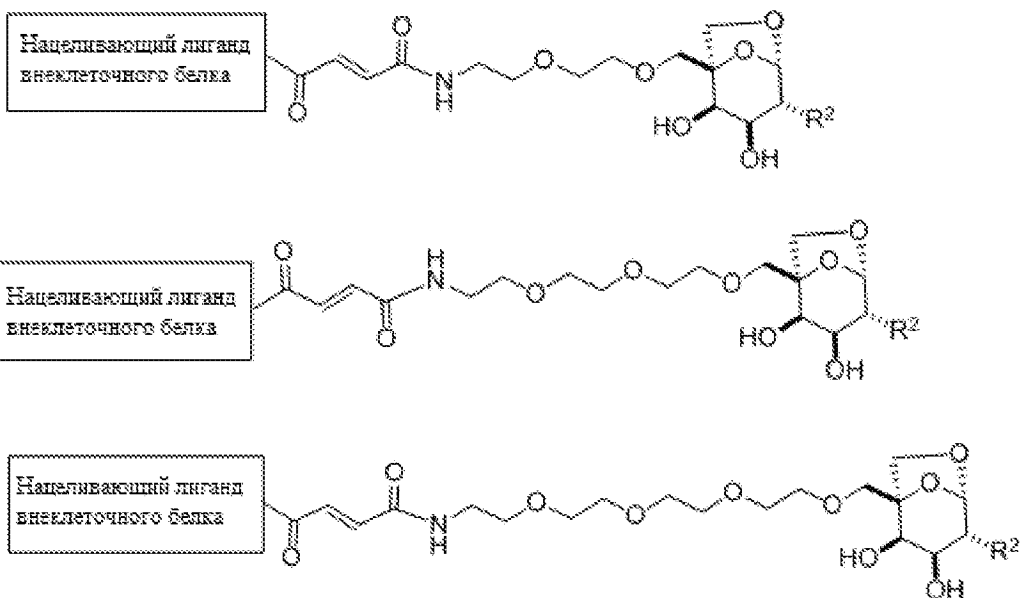


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

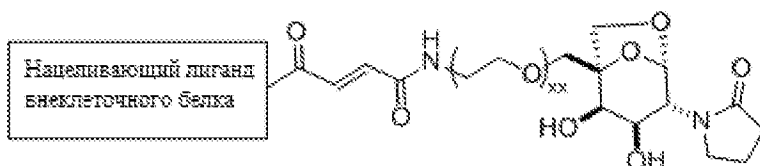


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

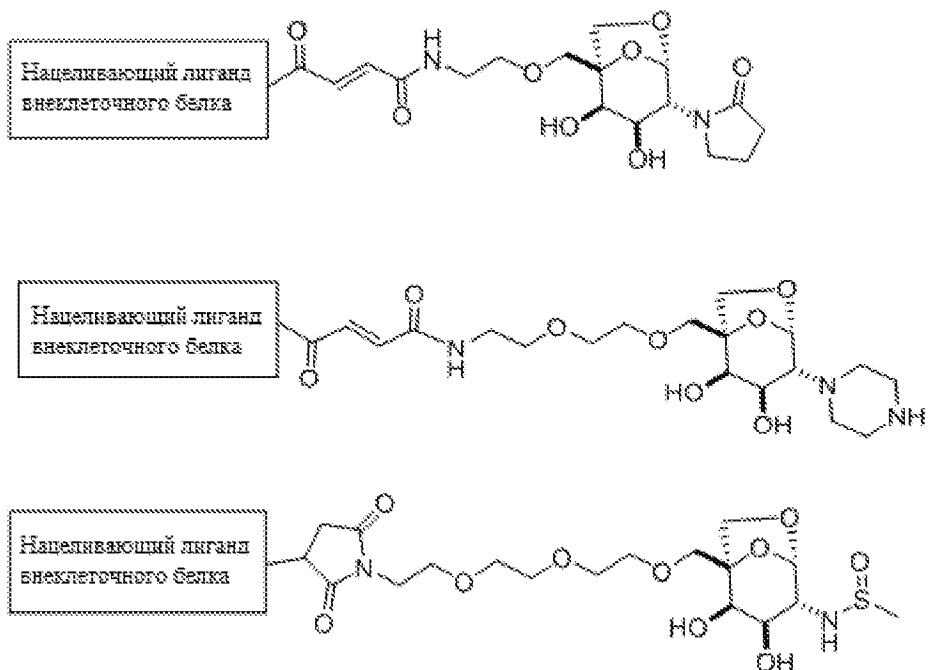


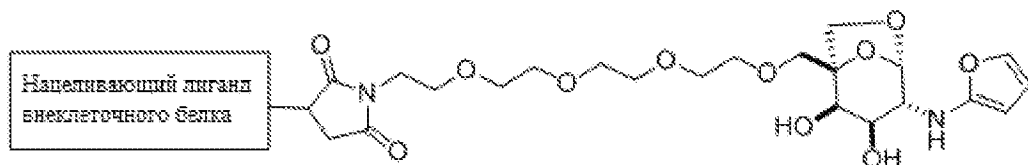


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

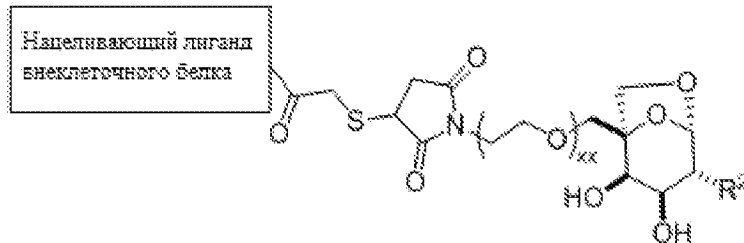


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

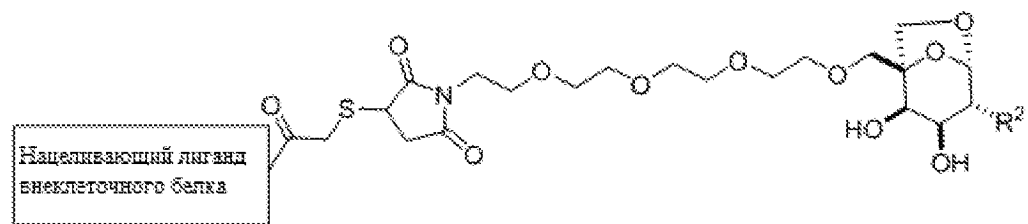
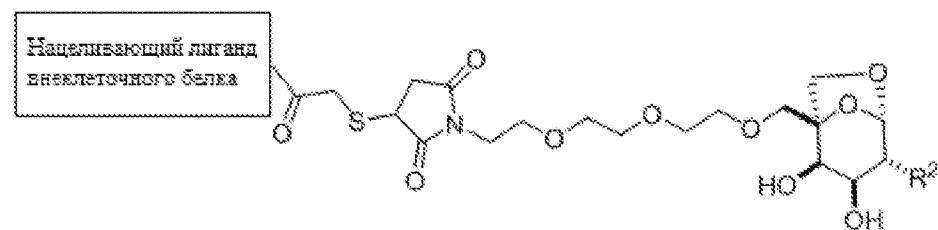
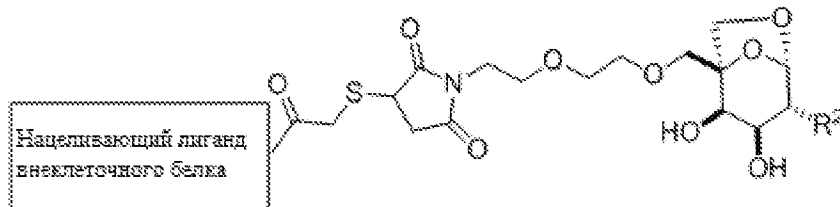
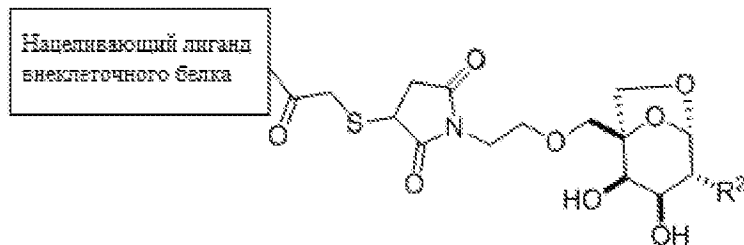




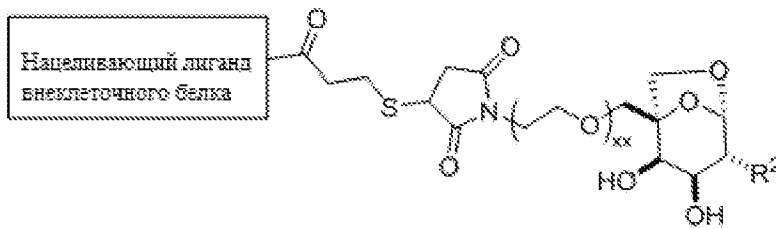
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



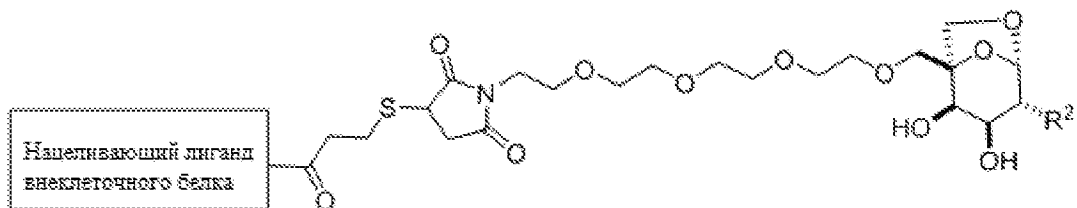
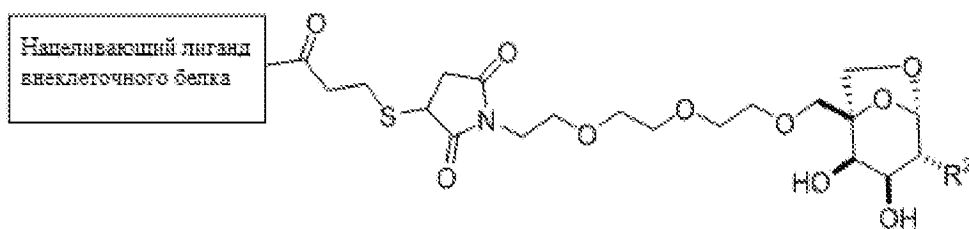
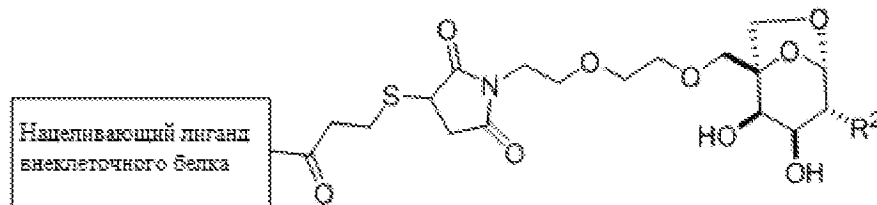
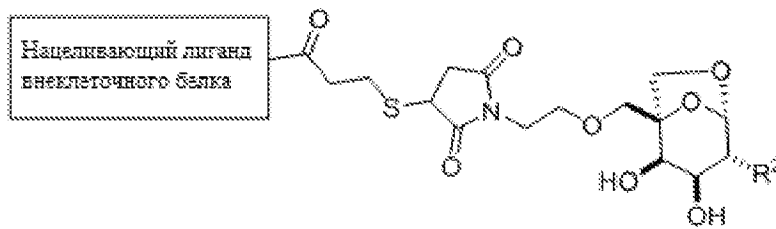
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



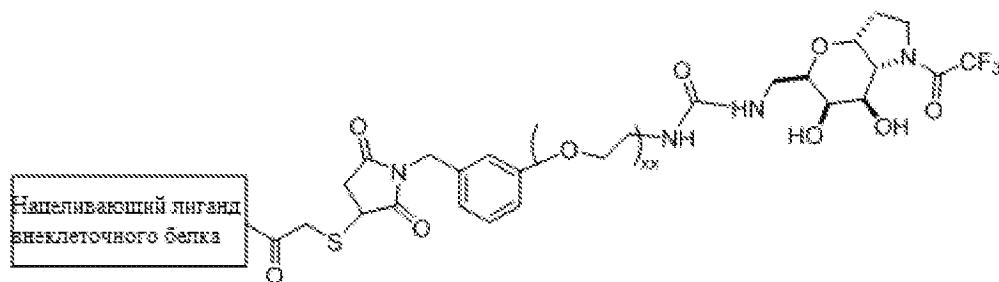
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

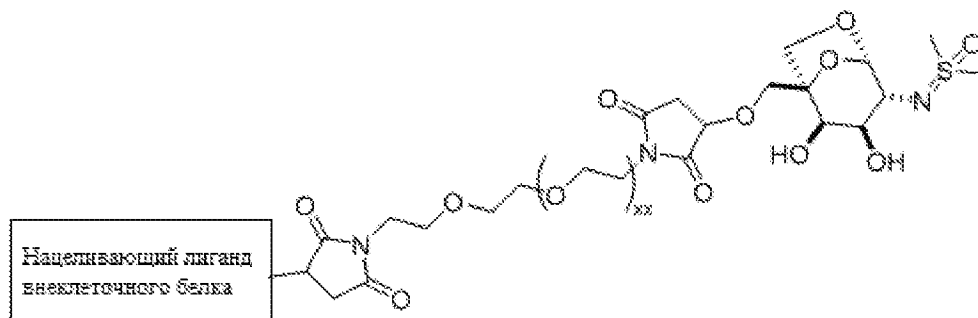
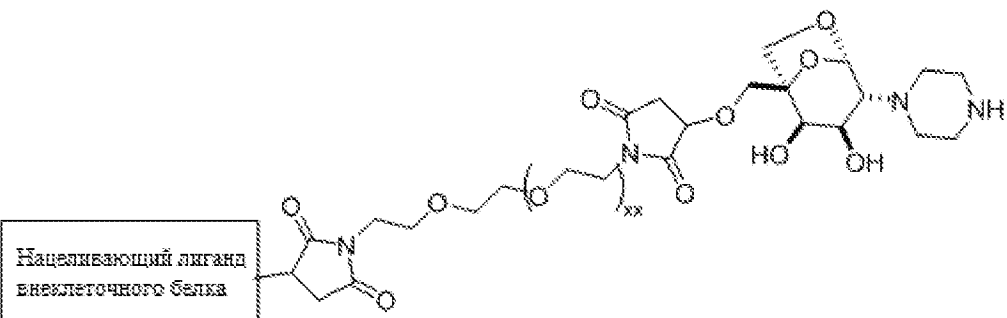
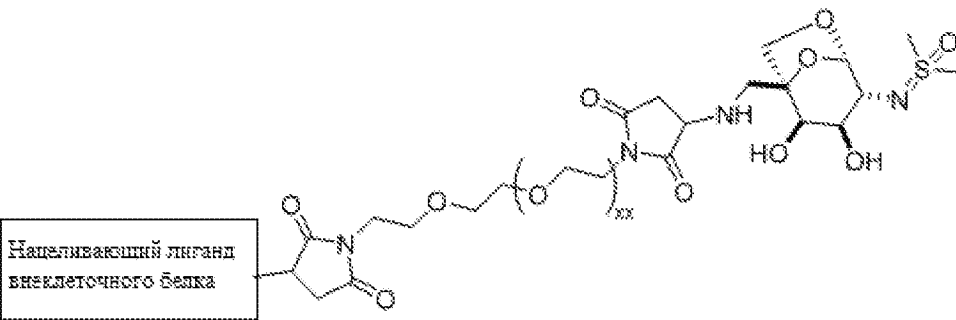
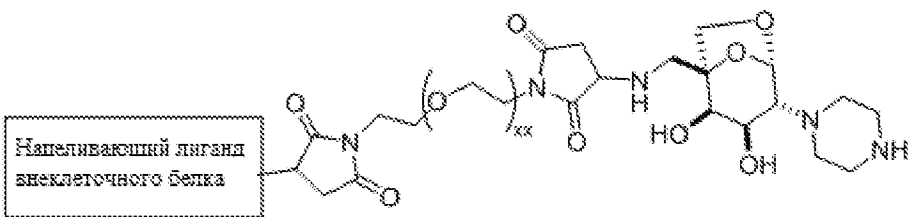
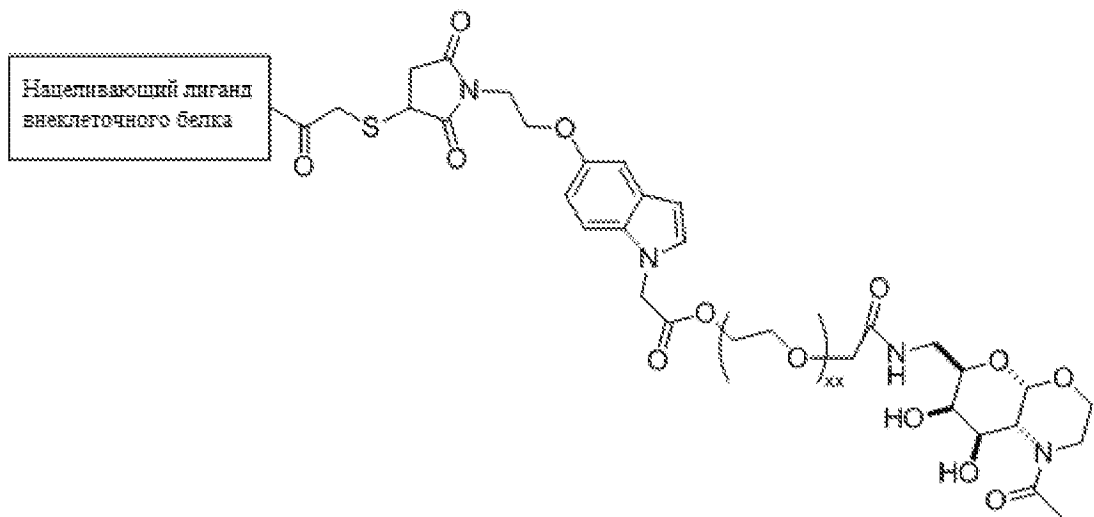


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

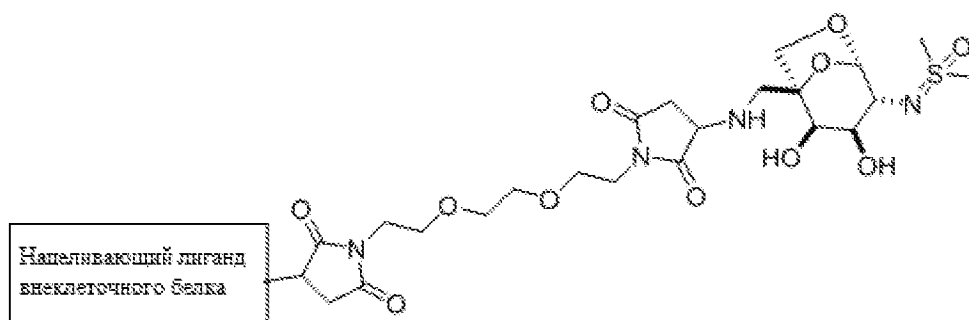
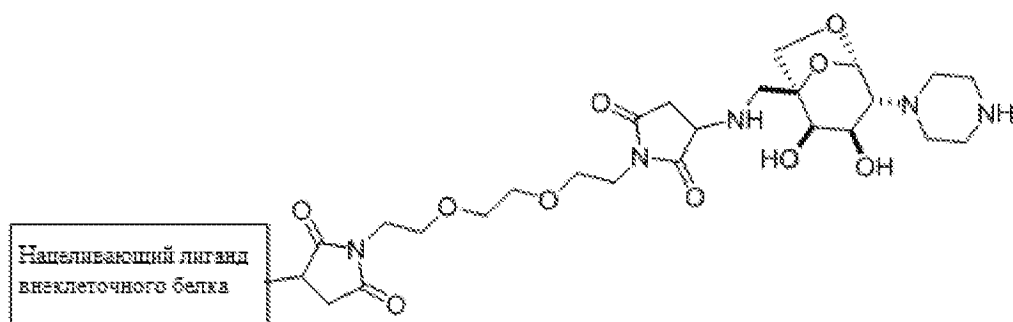
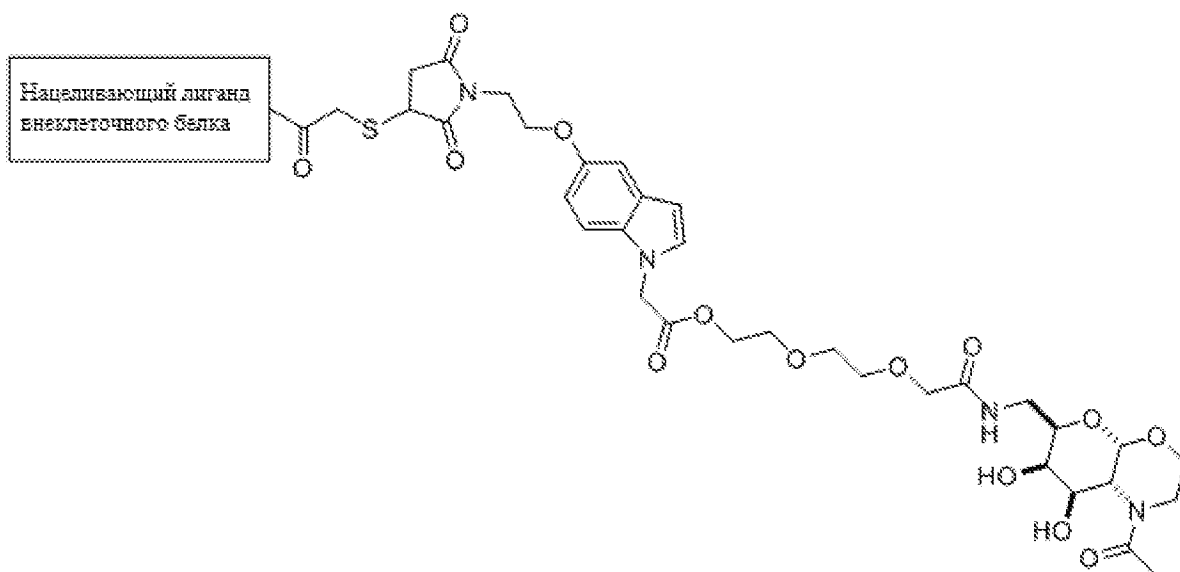
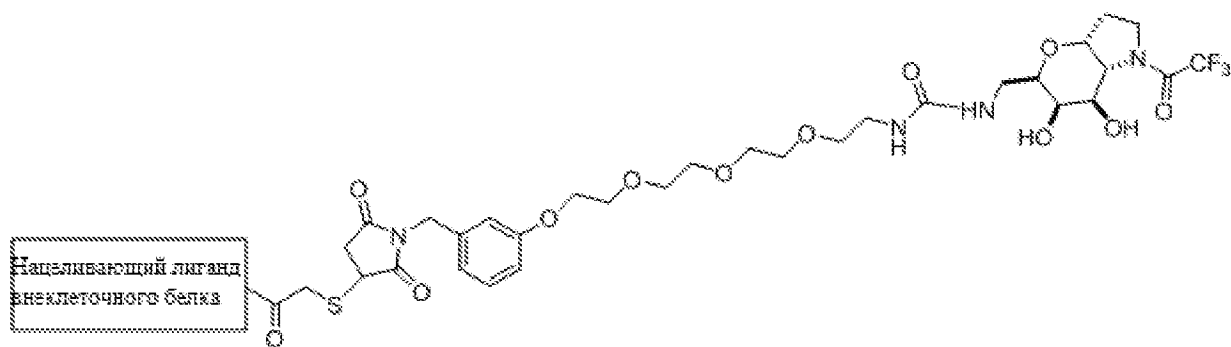


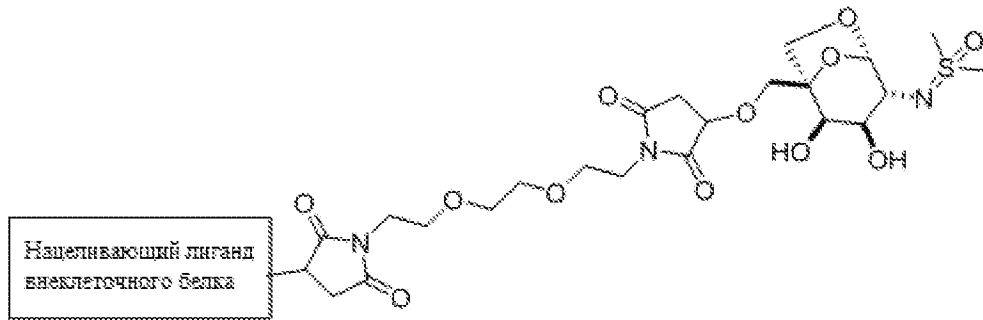
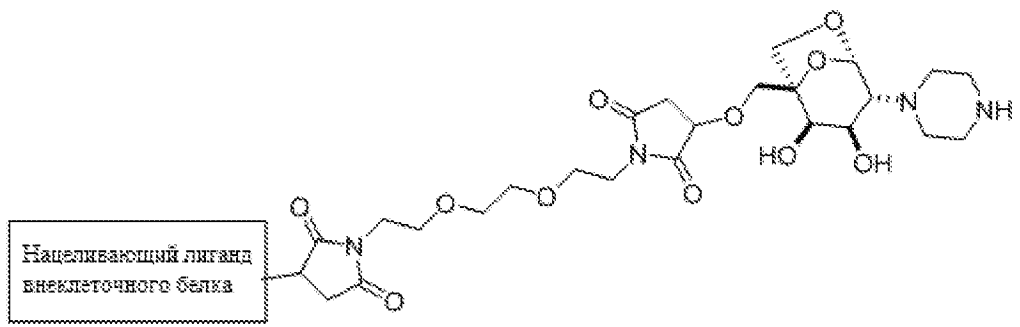
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



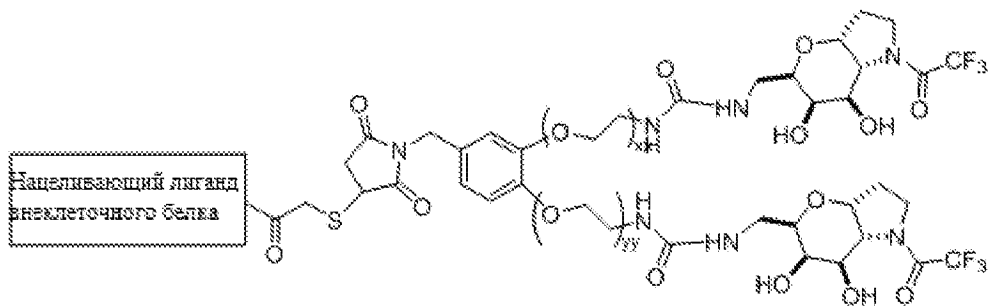
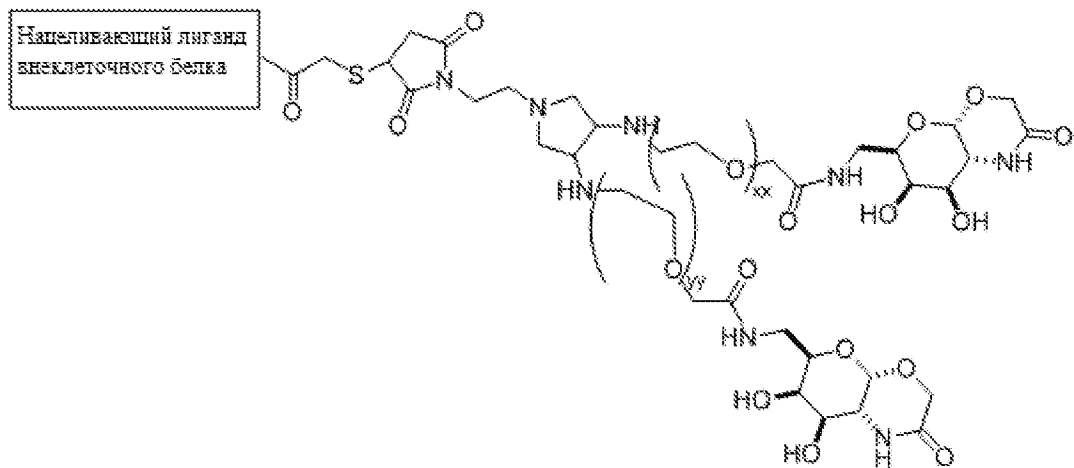


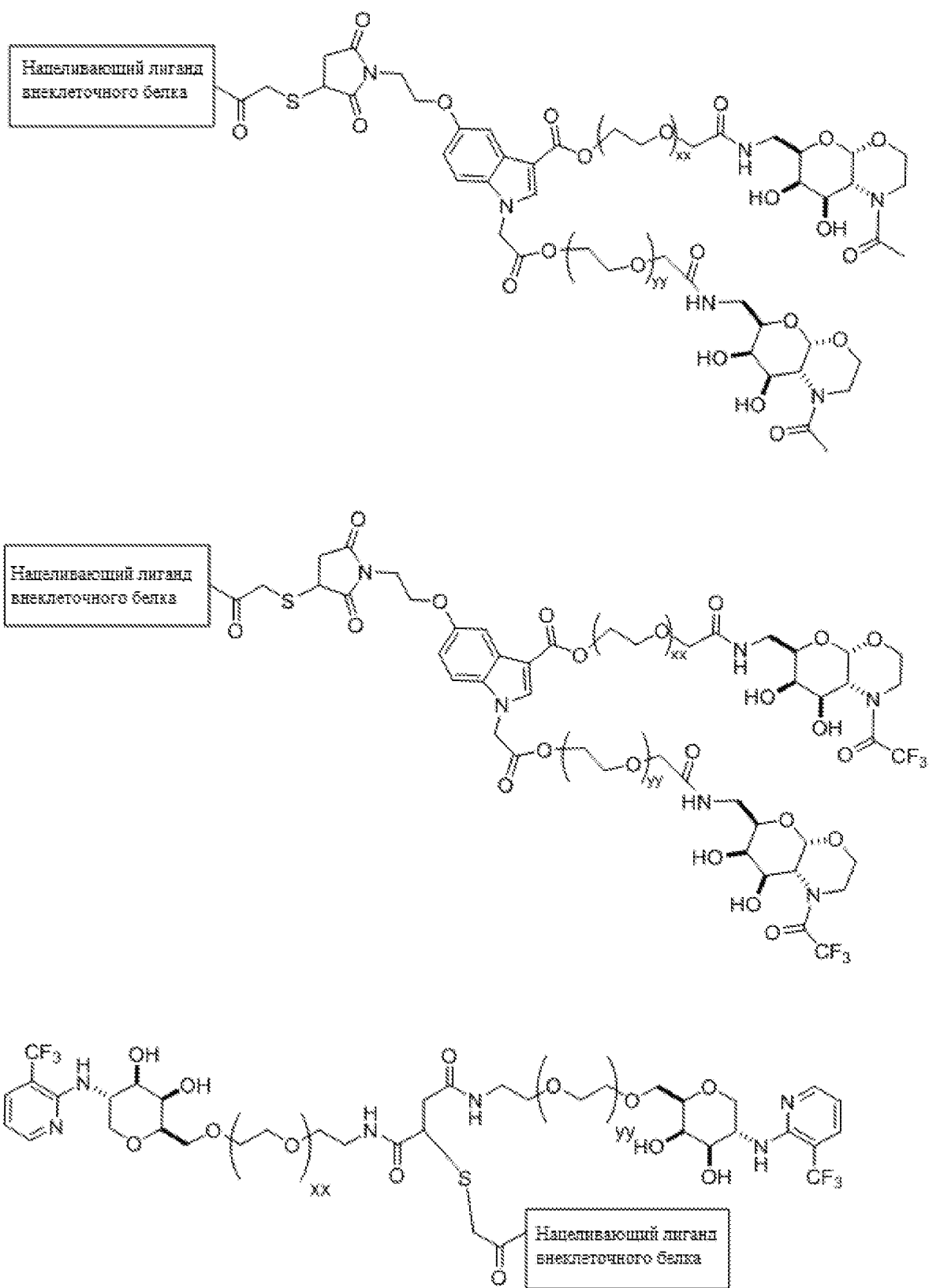
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



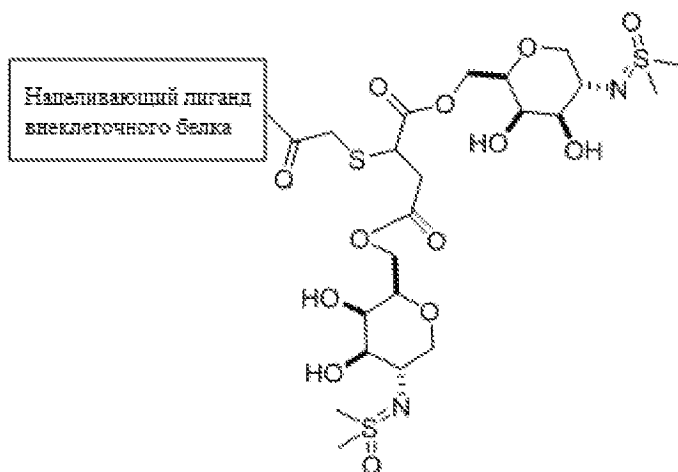
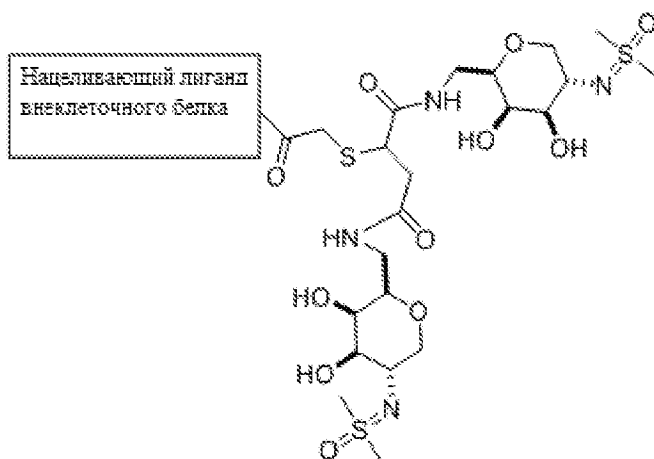
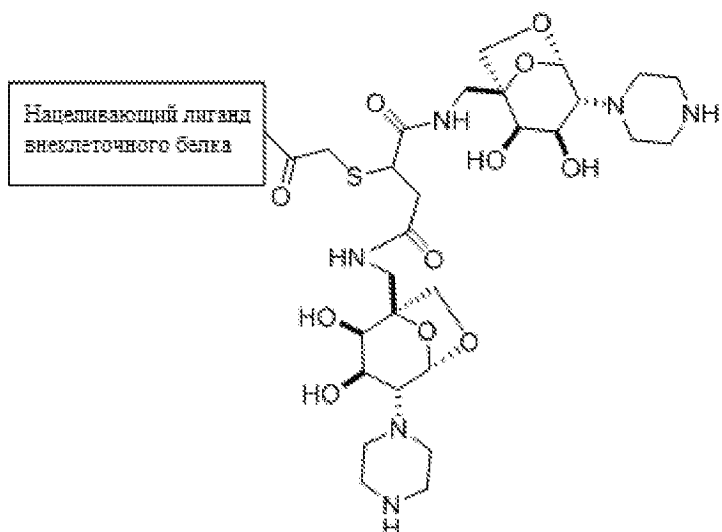


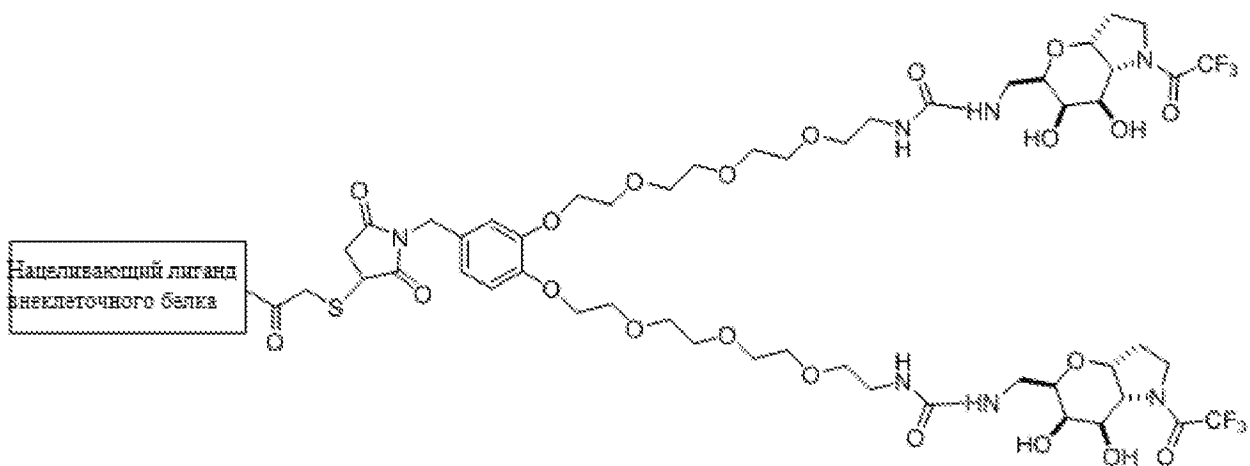
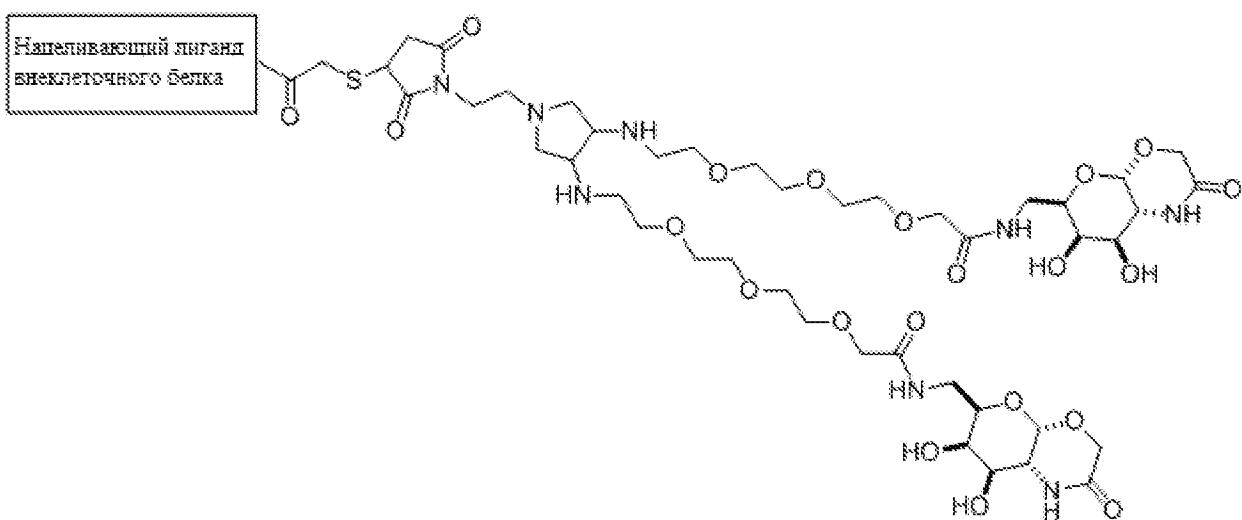
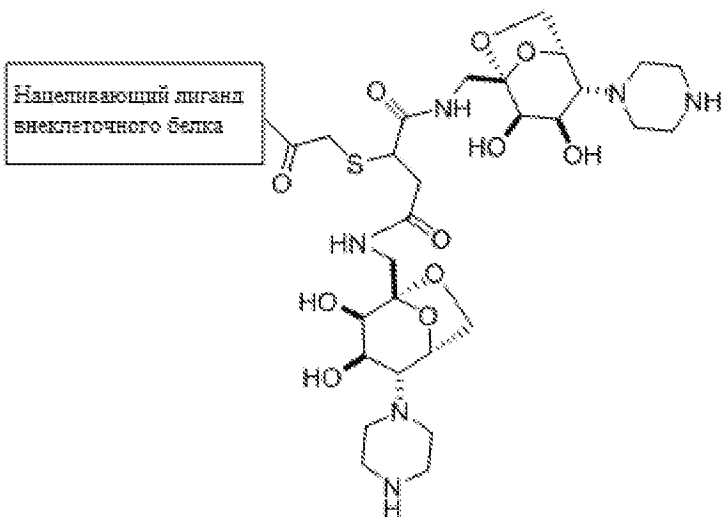
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

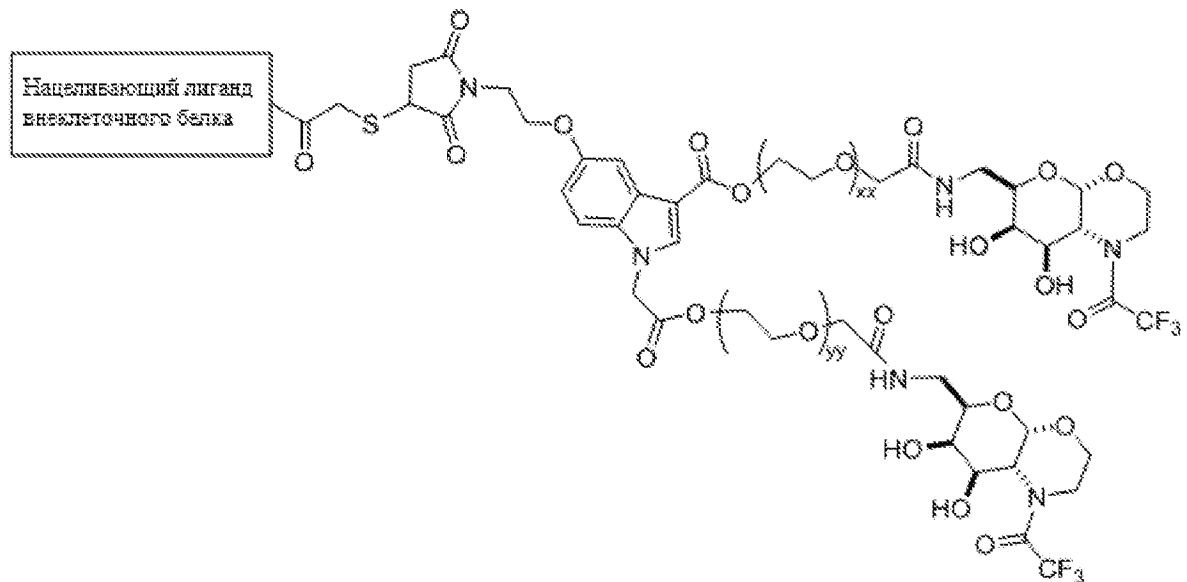
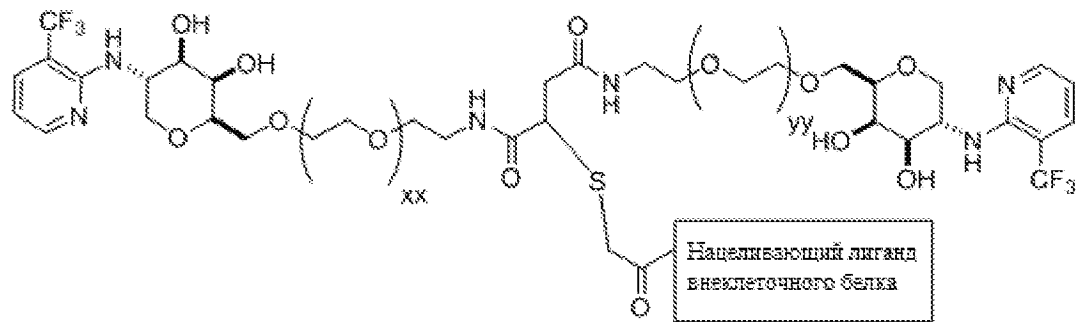
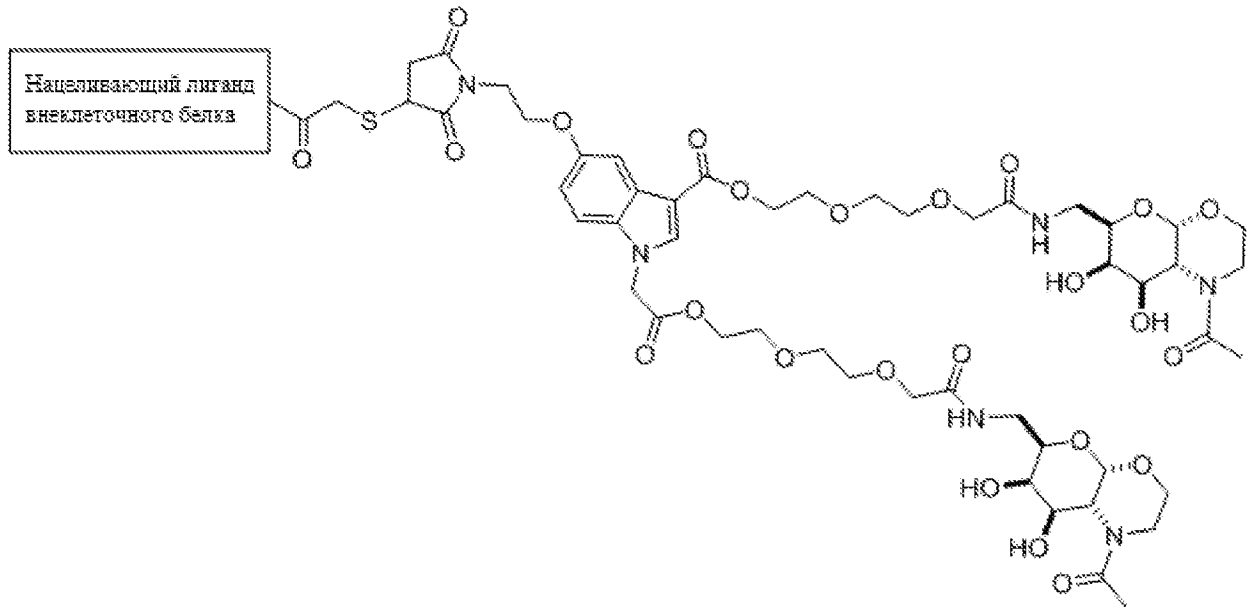




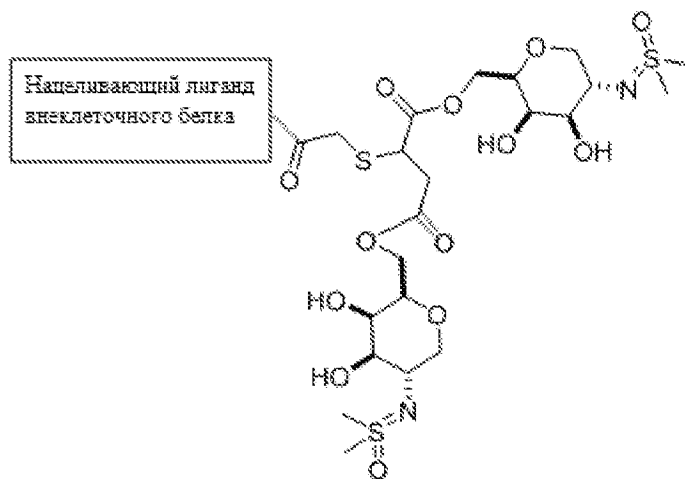
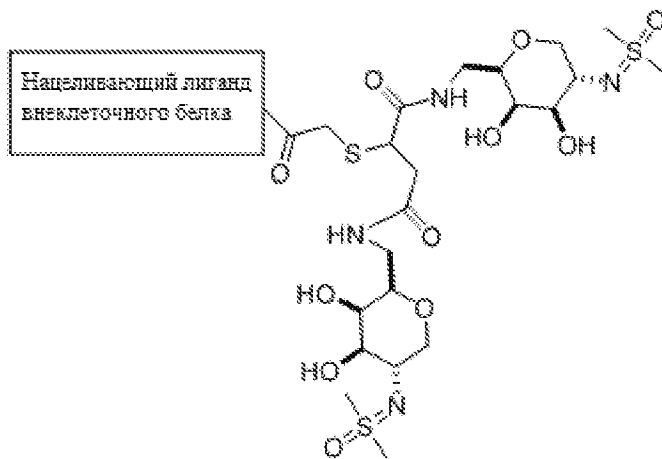
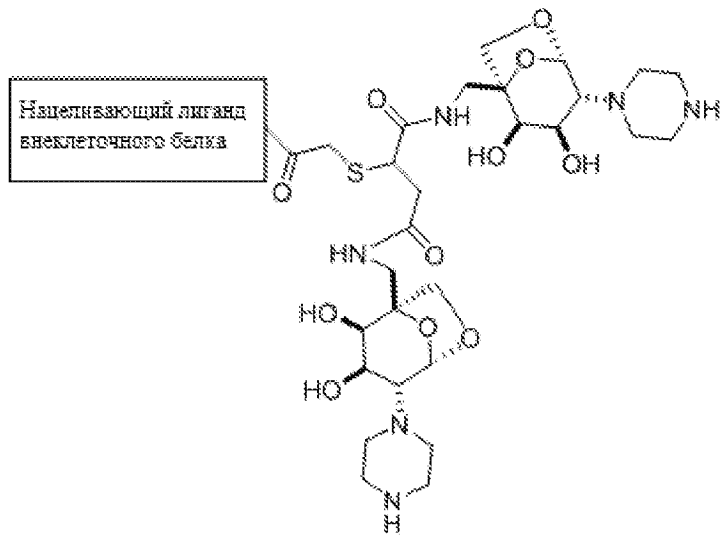
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

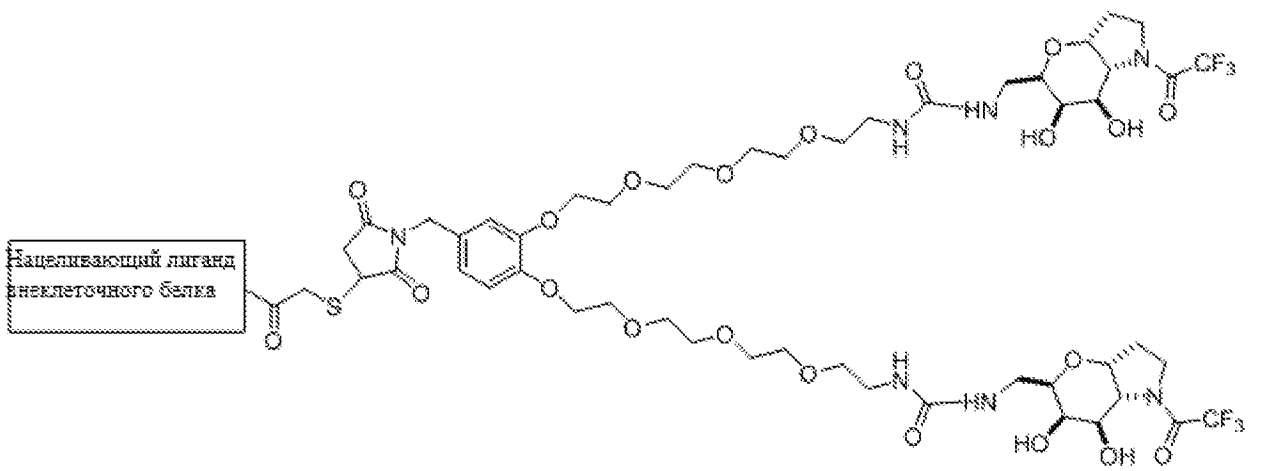
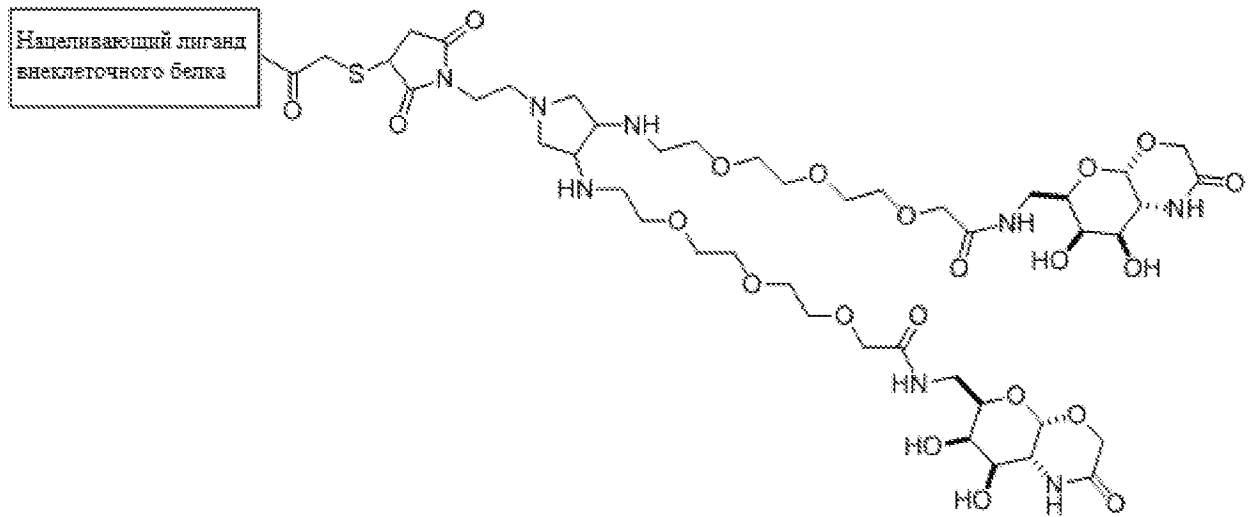
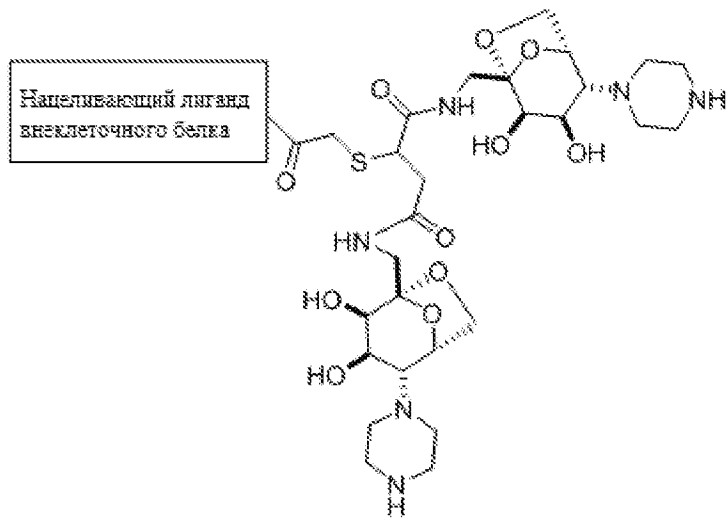


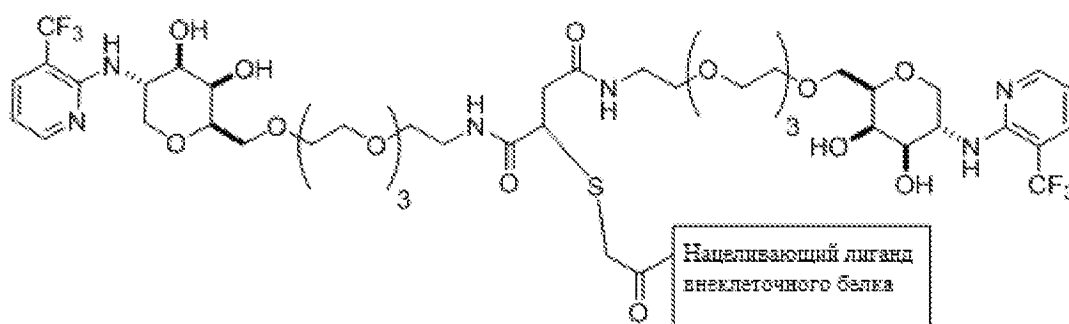
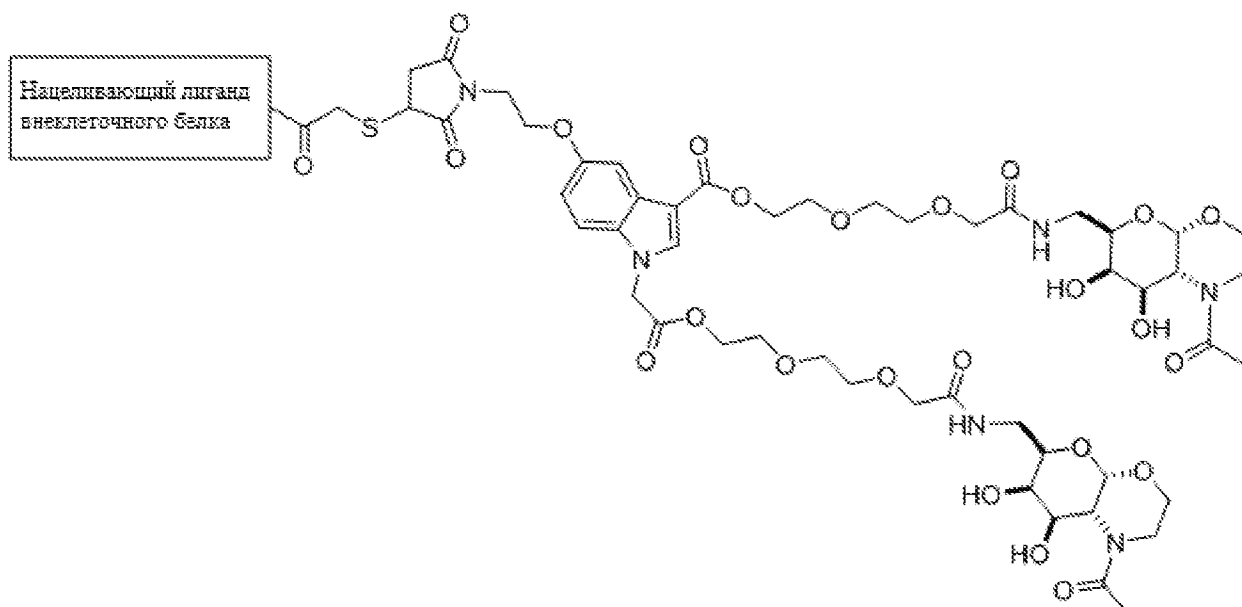
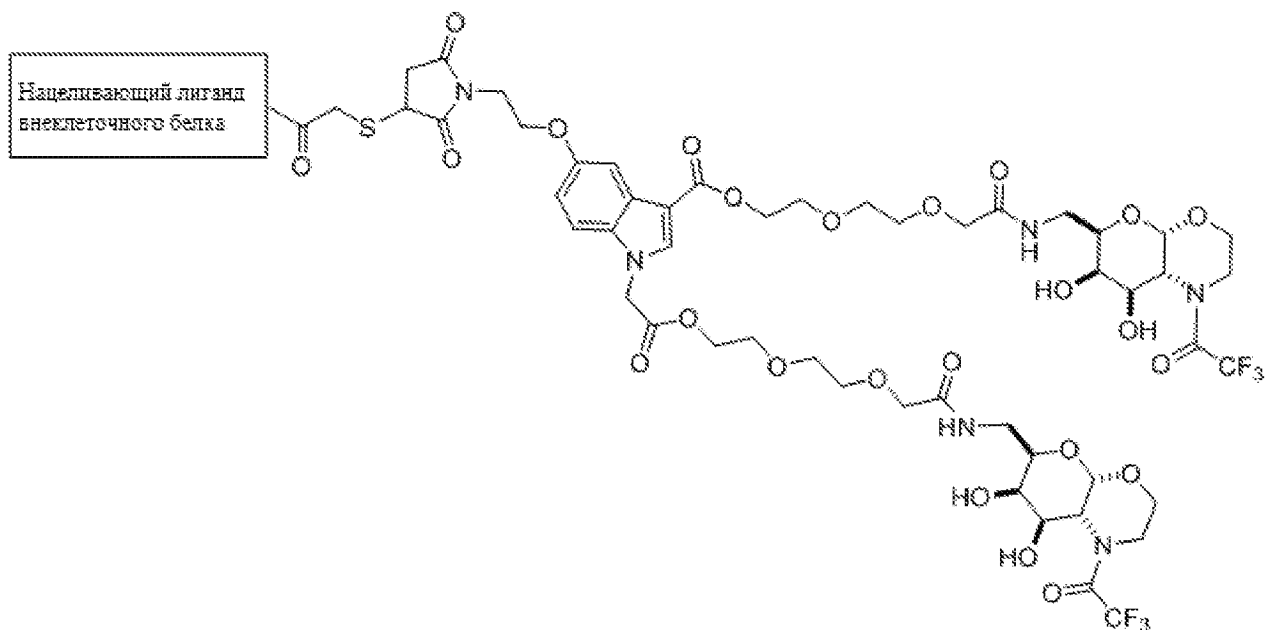




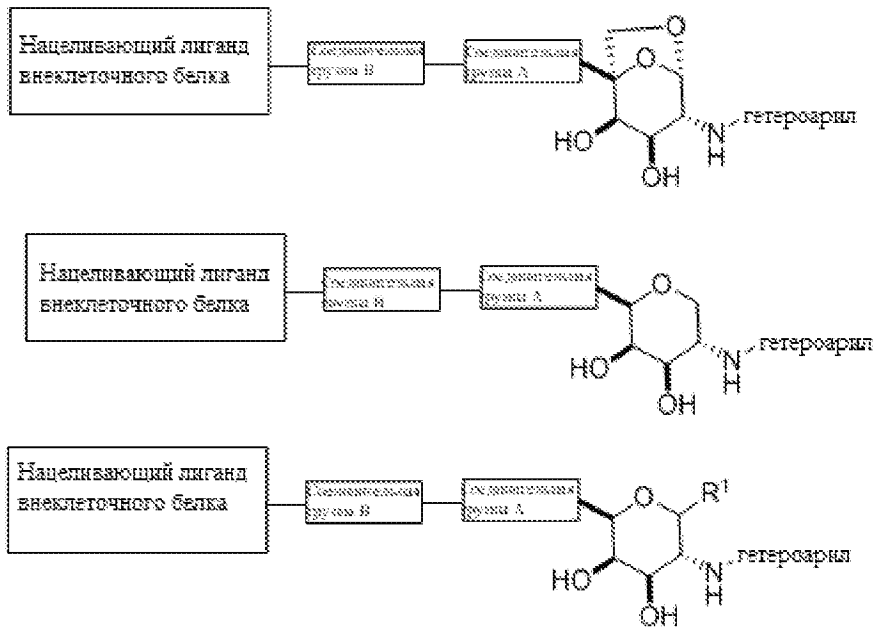
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



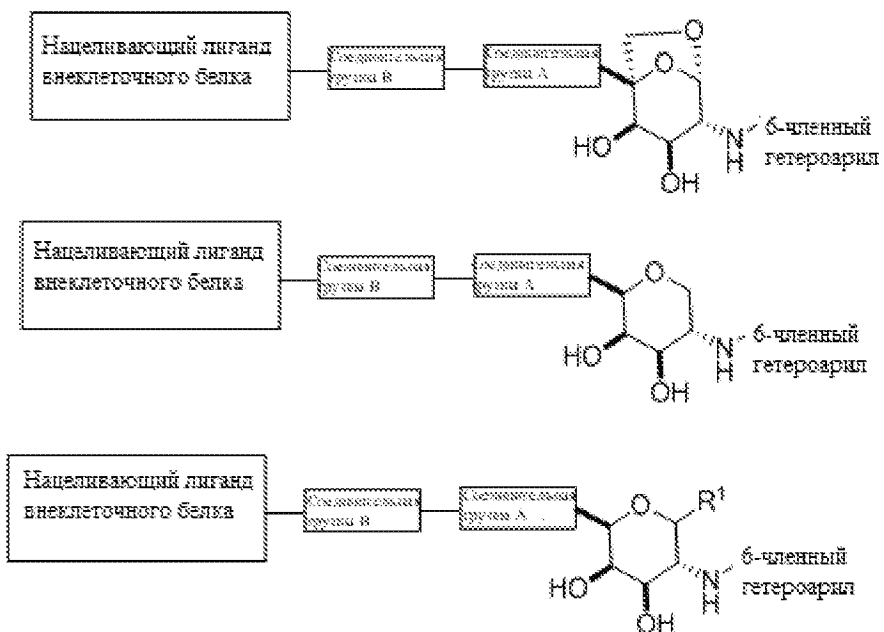




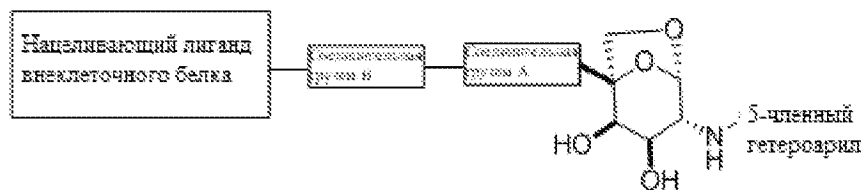
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

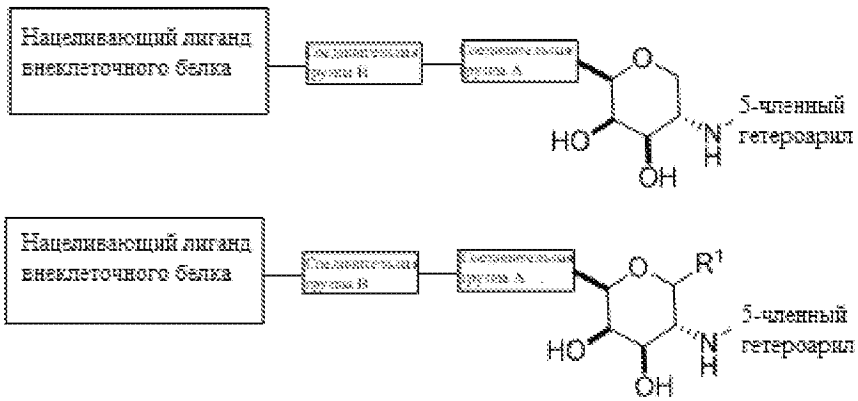


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

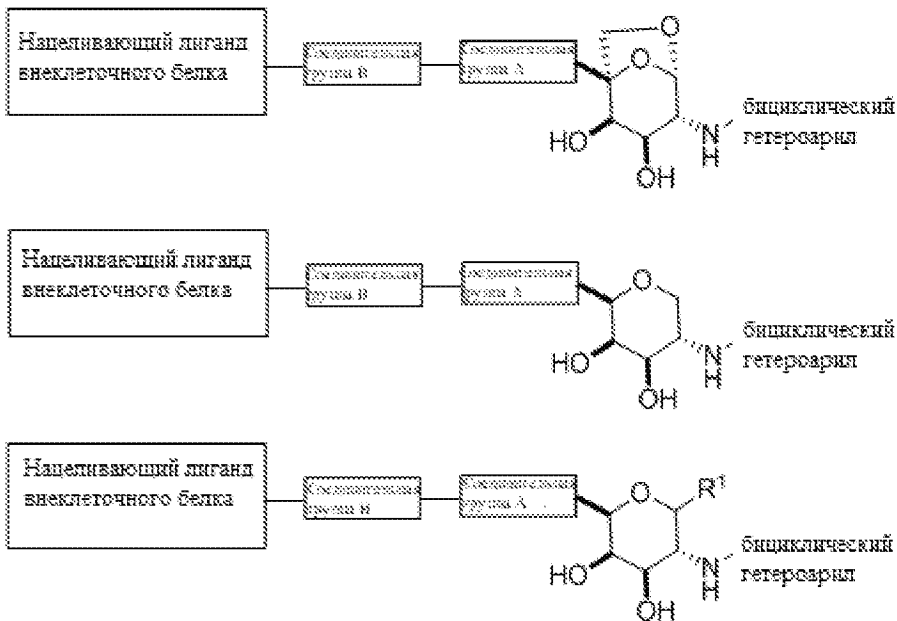


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

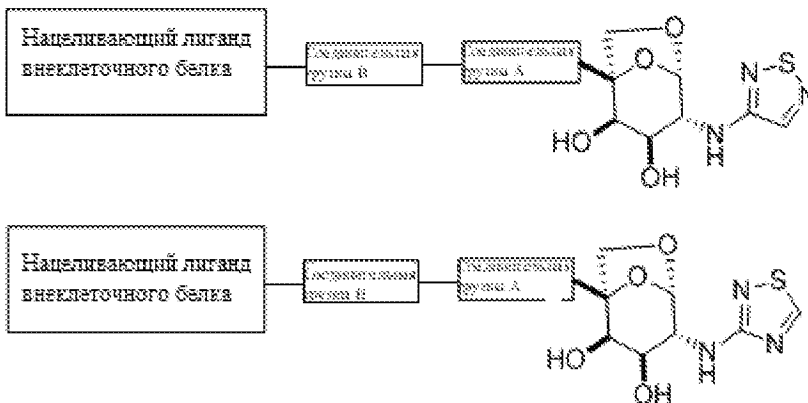


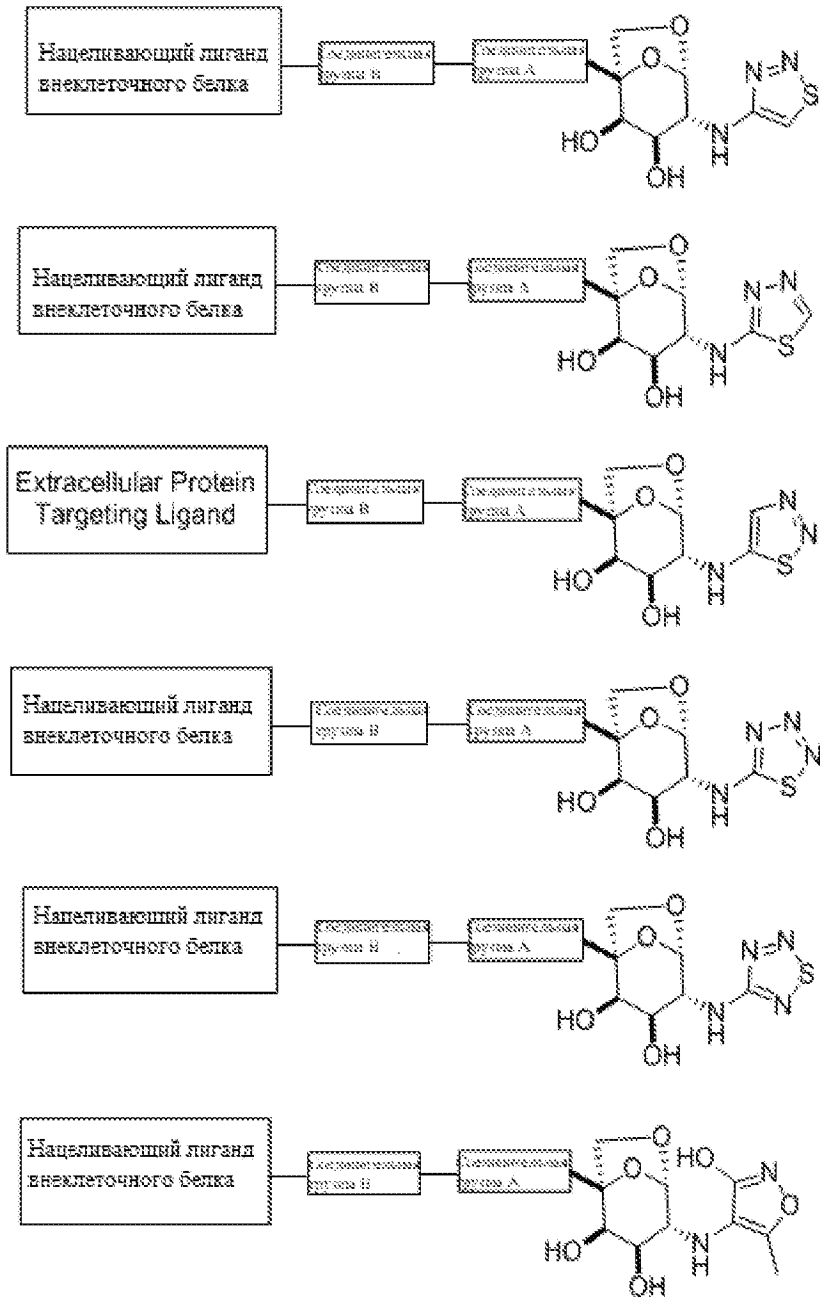


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

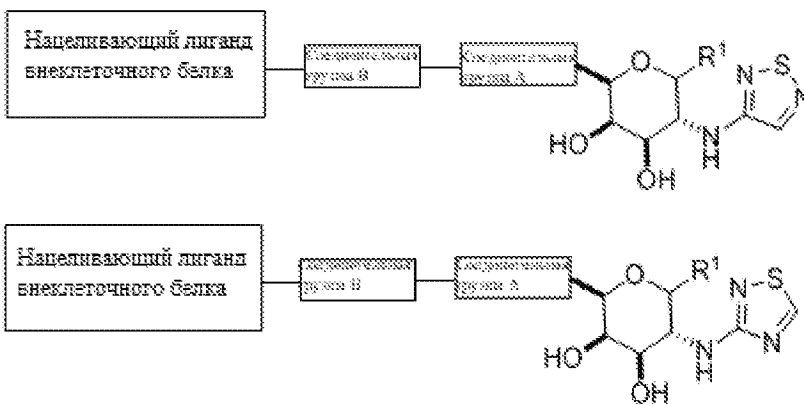


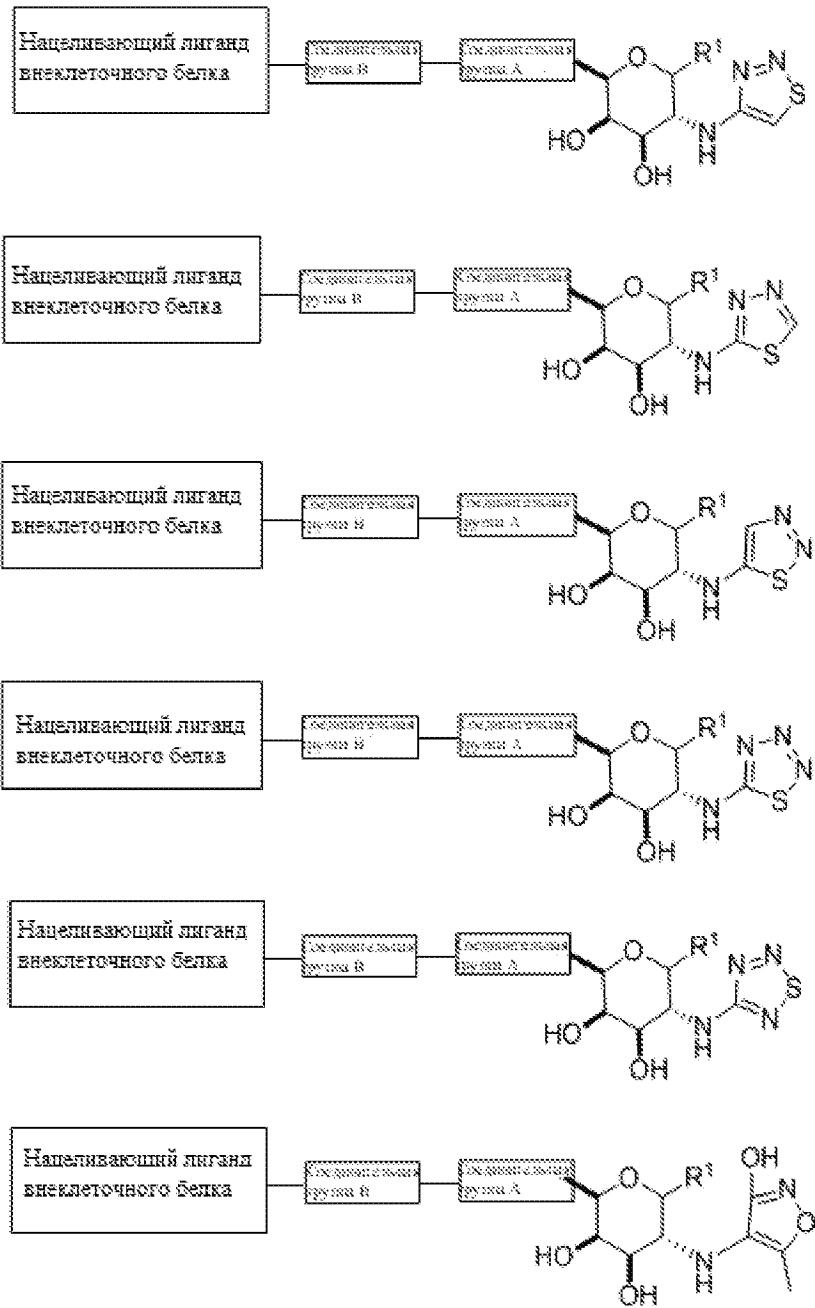
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



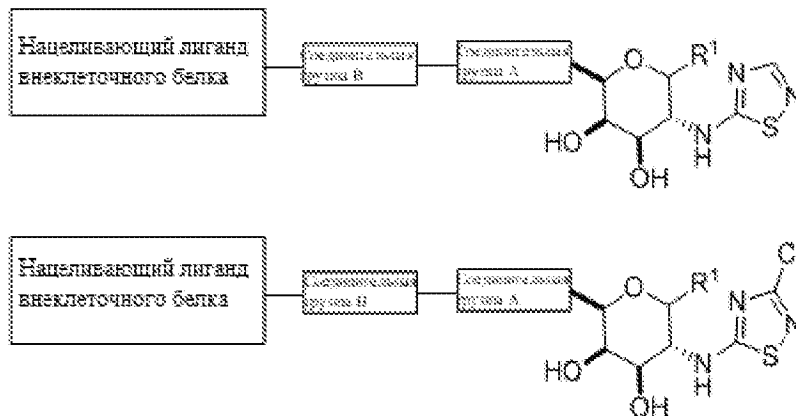


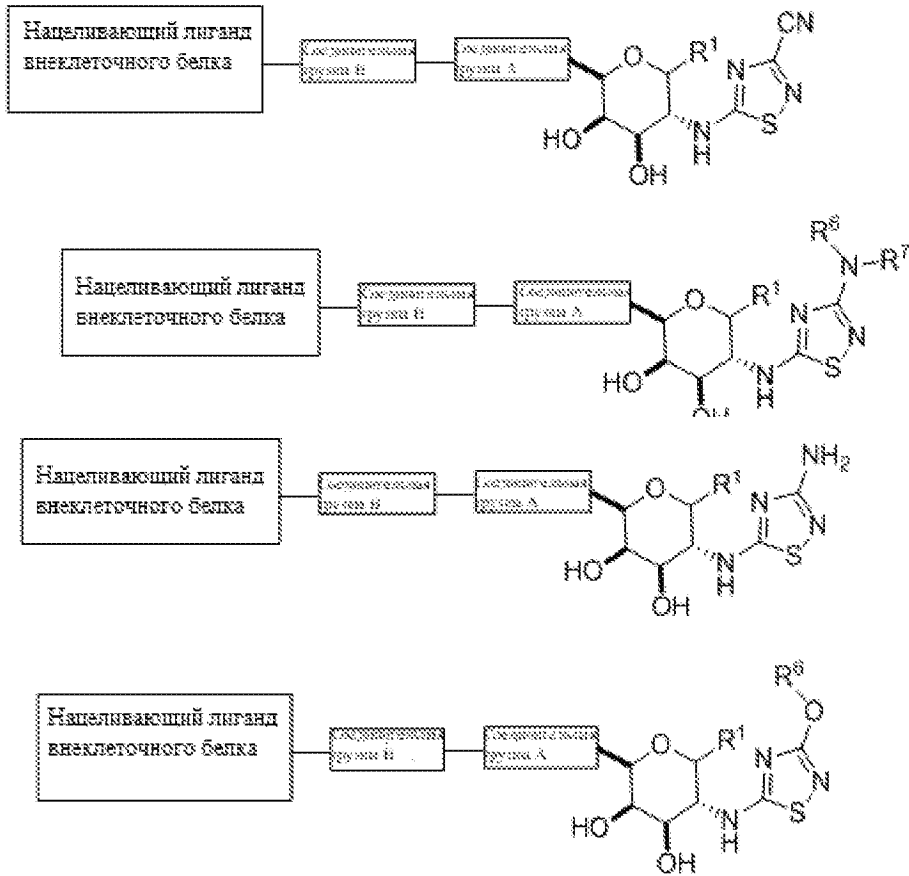
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



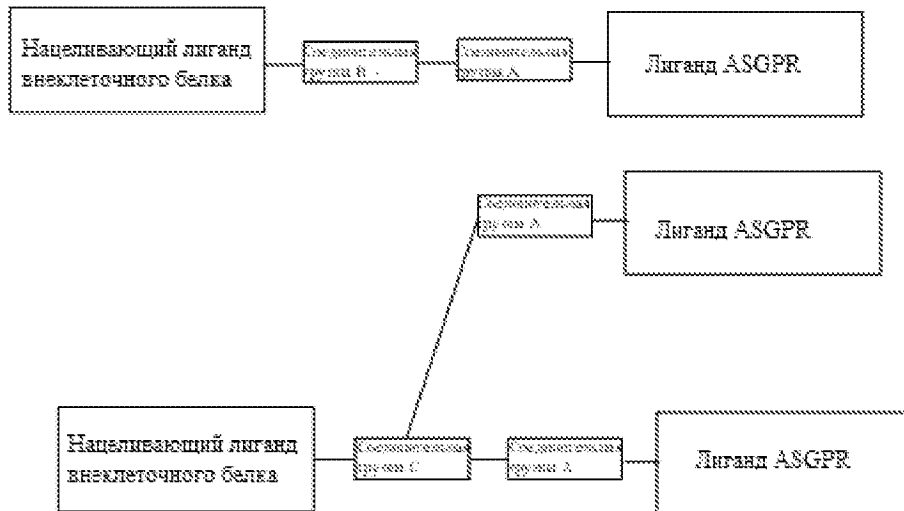


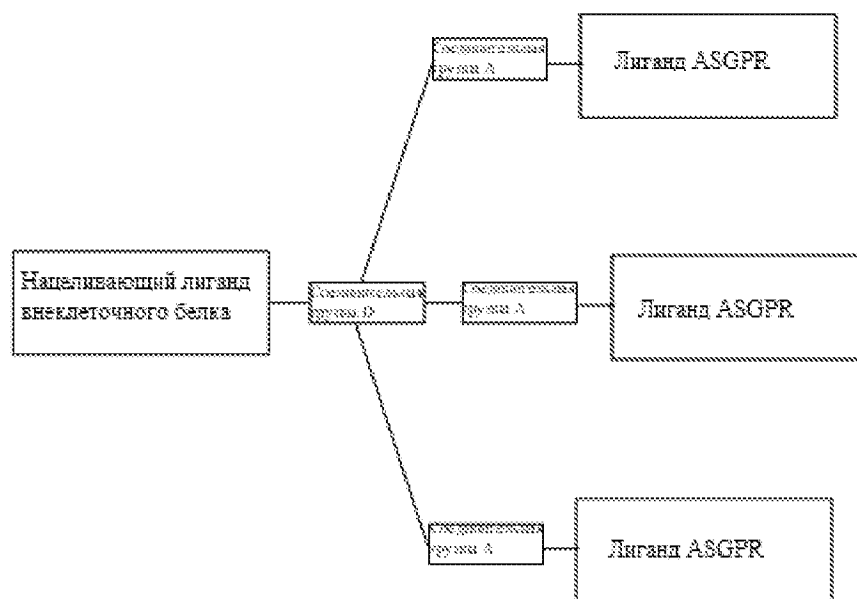
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



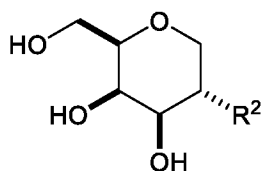


Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение, вызывающее деградацию внеклеточного белка, в котором лиганд ASGPR представляет собой лиганд, описанный в настоящем документе

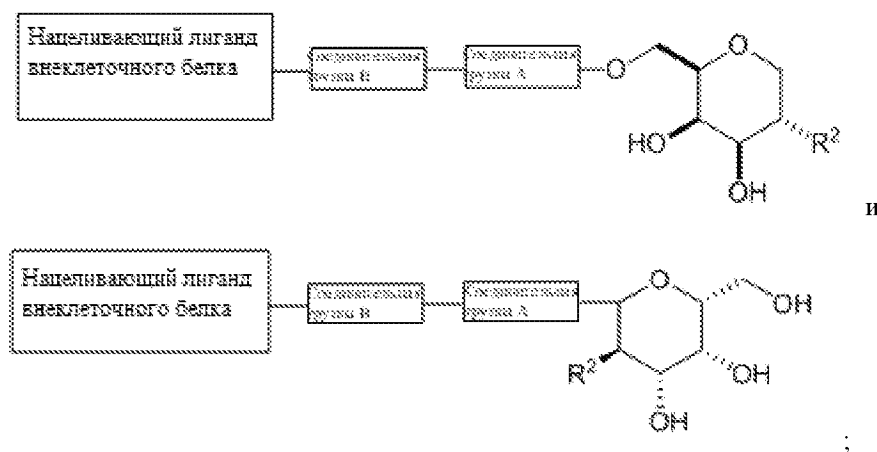




Согласно этому аспекту лиганд ASGPR присоединяется в положении C¹ или C⁵ (R¹ или R⁵) с образованием соединения, вызывающего деградацию, например, когда лиганд ASGPR представляет собой



, то неограниченные примеры соединений, связывающих ASGPR, которые предусмотрены данным аспектом, представляют собой следующие:

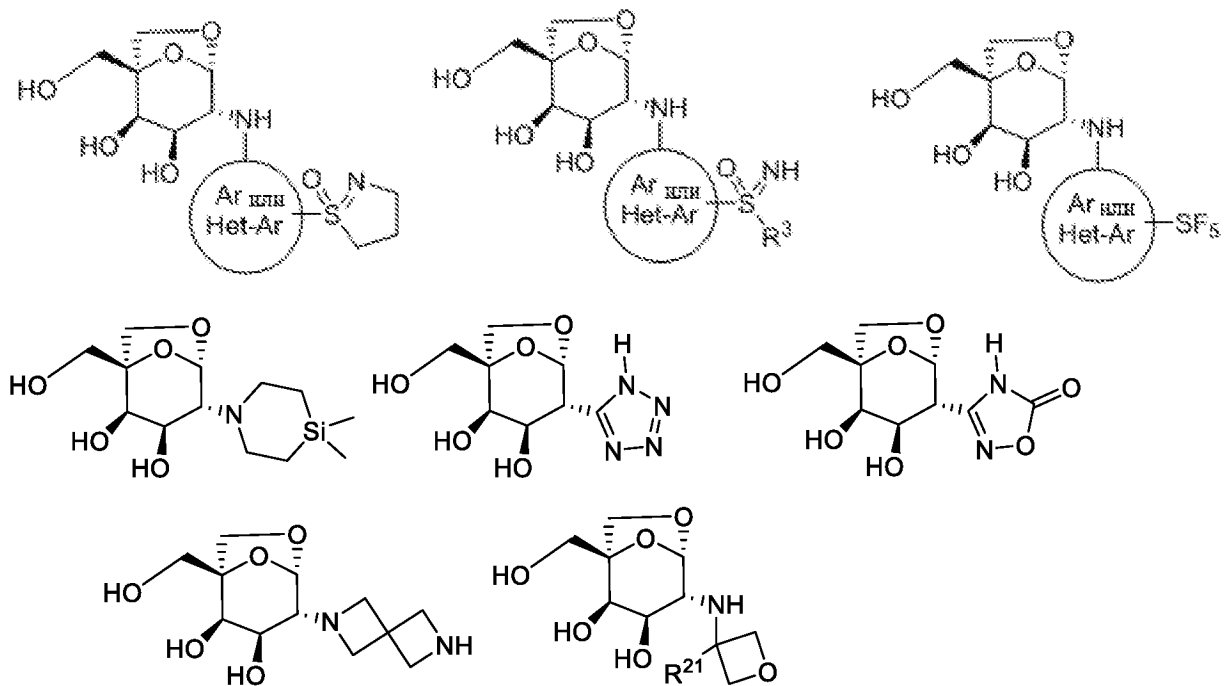


или его бидентатная или тридентатная модификация, или его фармацевтически приемлемая соль.

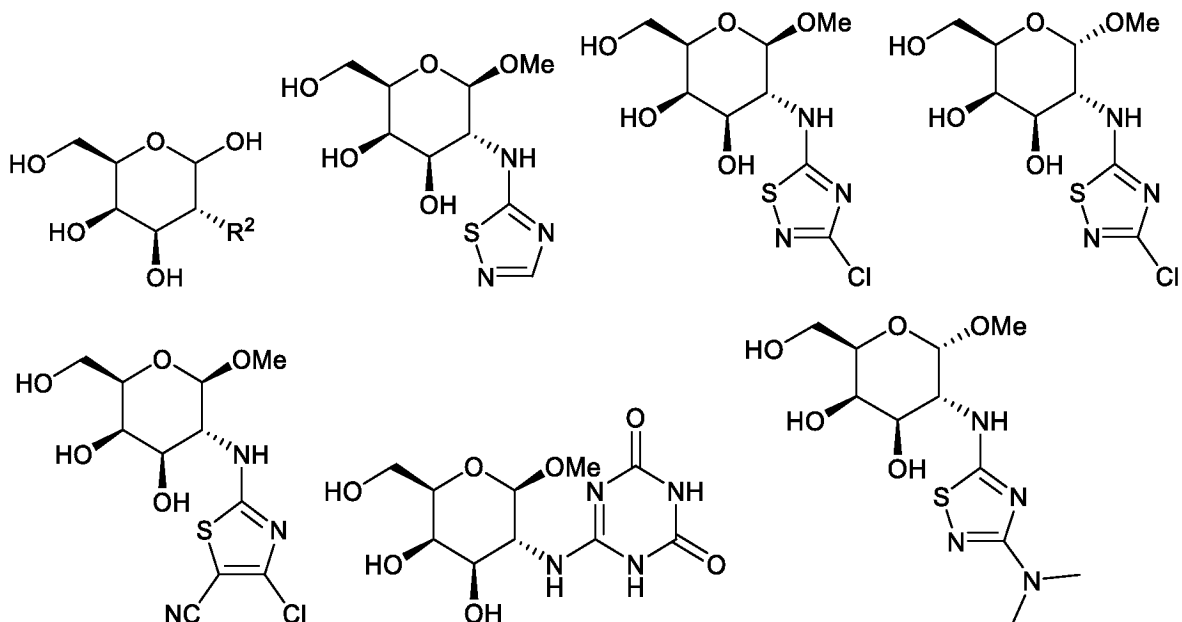
Согласно любому из вариантов осуществления настоящего изобретения, когда лиганд ASGPR присутствует для использования в соединении, вызывающем деградацию, лиганд ASGPR, как правило, присоединяется к нацеливающему лиганду внеклеточного белка в положении C⁵ (которое, например, может представлять собой соседний с атомом углерода C⁶ гидроксильный или другой функциональный фрагмент, который может быть использован для целей присоединения). Когда соединительная группа и нацеливающий лиганд внеклеточного белка соединяются через положение C¹, то этот атом углерода является соответствующим образом функционализированным для связывания, и к нему присоединена, например, гидроксильная, аминная, аллильная, алкиновая или гидроксил-аллильная группа. Как правило, лиганд ASGPR

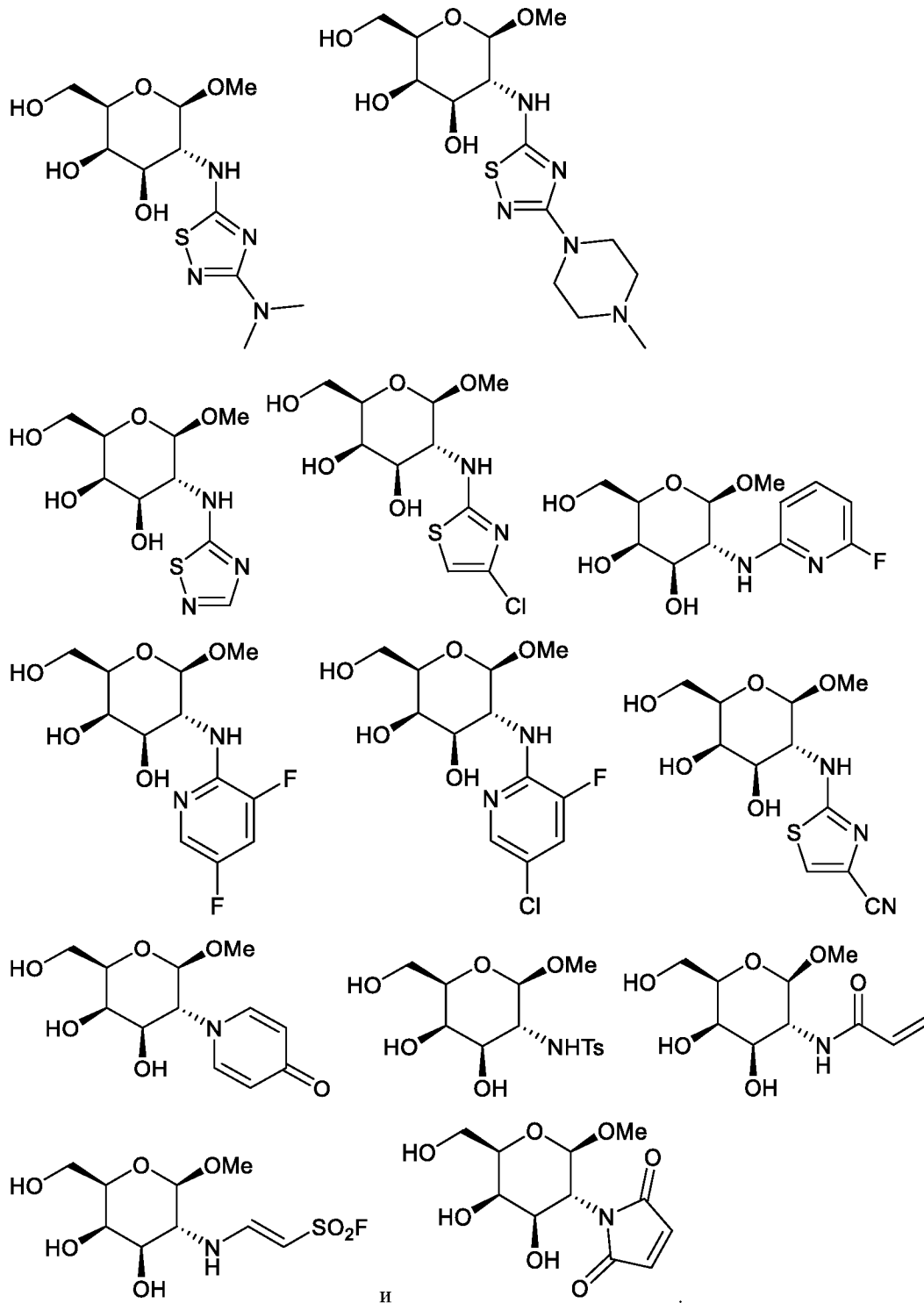
не присоединяется в положениях C³ и C⁴, потому что через указанные положения образуется хелатный комплекс с кальцием для связывания ASGPR в печени.

Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

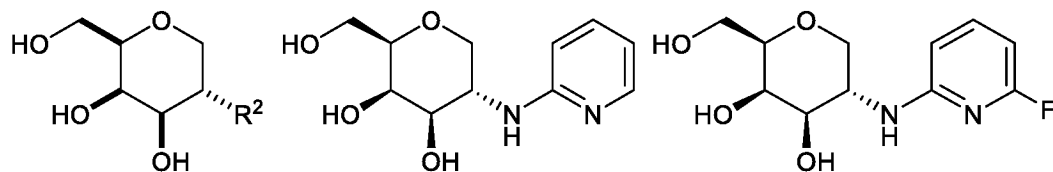


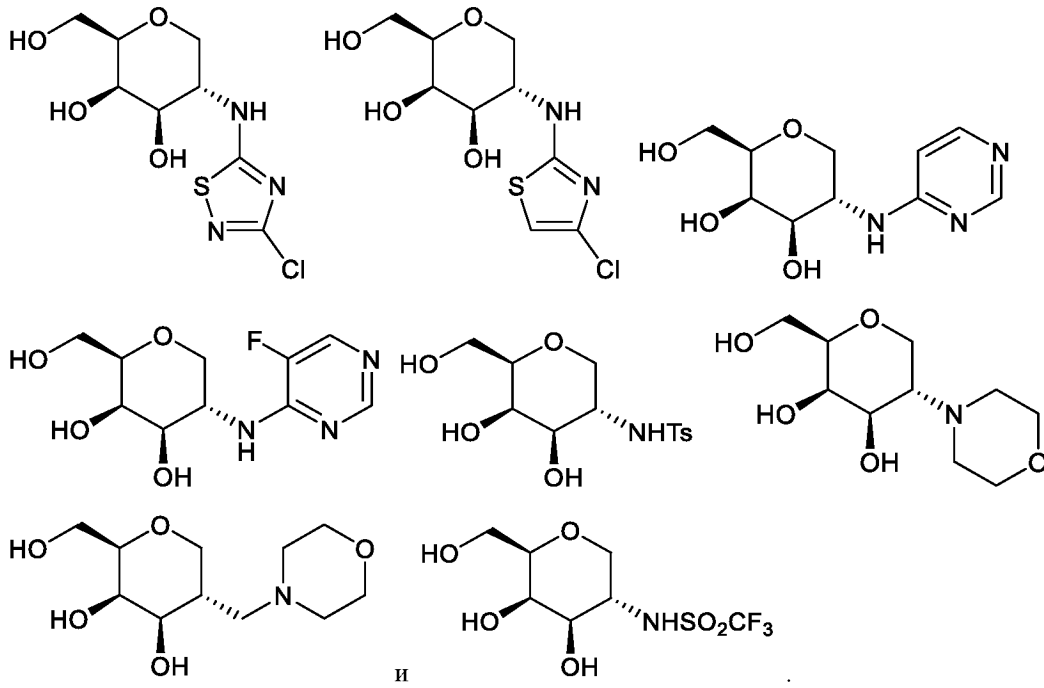
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



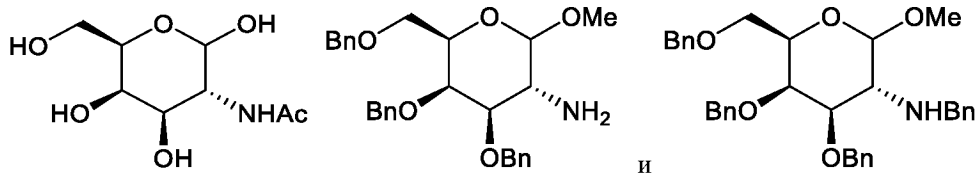


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

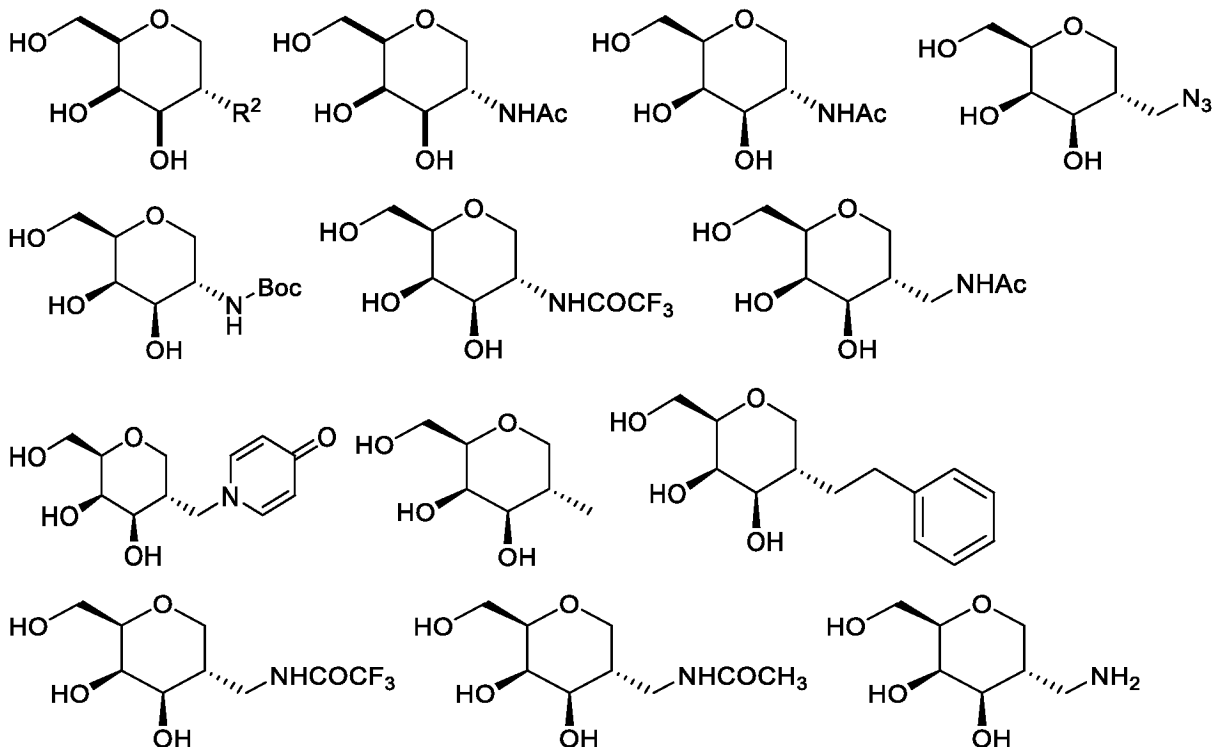


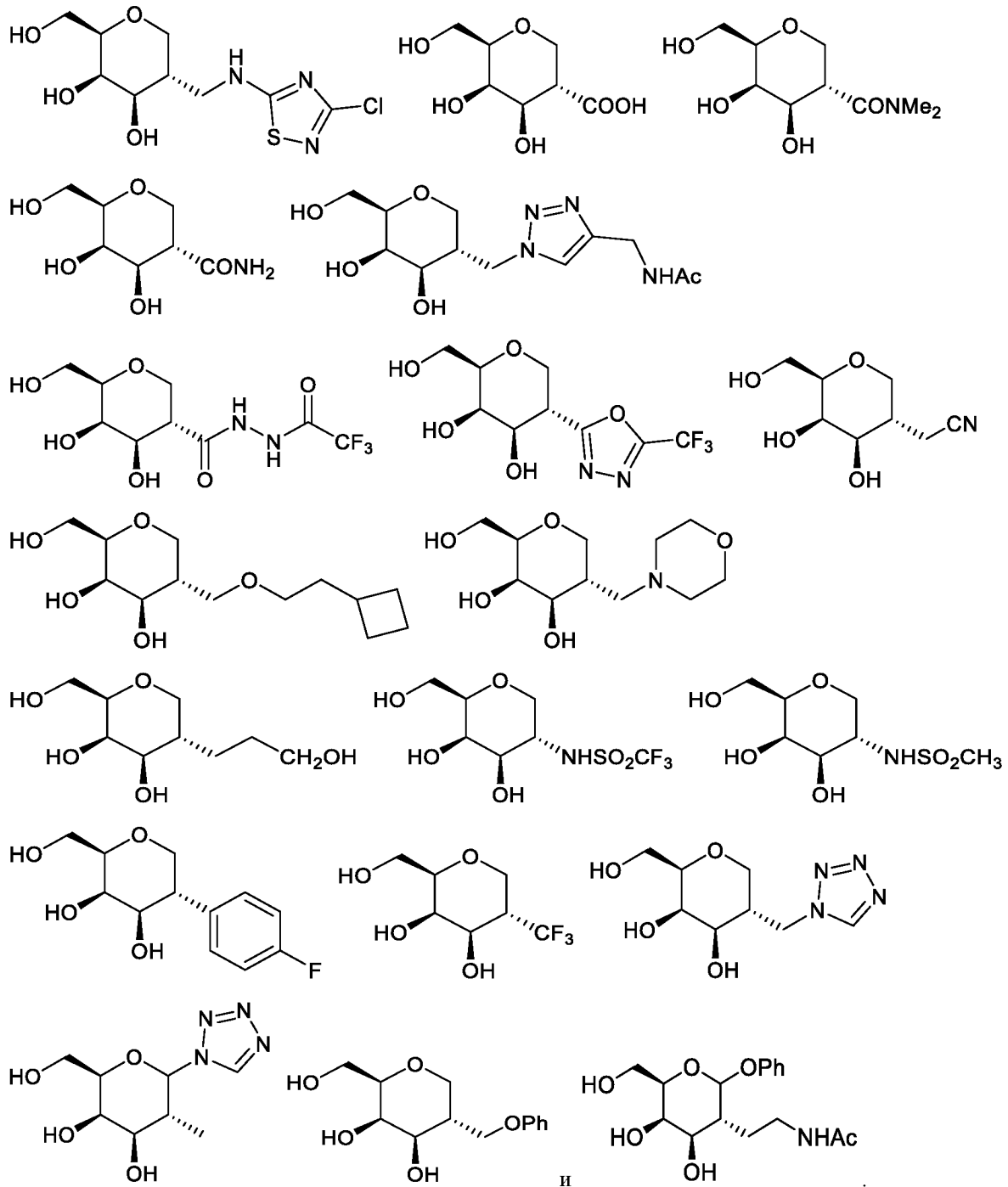


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

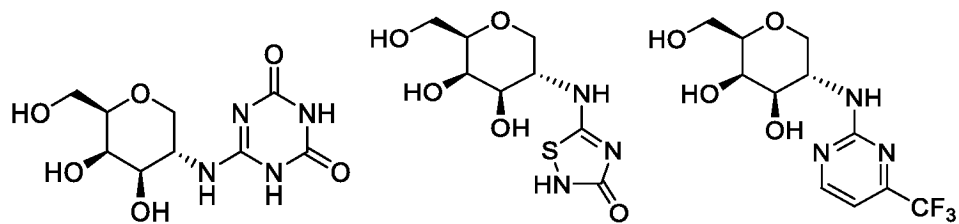


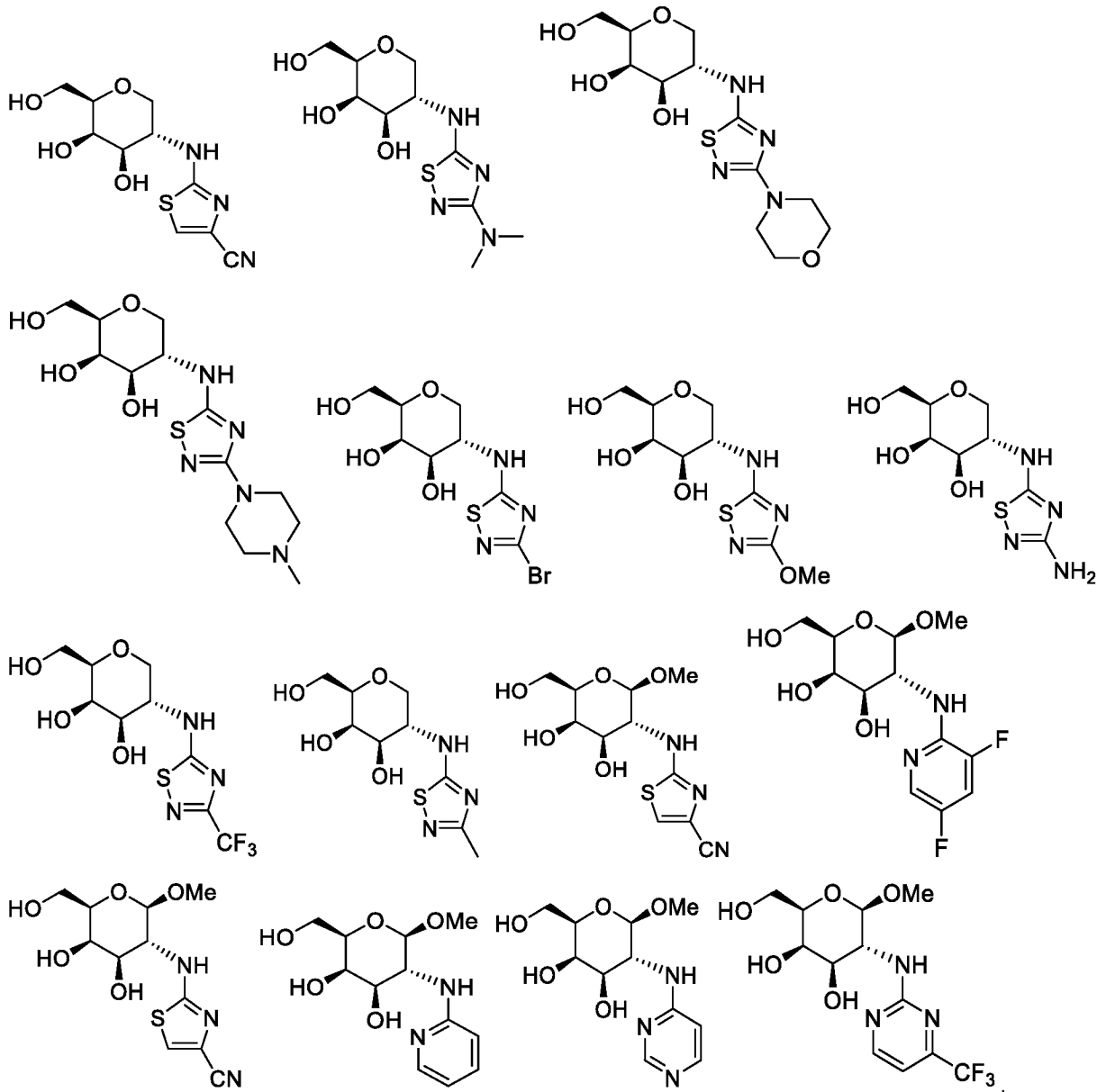
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



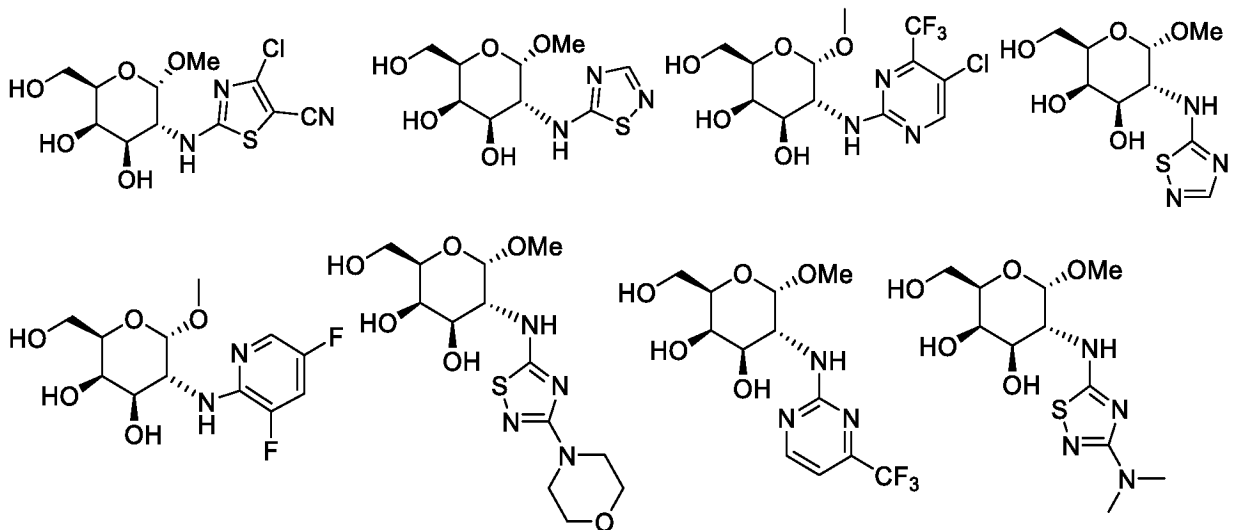


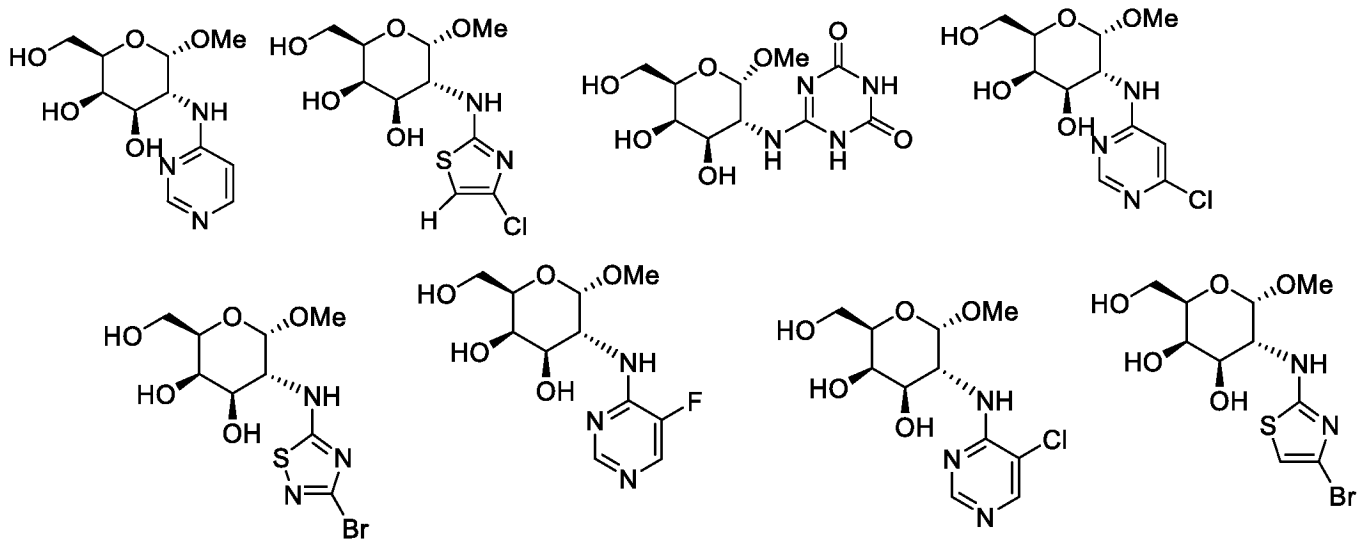
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



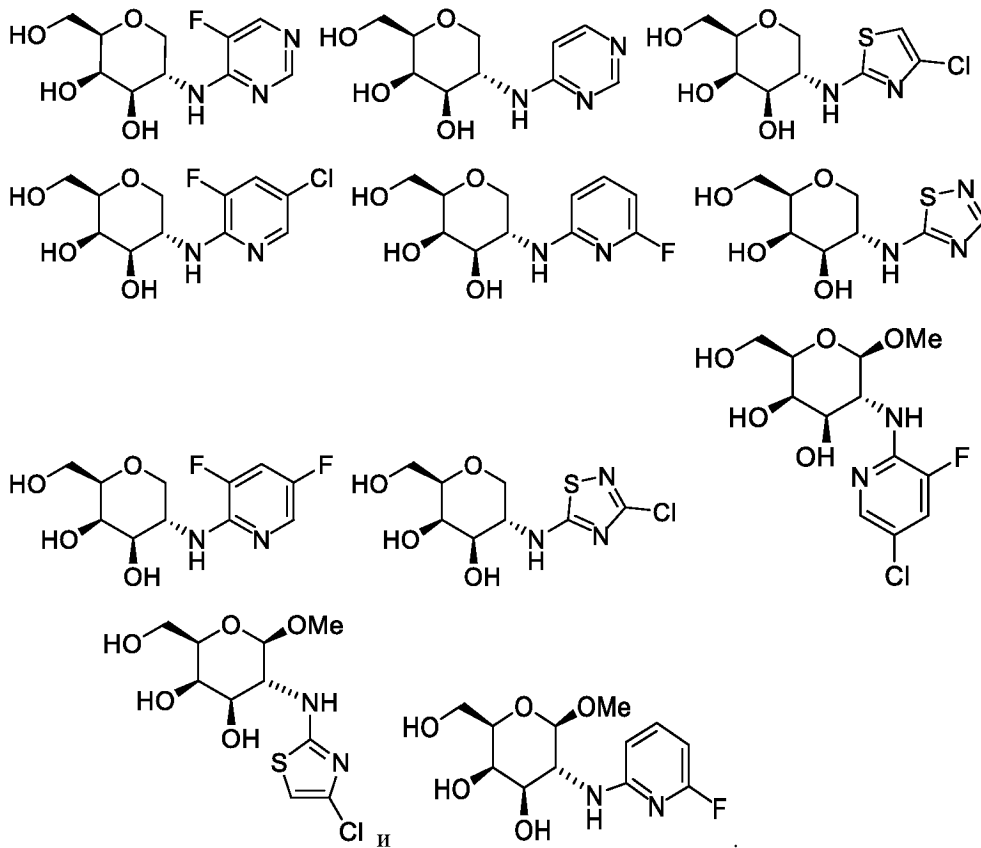


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

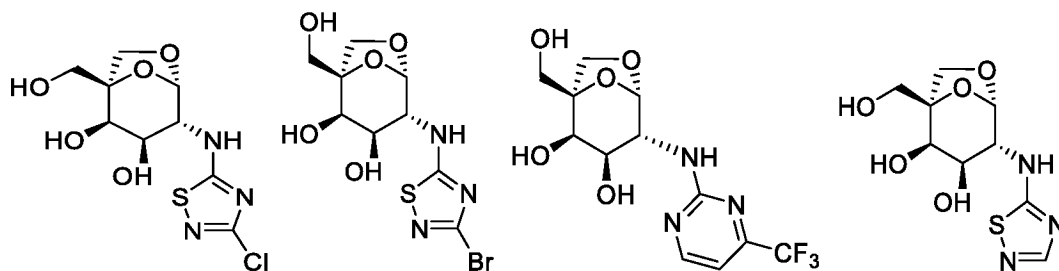


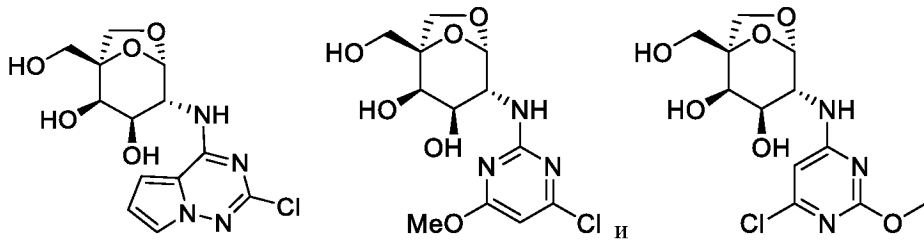


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

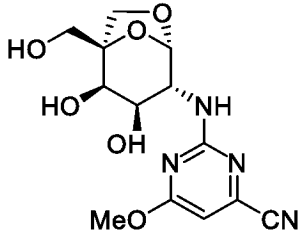


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

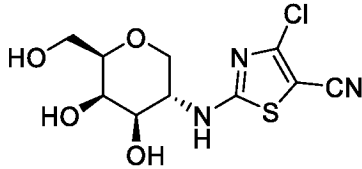




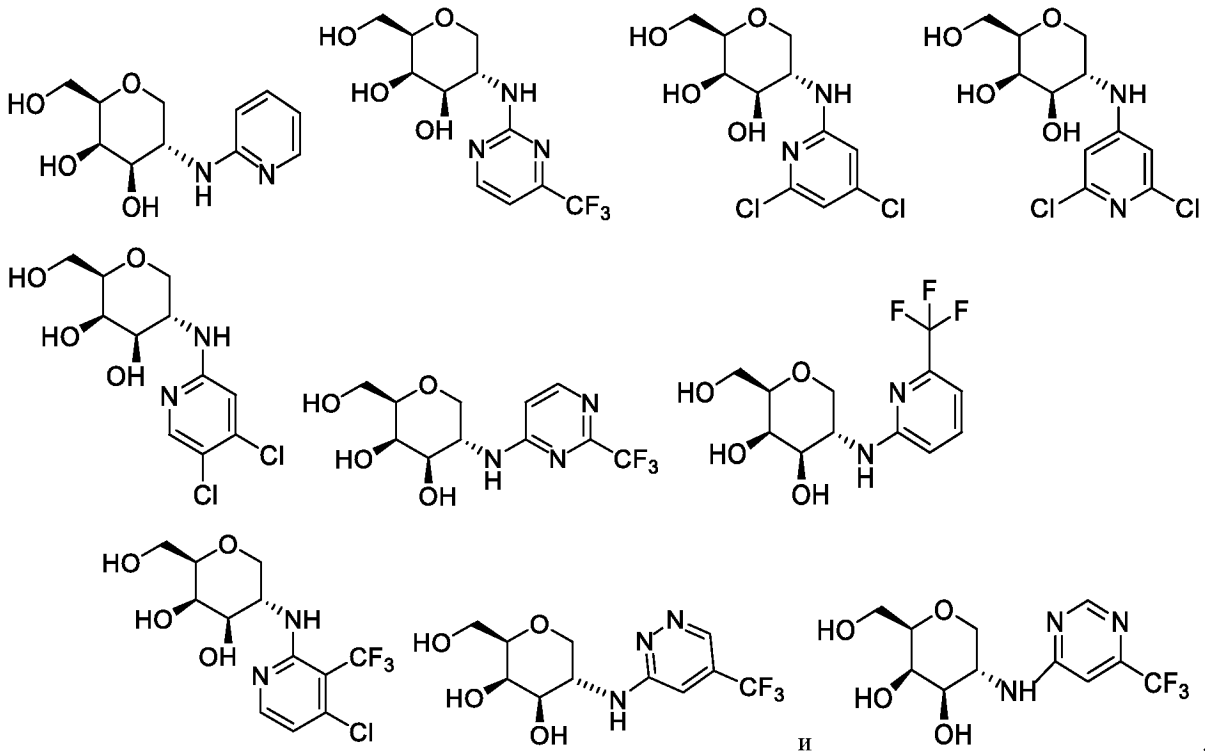
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



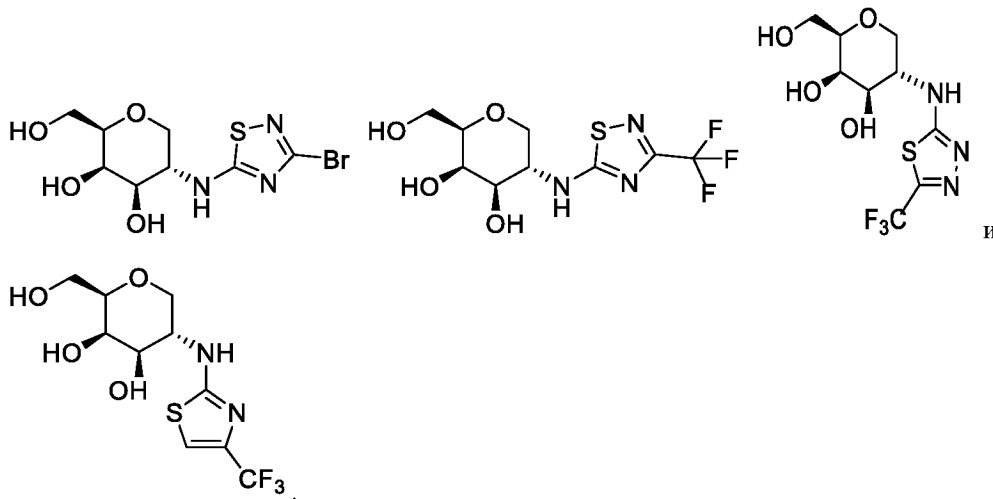
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



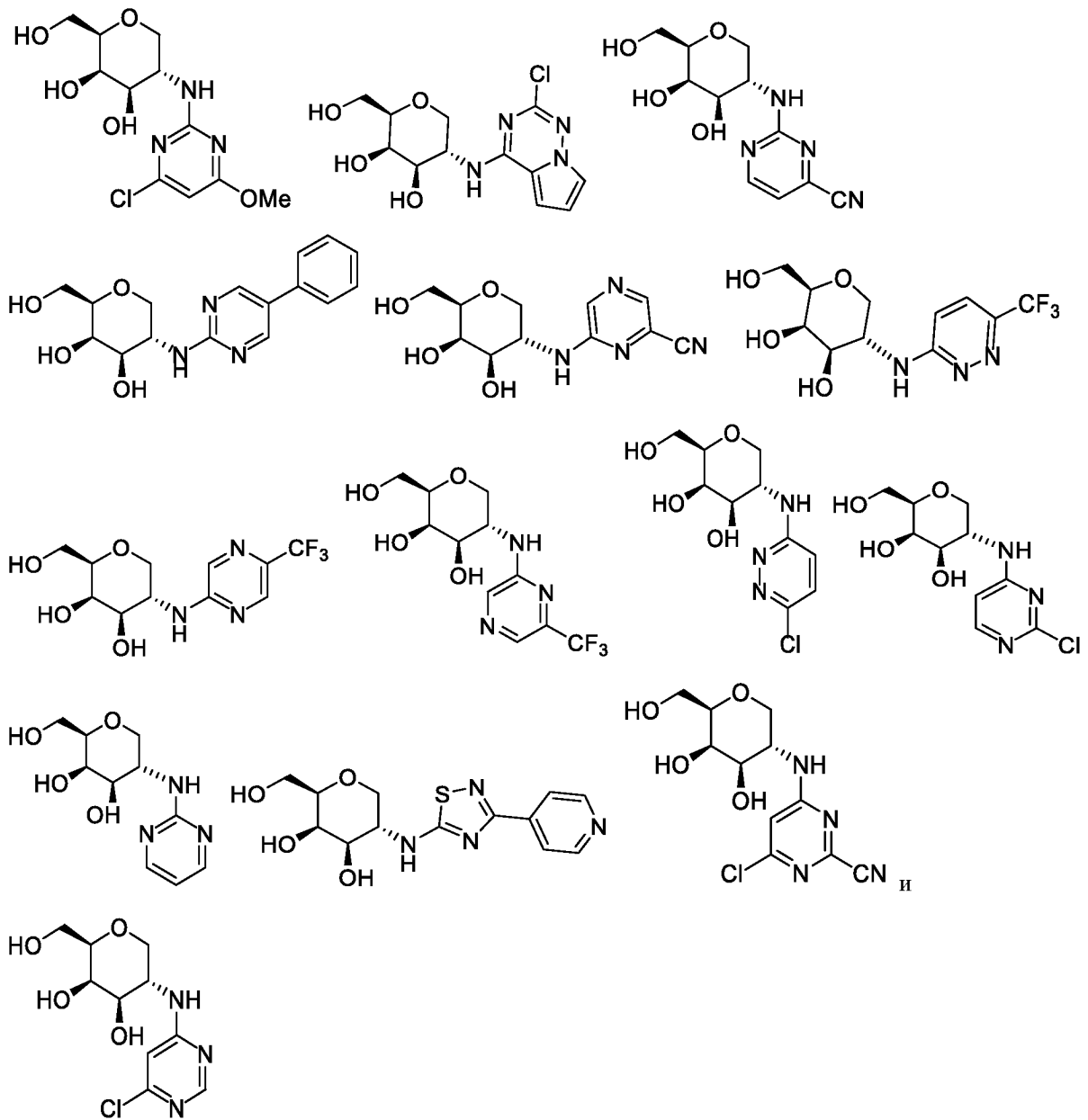
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



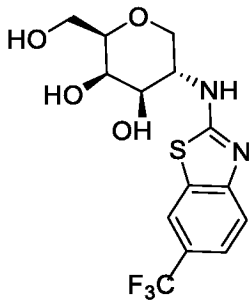
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



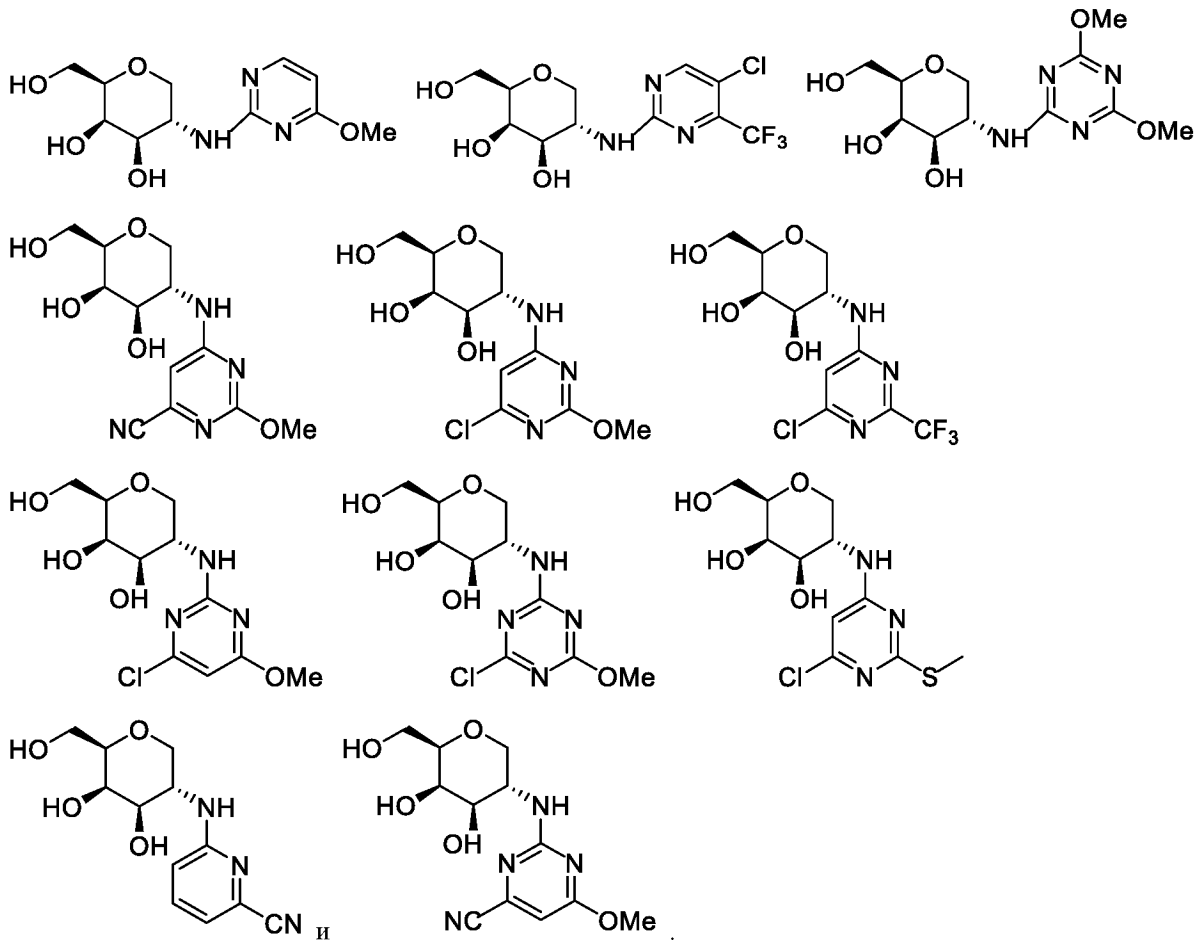
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



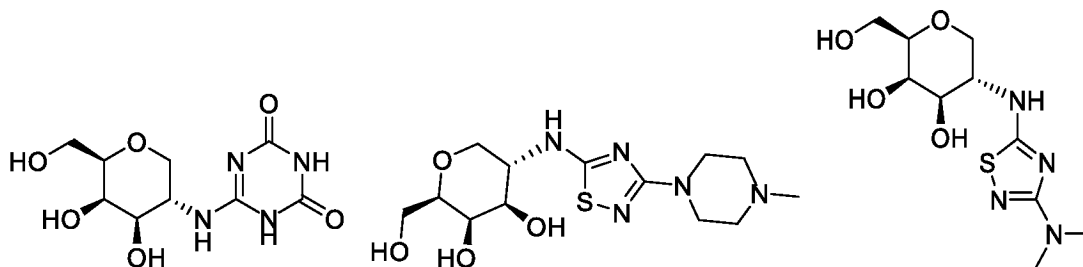
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

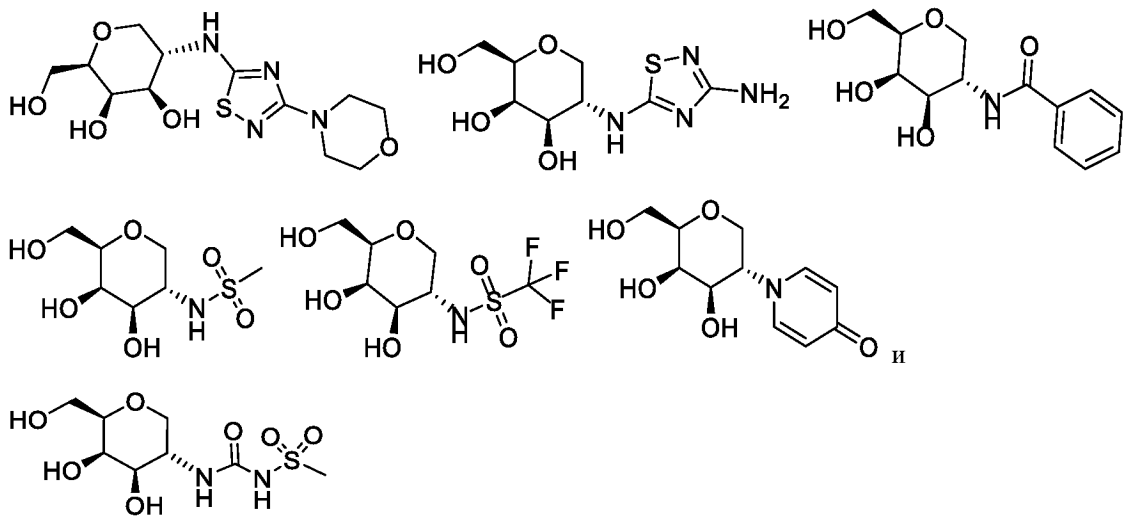


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

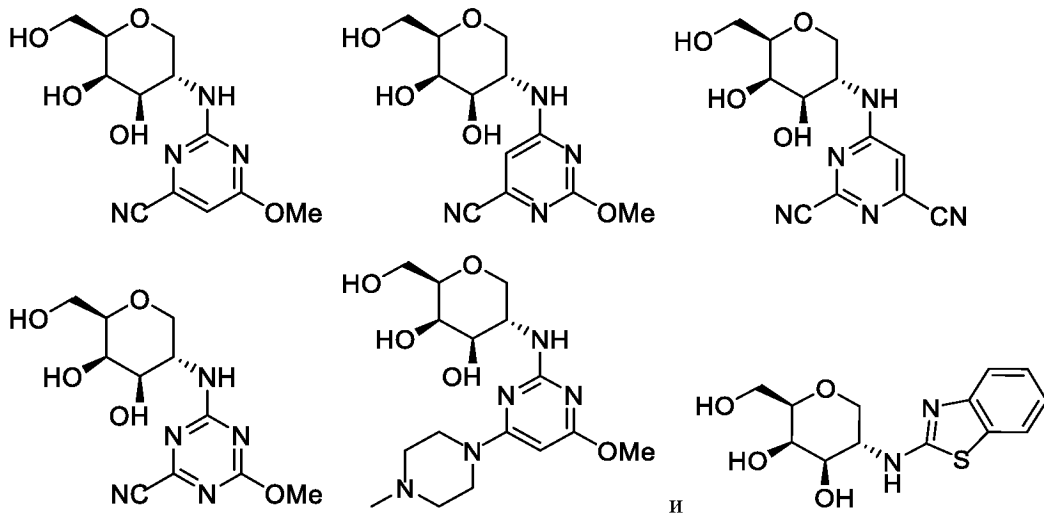


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

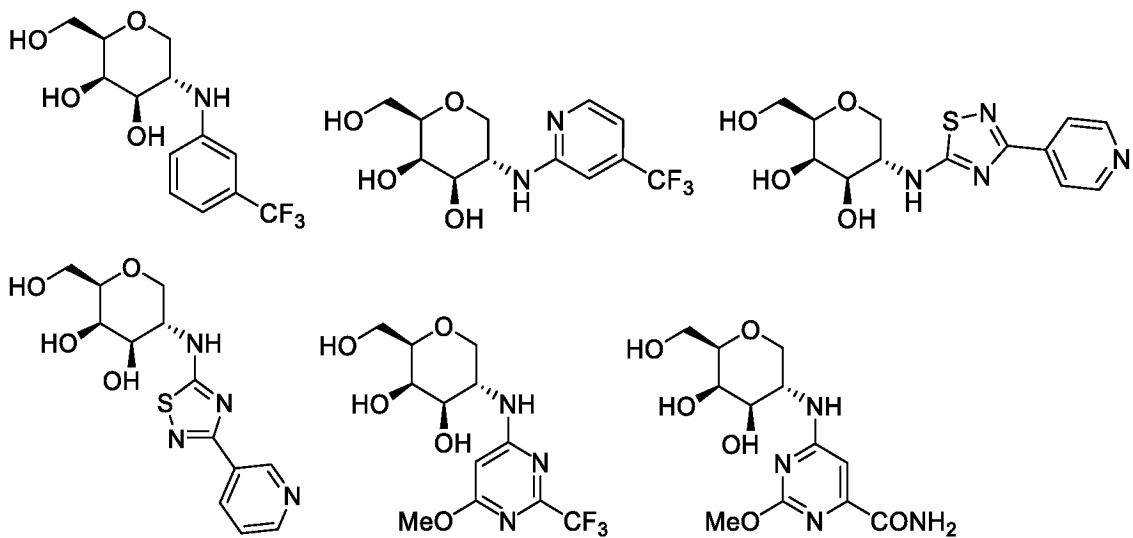


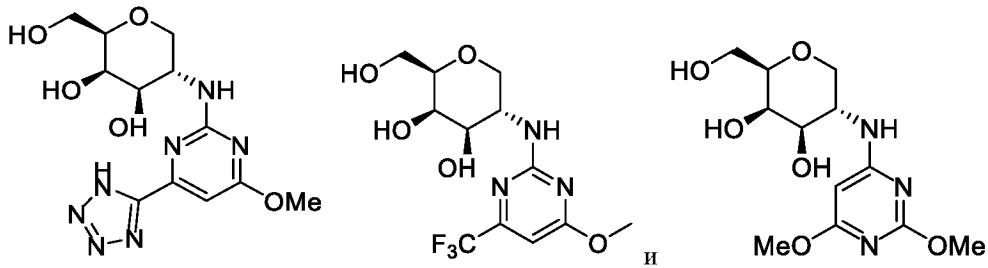


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

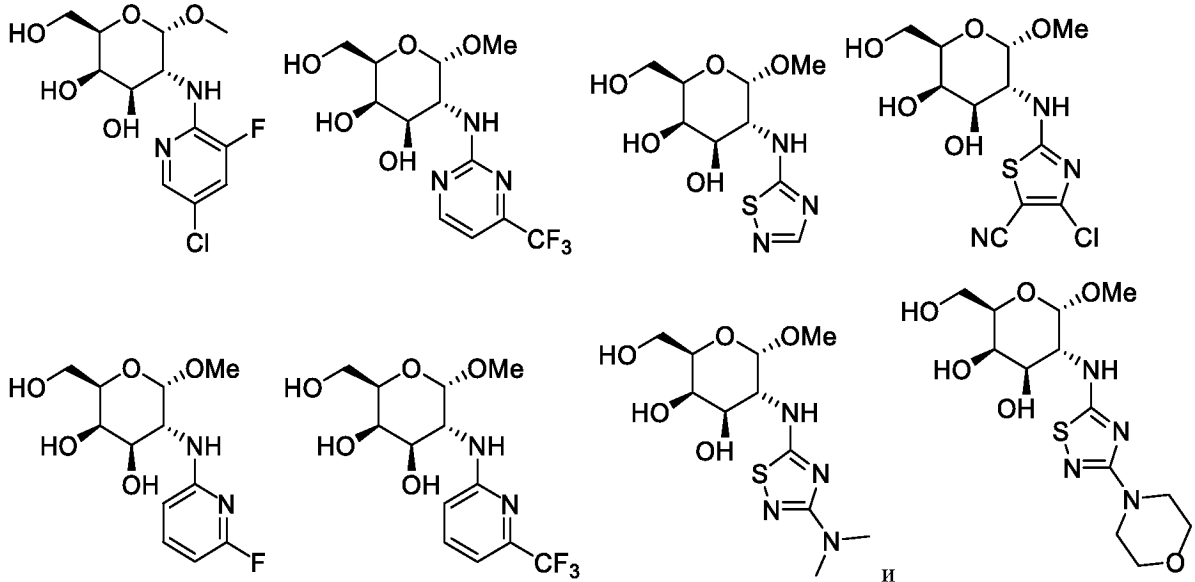


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

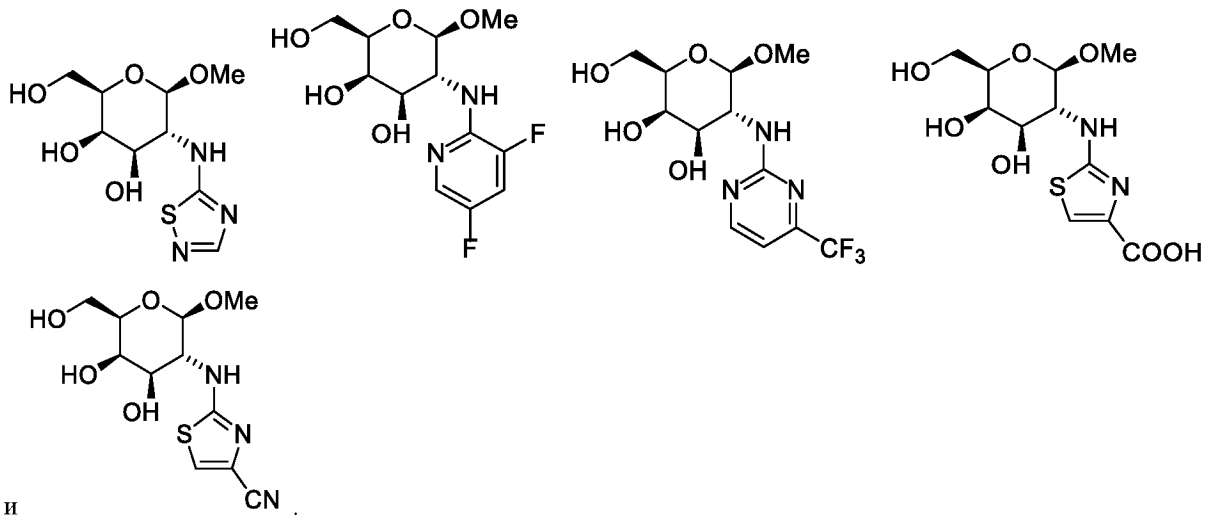




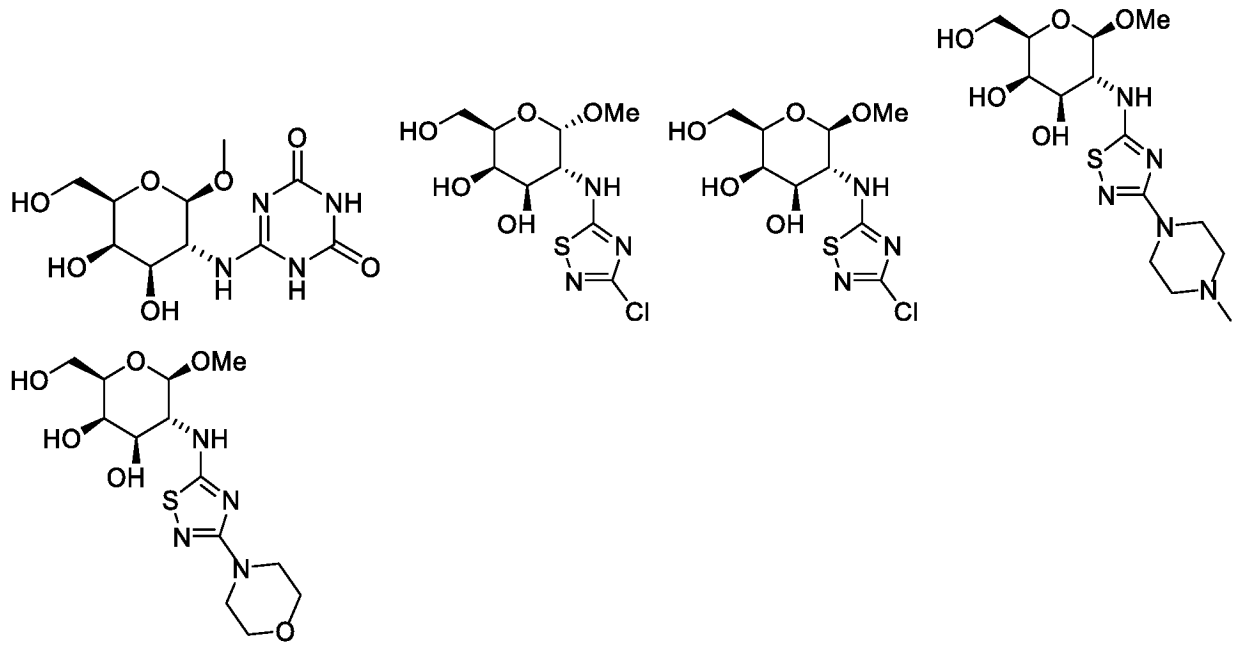
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



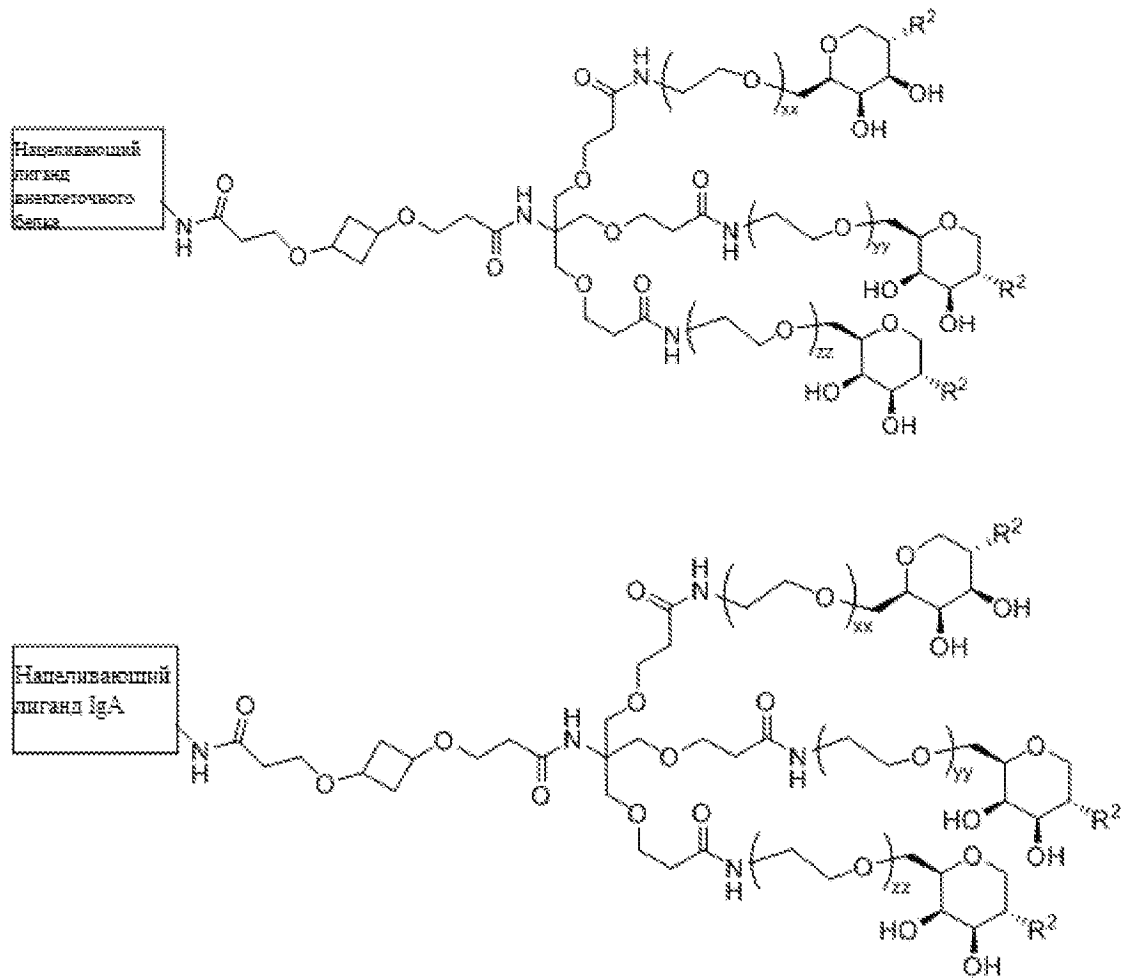
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



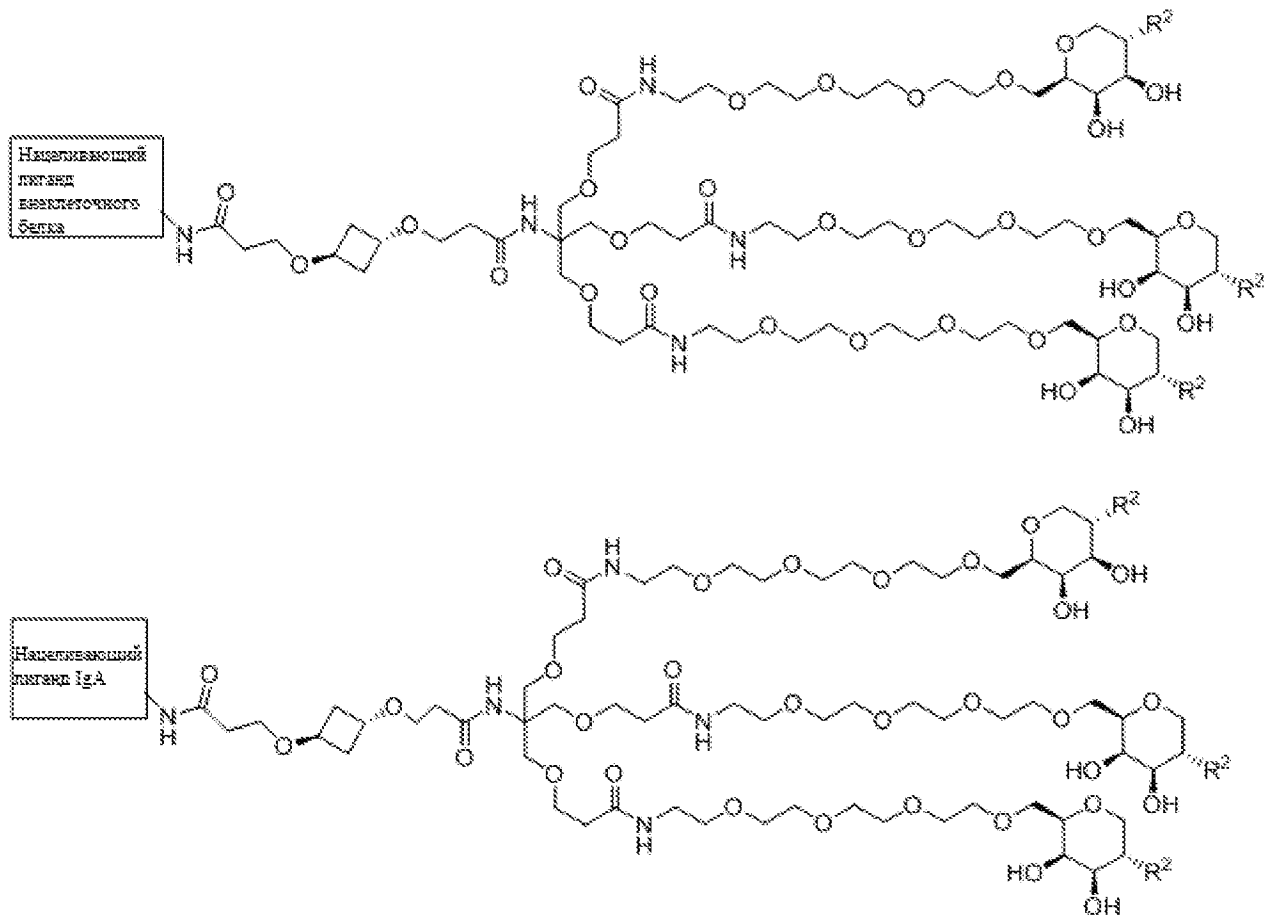
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



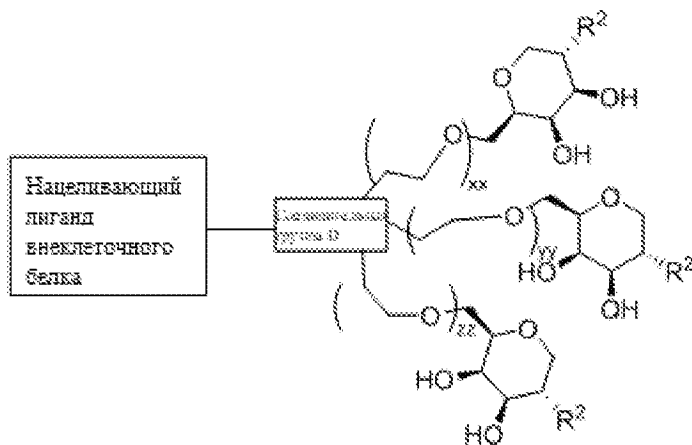
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

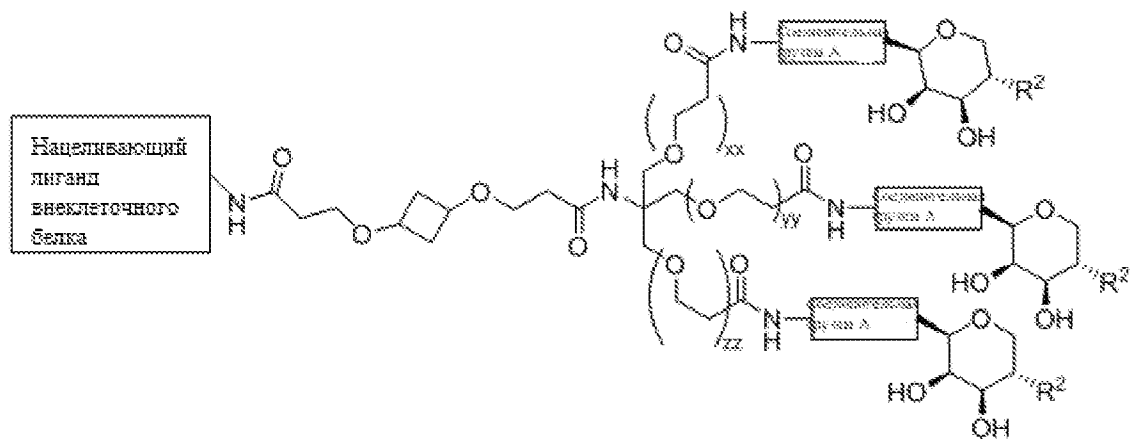
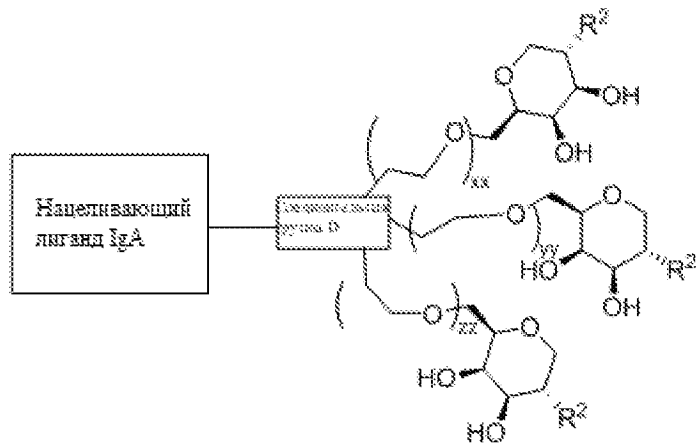


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

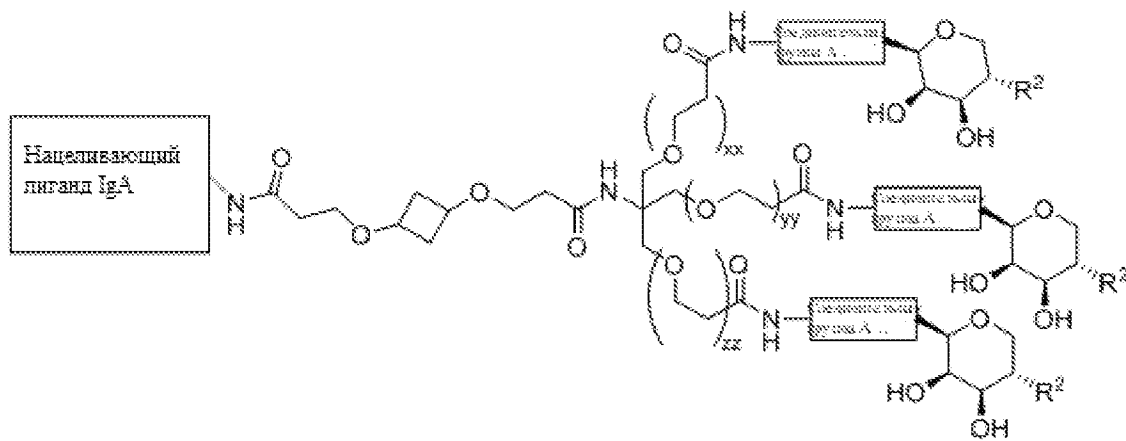


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

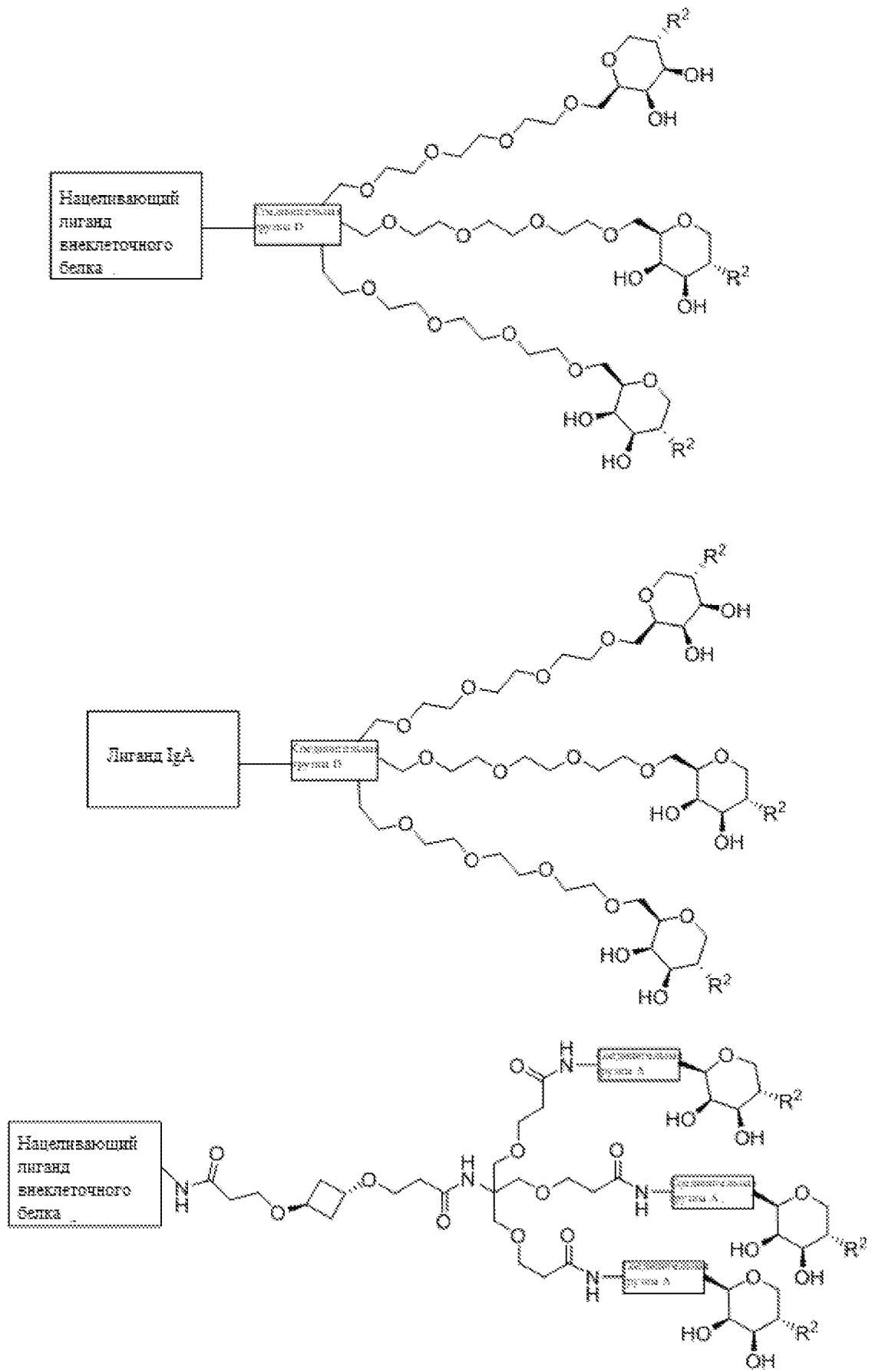


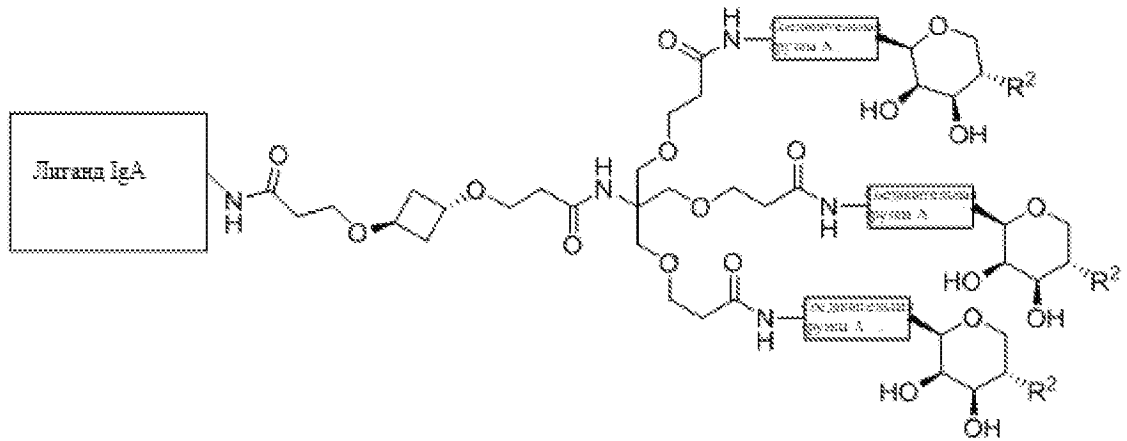


И

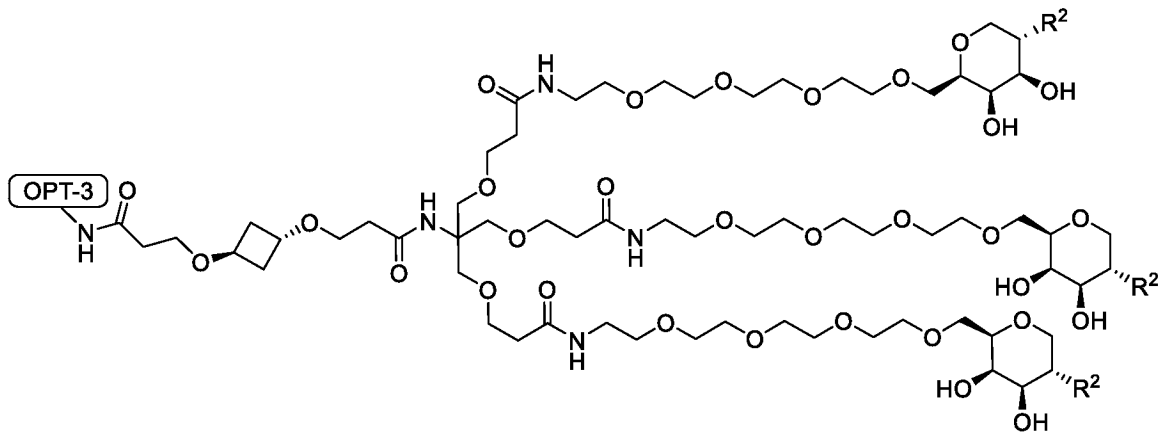


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

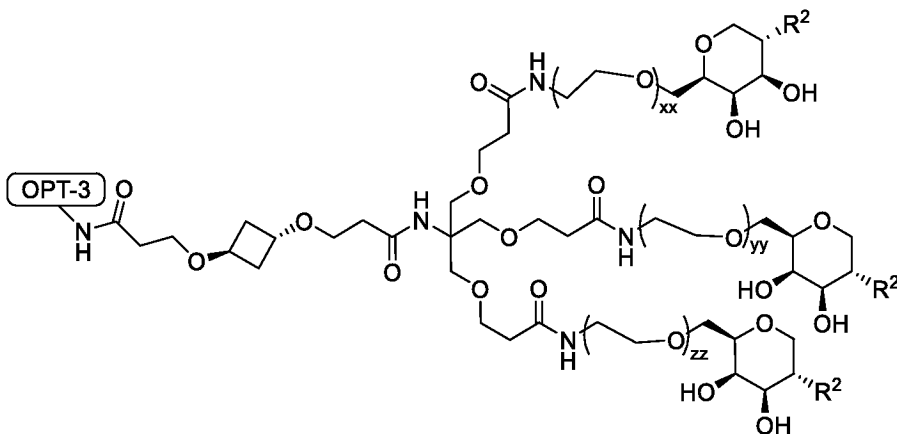




Согласно определенным вариантам осуществления, соединение согласно настоящему изобретению представляет собой

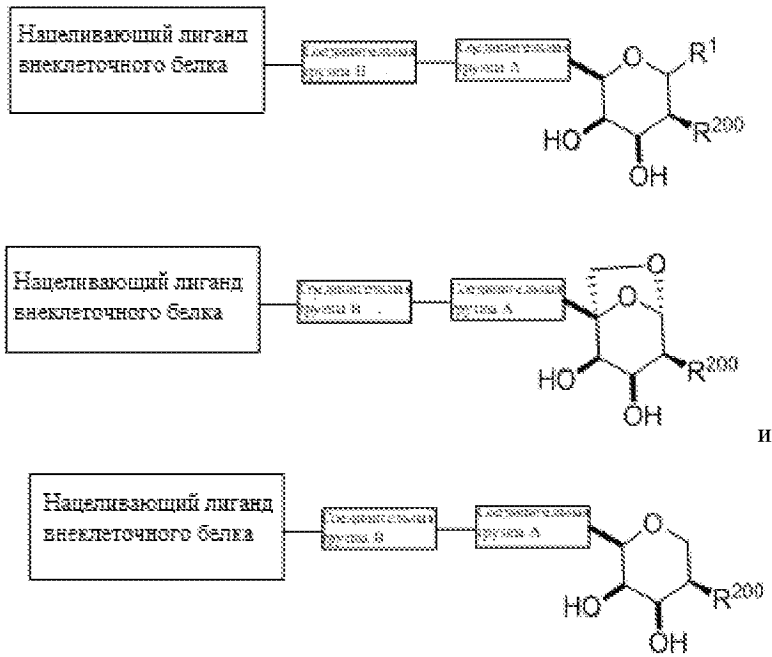


Согласно определенным вариантам осуществления, соединение согласно настоящему изобретению представляет собой

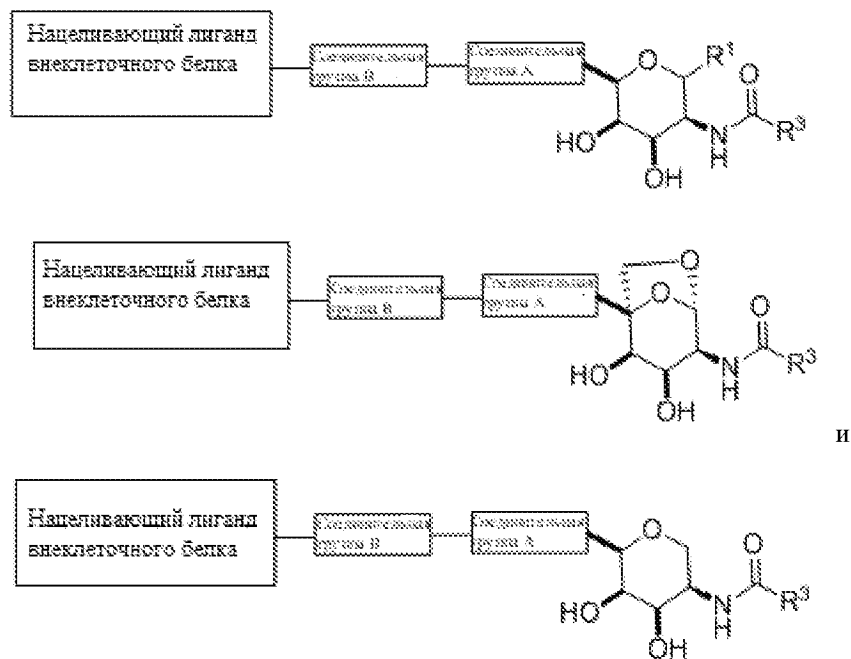


II. Соединения на основе талозы, связывающие ASGPR и вызывающие деградацию внеклеточного белка, согласно настоящему изобретению

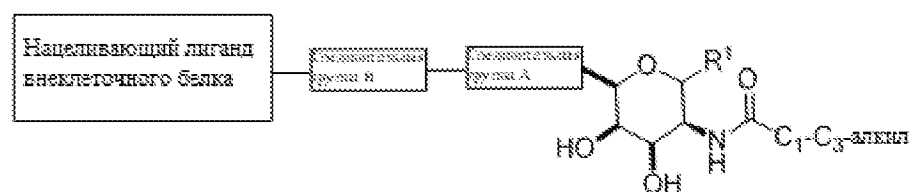
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

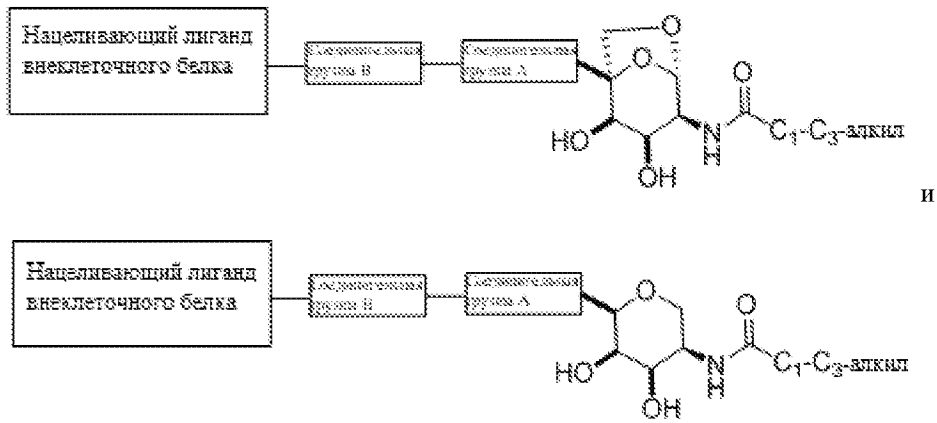


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

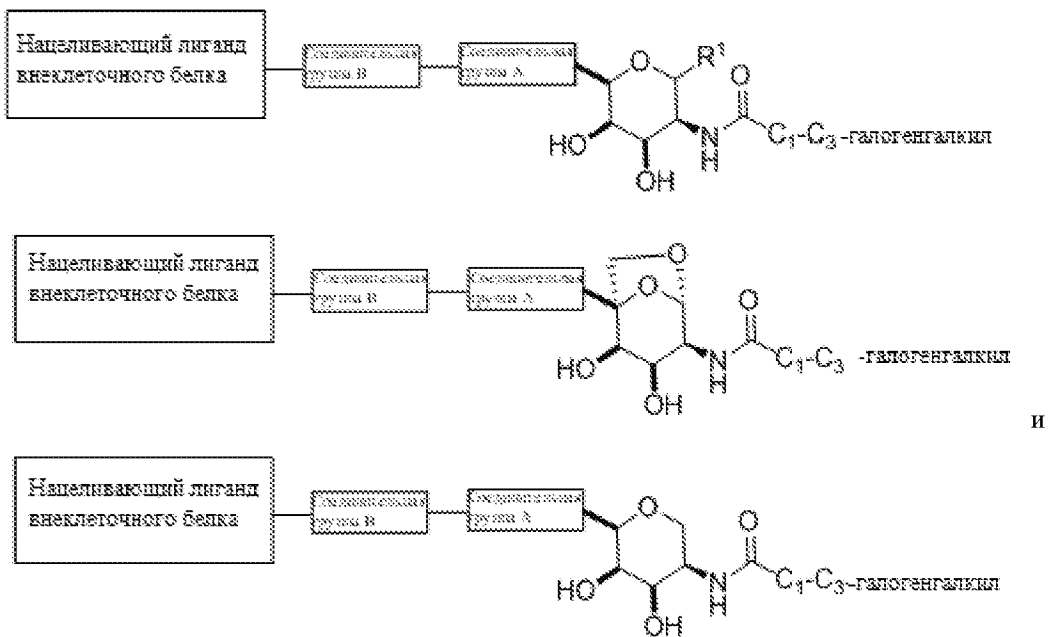


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

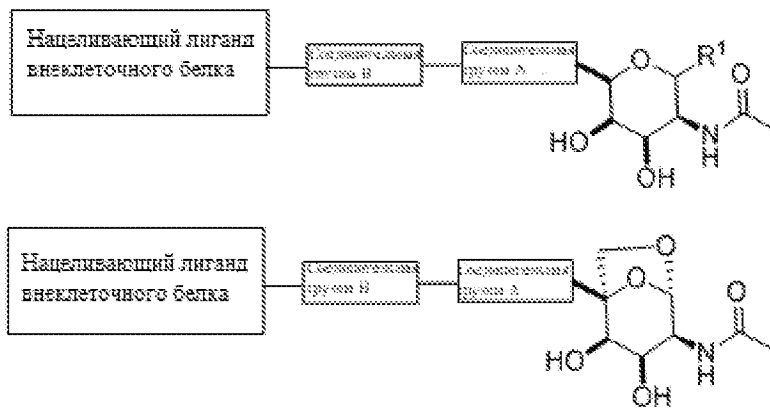


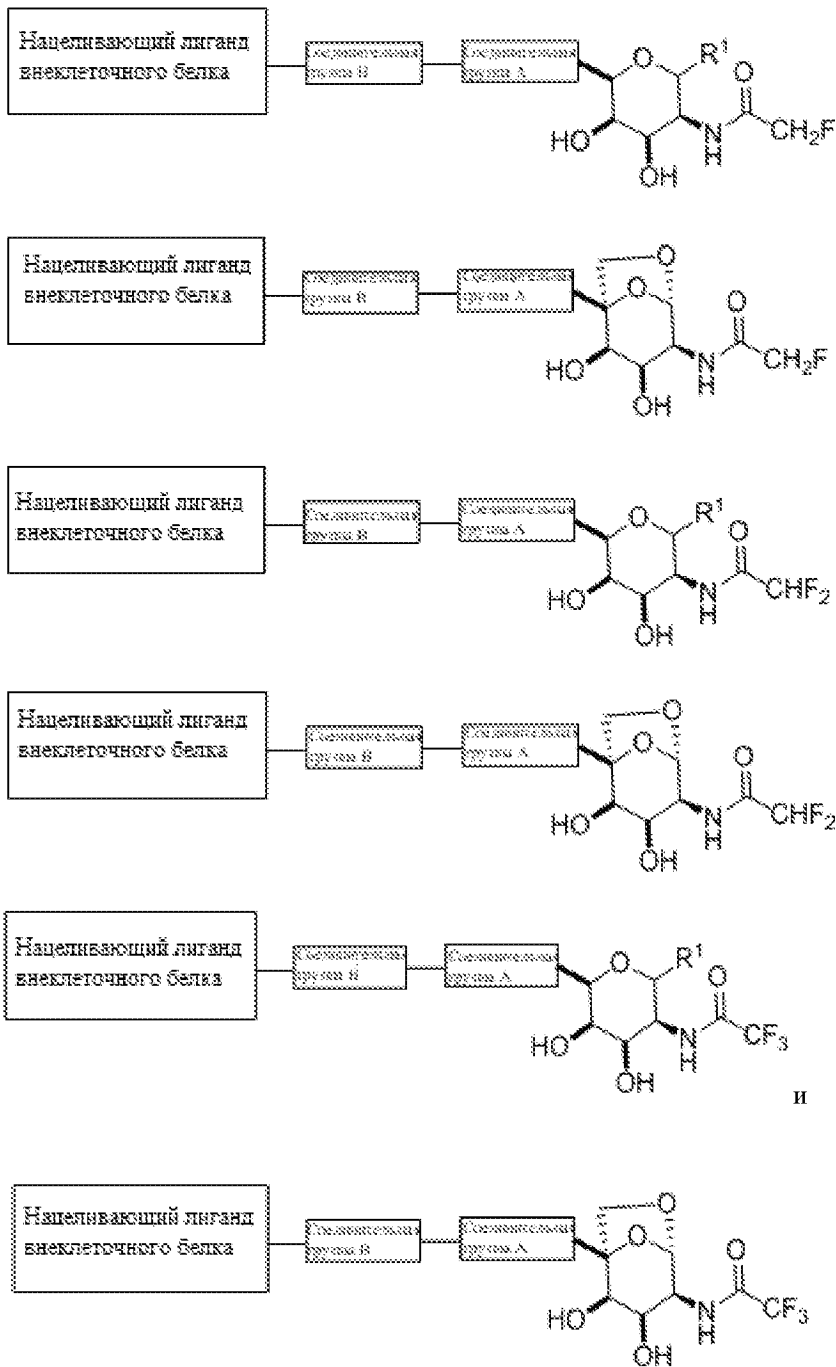


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

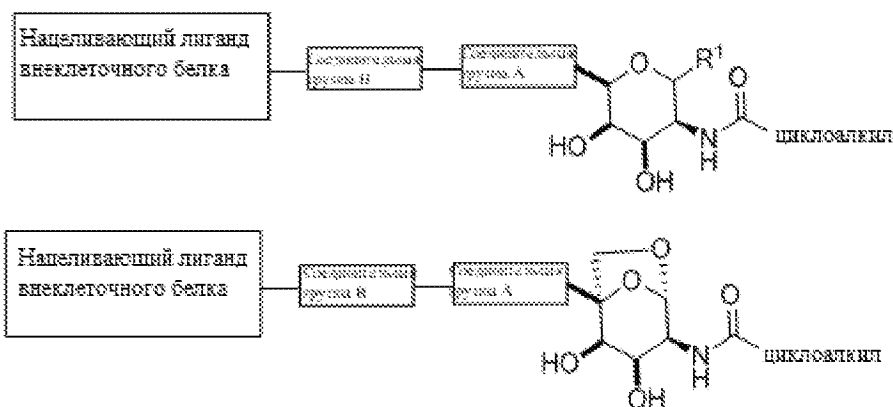


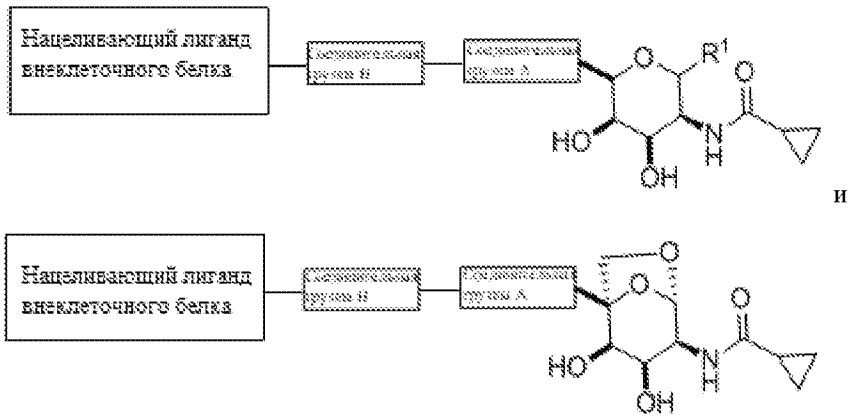
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



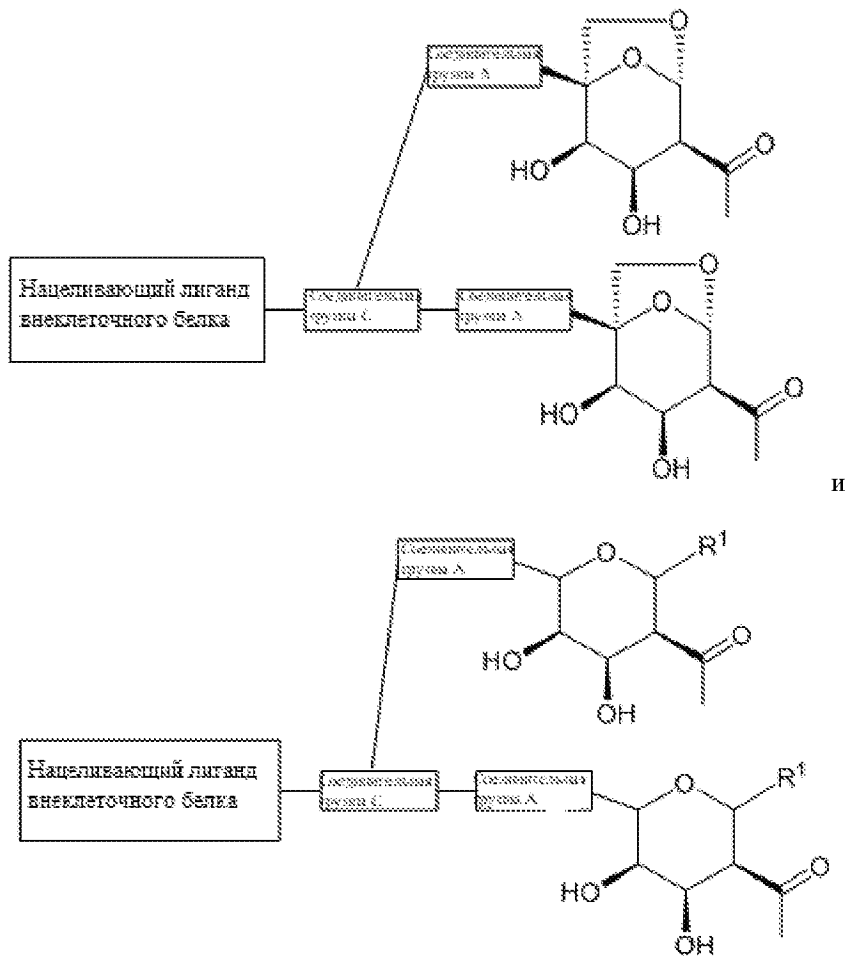


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

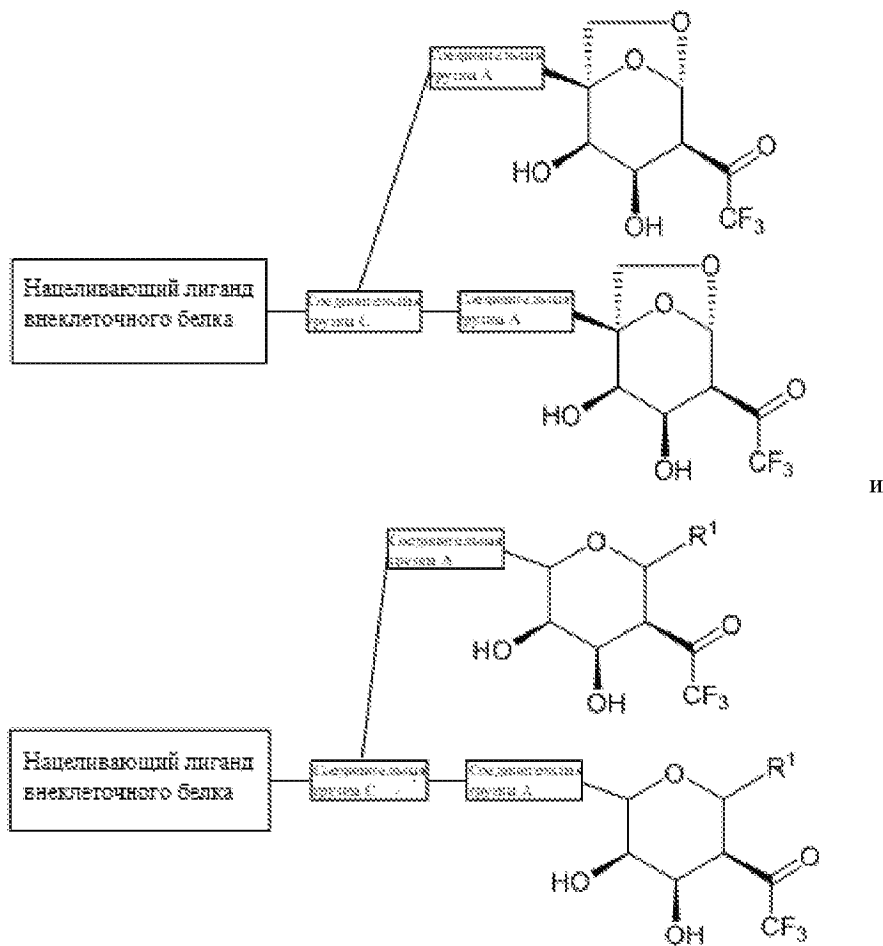




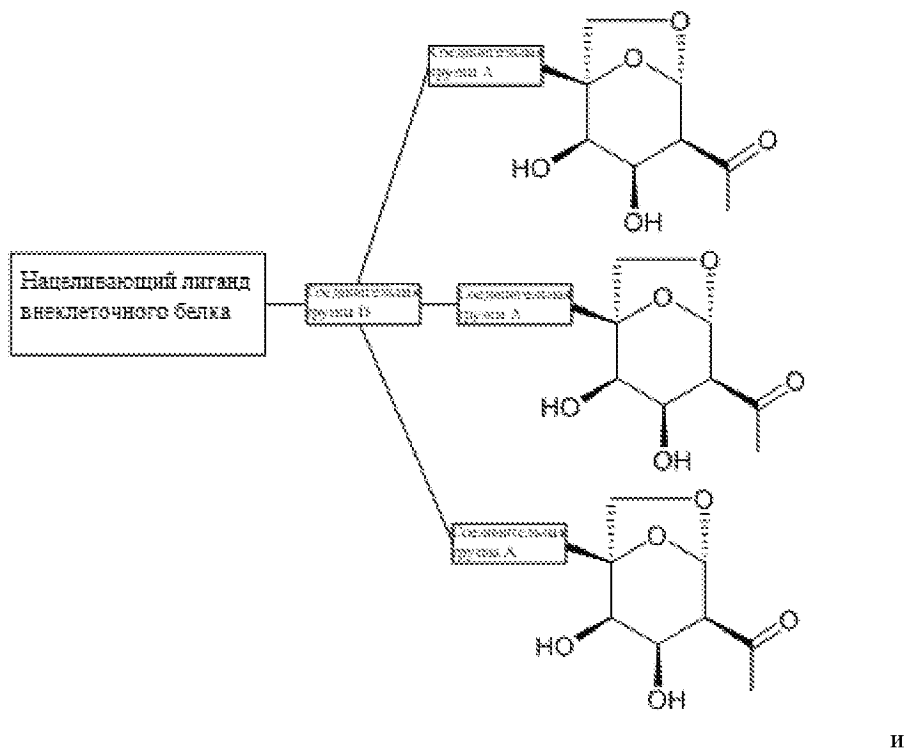
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

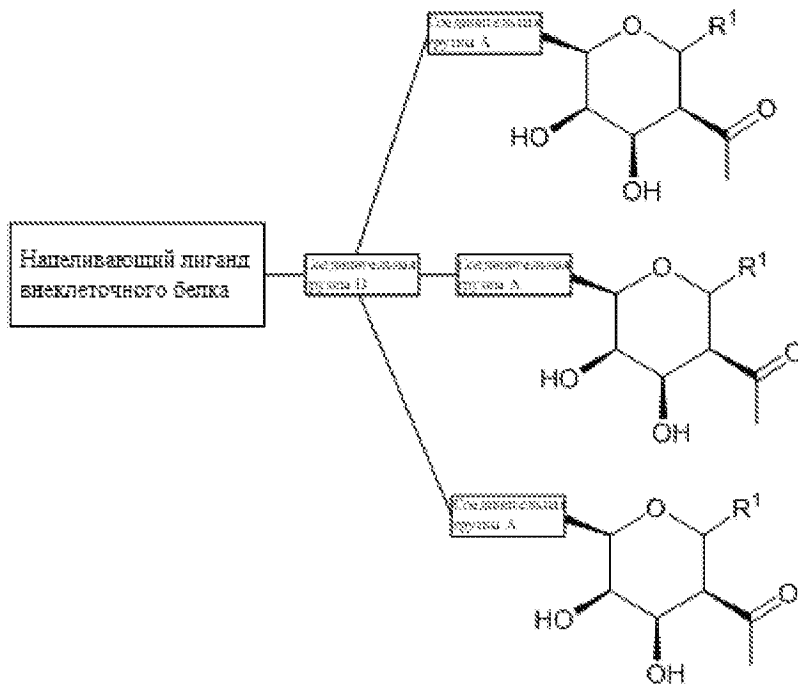


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

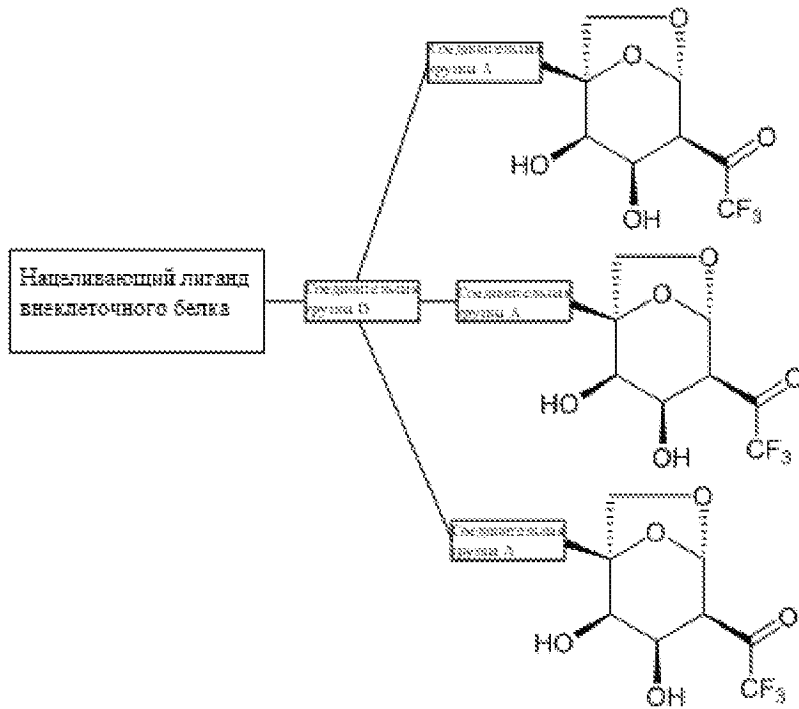


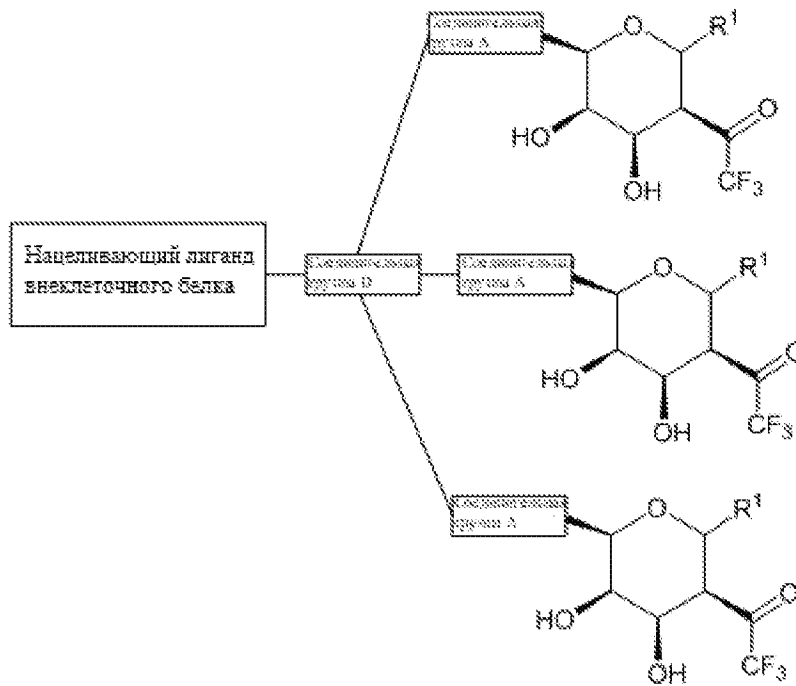
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



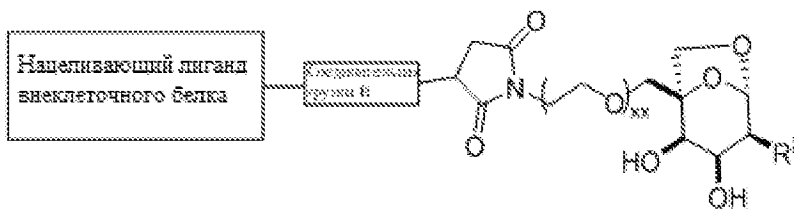


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

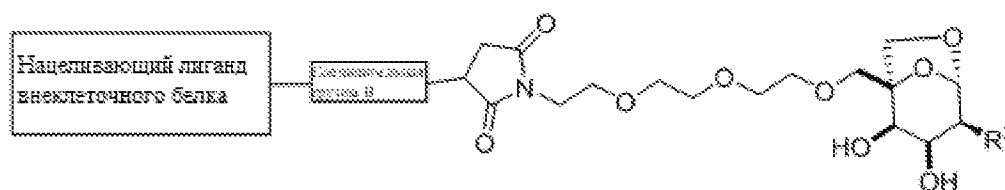
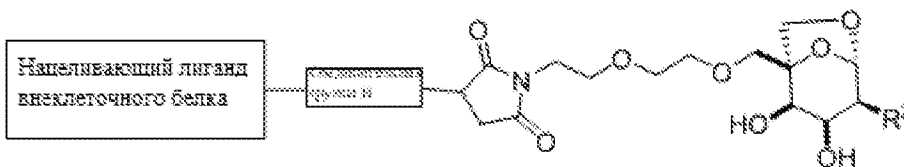
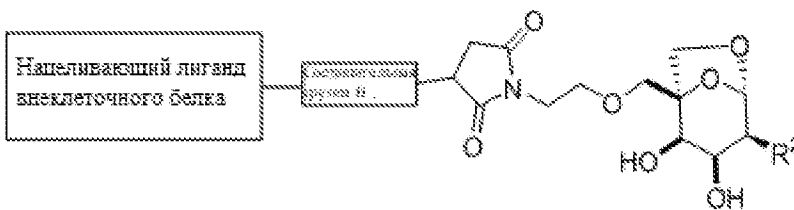


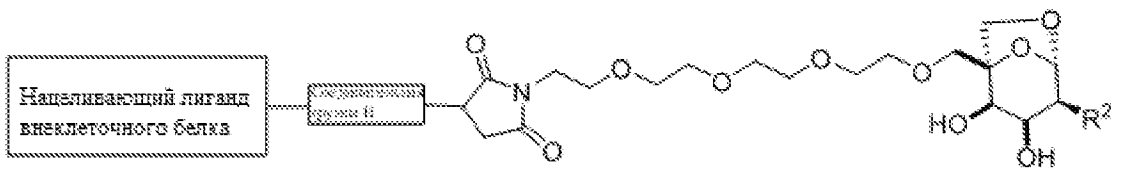


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

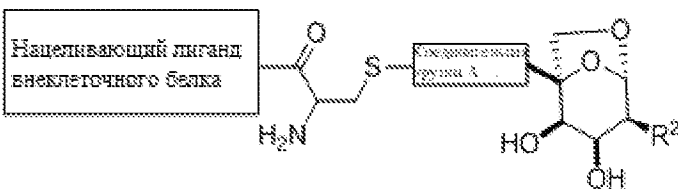
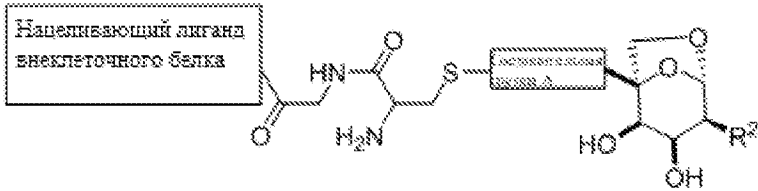


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

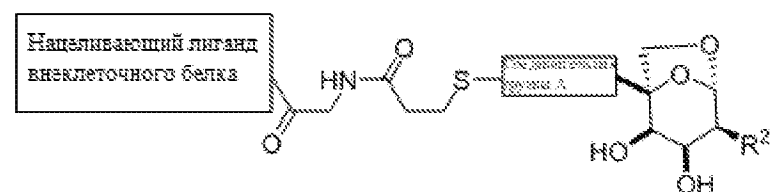
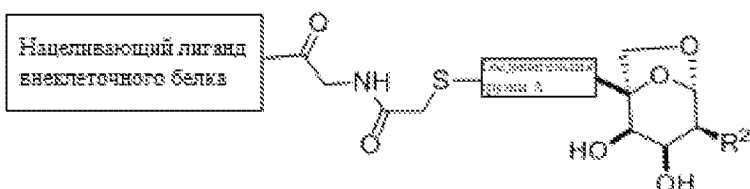
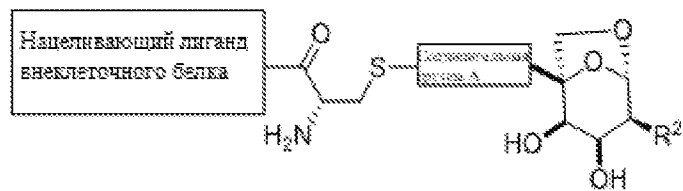
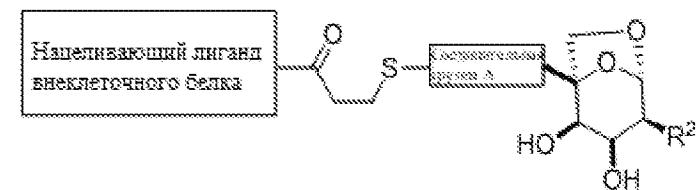
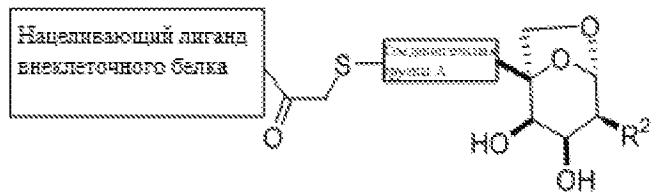


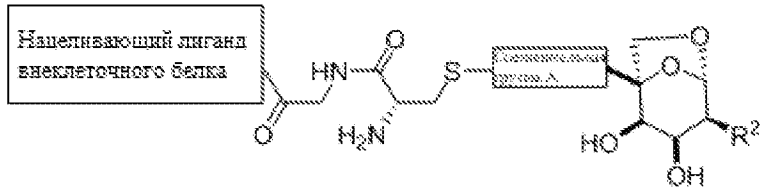


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

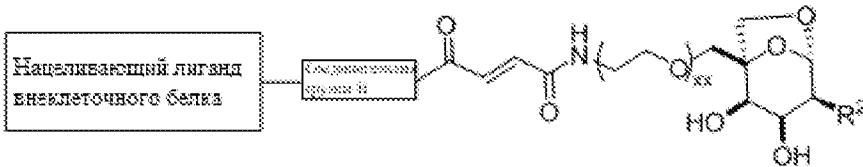


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

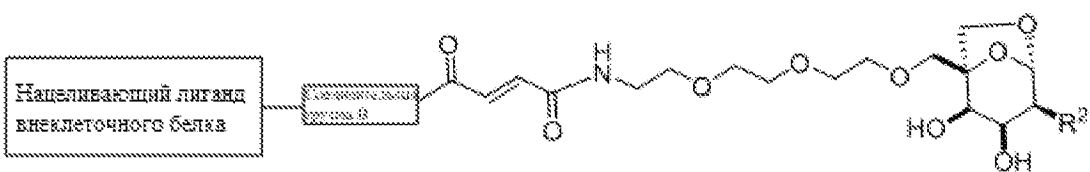
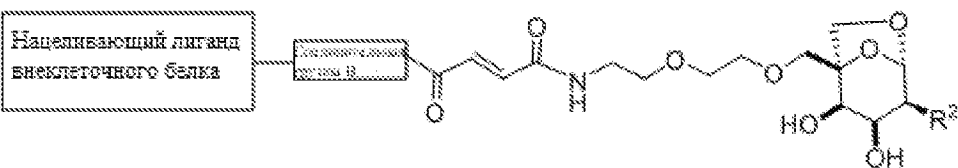
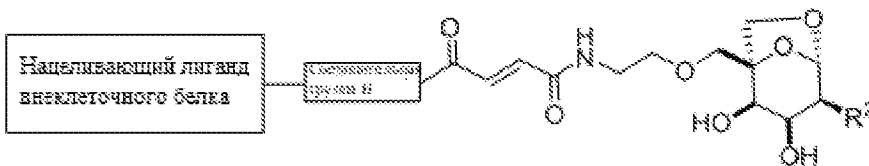




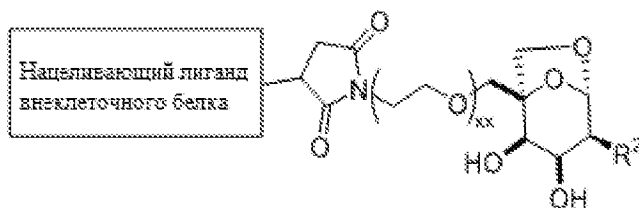
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



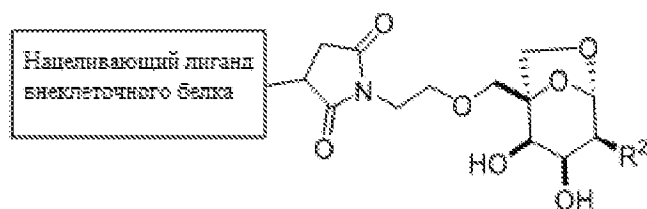
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

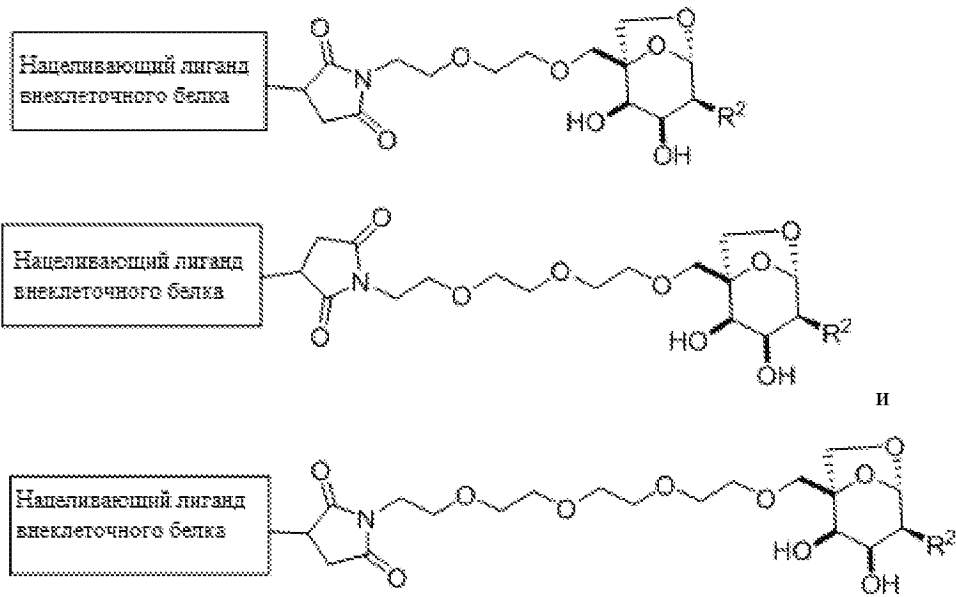


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

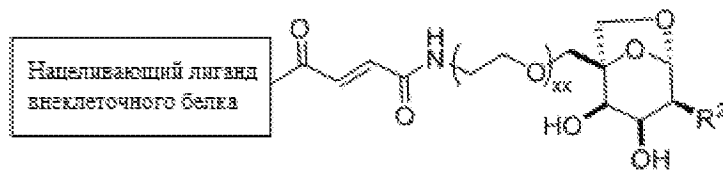


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

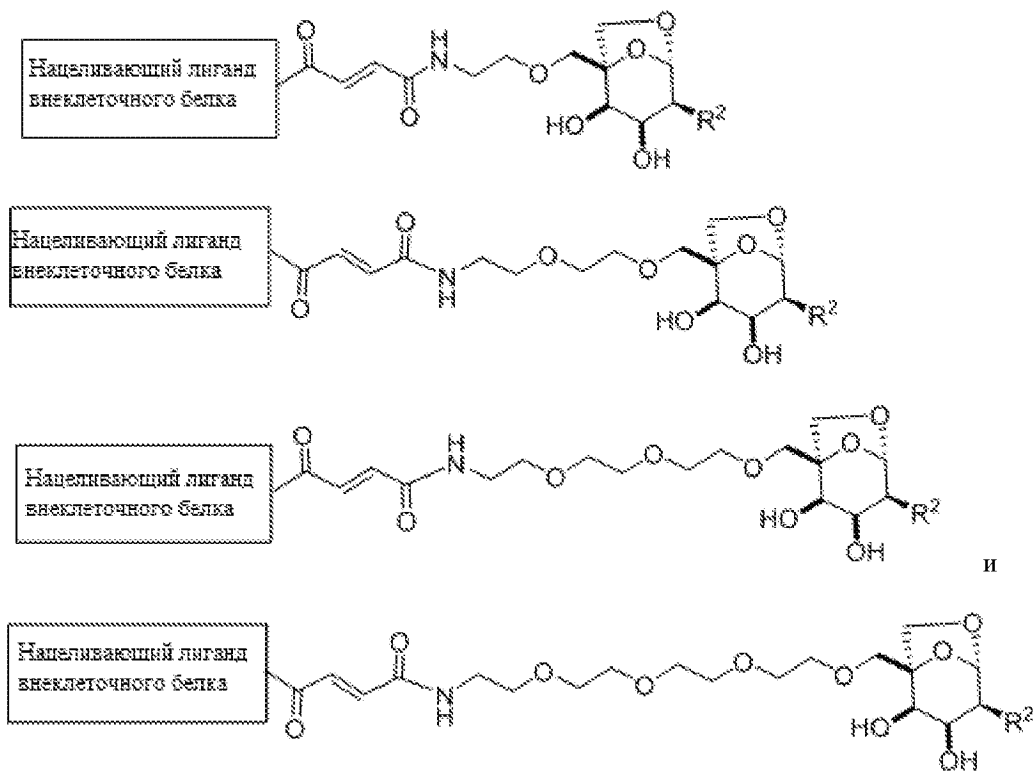




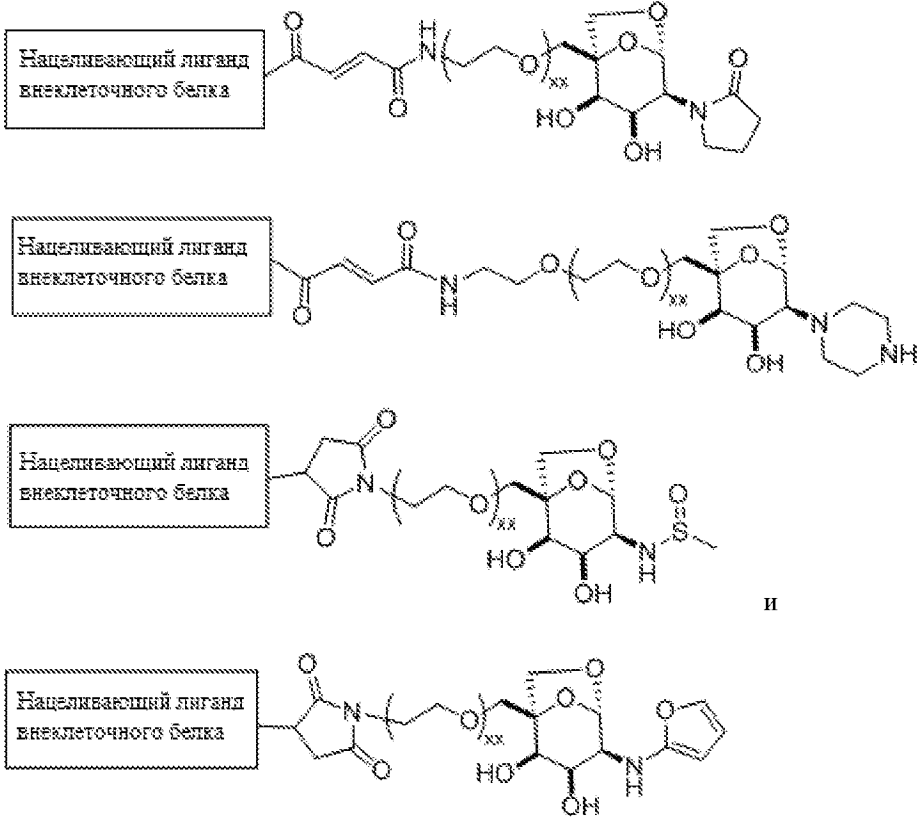
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



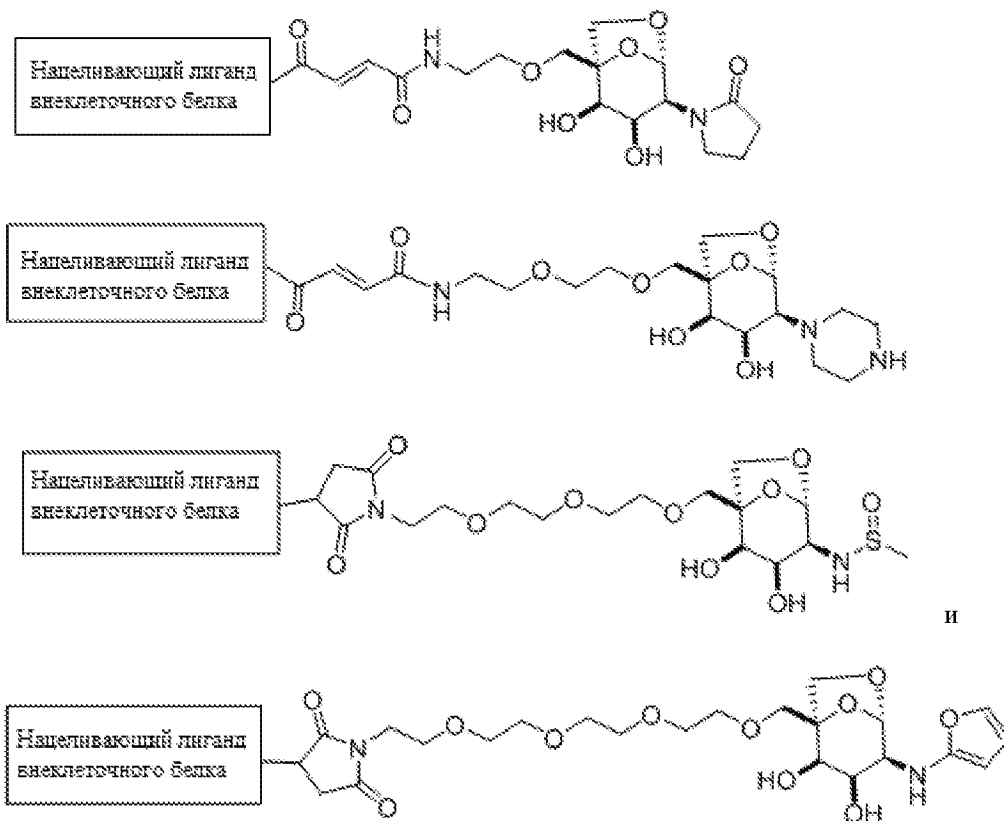
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



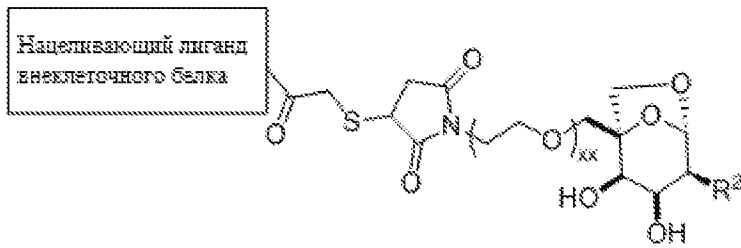
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



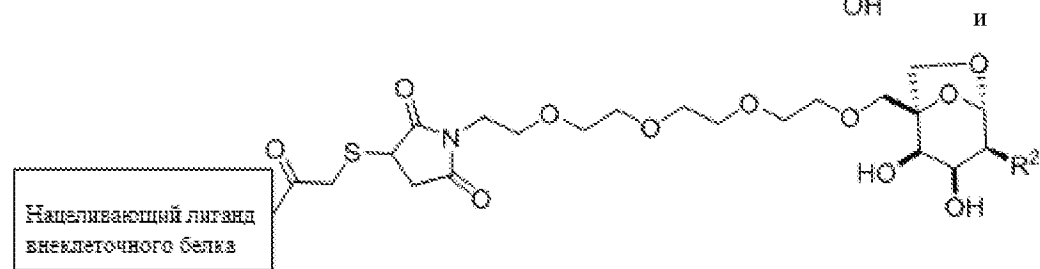
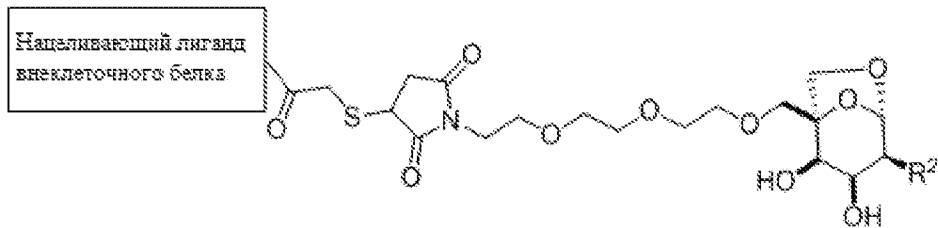
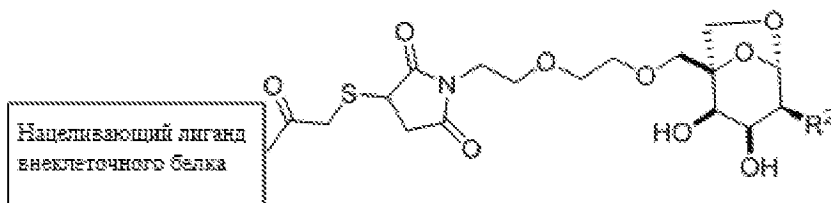
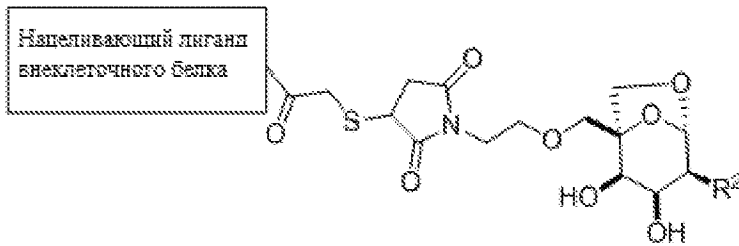
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



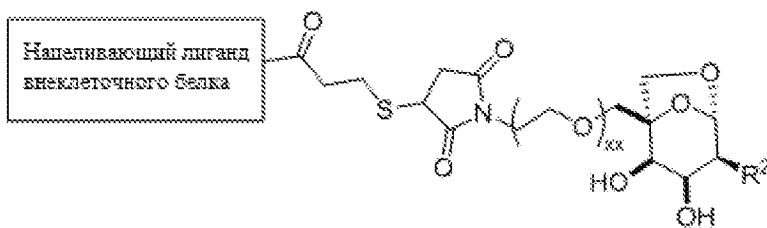
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



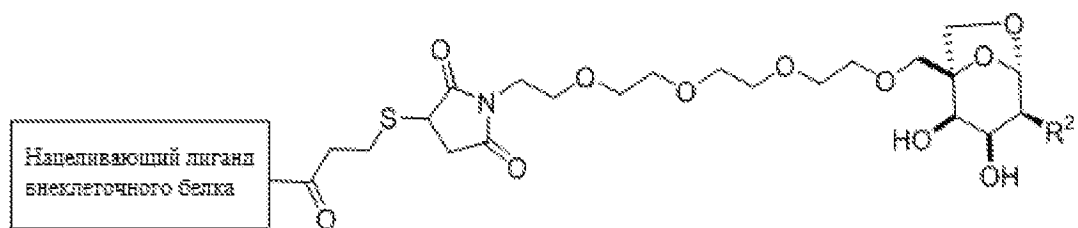
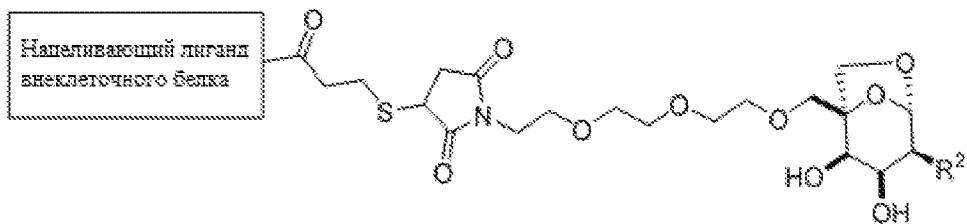
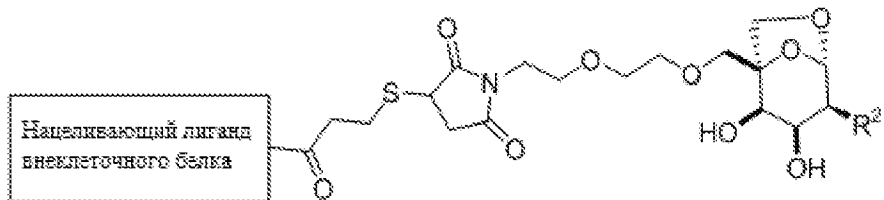
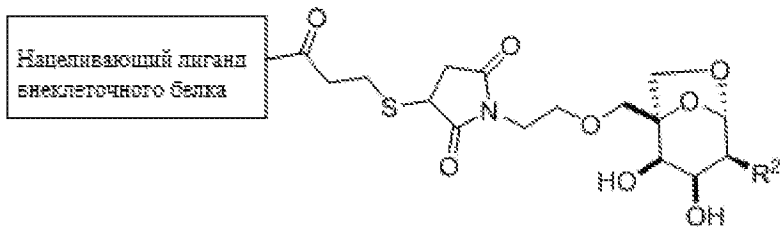
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



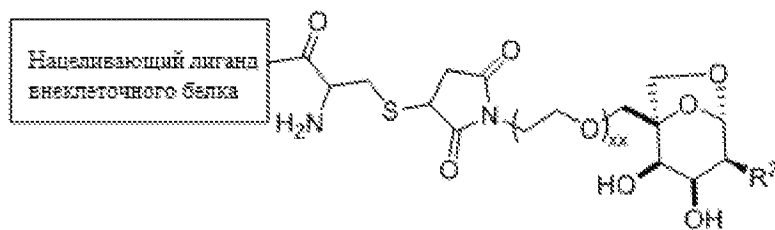
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



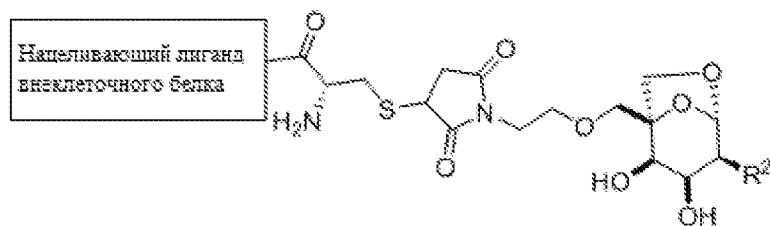
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

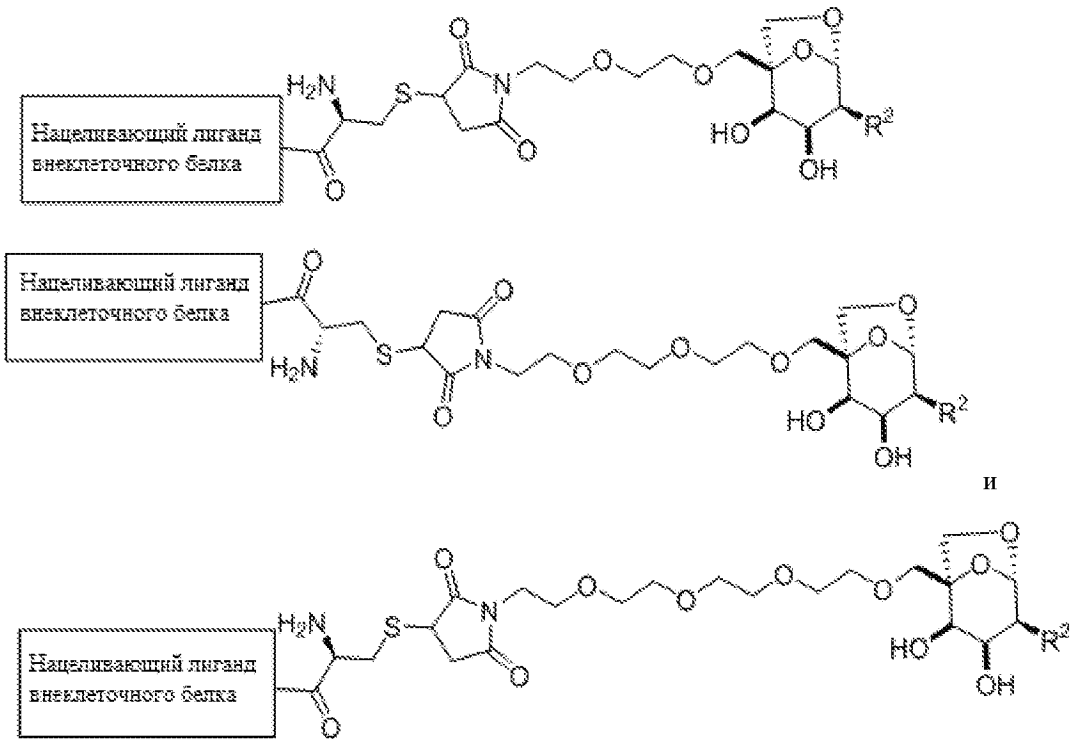


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

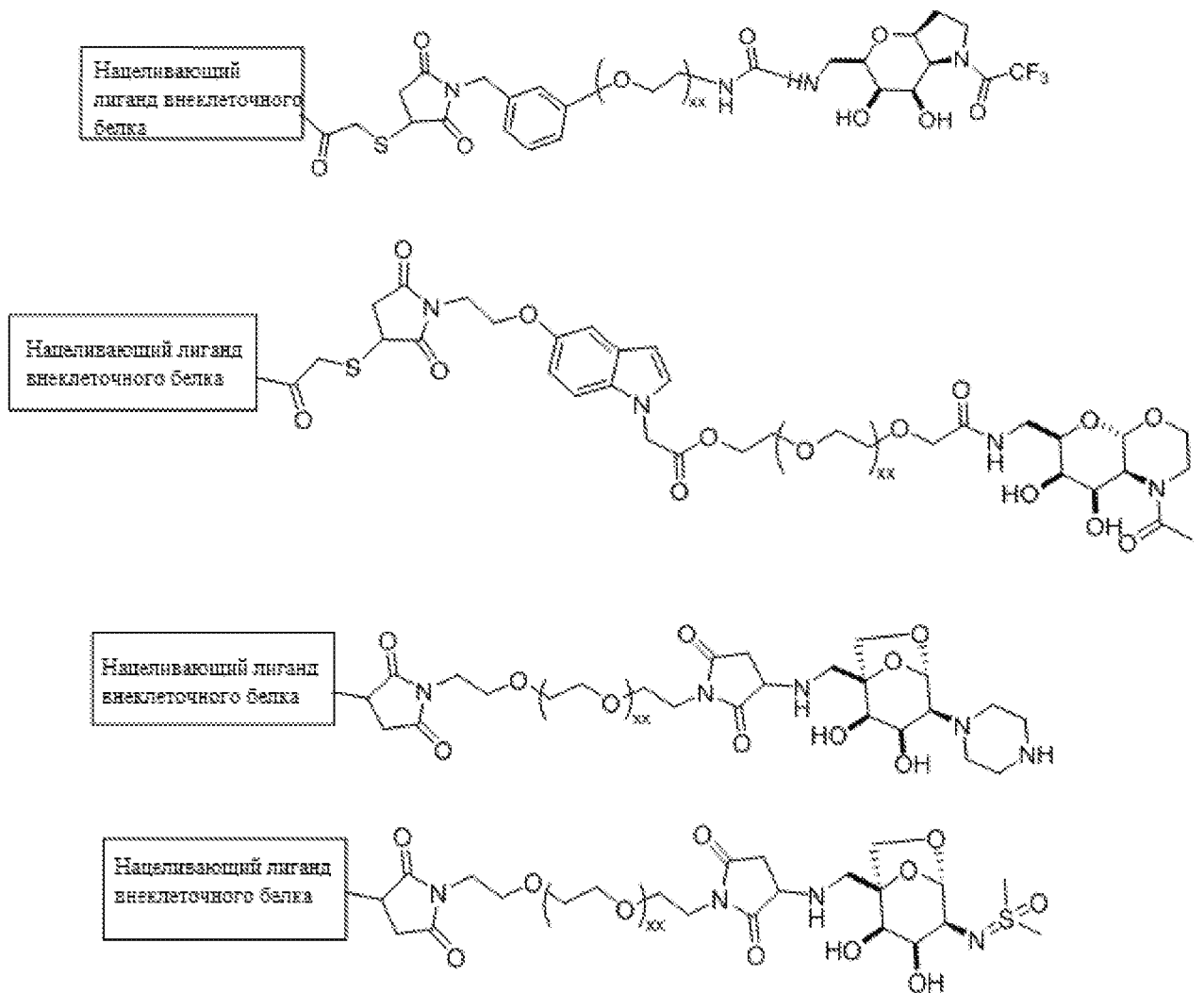


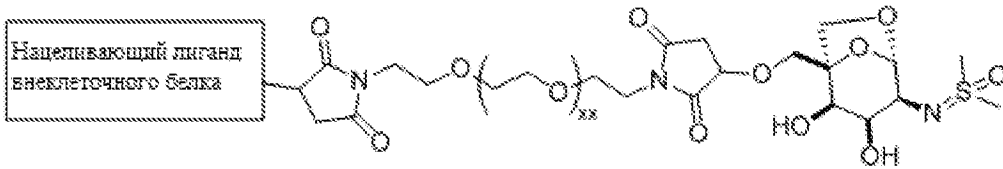
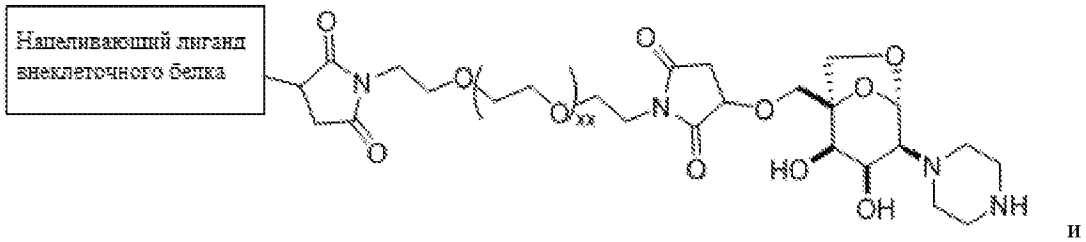
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



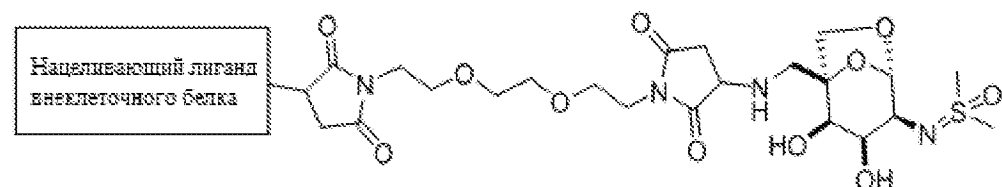
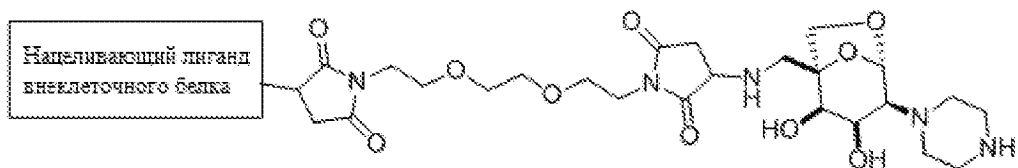
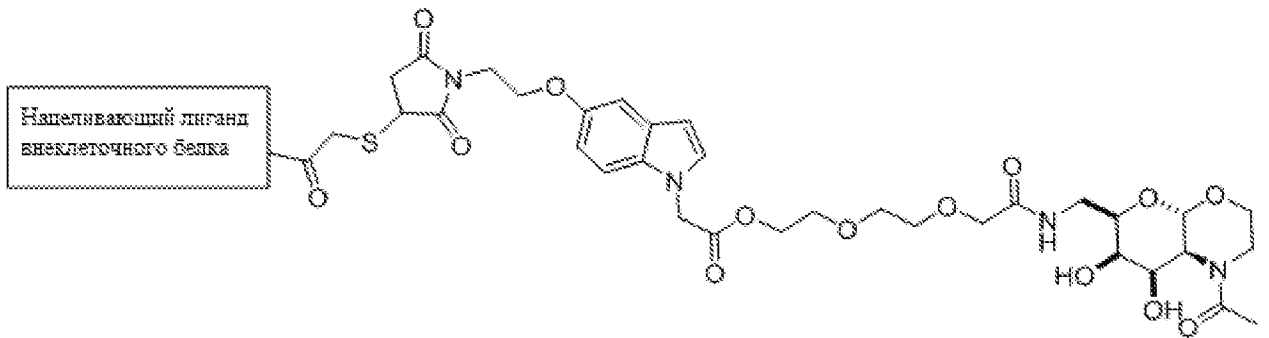
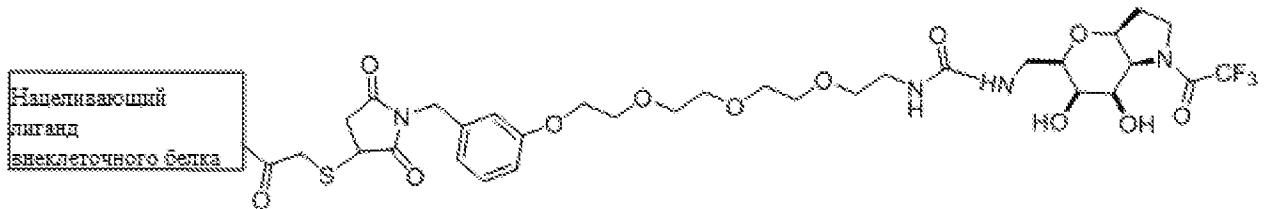


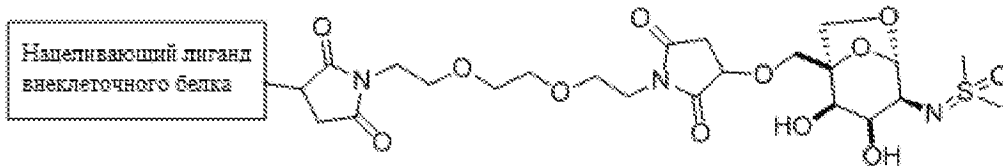
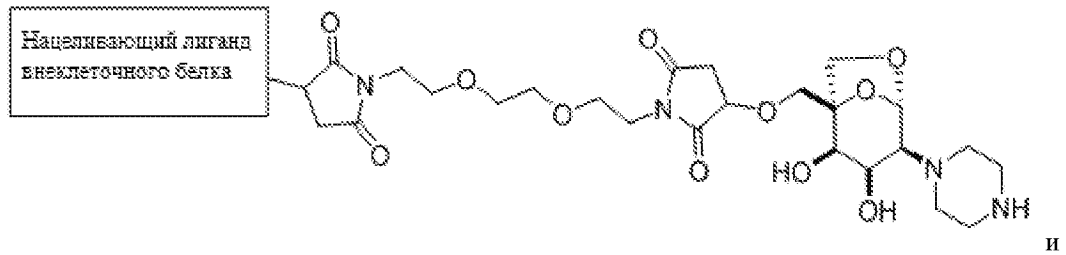
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



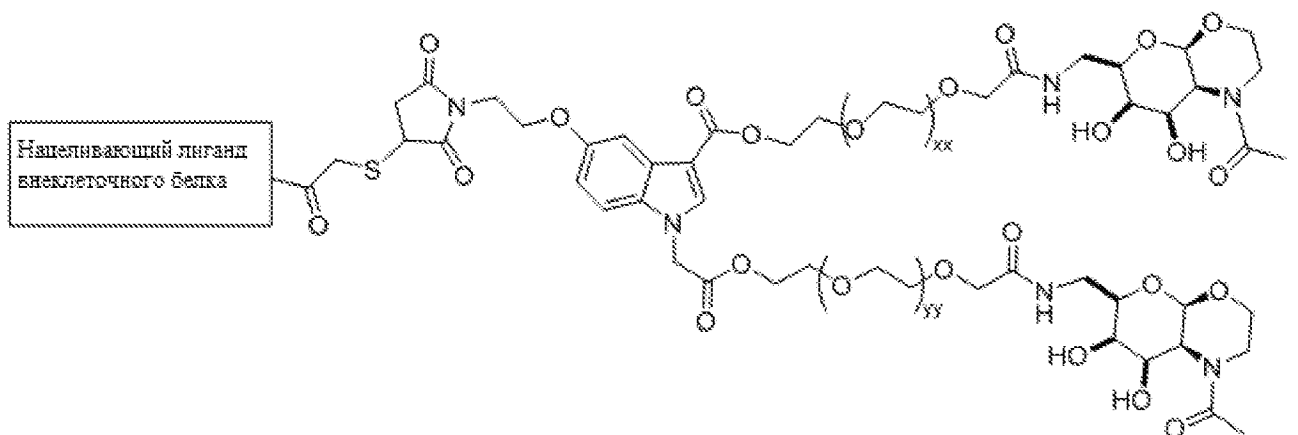
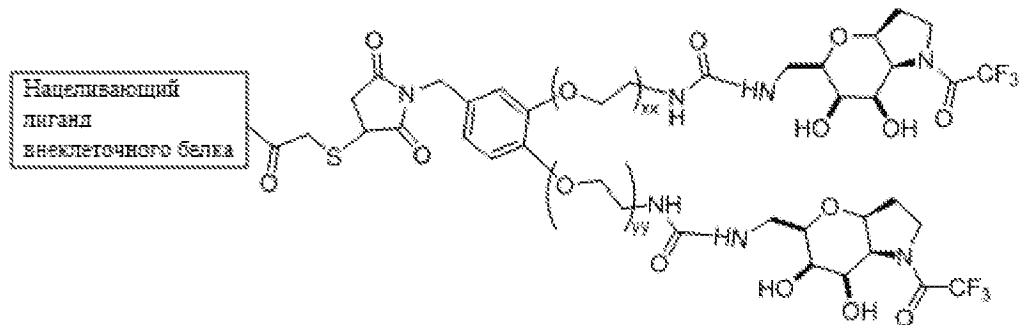
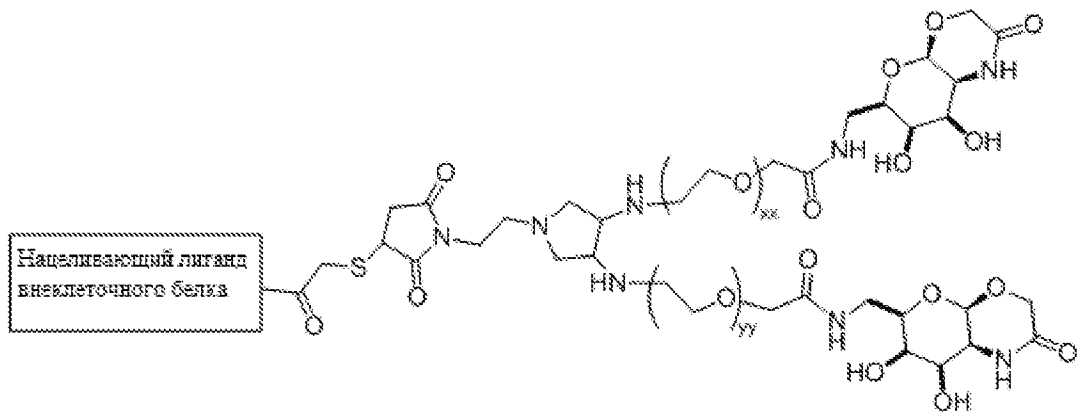


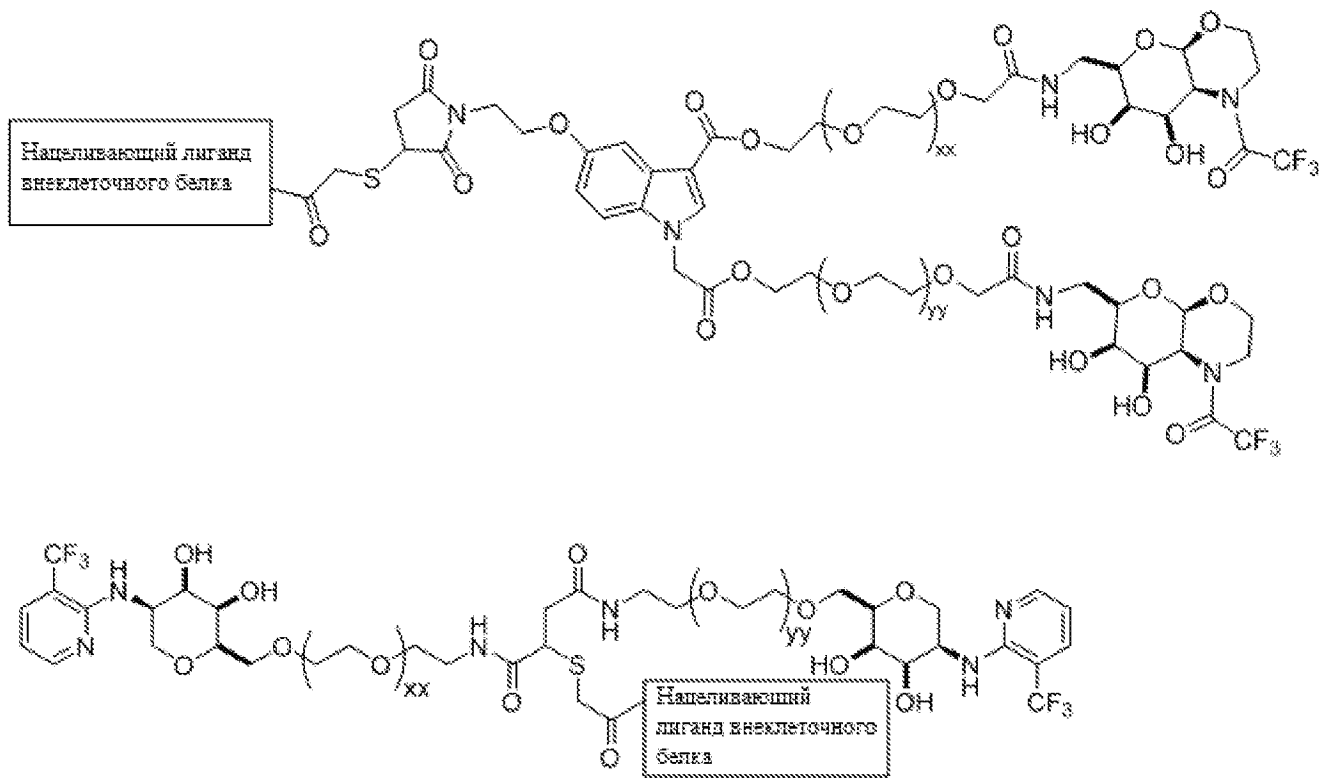
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





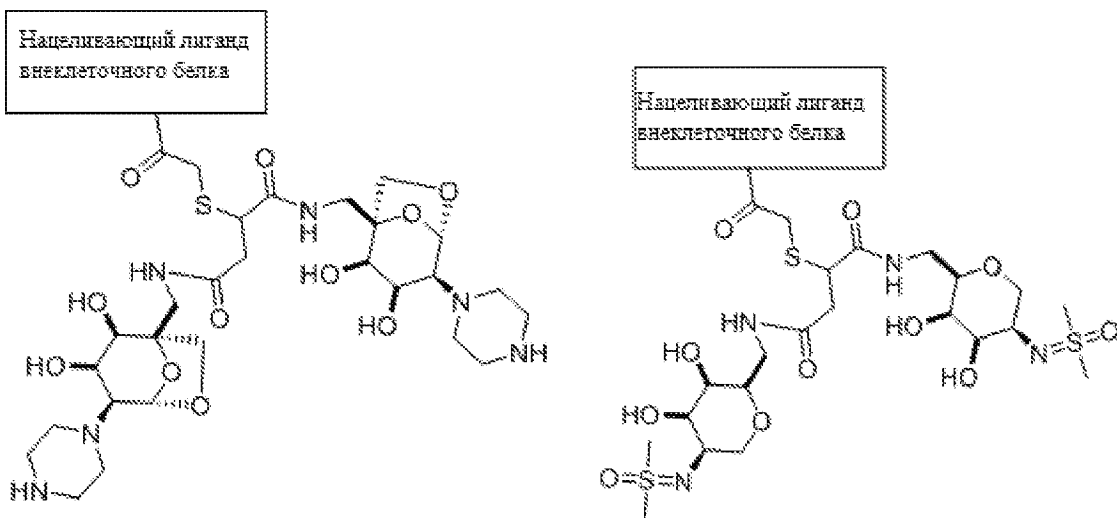
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

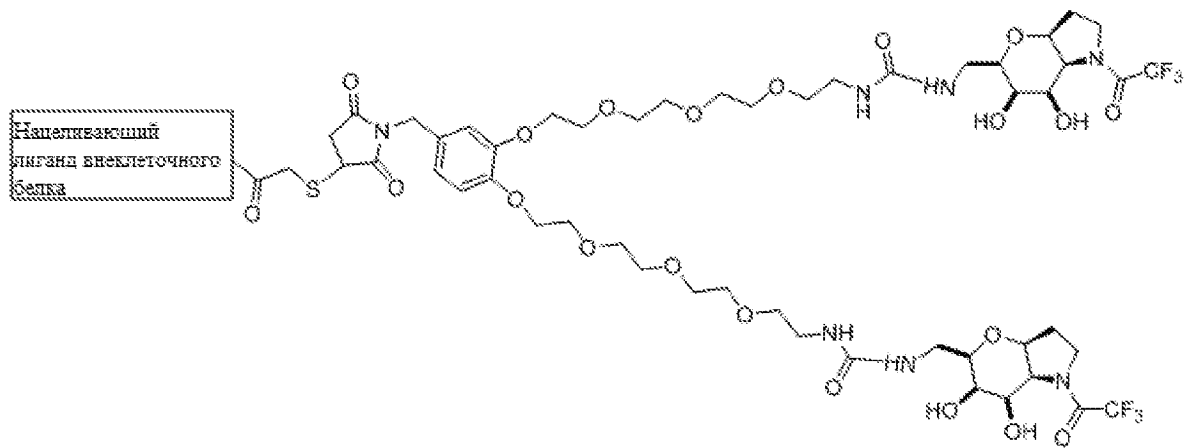
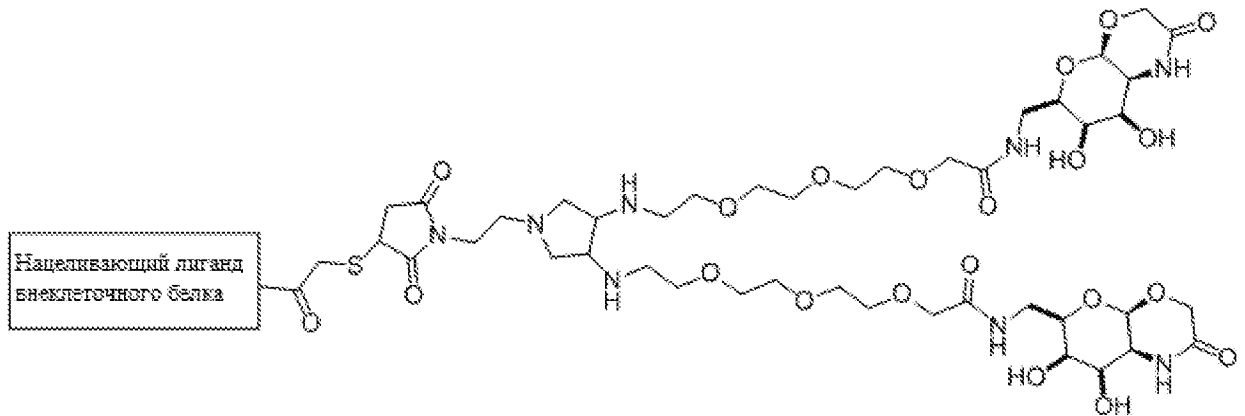
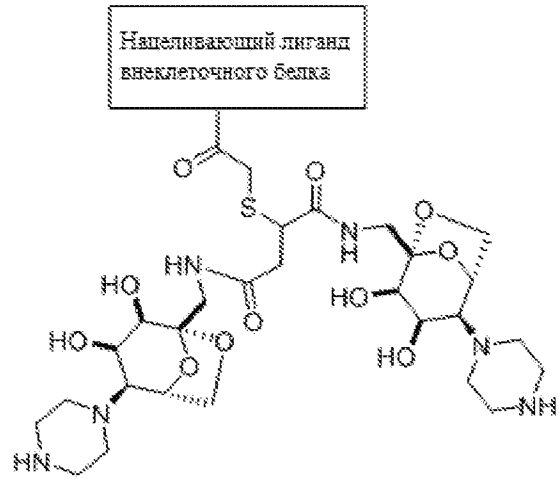
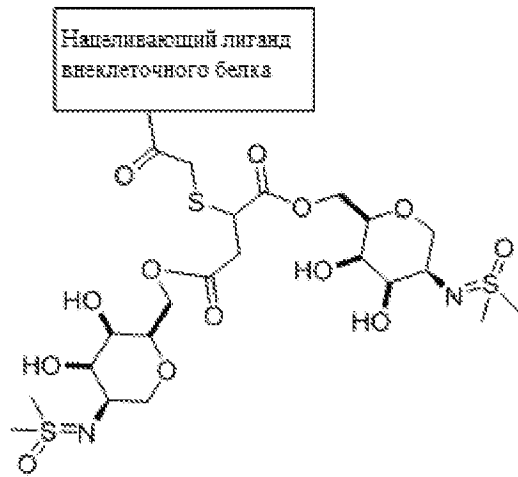


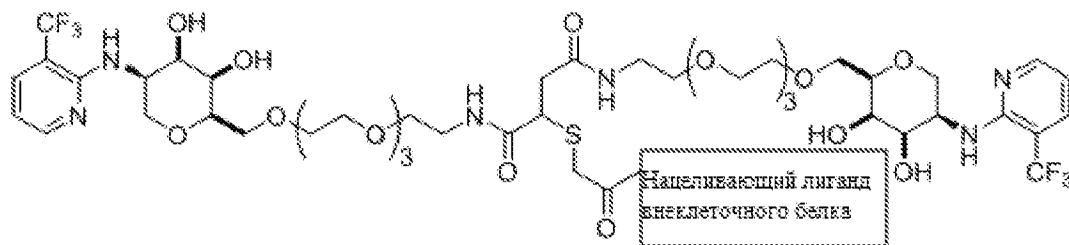
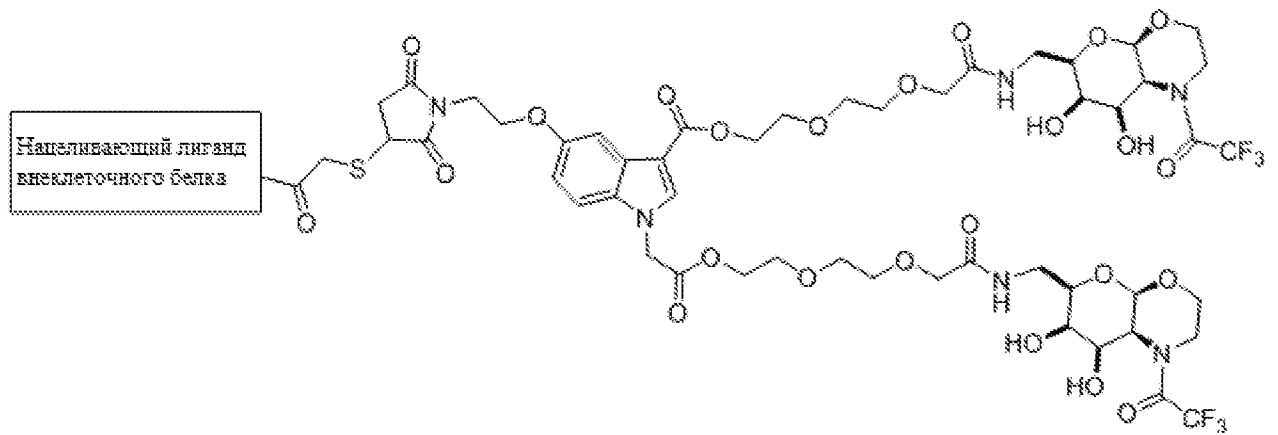
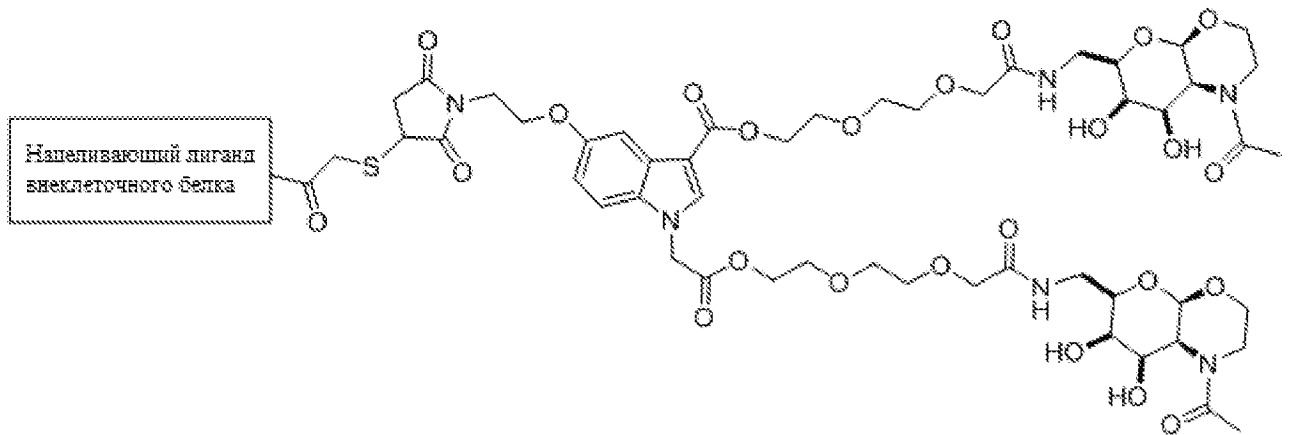


и

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

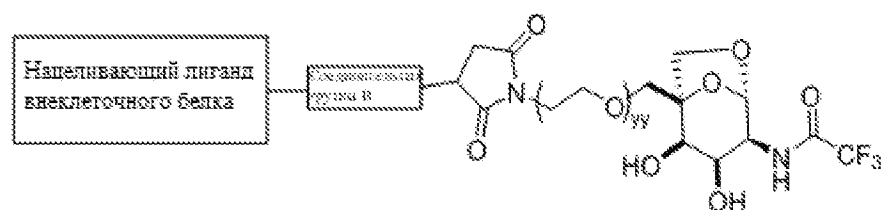
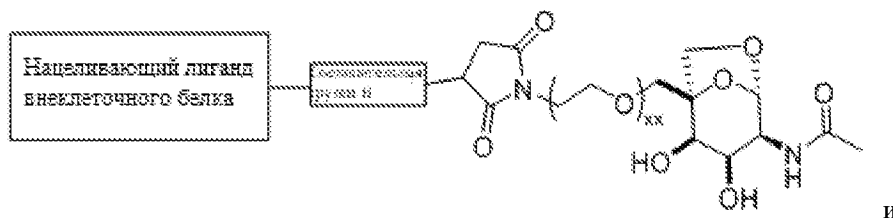




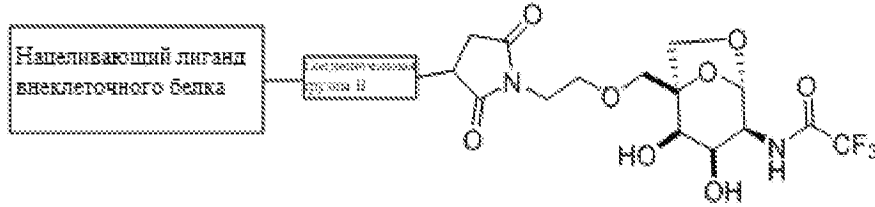
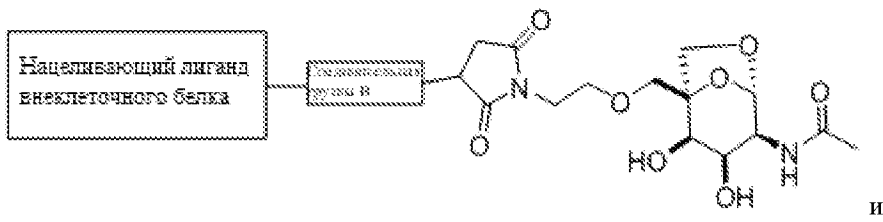


и

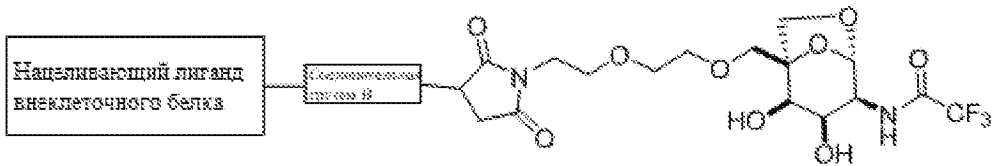
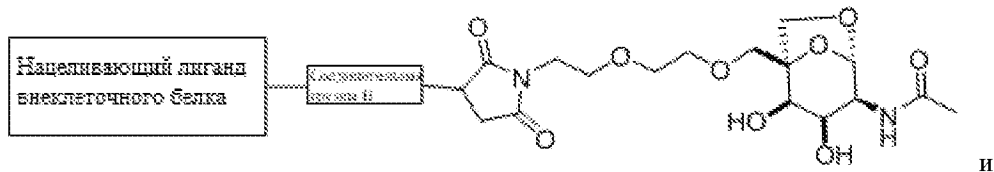
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



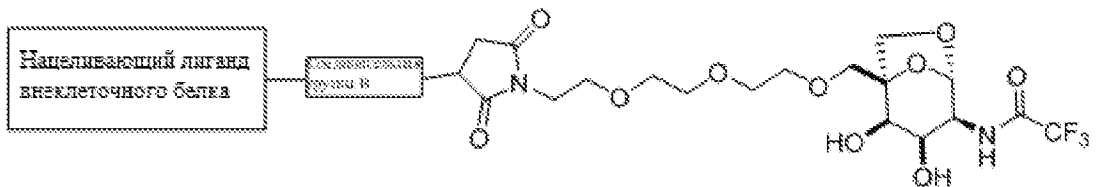
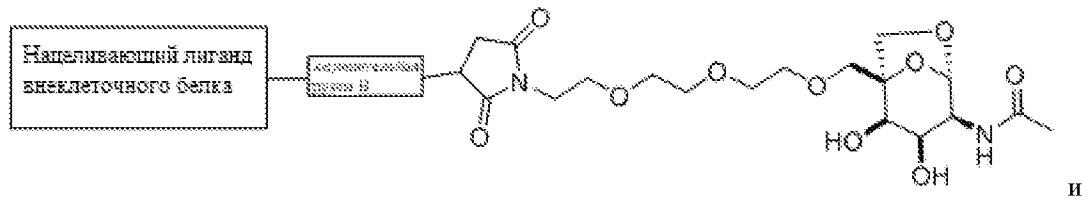
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



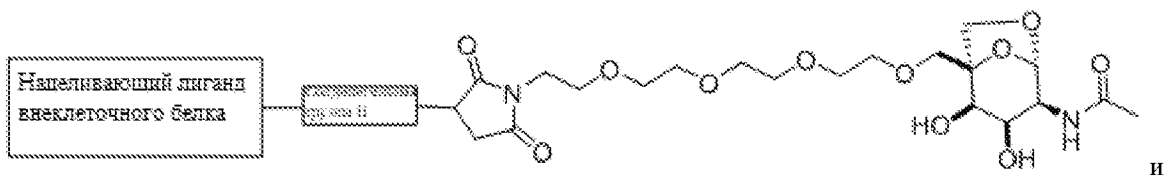
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

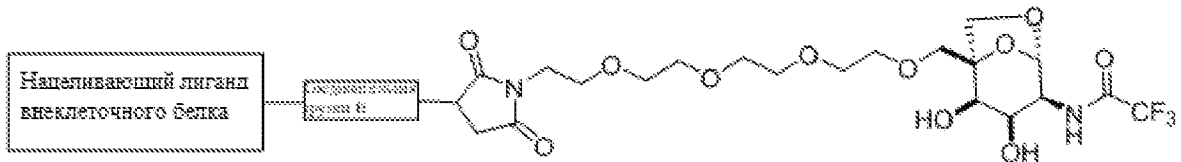


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

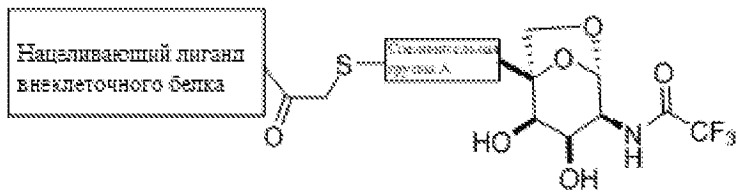
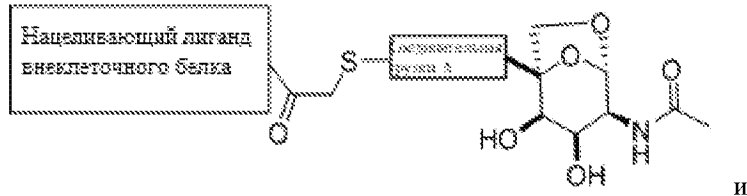


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

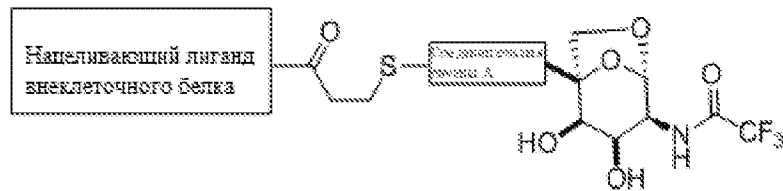
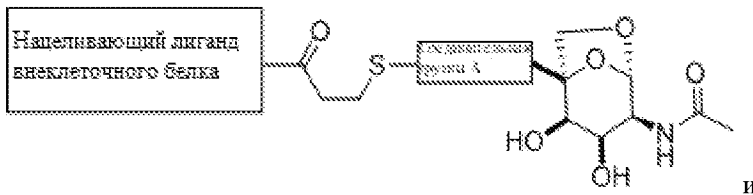




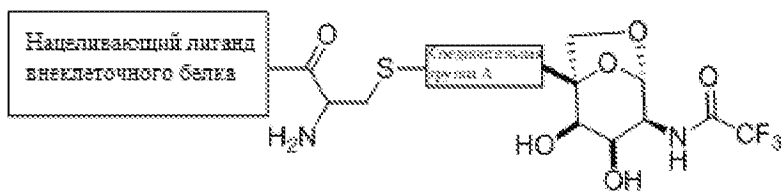
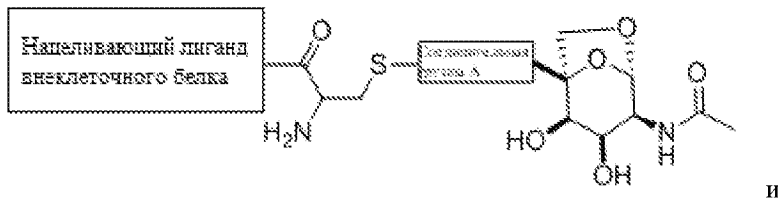
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



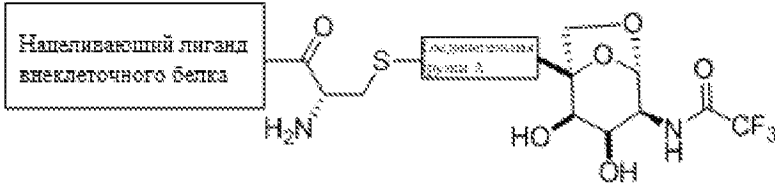
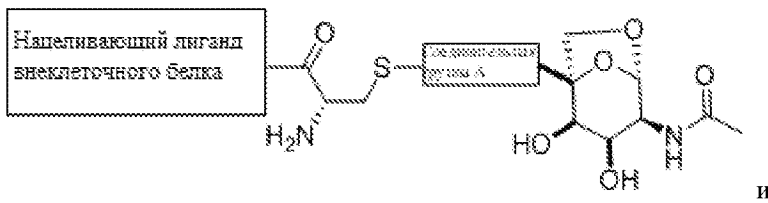
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



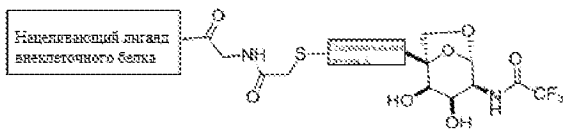
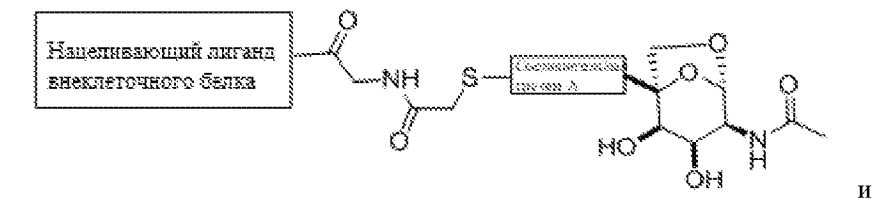
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



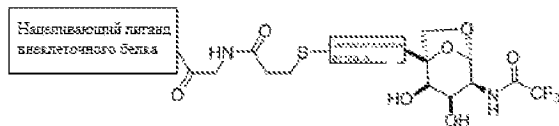
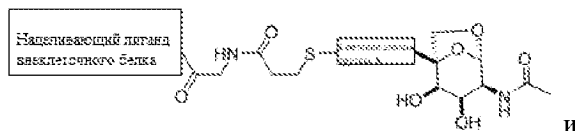
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



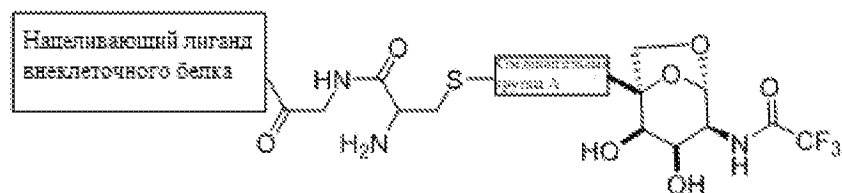
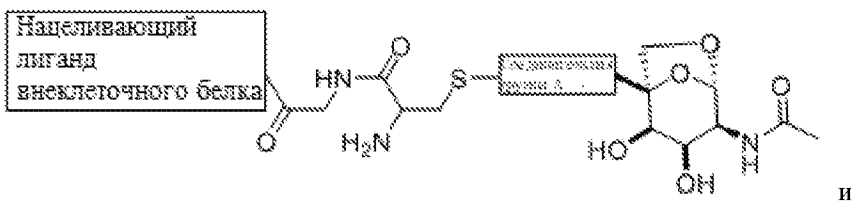
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



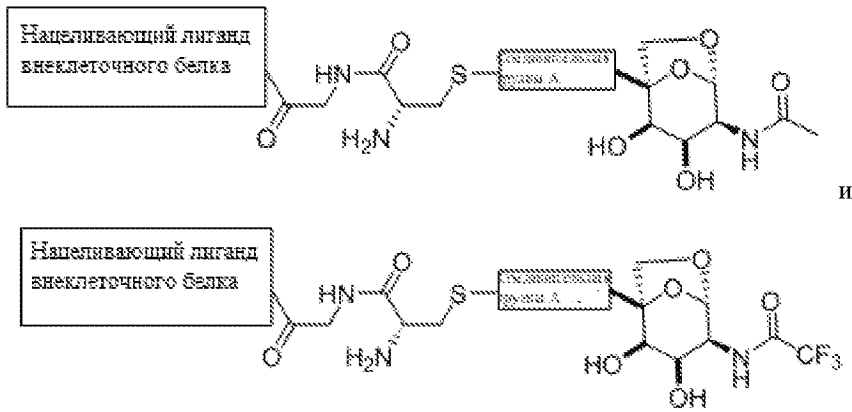
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



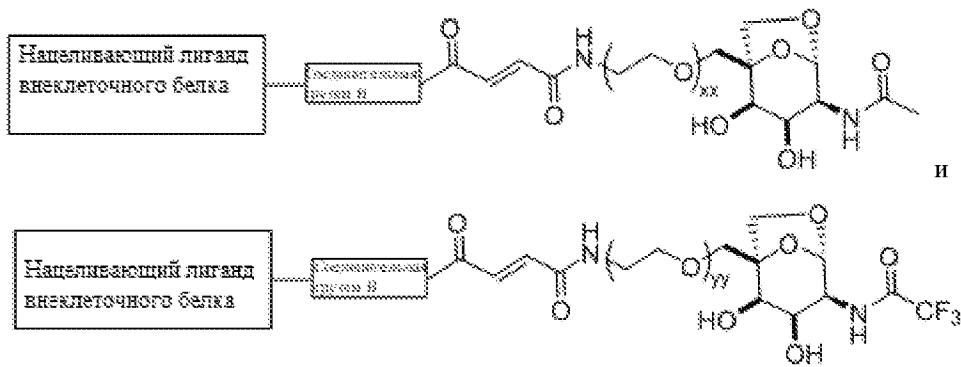
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



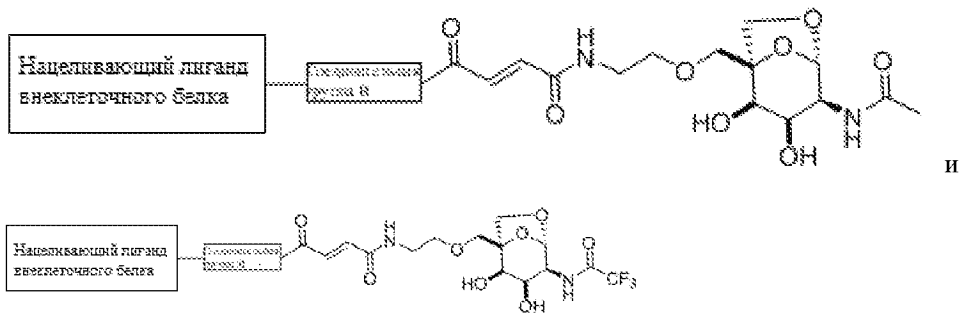
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



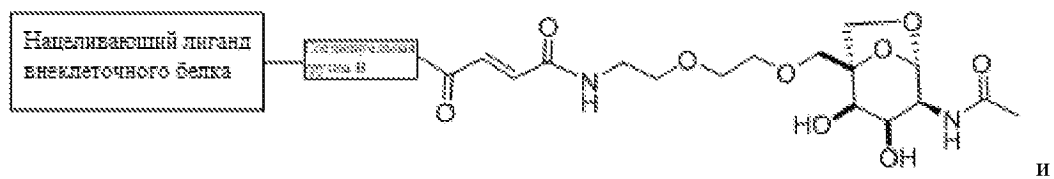
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

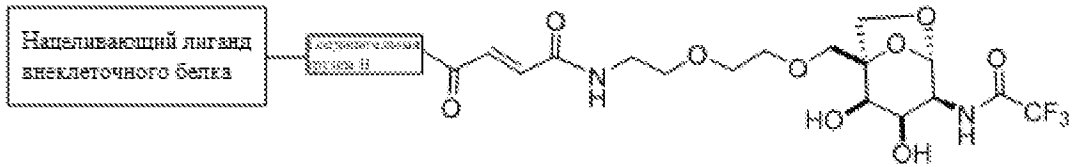


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

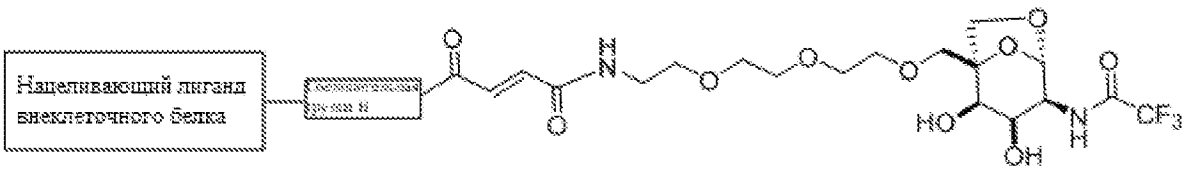
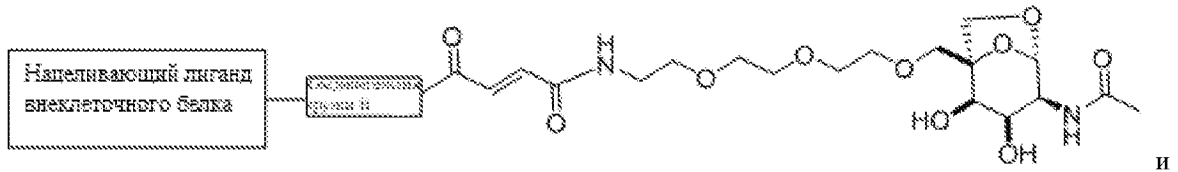


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

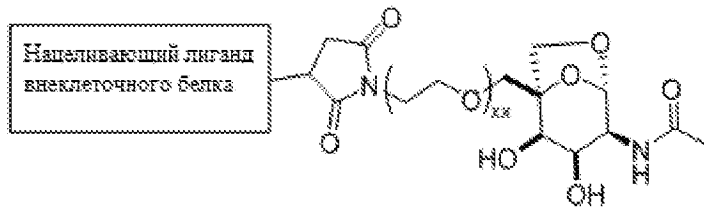




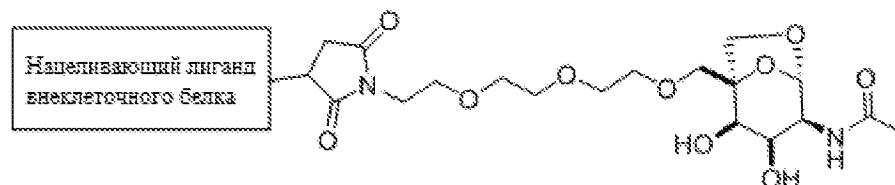
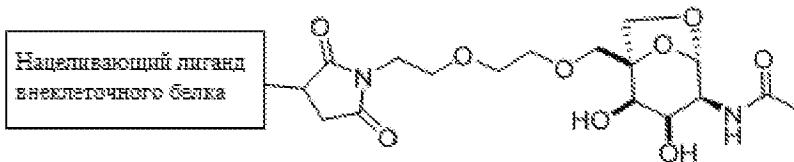
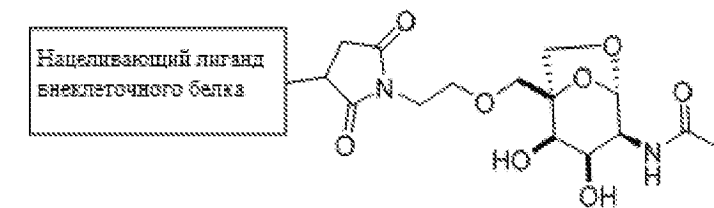
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



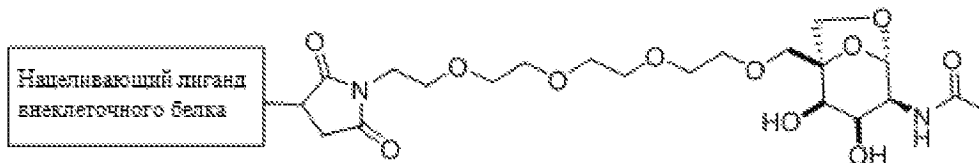
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



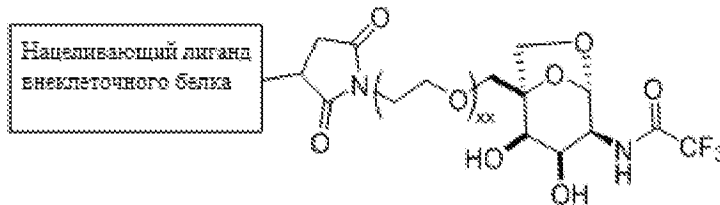
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



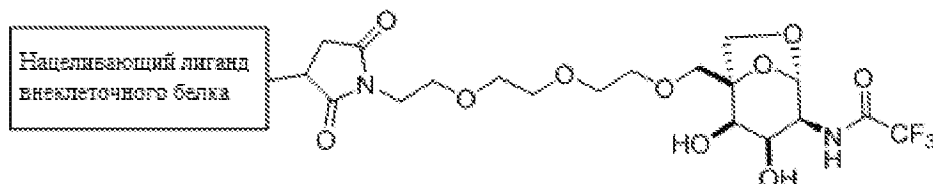
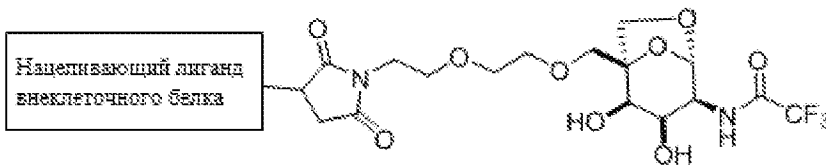
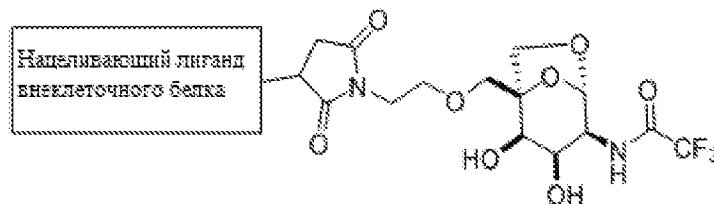
II



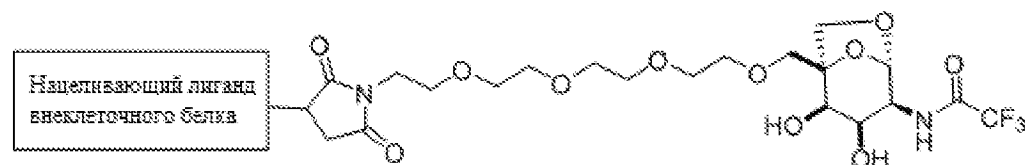
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



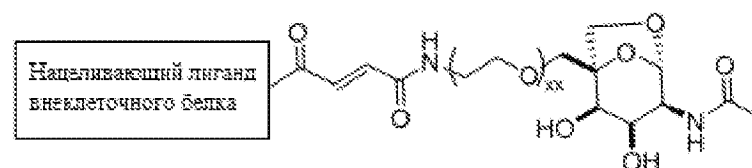
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



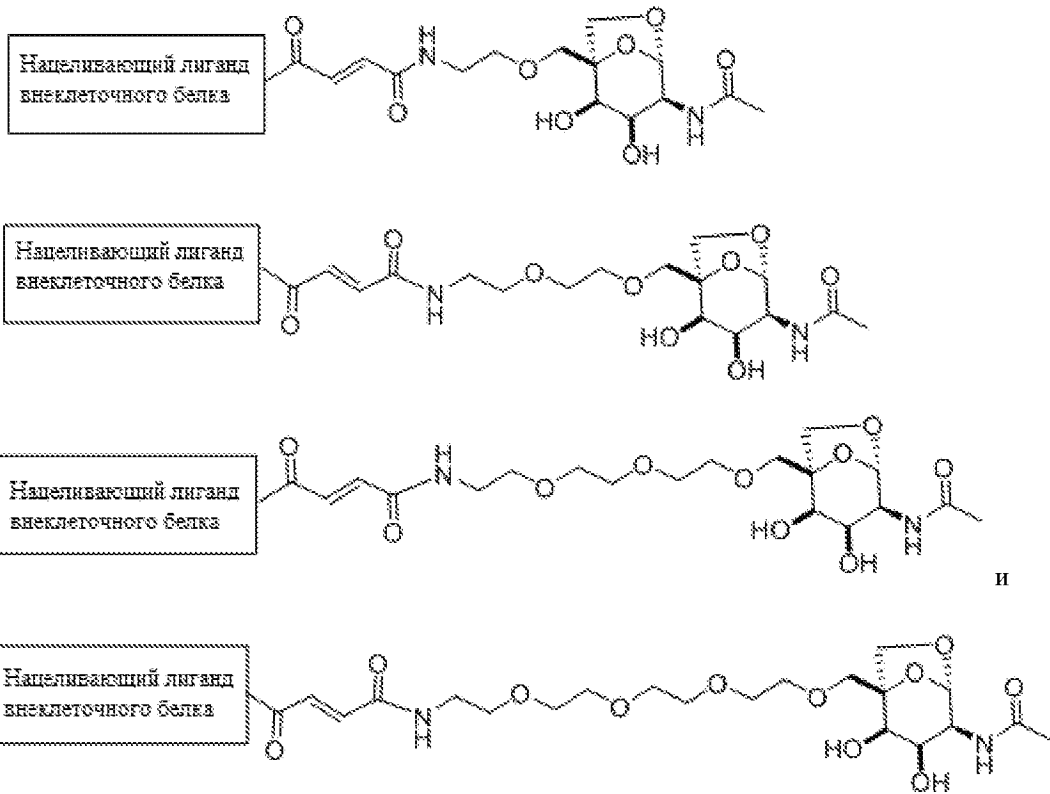
И



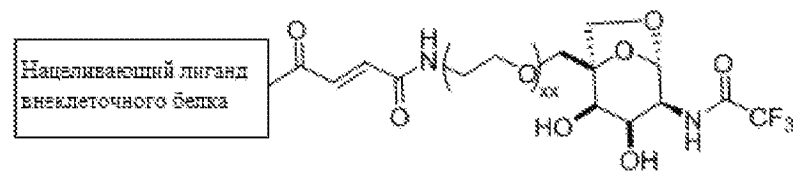
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



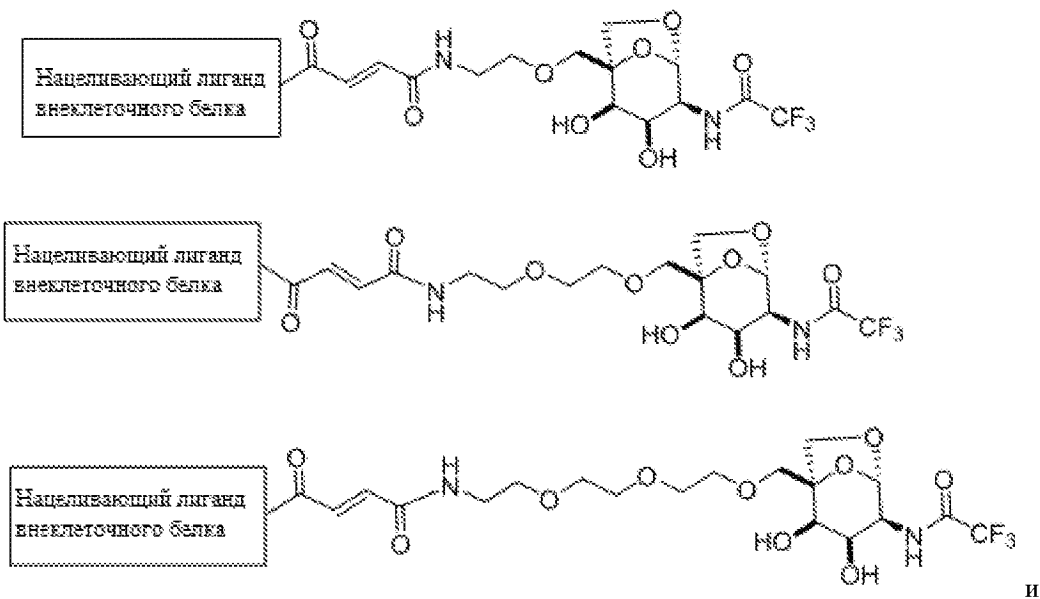
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

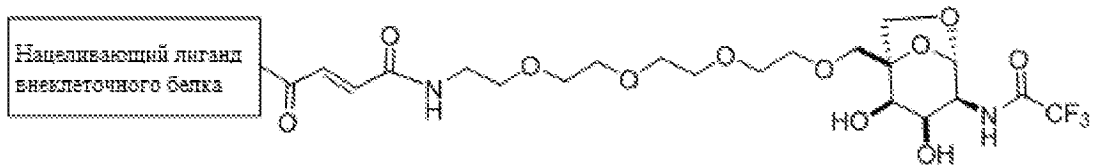


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

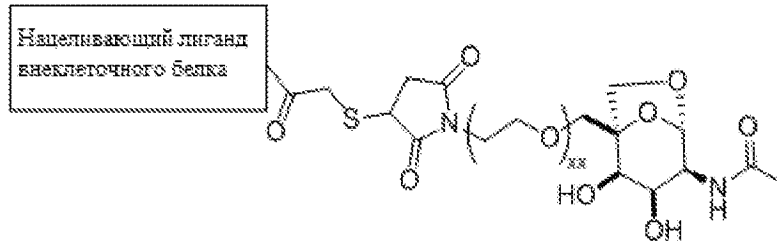


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

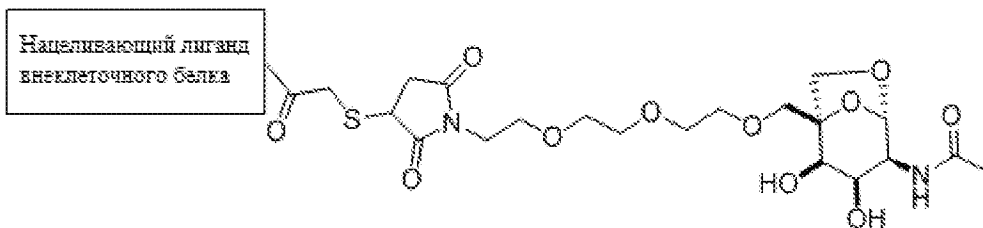
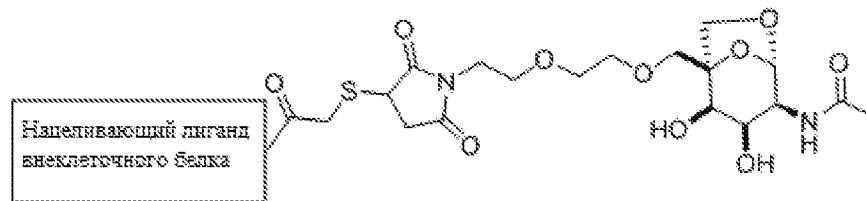
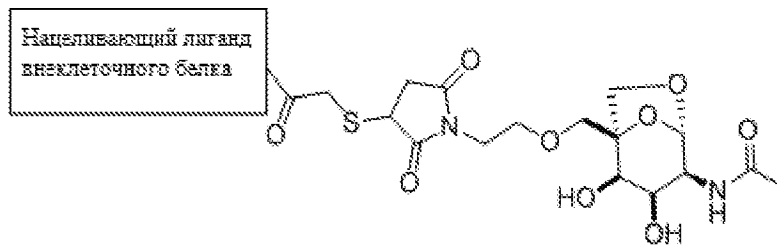




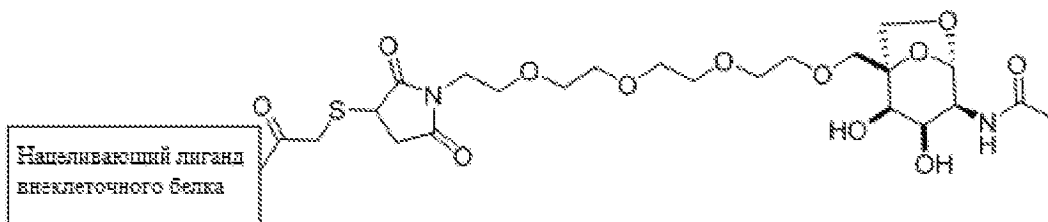
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



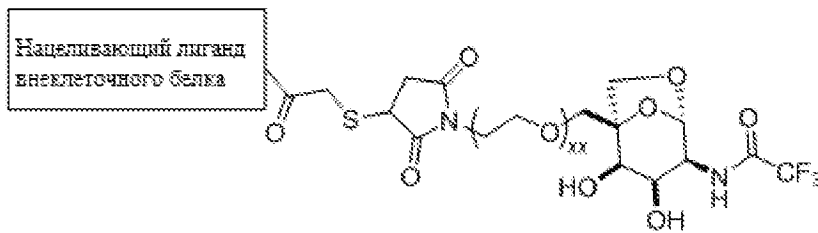
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



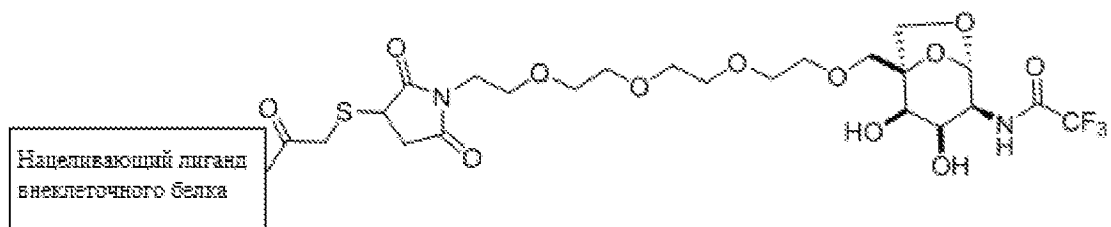
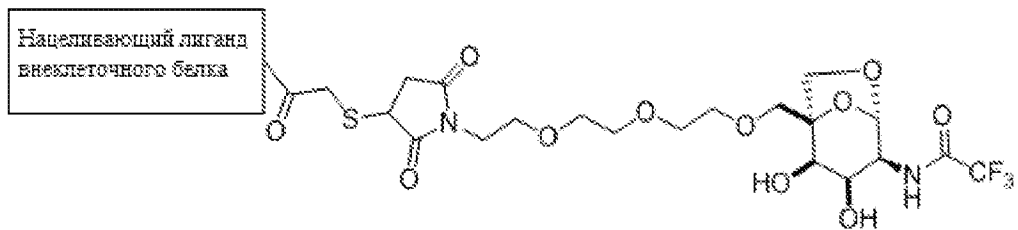
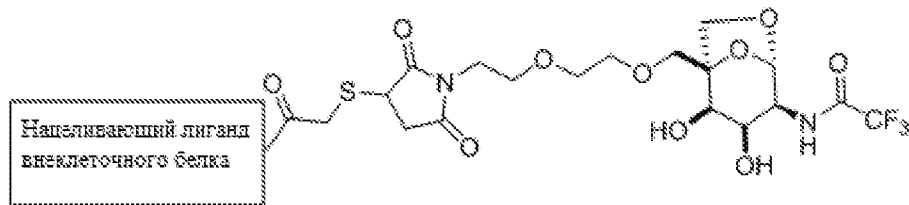
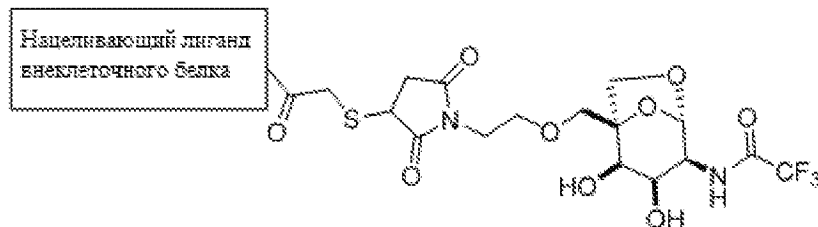
И



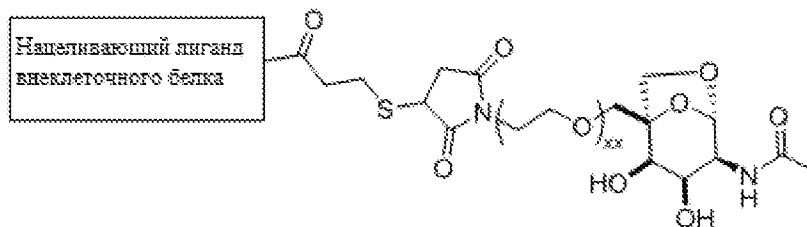
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



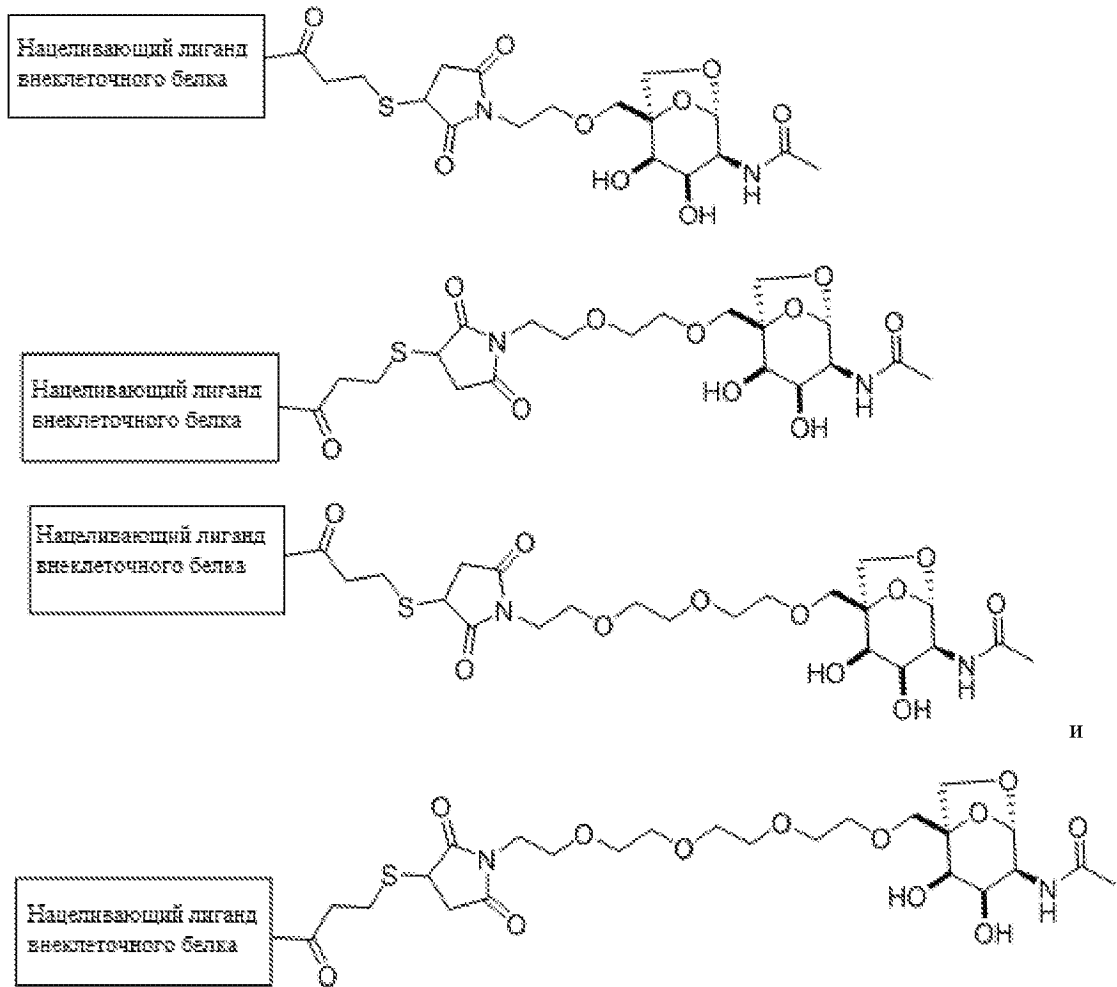
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



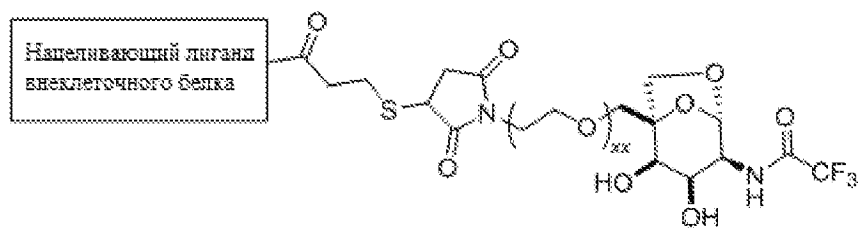
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



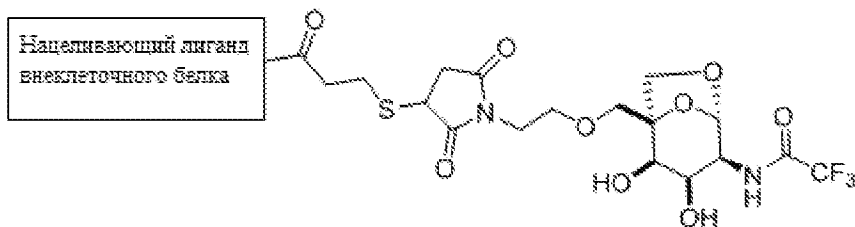
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

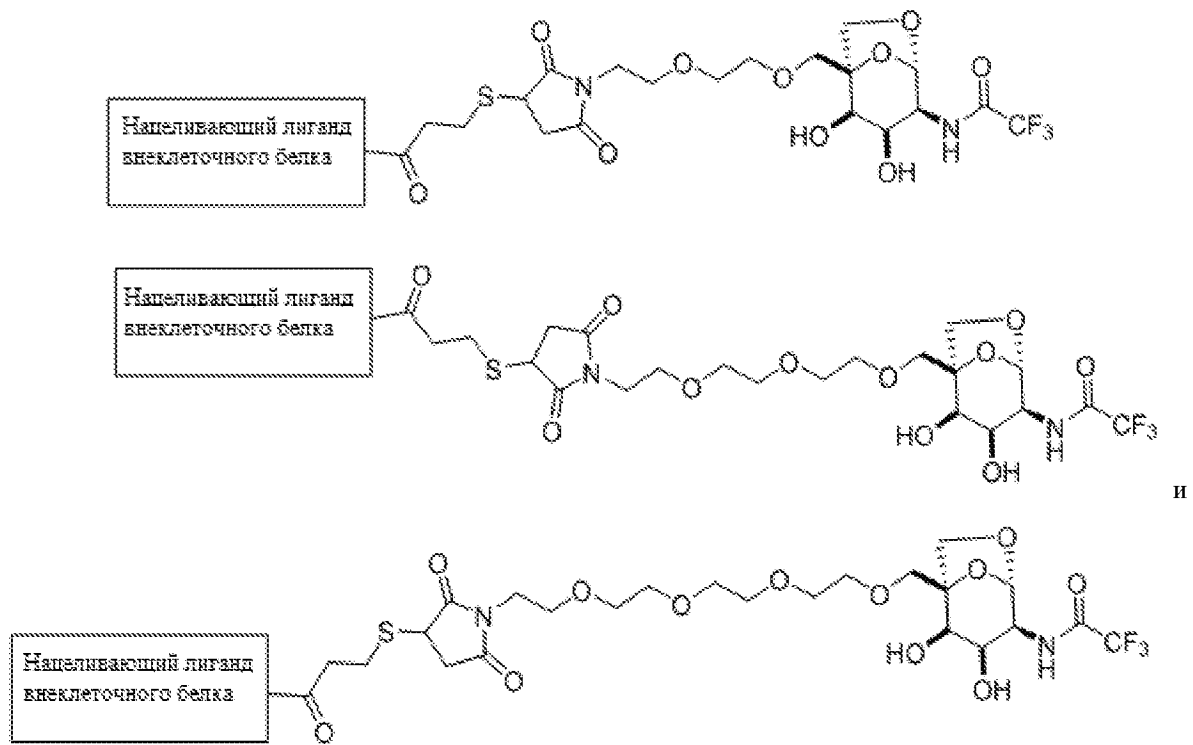


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

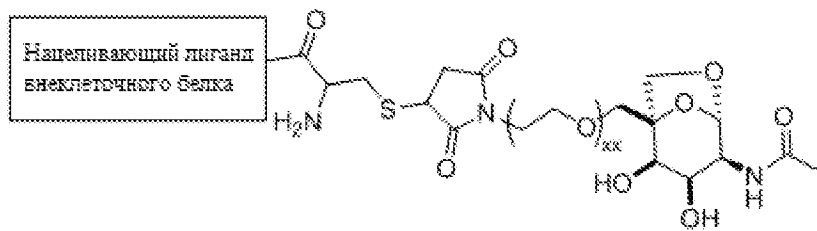


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

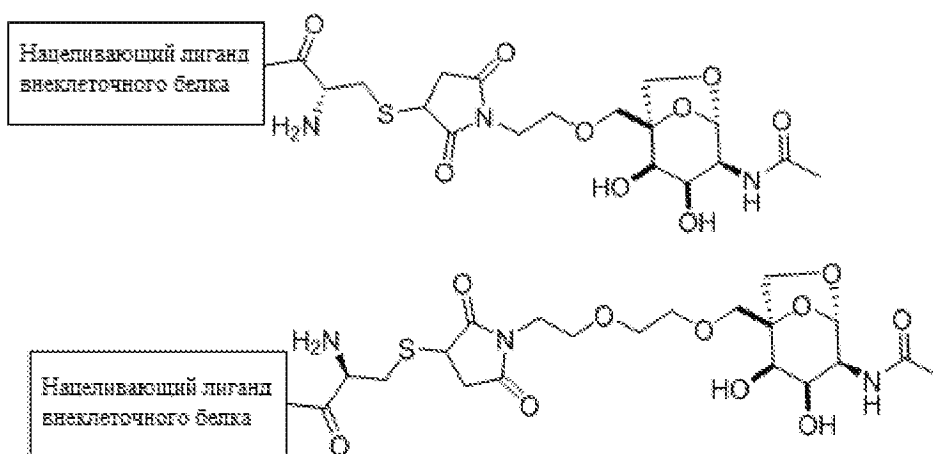


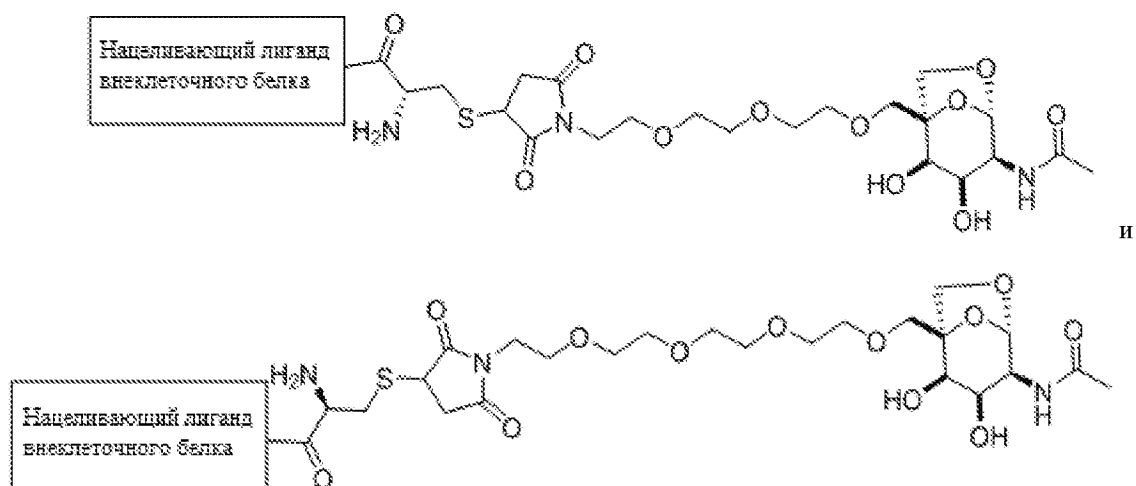


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

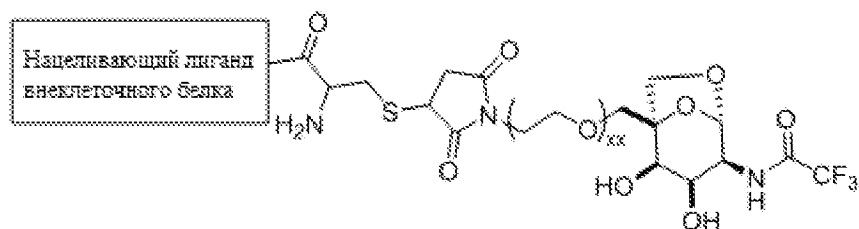


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

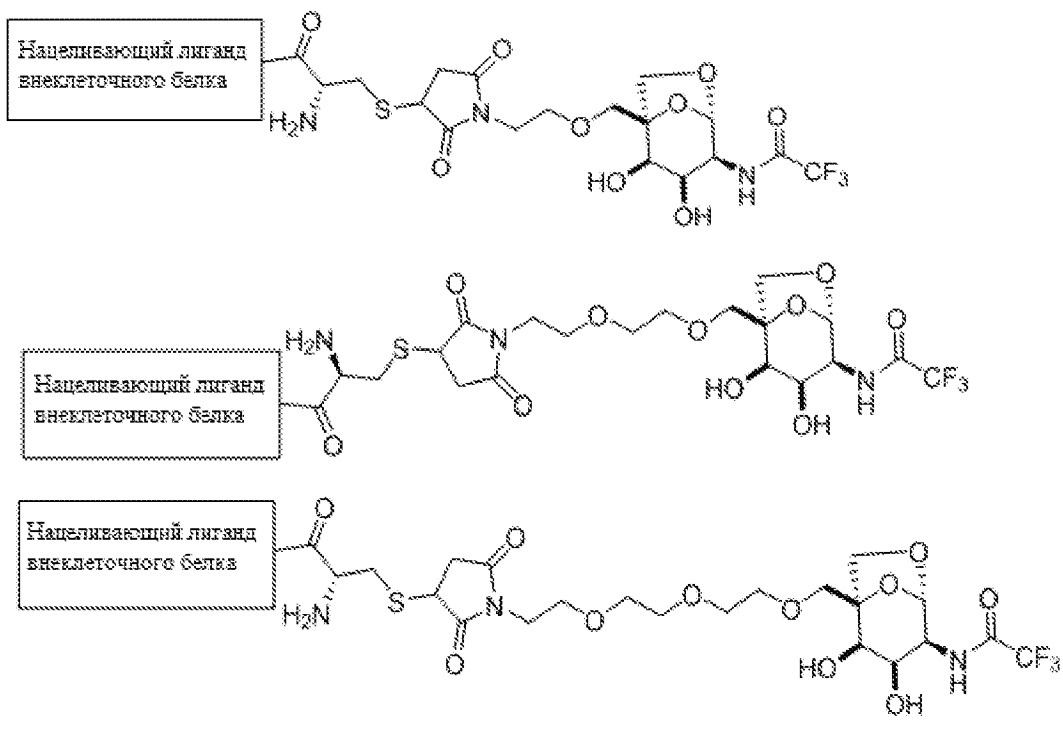


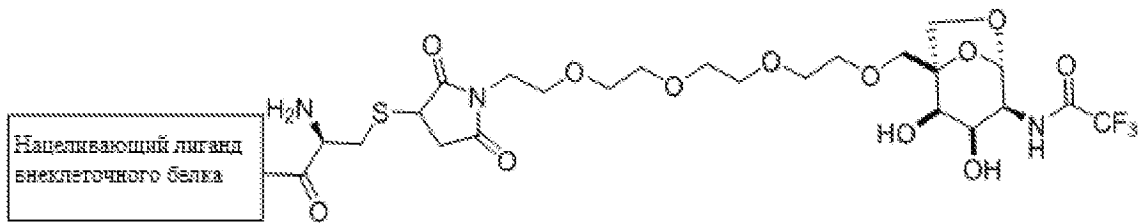


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

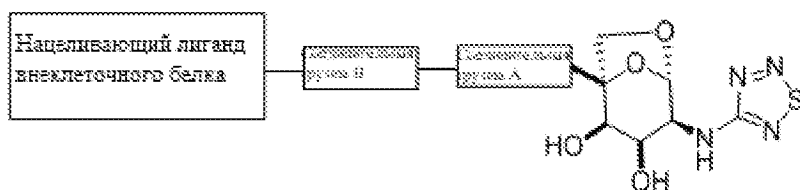
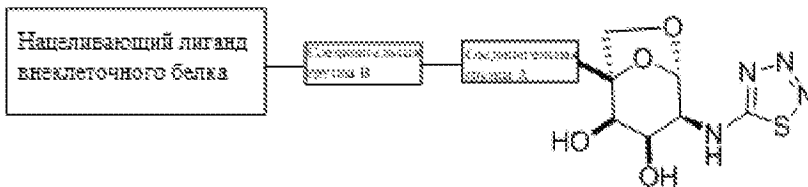
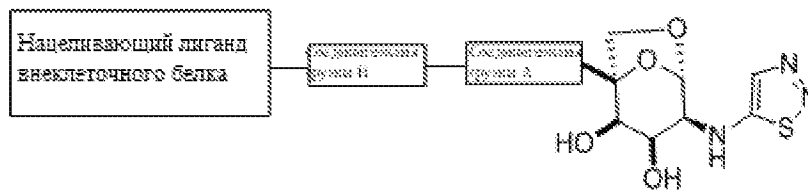
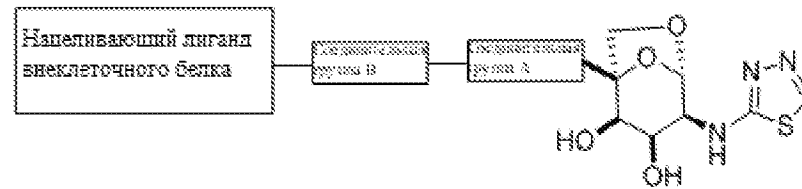
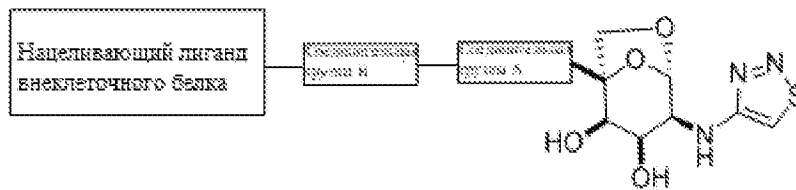
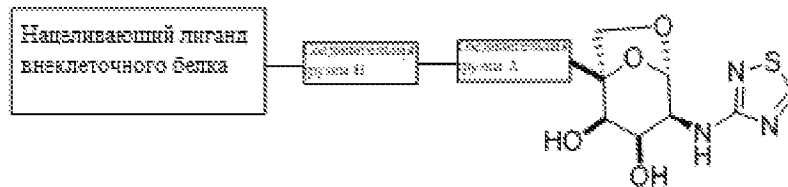
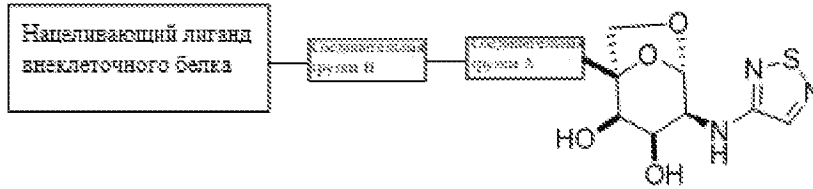


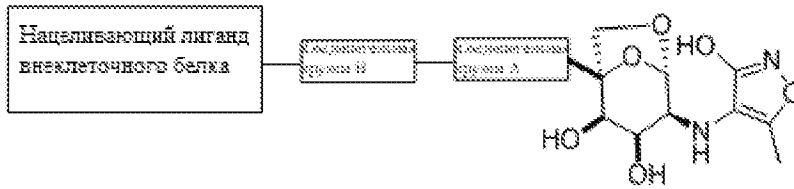
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



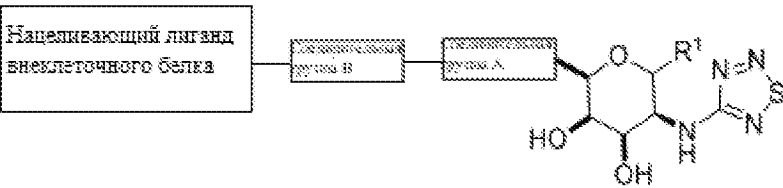
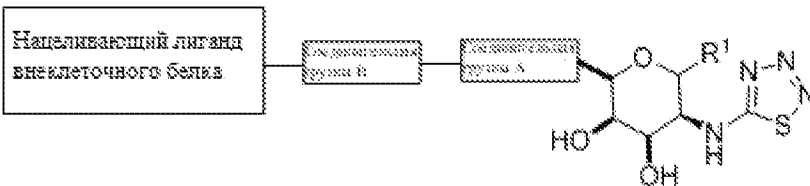
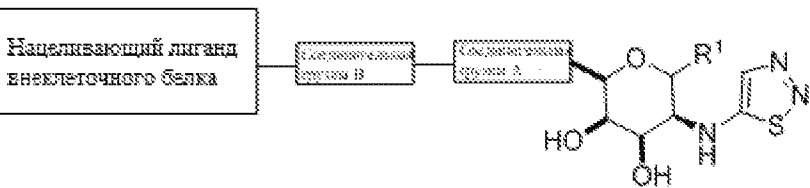
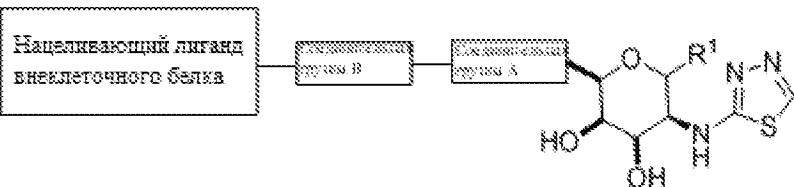
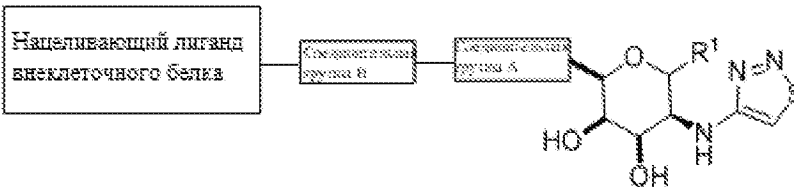
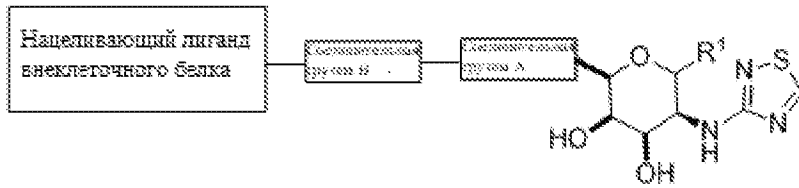
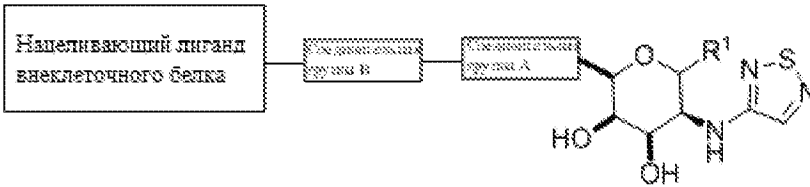


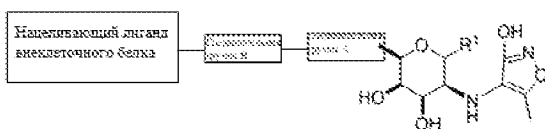
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



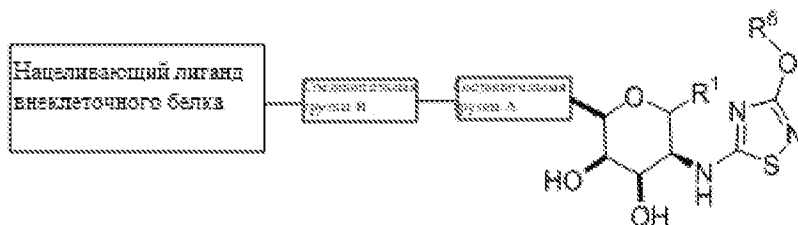
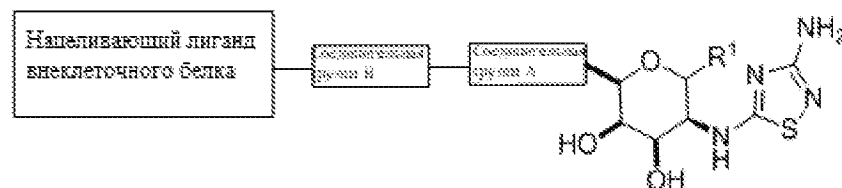
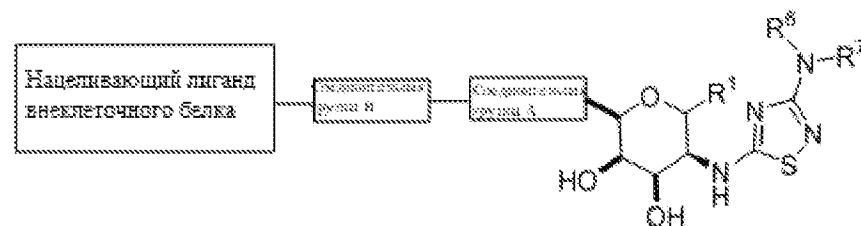
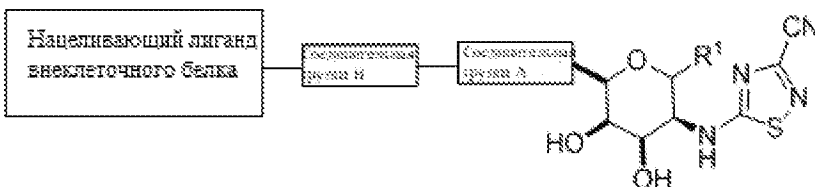
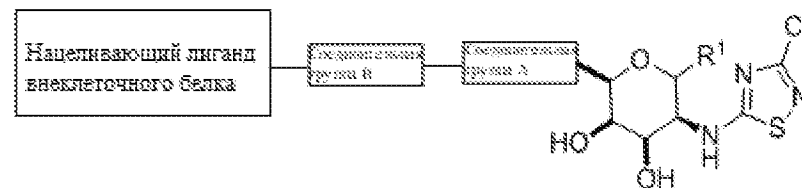
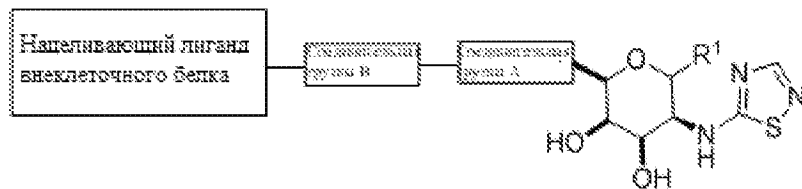


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

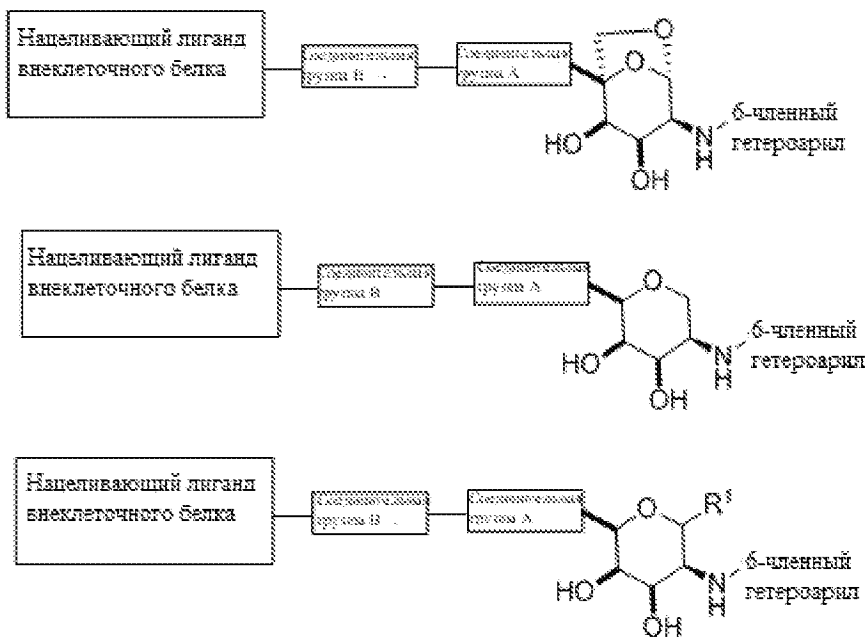




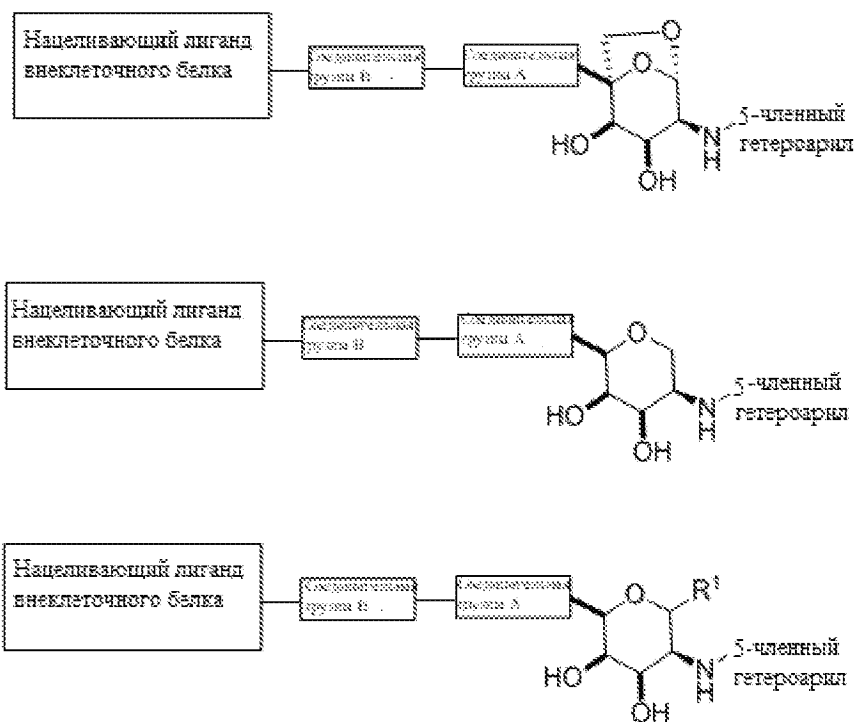
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



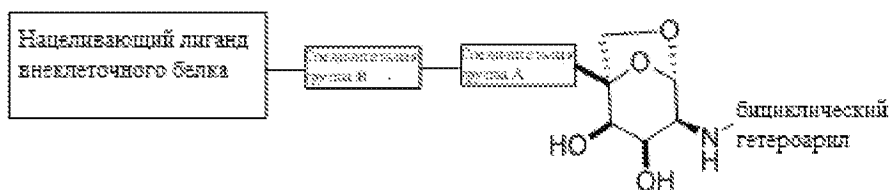
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

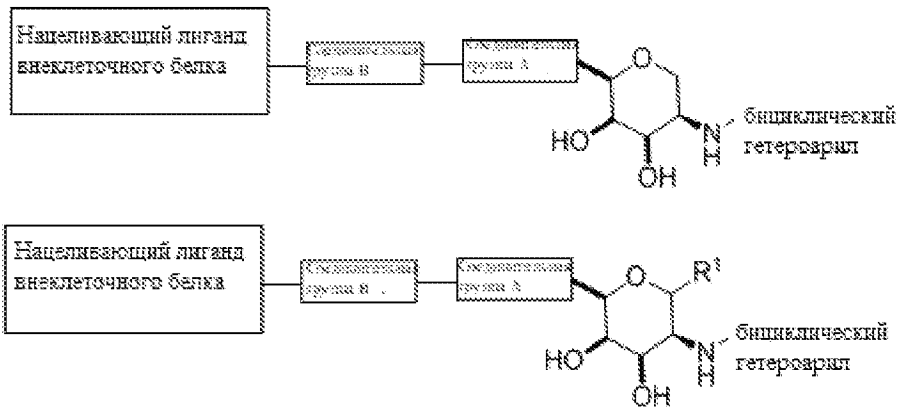


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

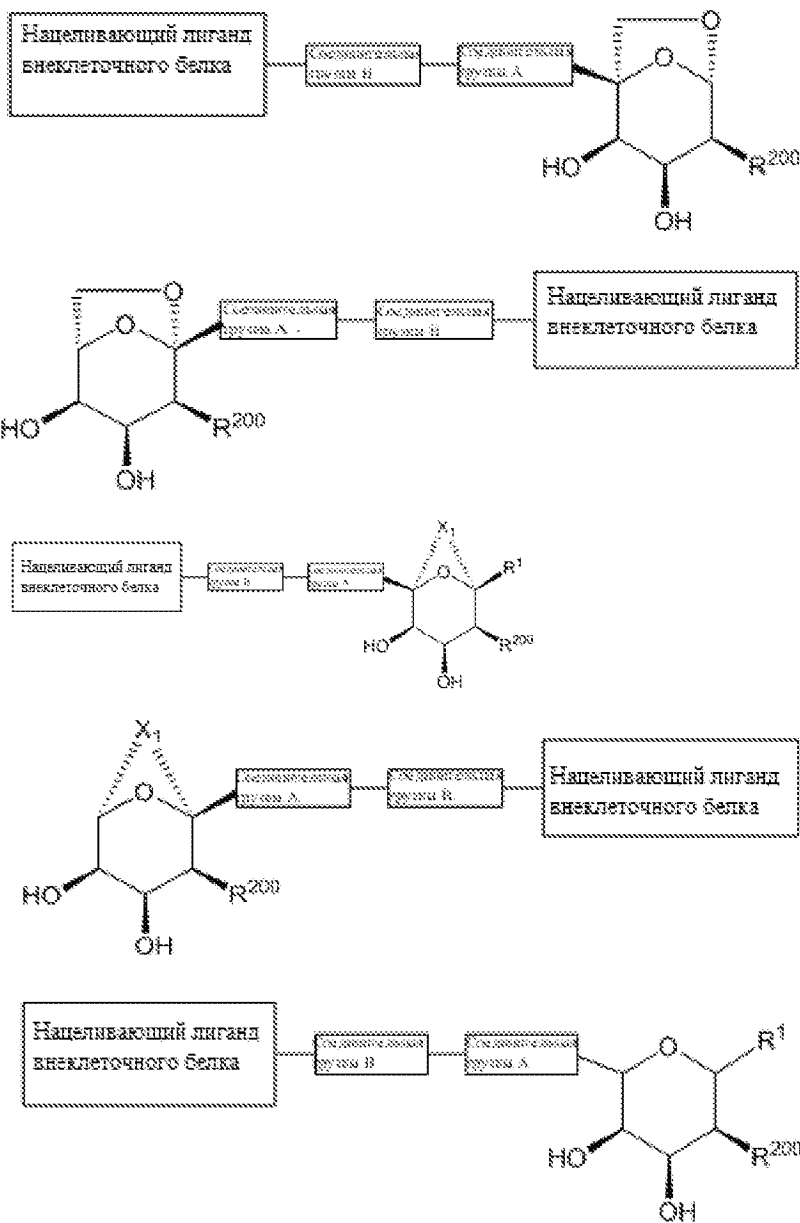


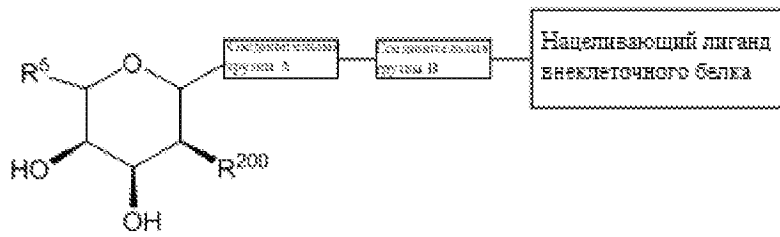
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



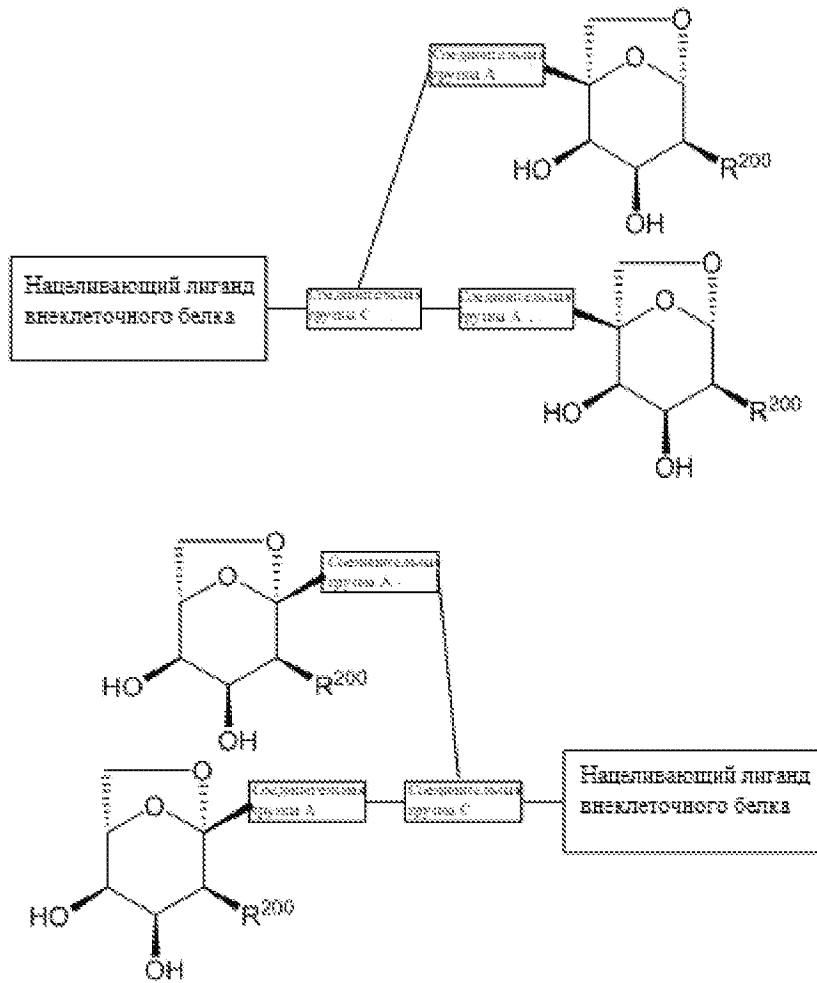


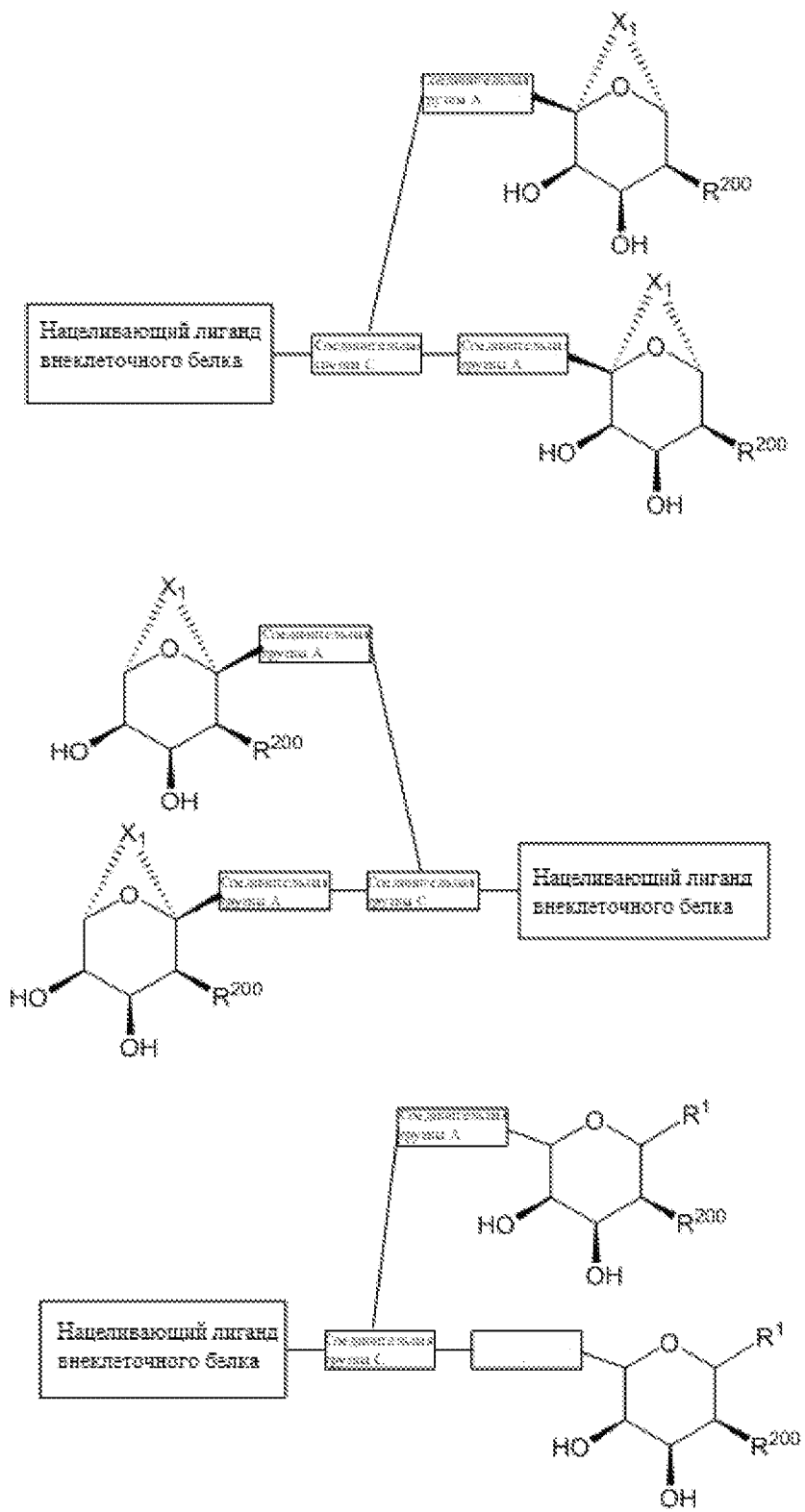
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

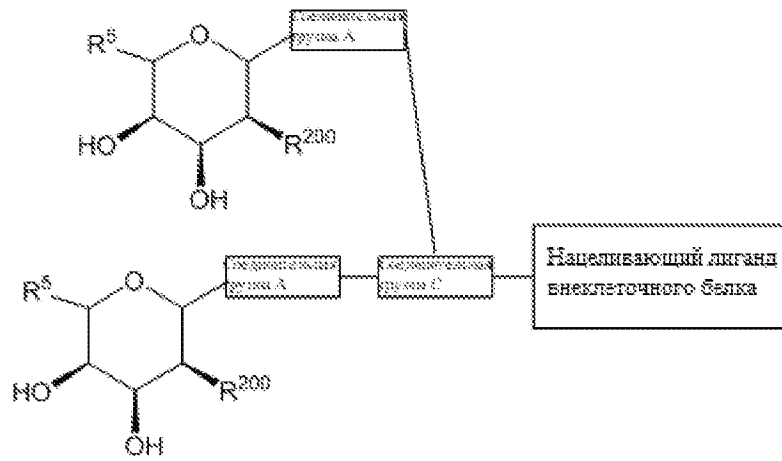




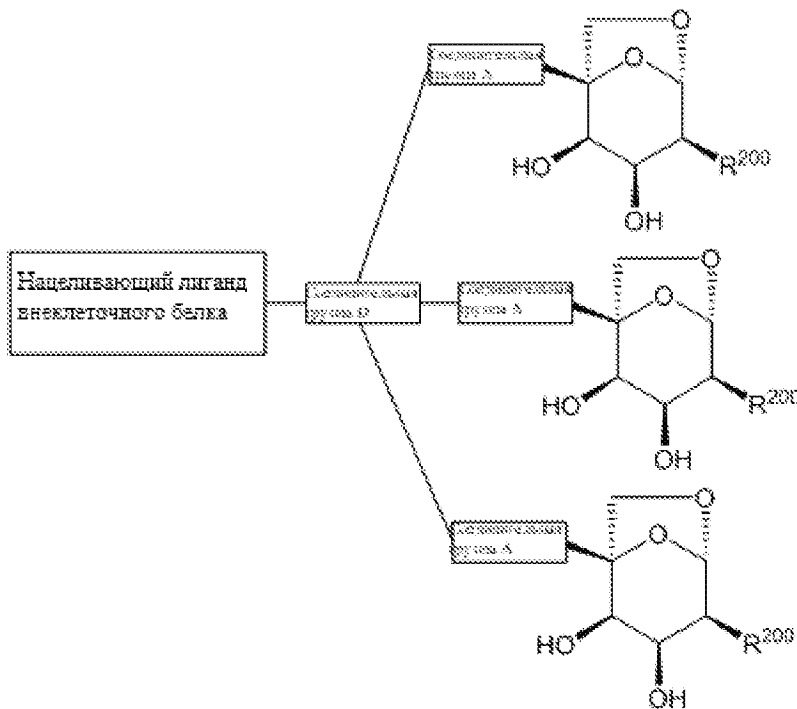
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

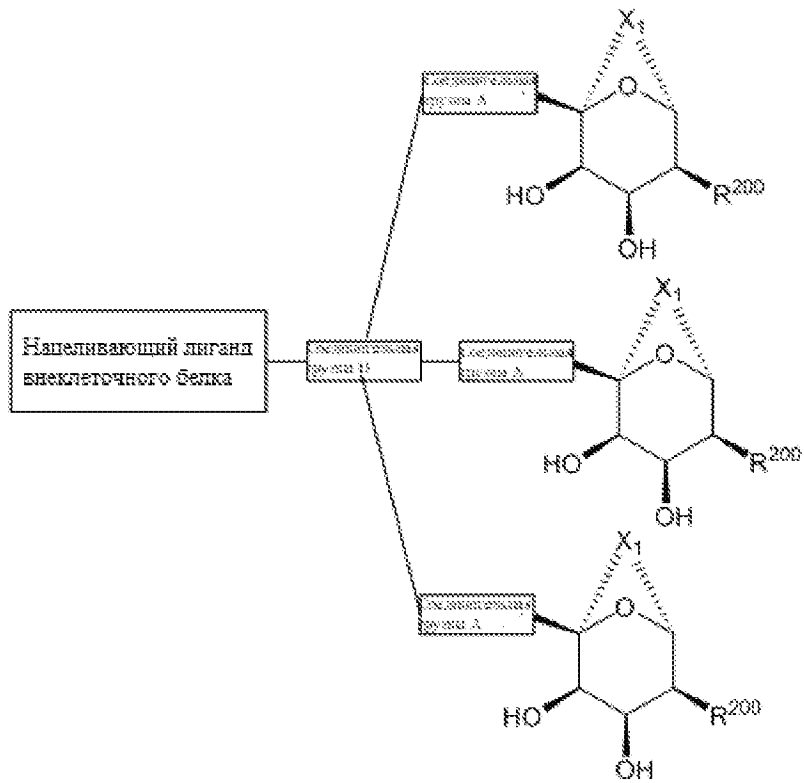
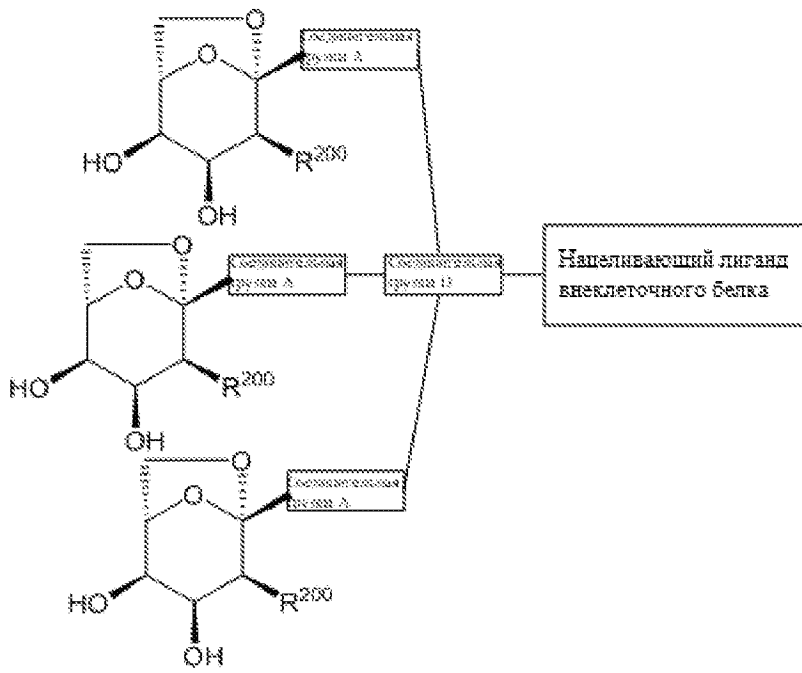


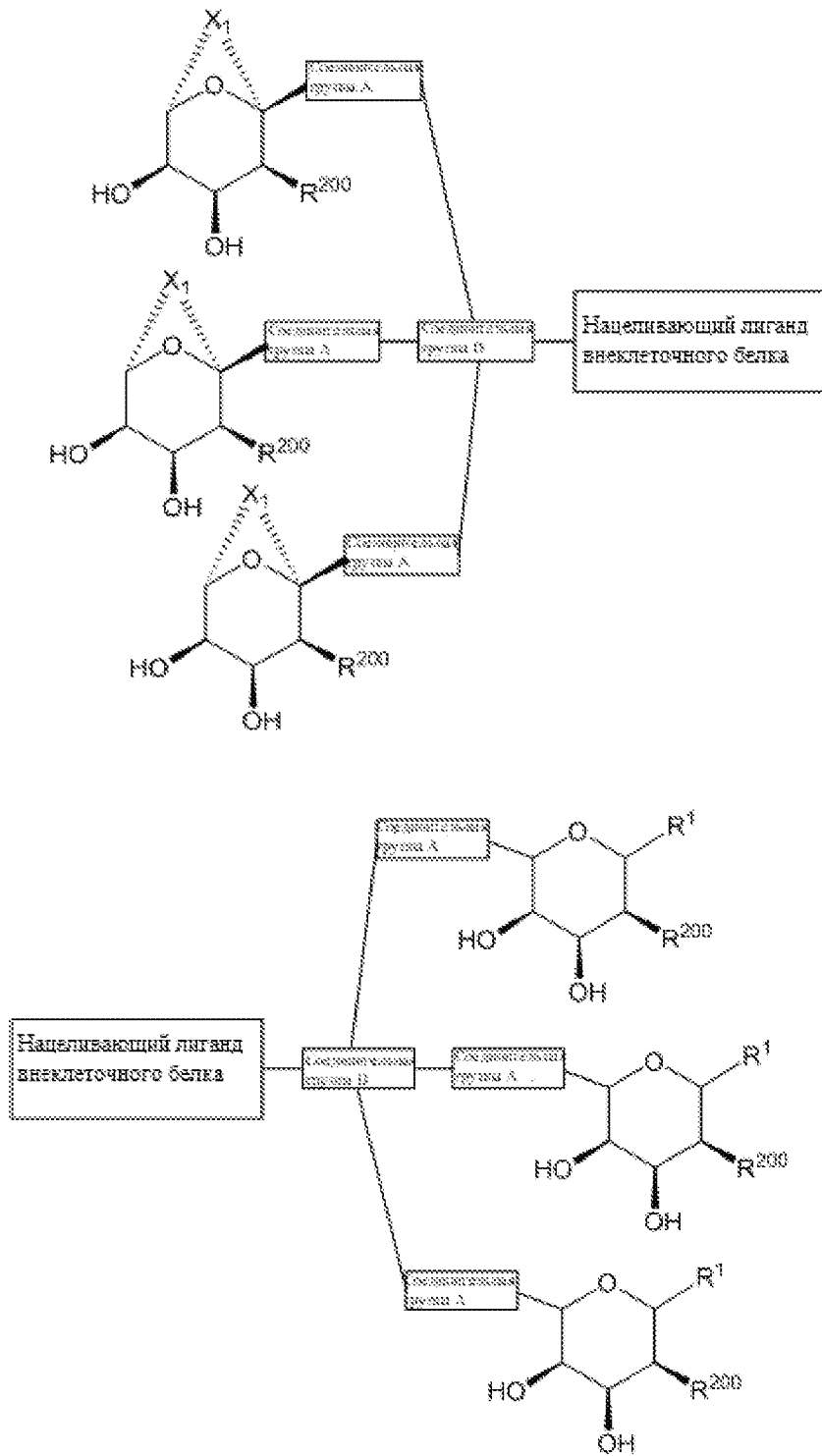


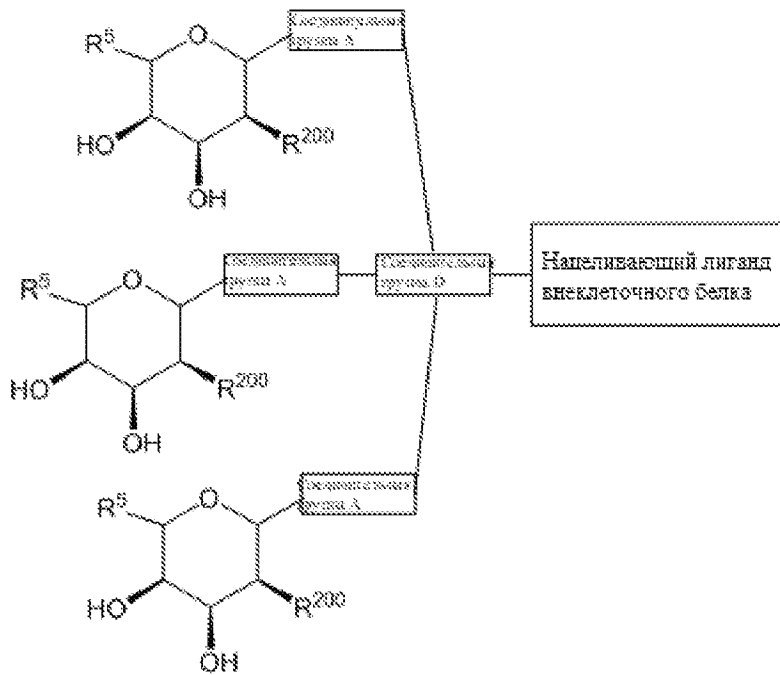


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

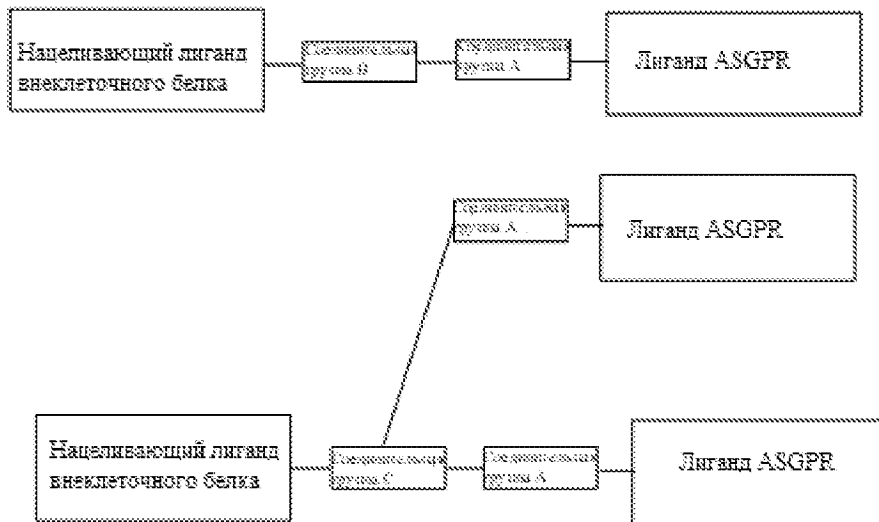


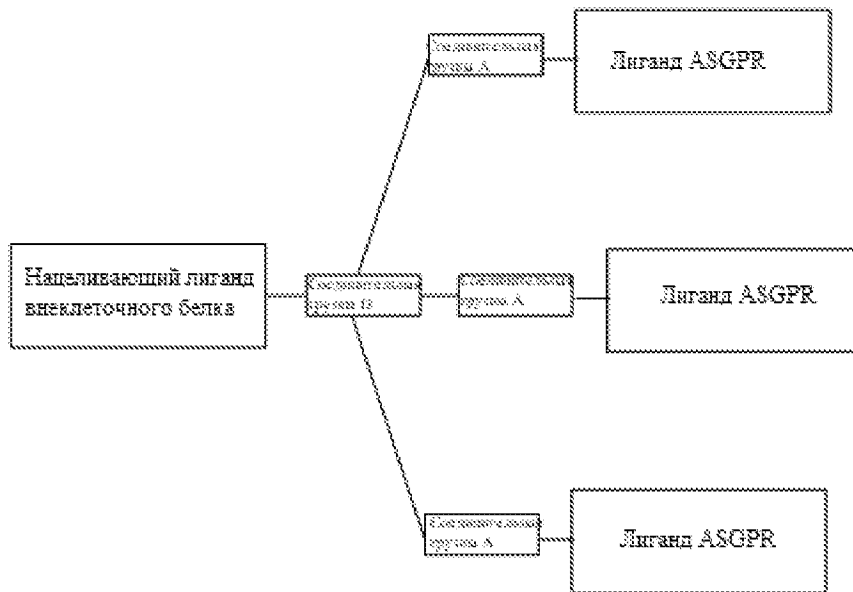




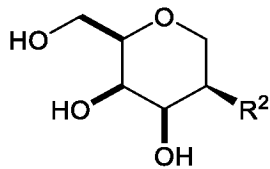


Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение, вызывающее деградацию внеклеточного белка, в котором лиганд ASGPR представляет собой лиганд, который описан в настоящем документе

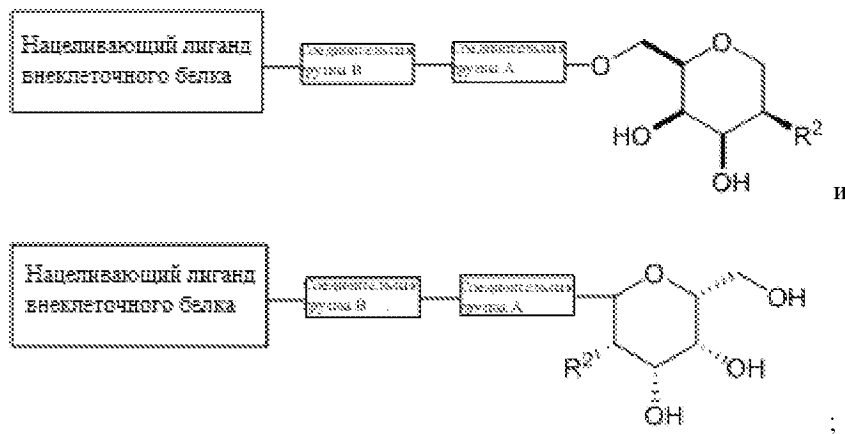




Согласно этому аспекту лиганд ASGPR присоединяется в положении C1 или C5 (R1 или R5) с образованием соединения, вызывающего деградацию, например, когда лиганд ASGPR представляет собой

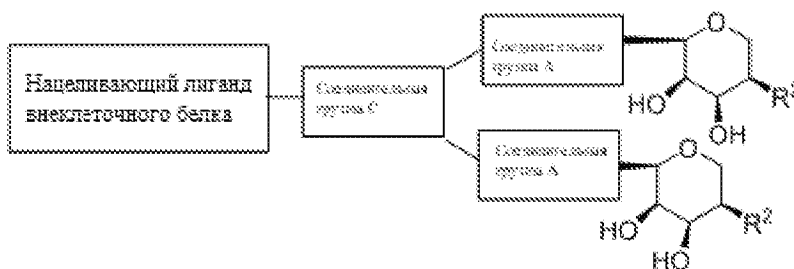


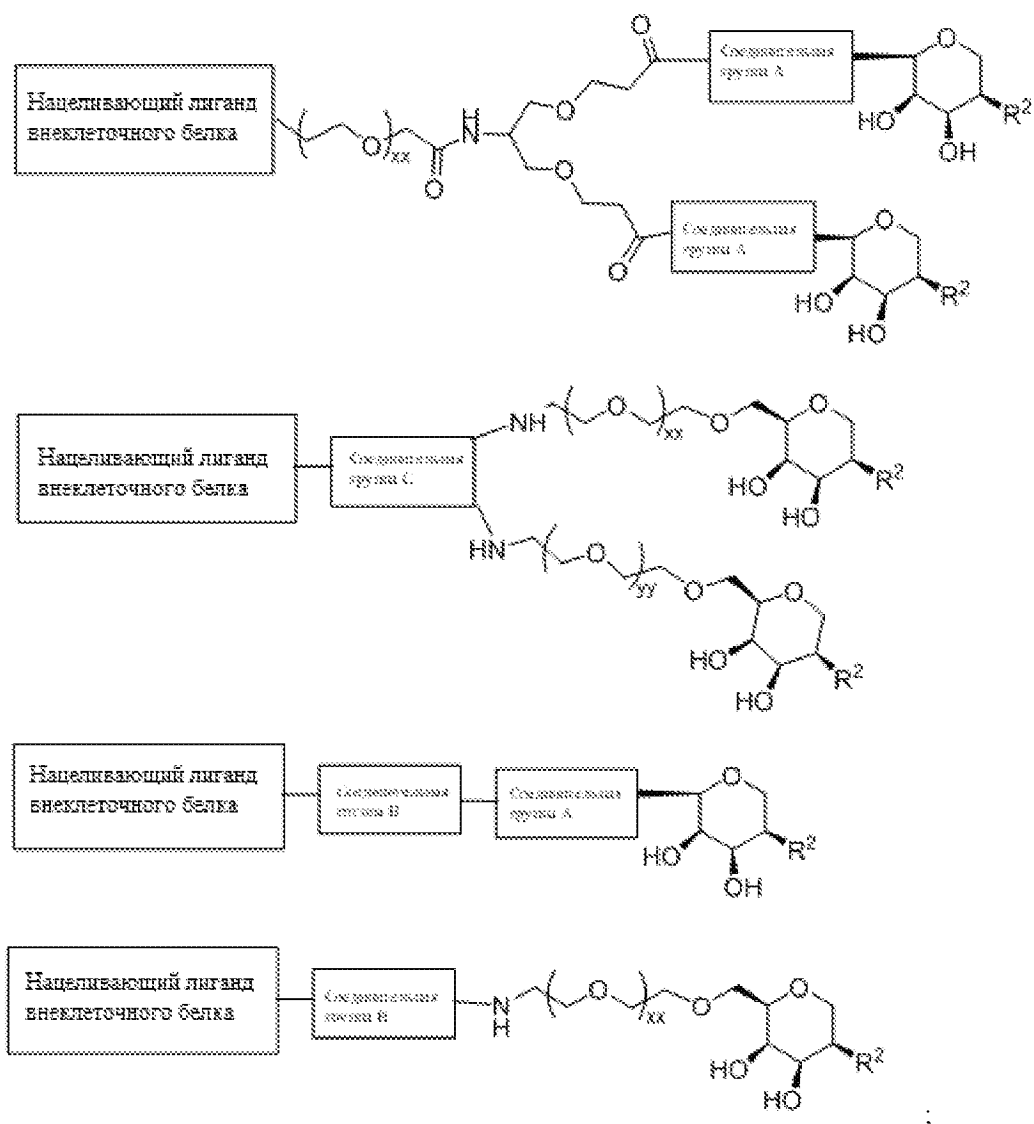
, то неограничительные примеры соединений, связывающих ASGPR, которые предусмотрены данным аспектом, представляют собой:



или его бидентатная или тридентатная модификация, или его фармацевтически приемлемая соль.

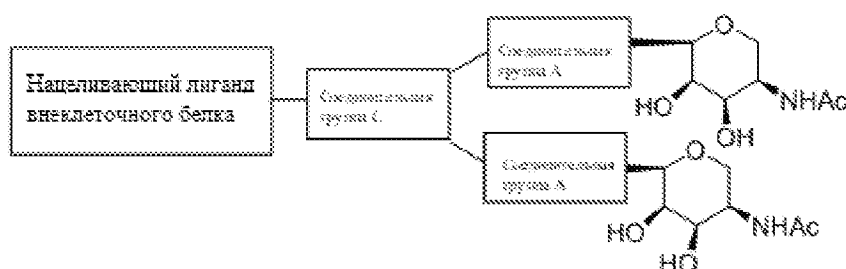
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

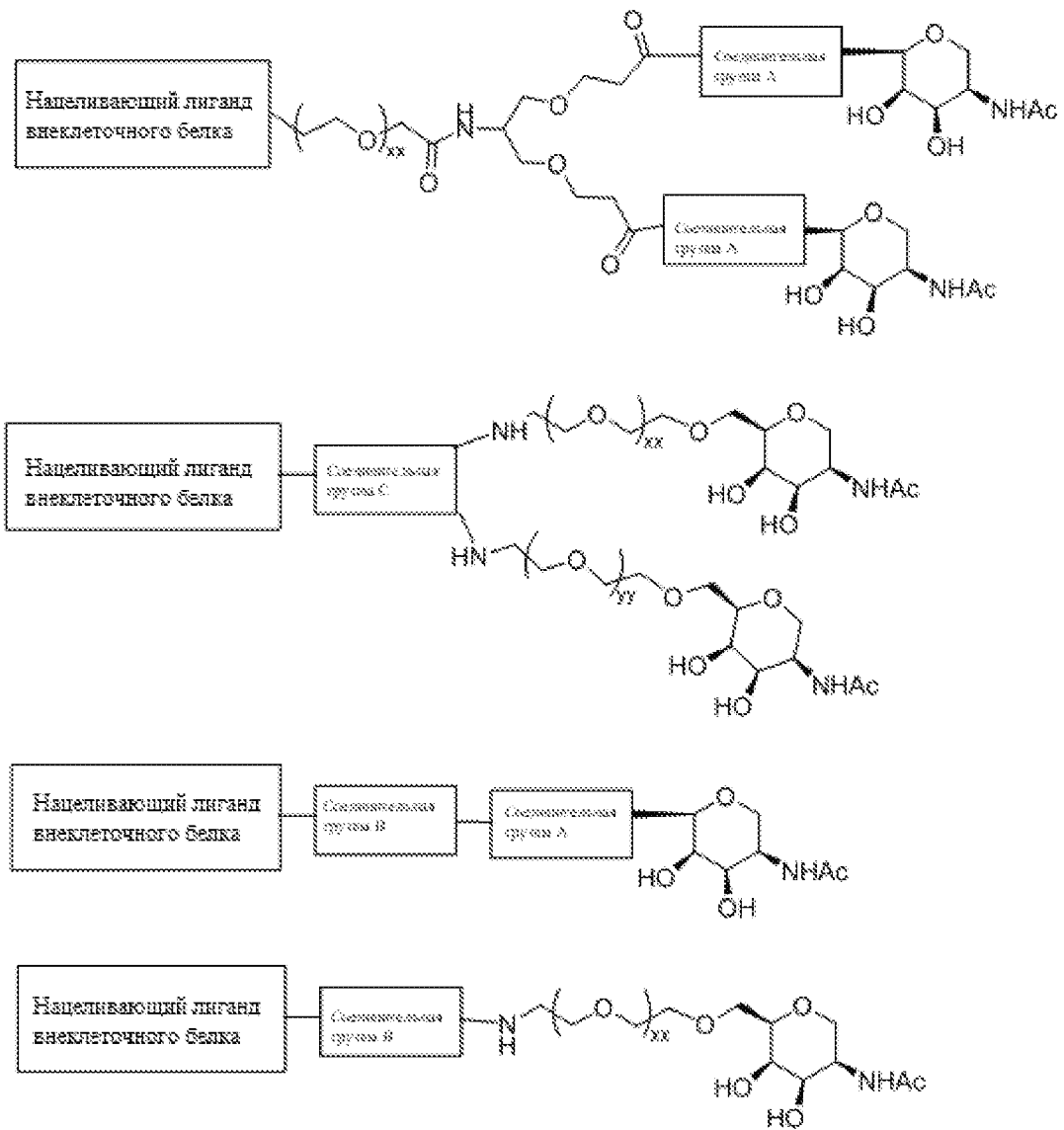




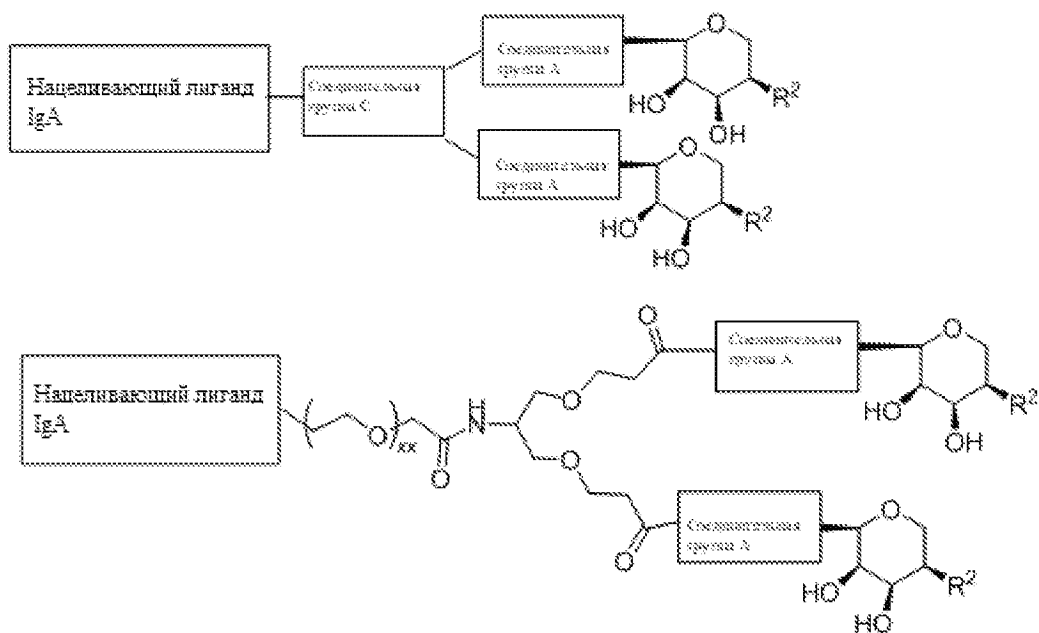
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил или алкил.

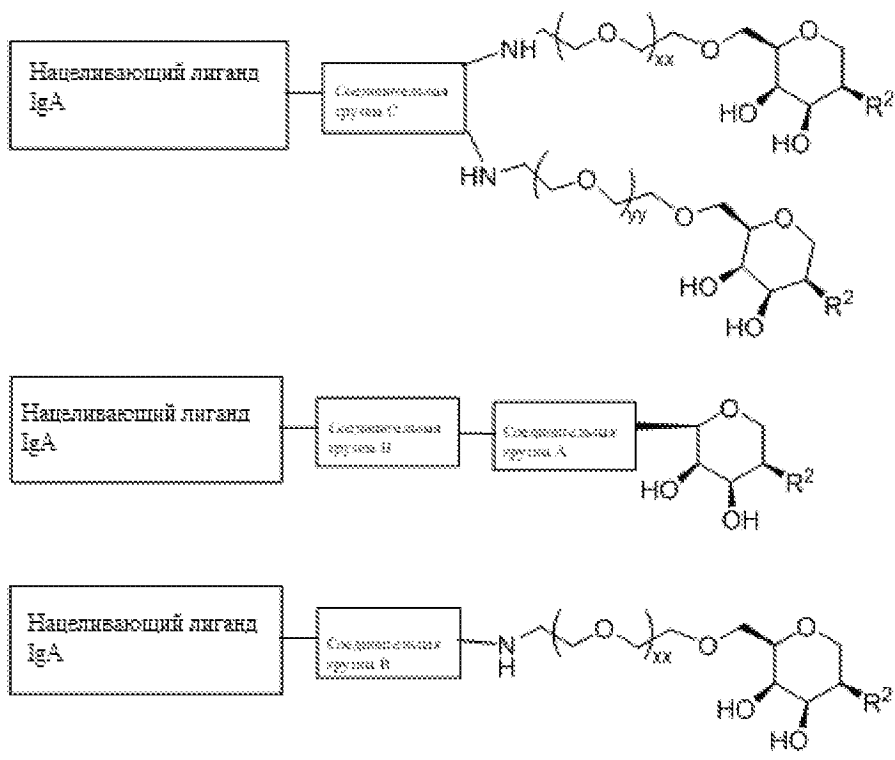
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





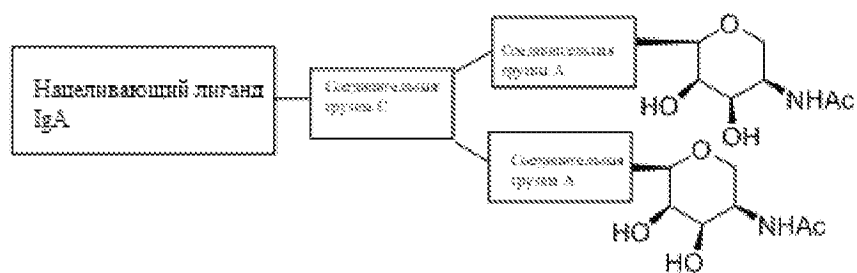
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

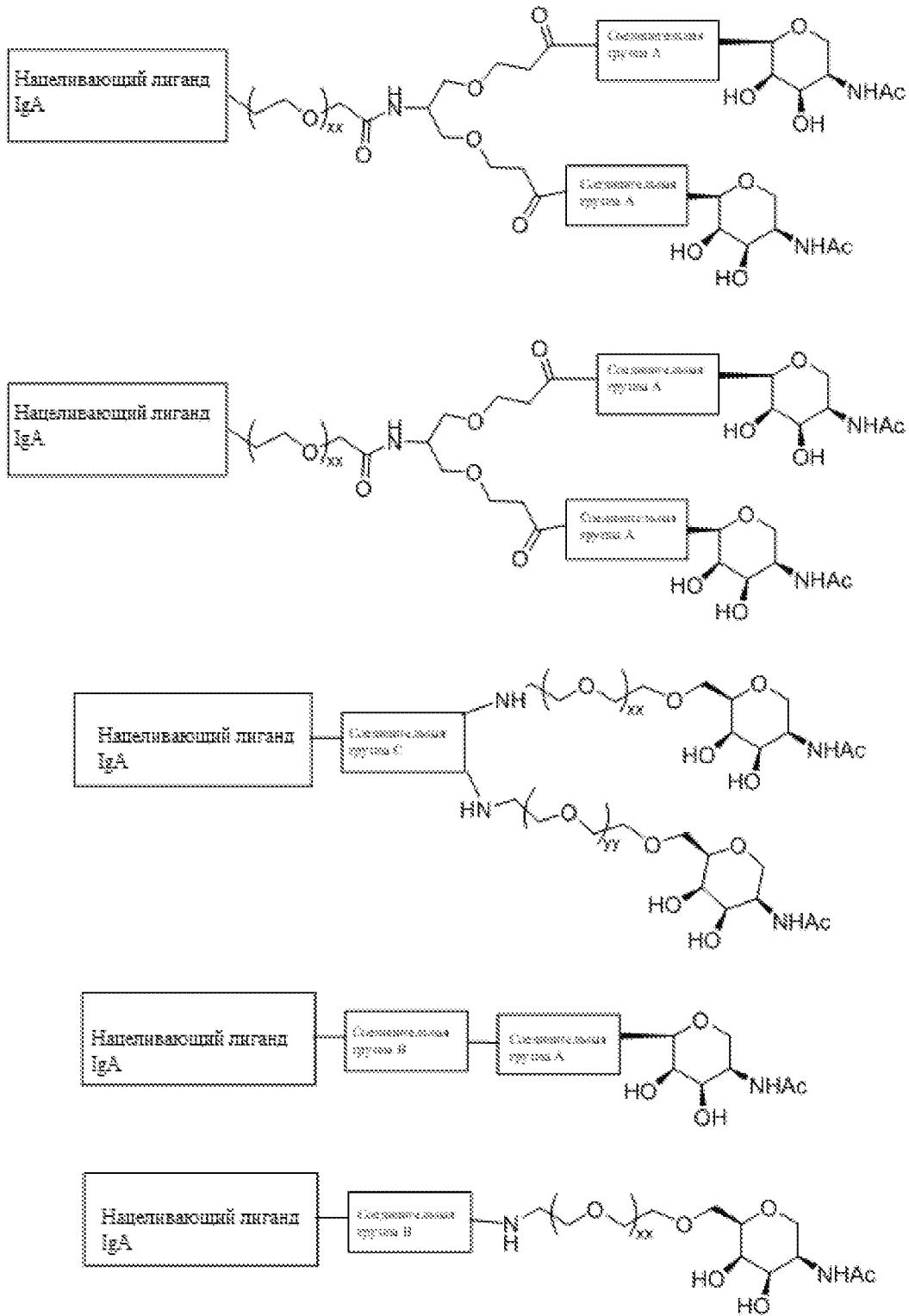




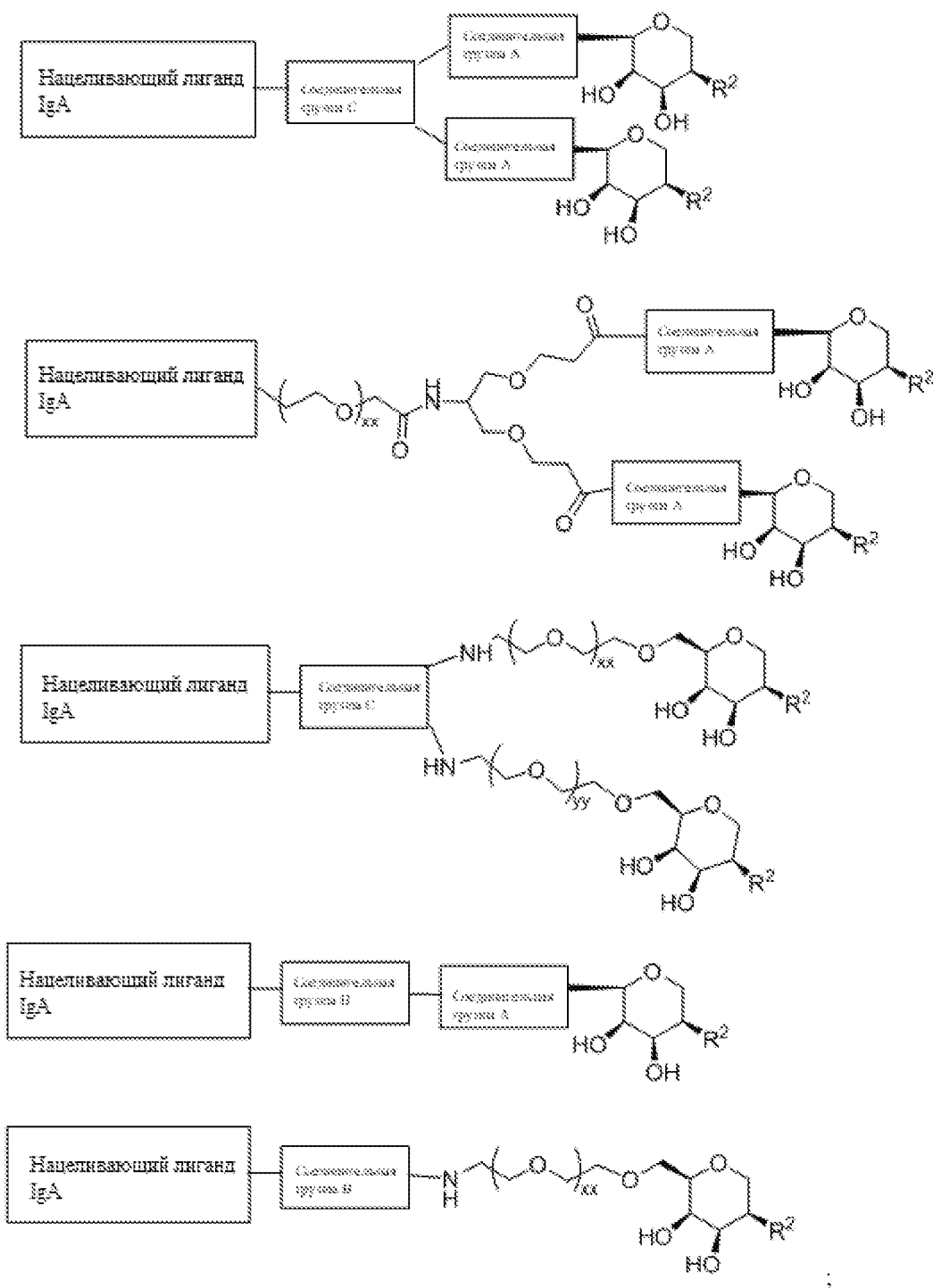
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



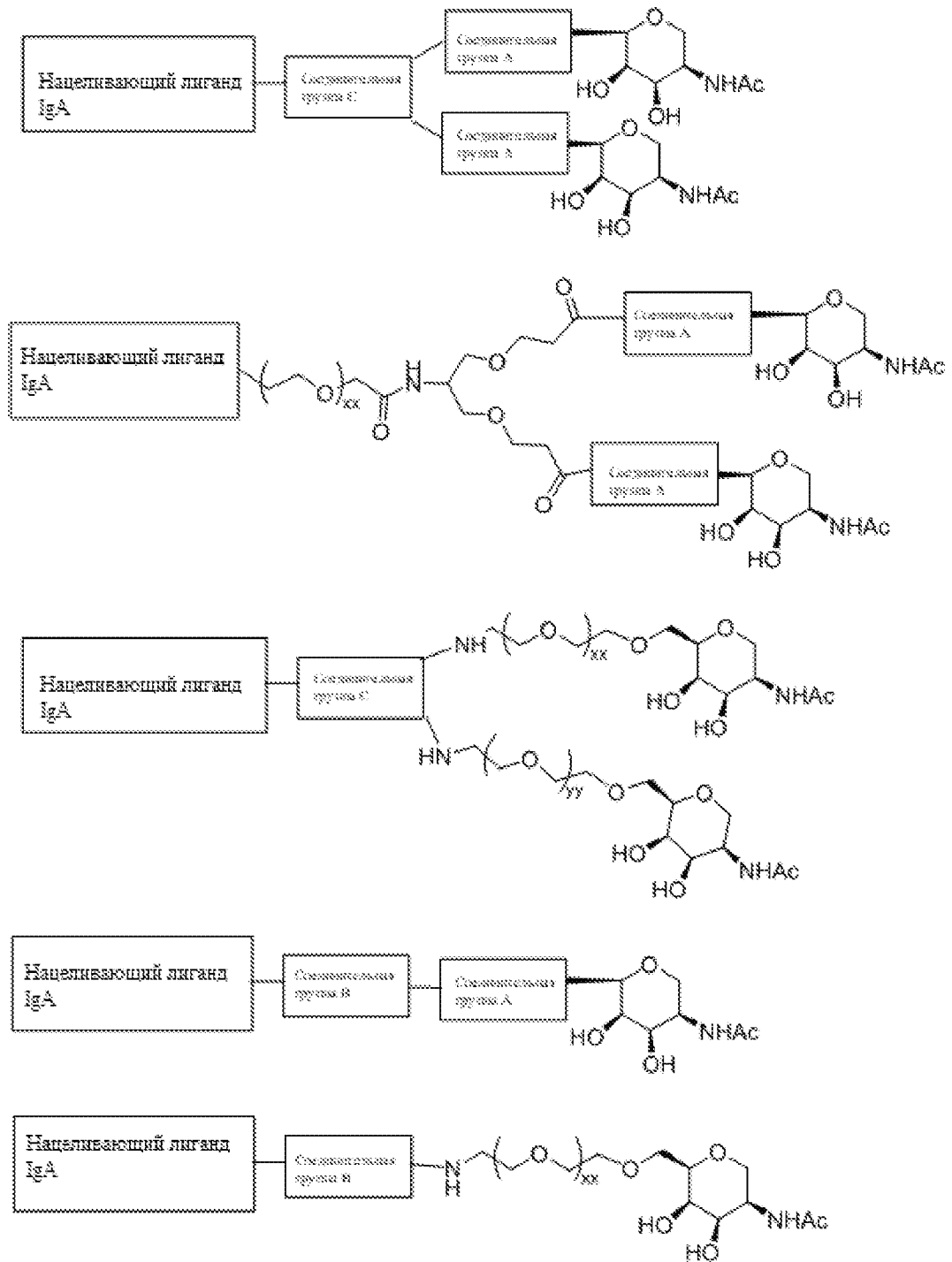


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

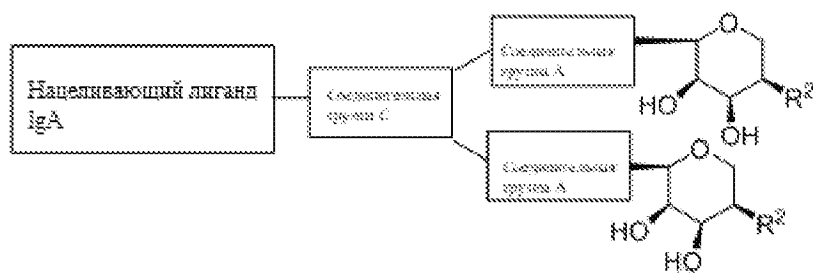


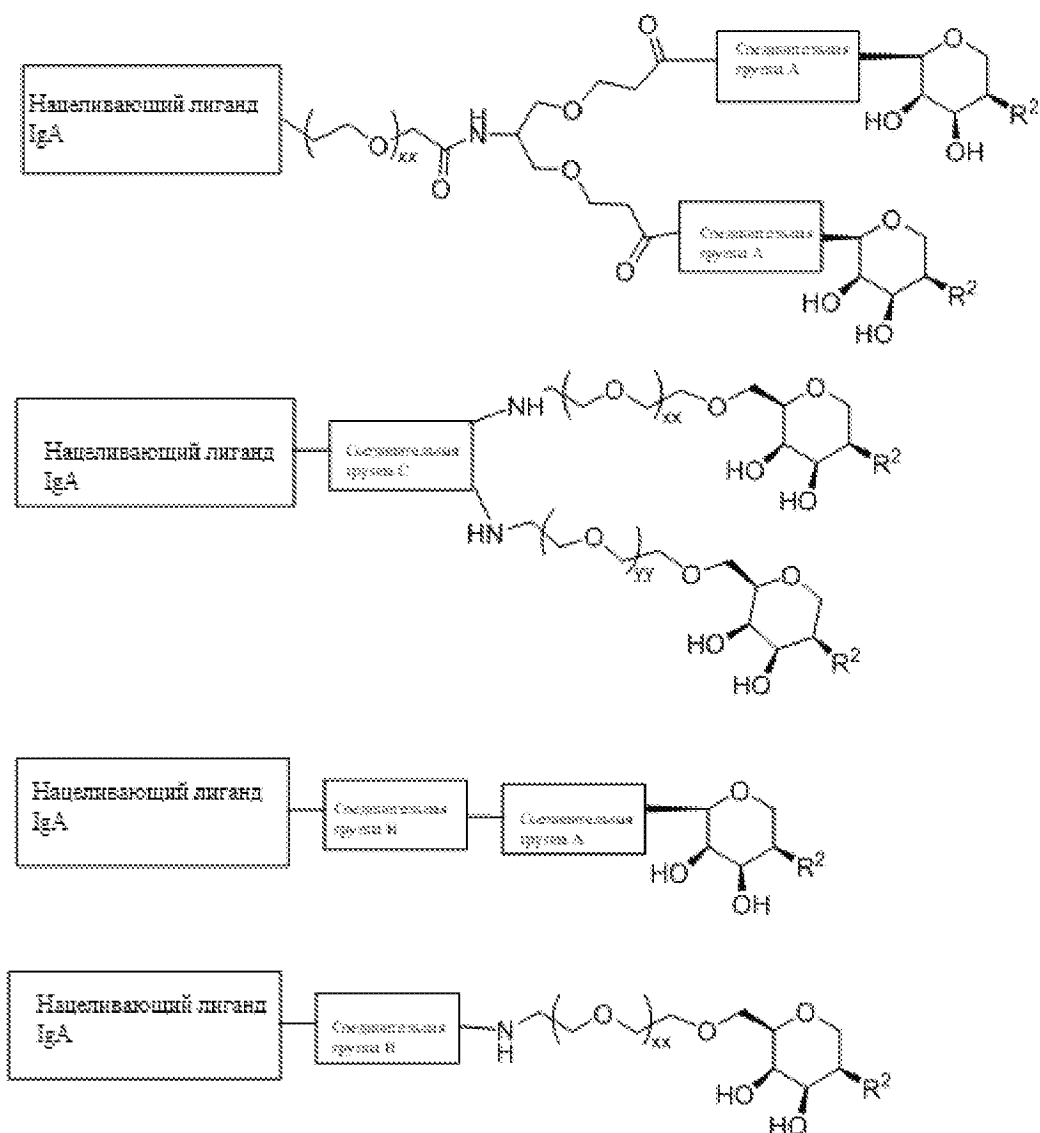
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



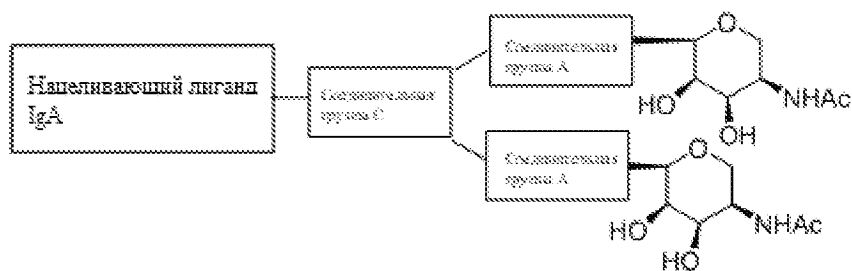
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

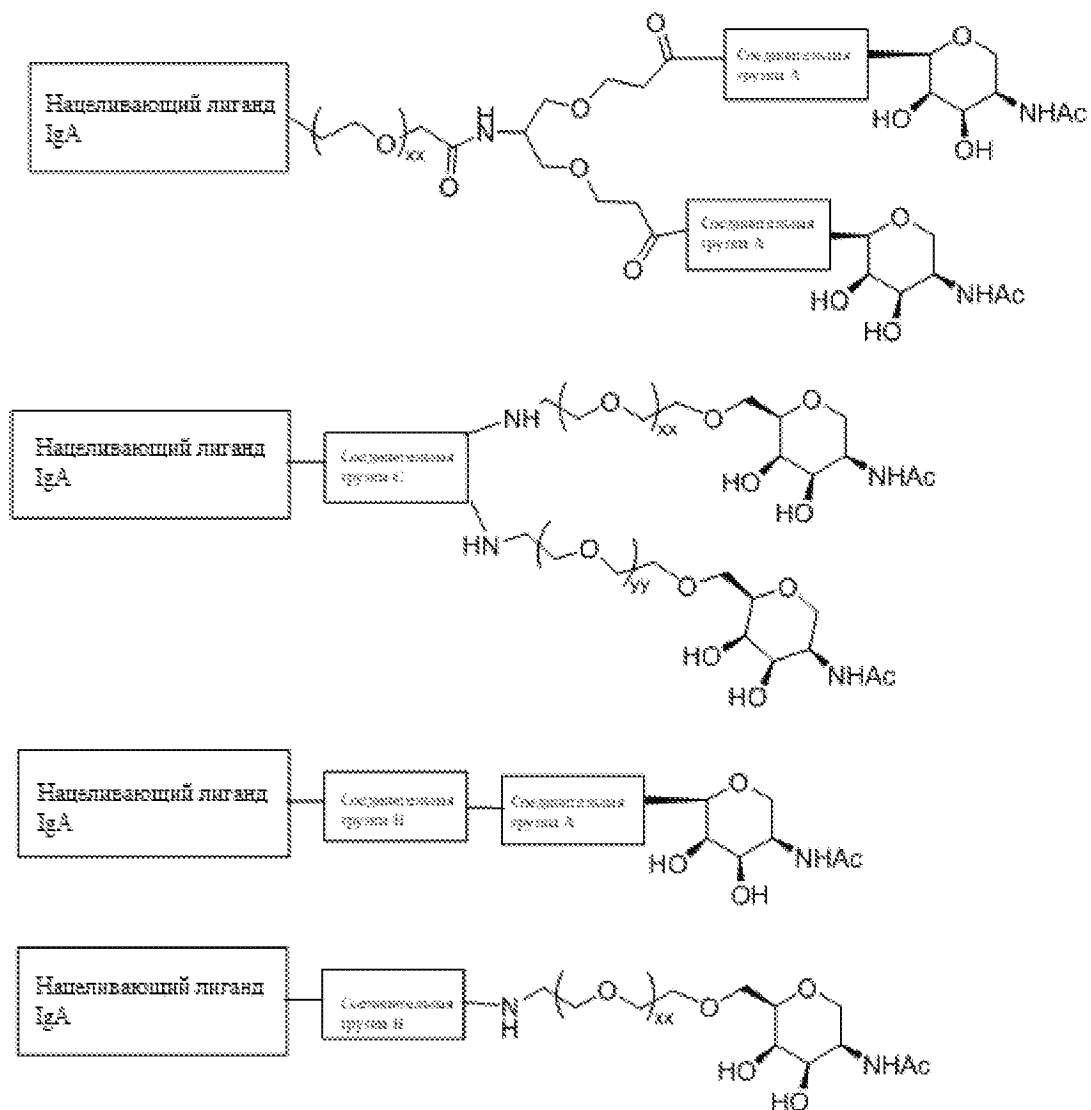




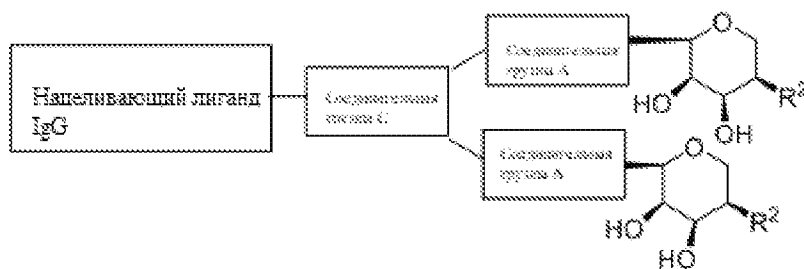
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , $-NR^6$ -(5-членный гетероарил) и $-NR^6$ -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

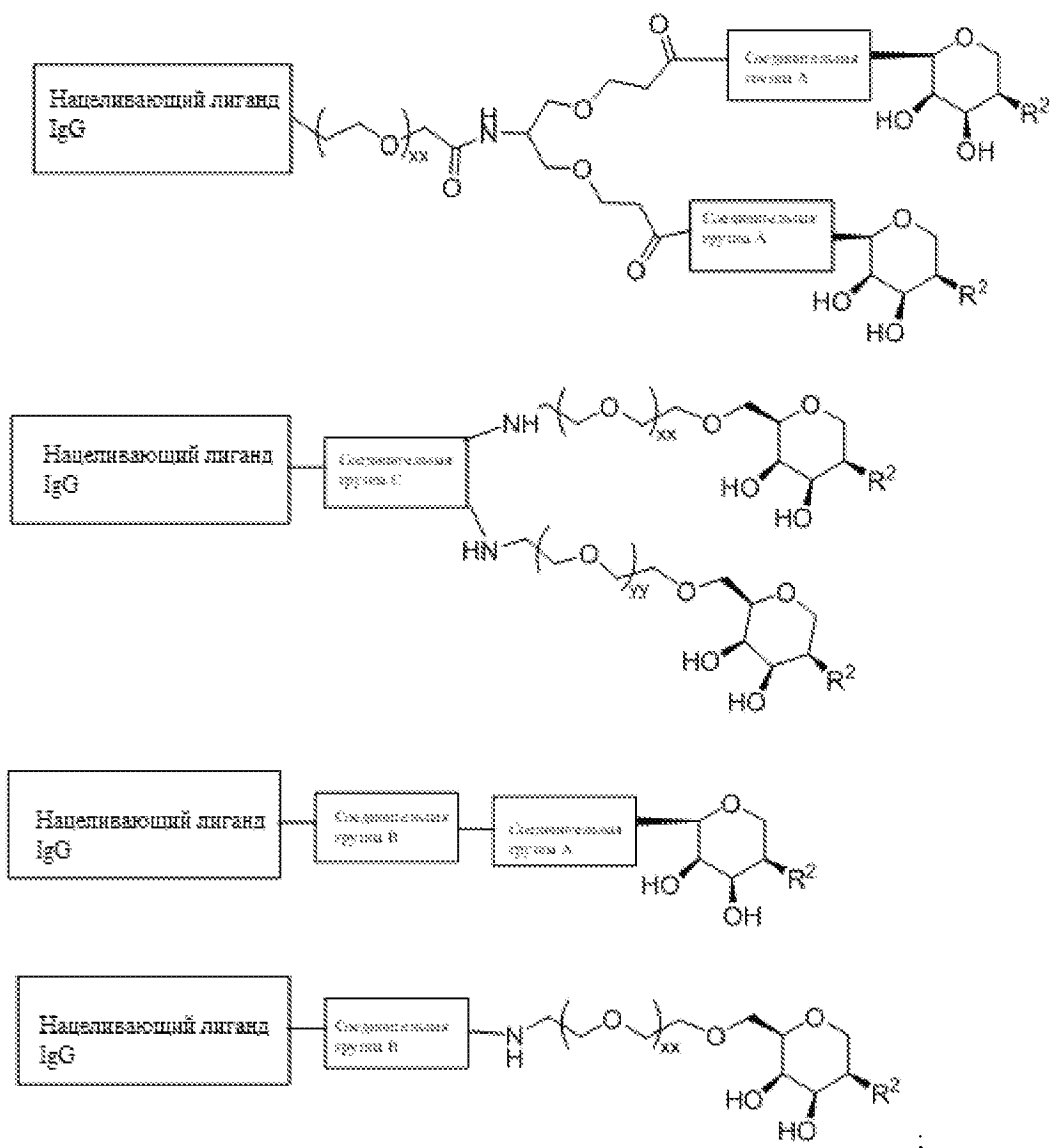
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





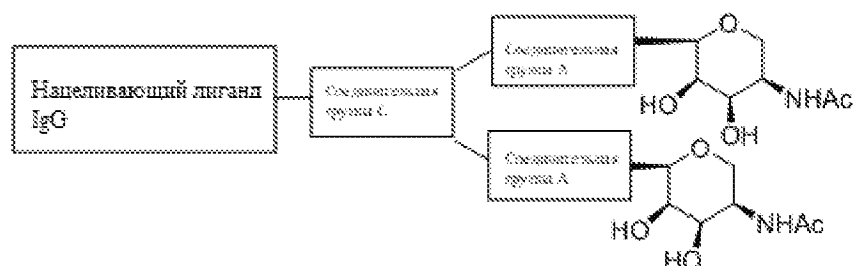
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

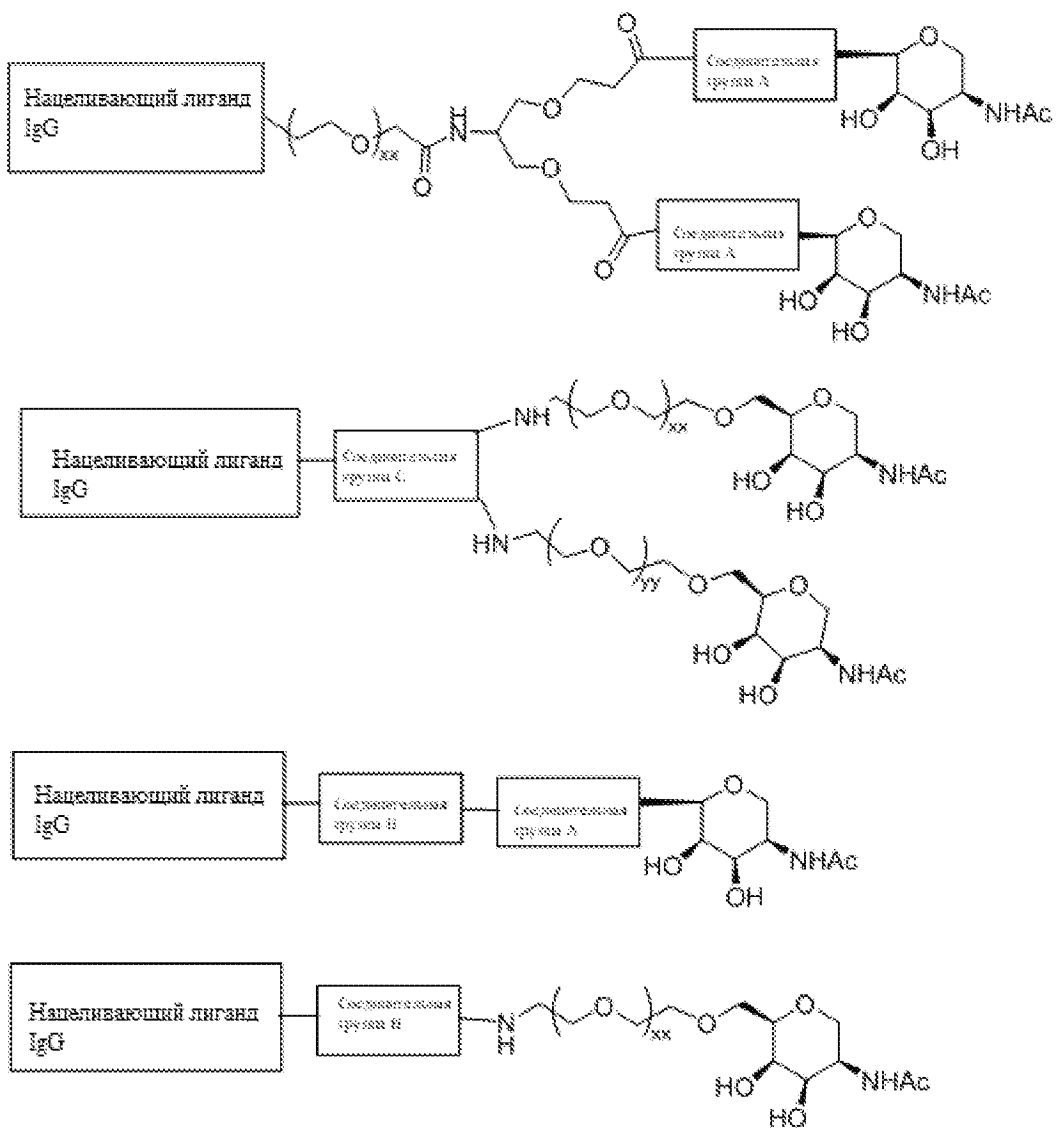




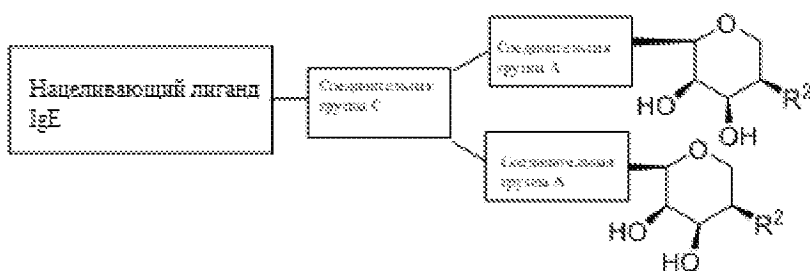
причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR³, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

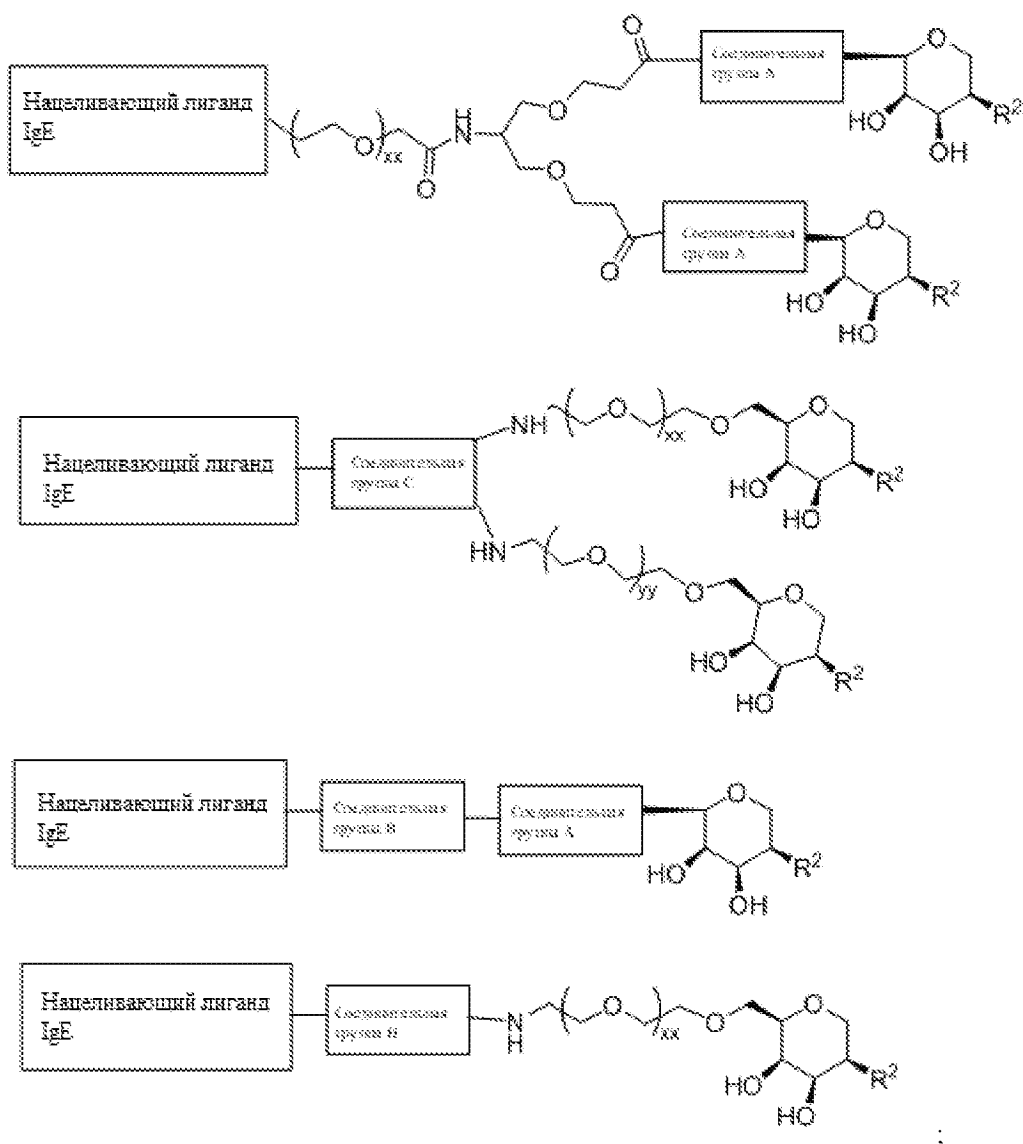
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





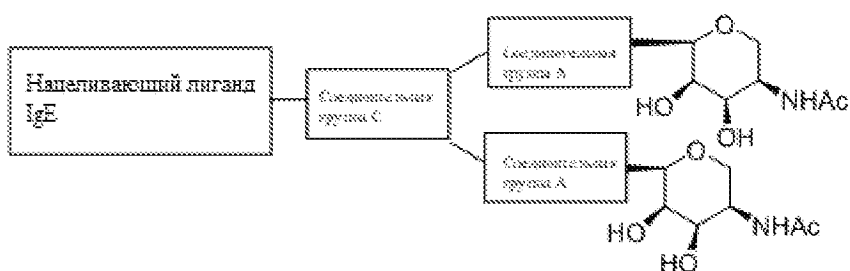
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

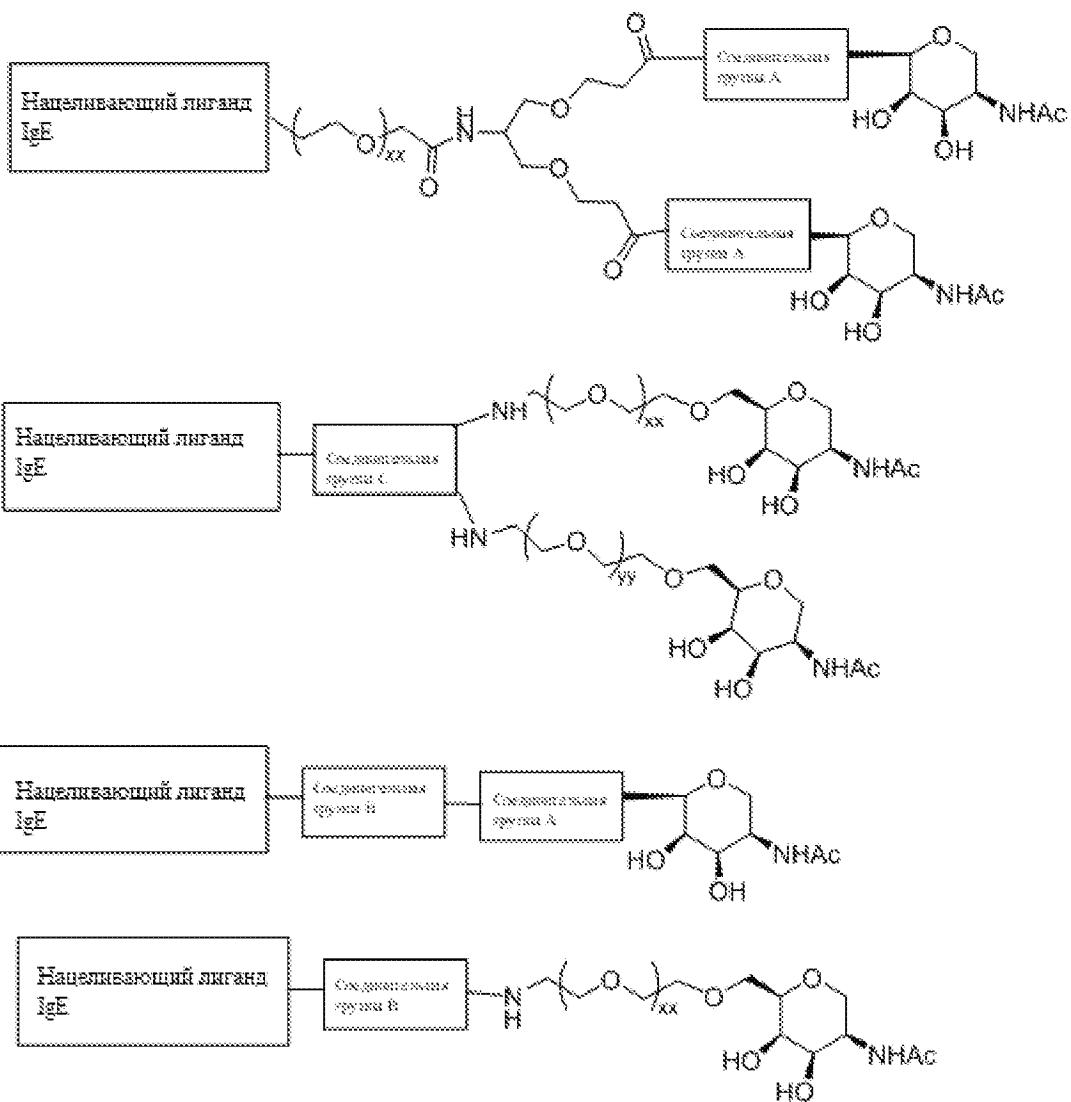




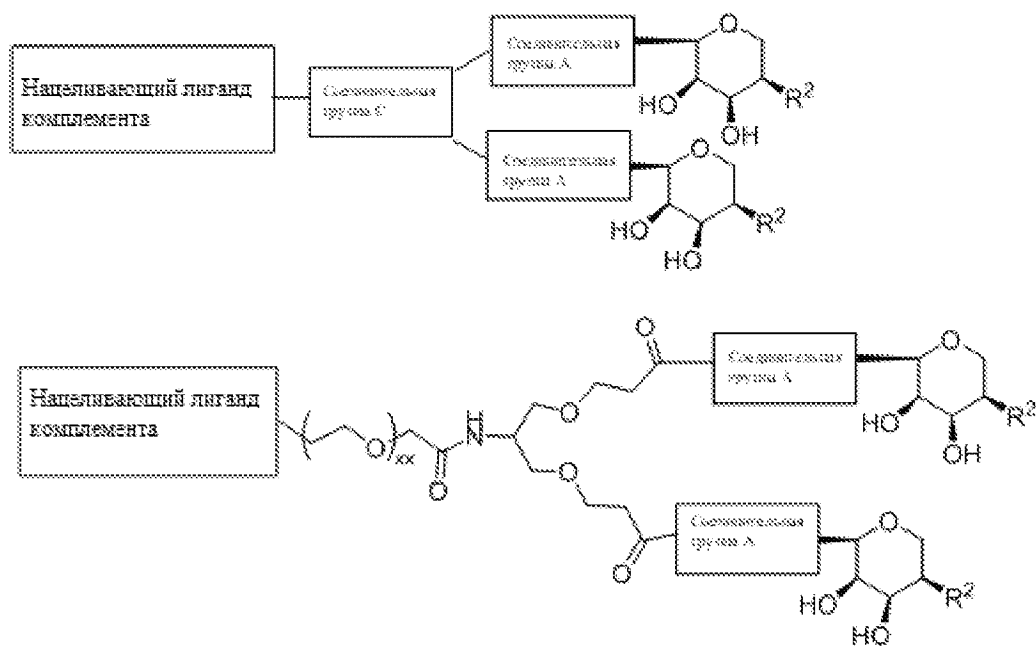
причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR³, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

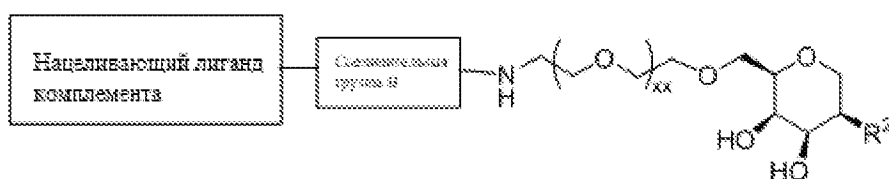
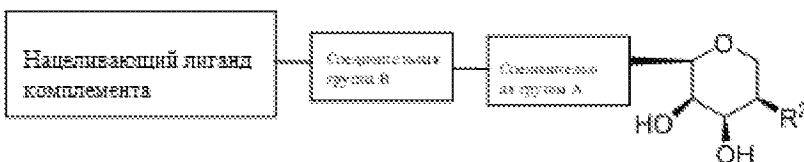
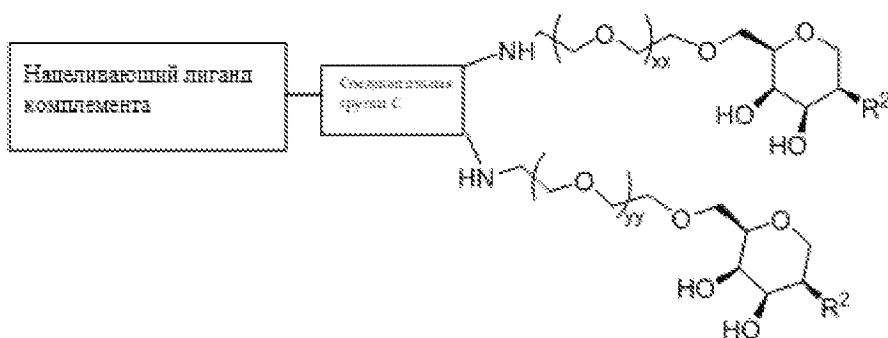
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





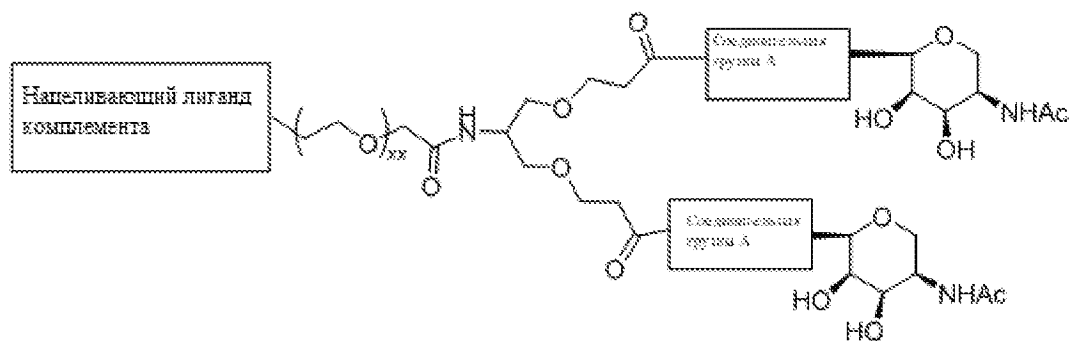
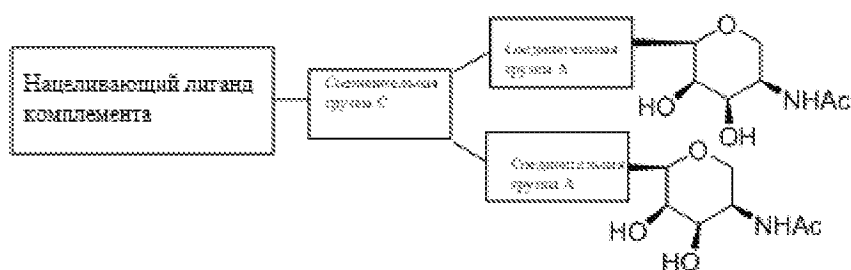
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

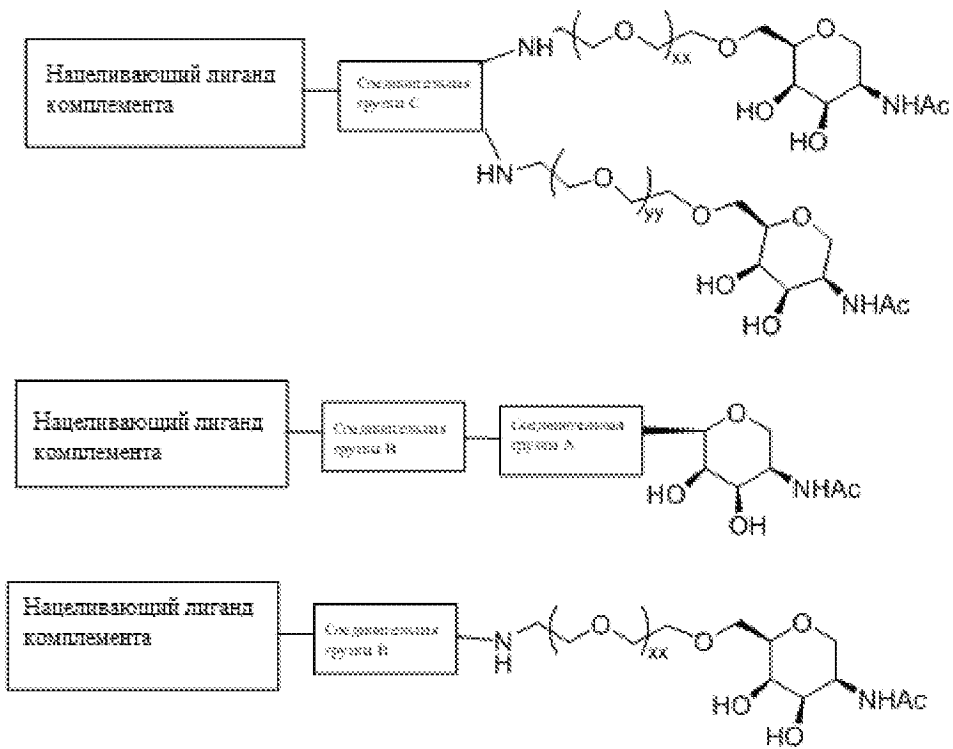




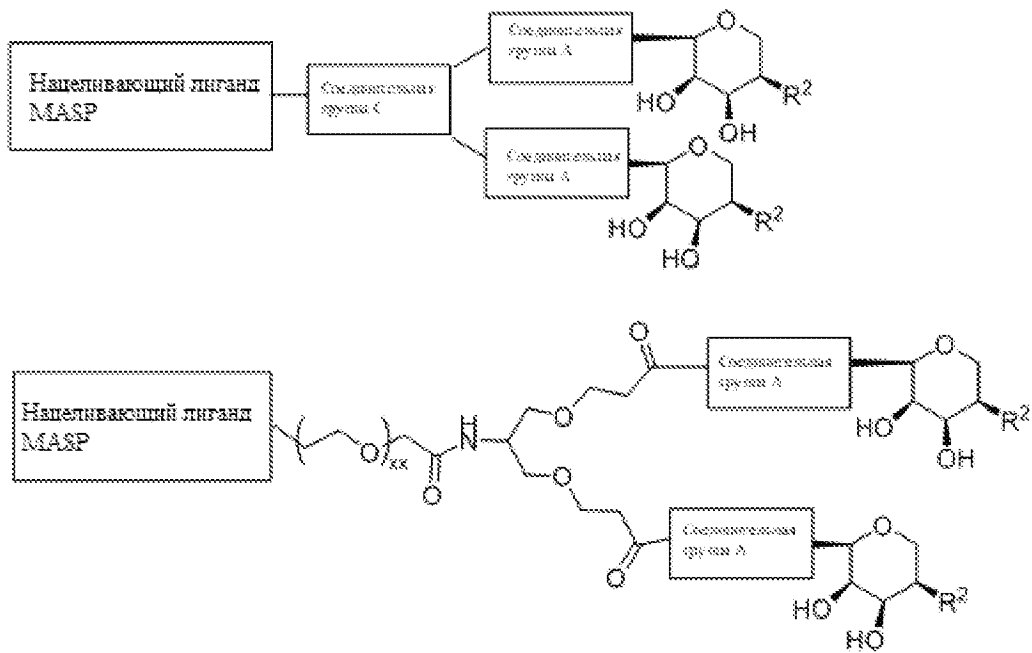
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

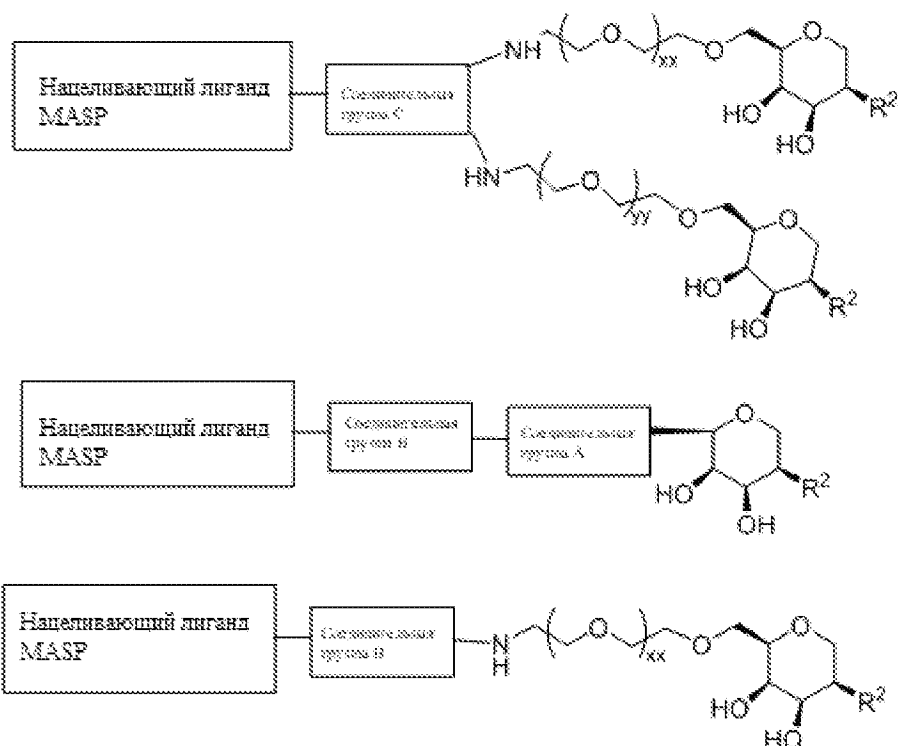
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





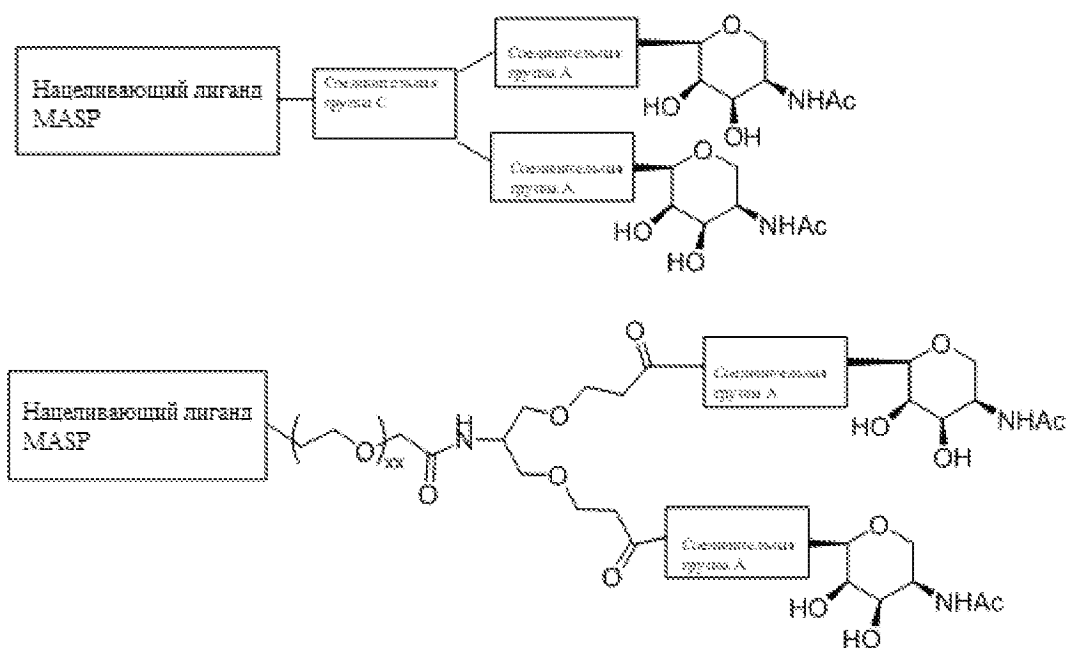
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

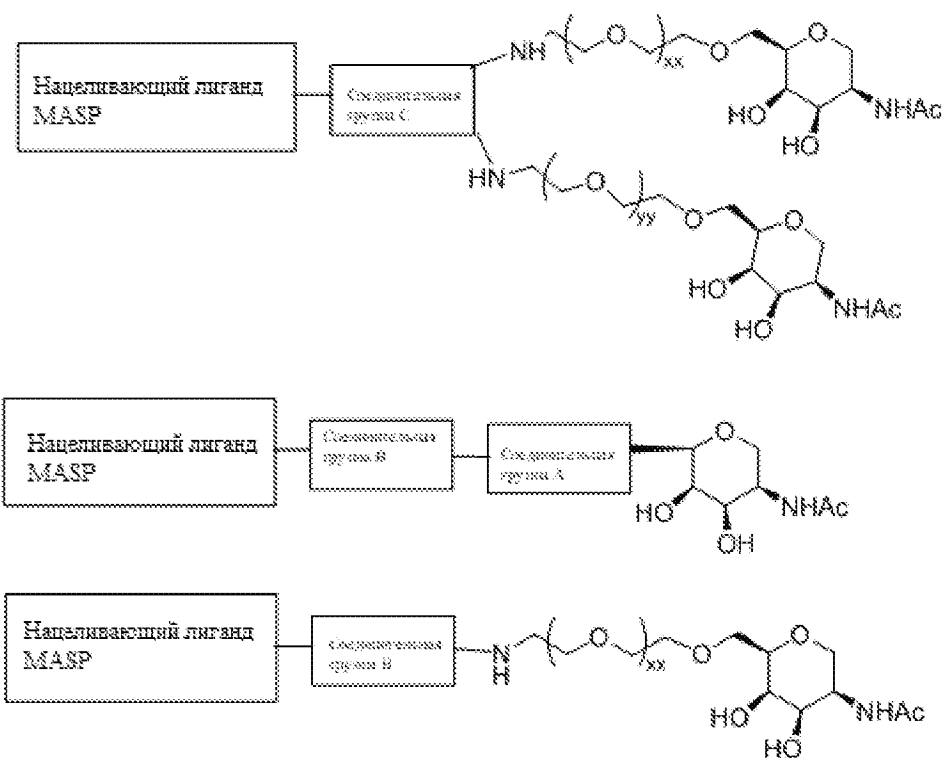




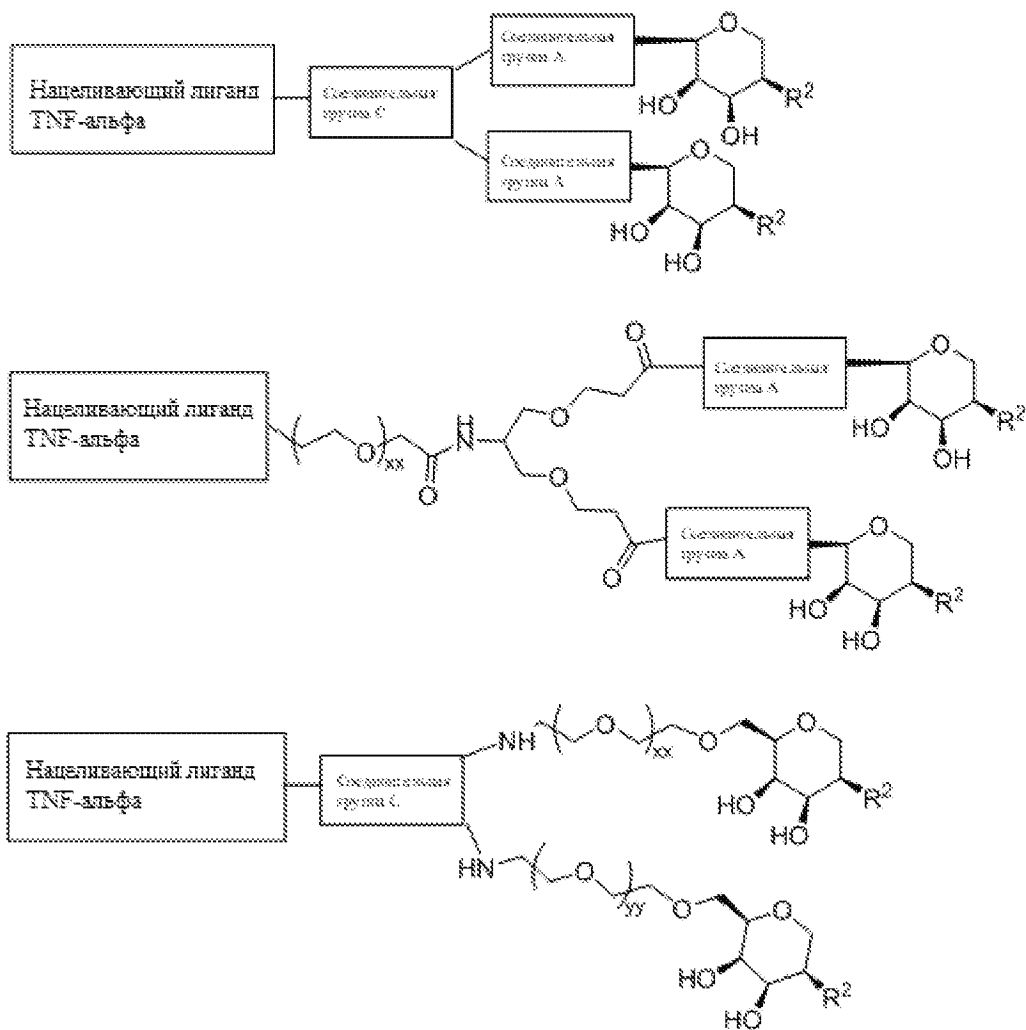
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^3 , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

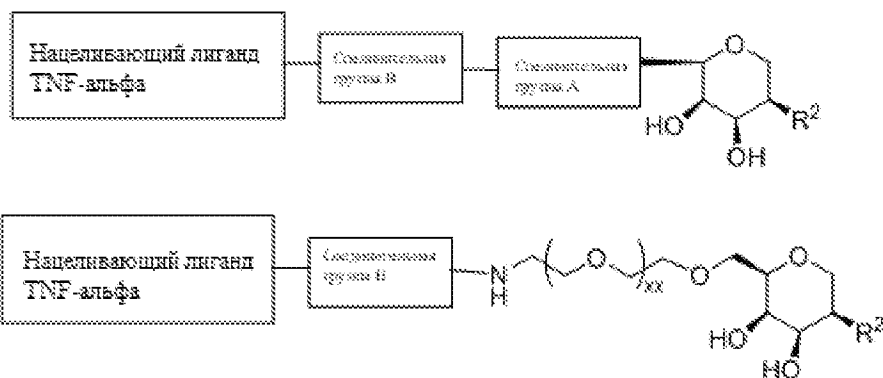
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





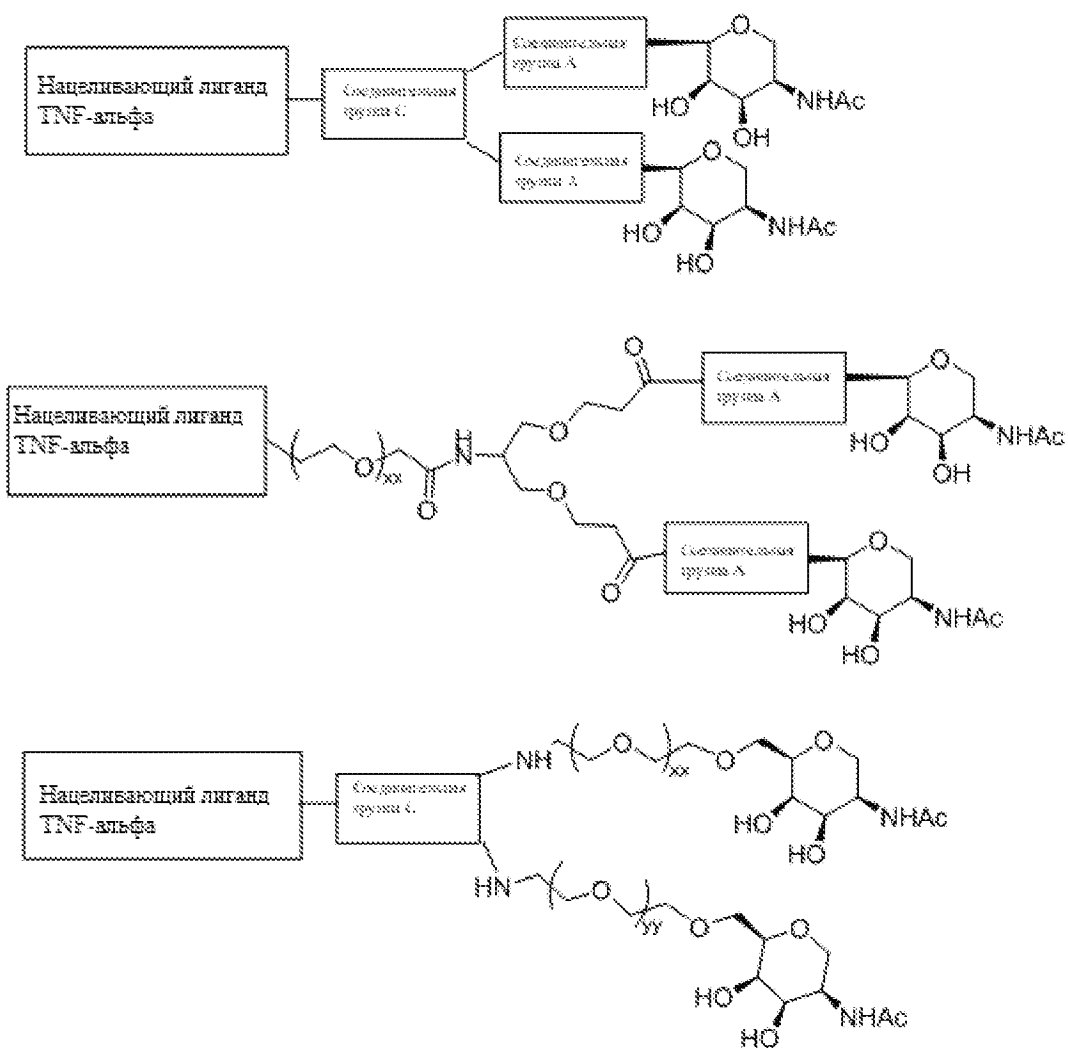
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

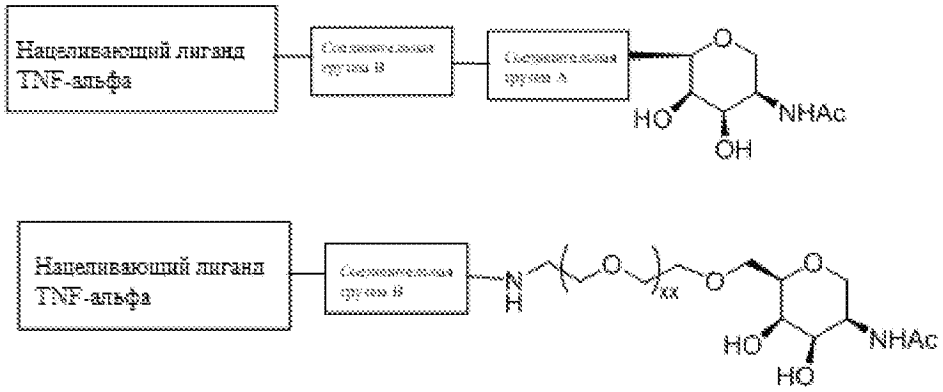




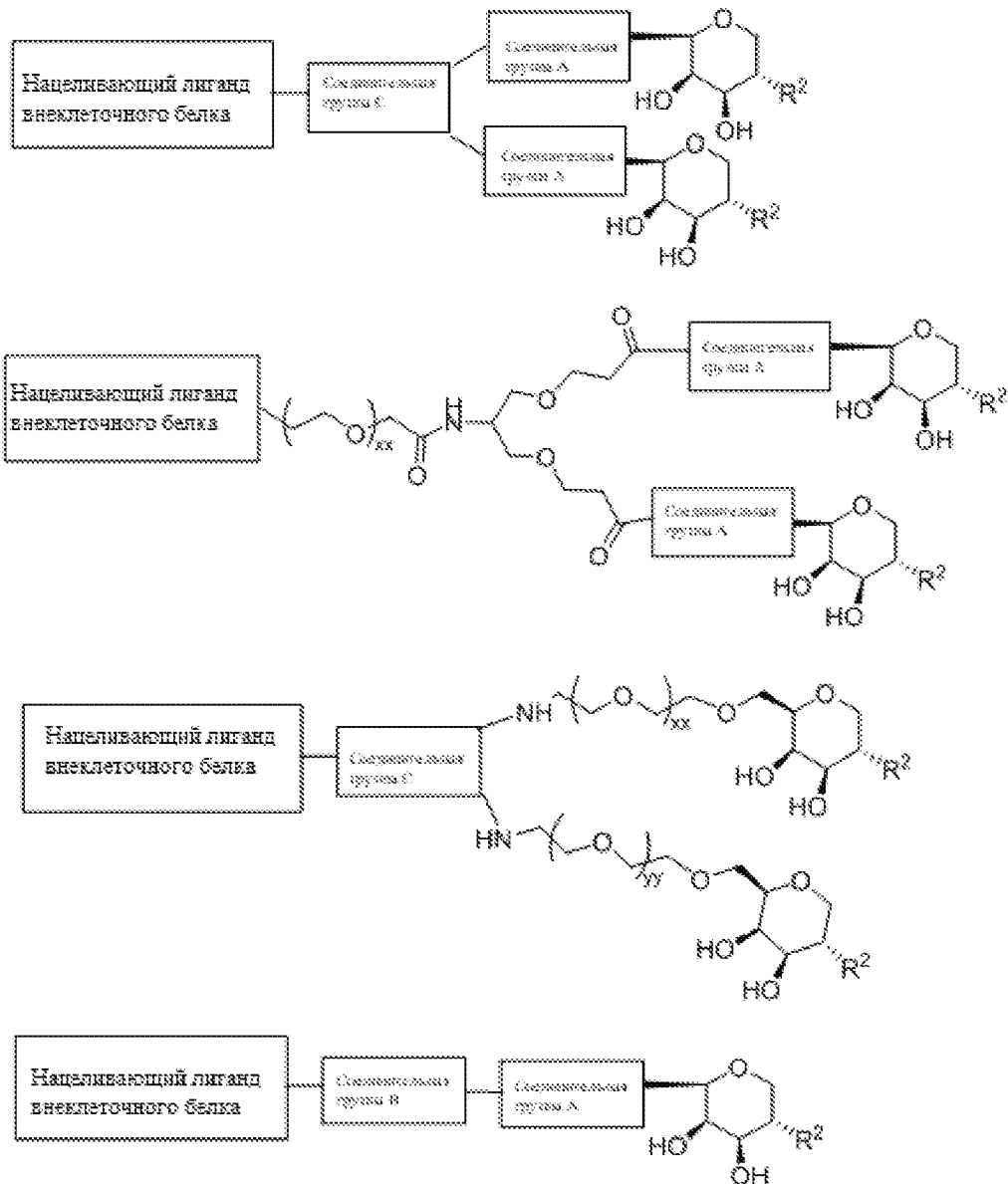
причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR³, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

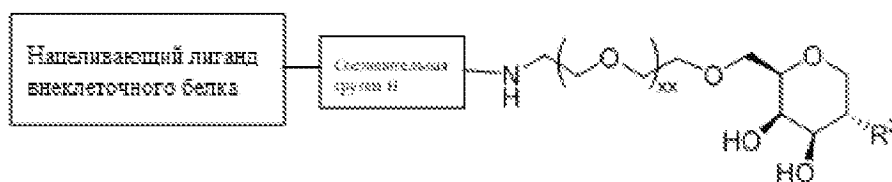
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





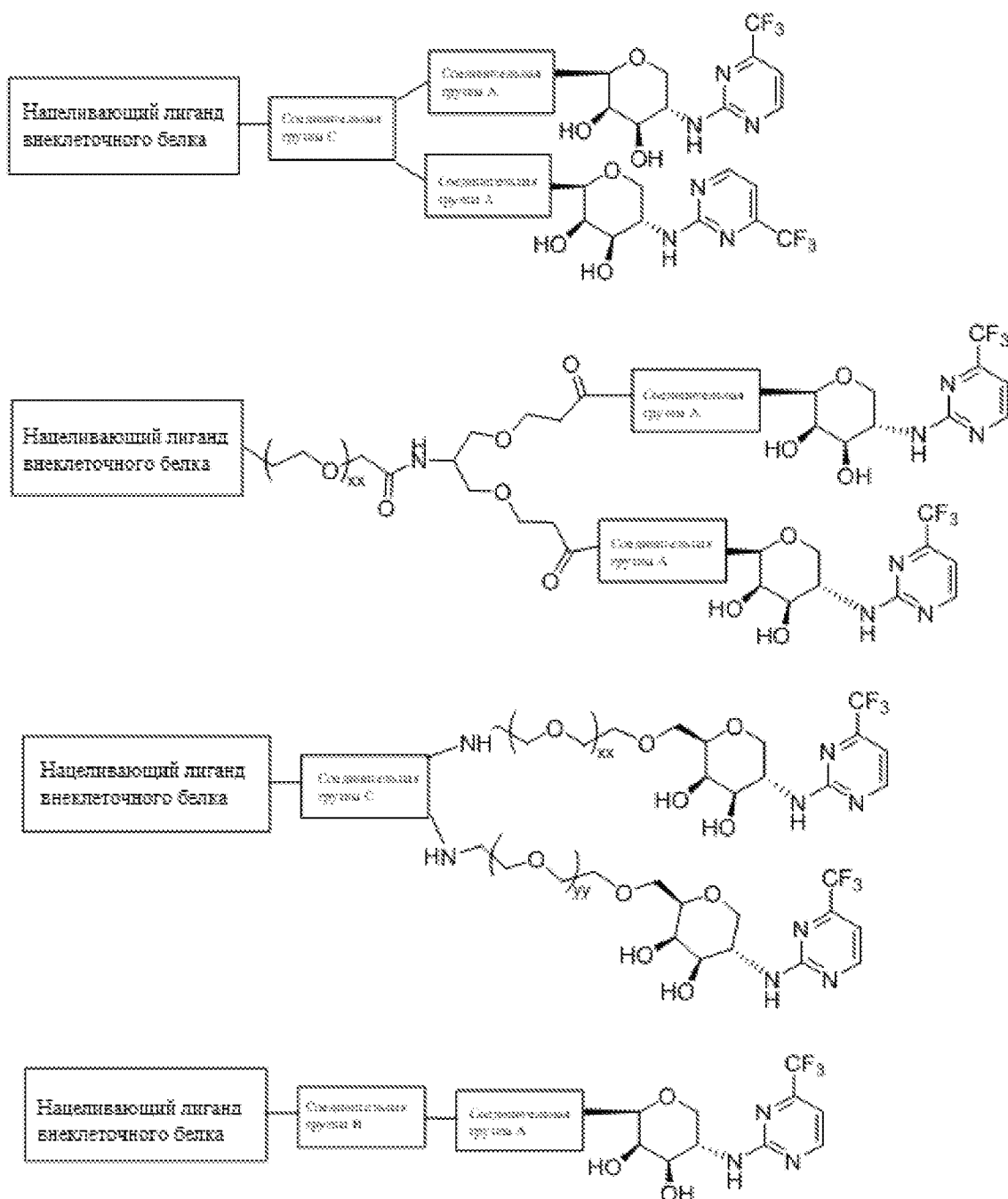
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

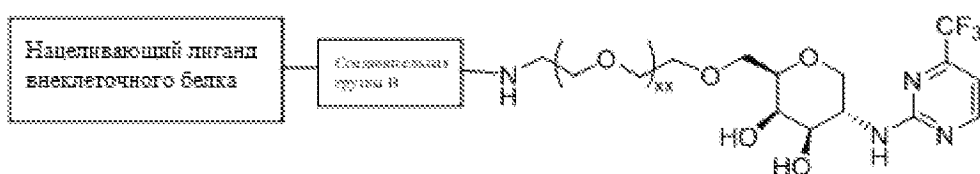




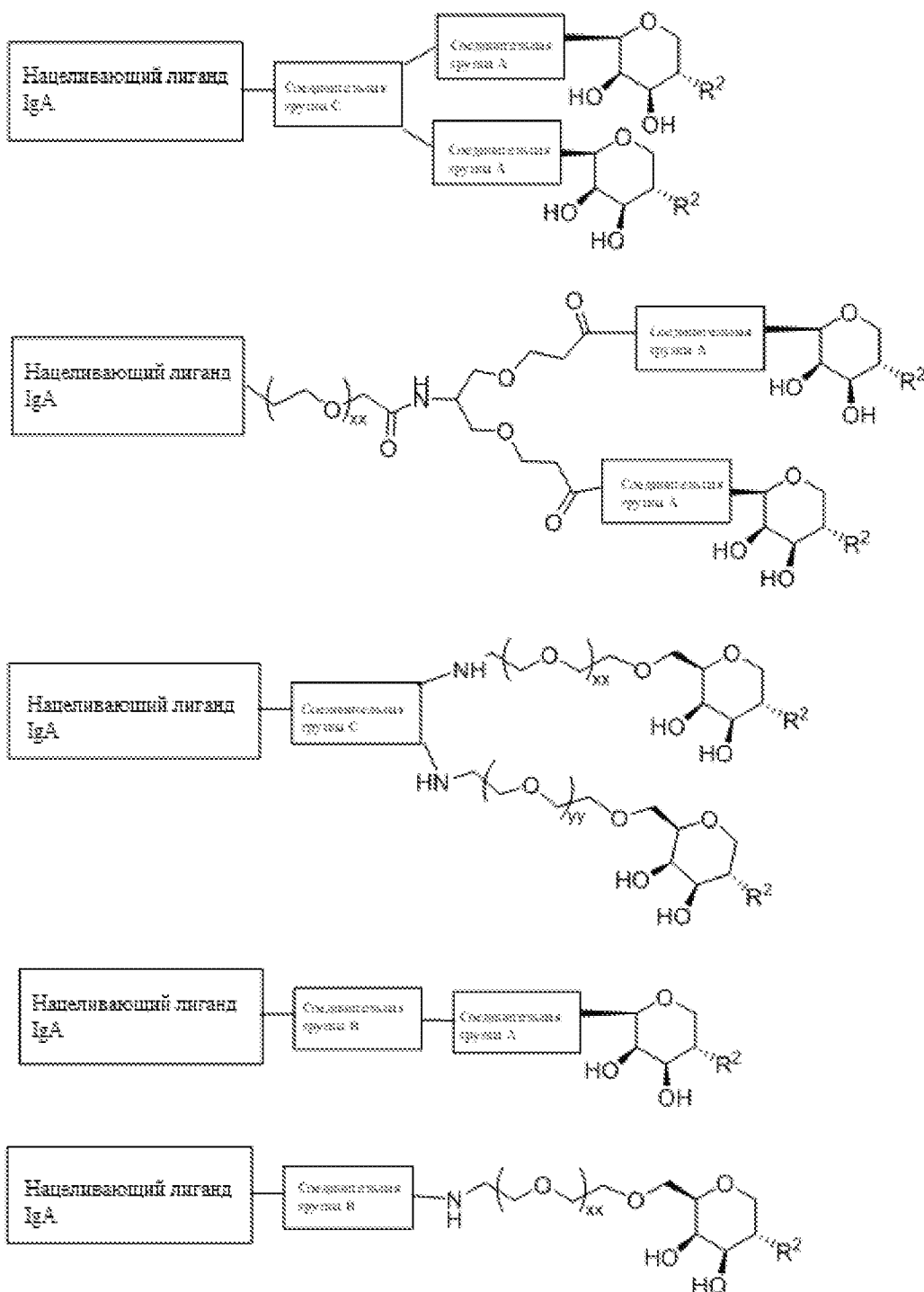
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^{10} , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкид, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





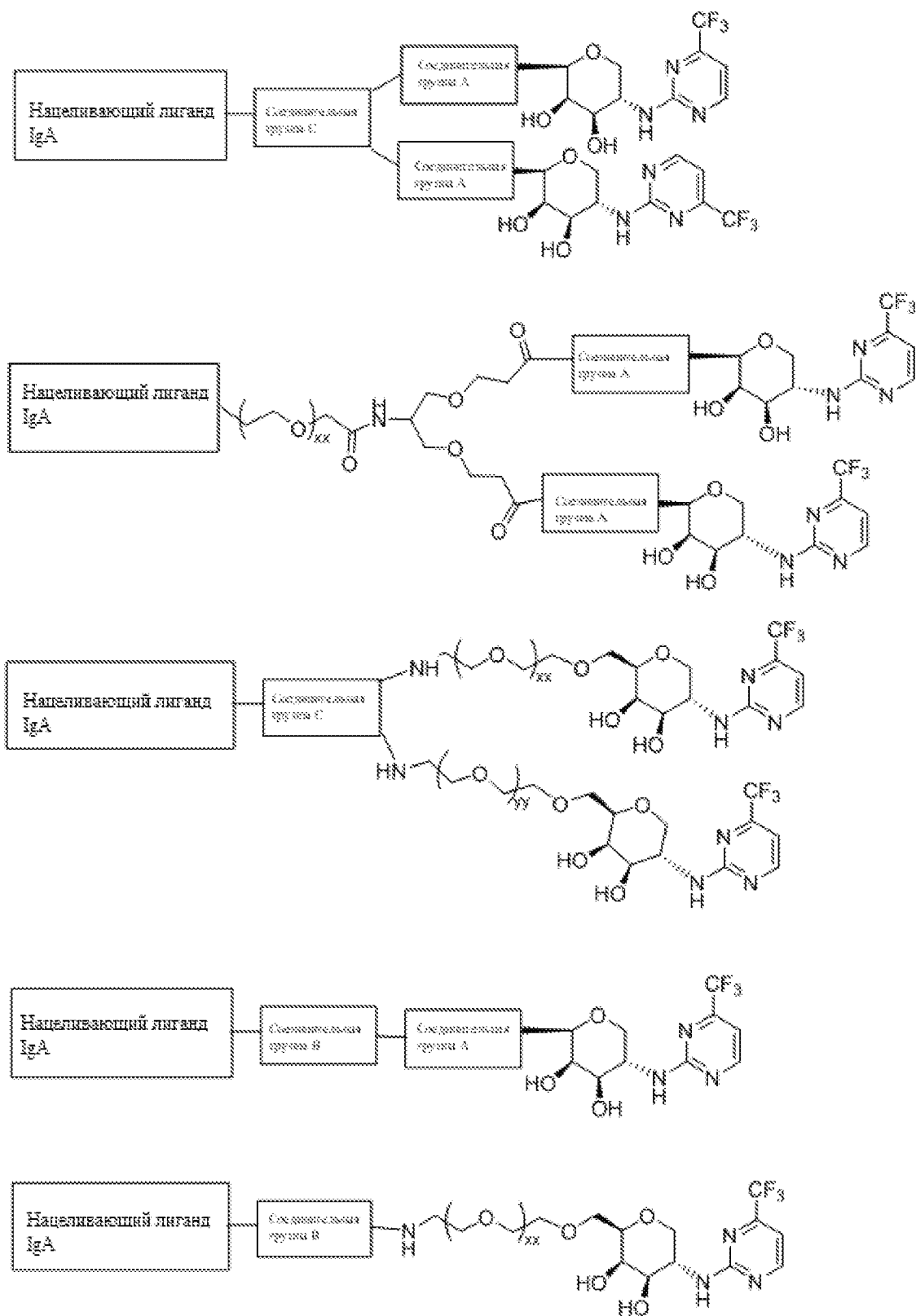
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



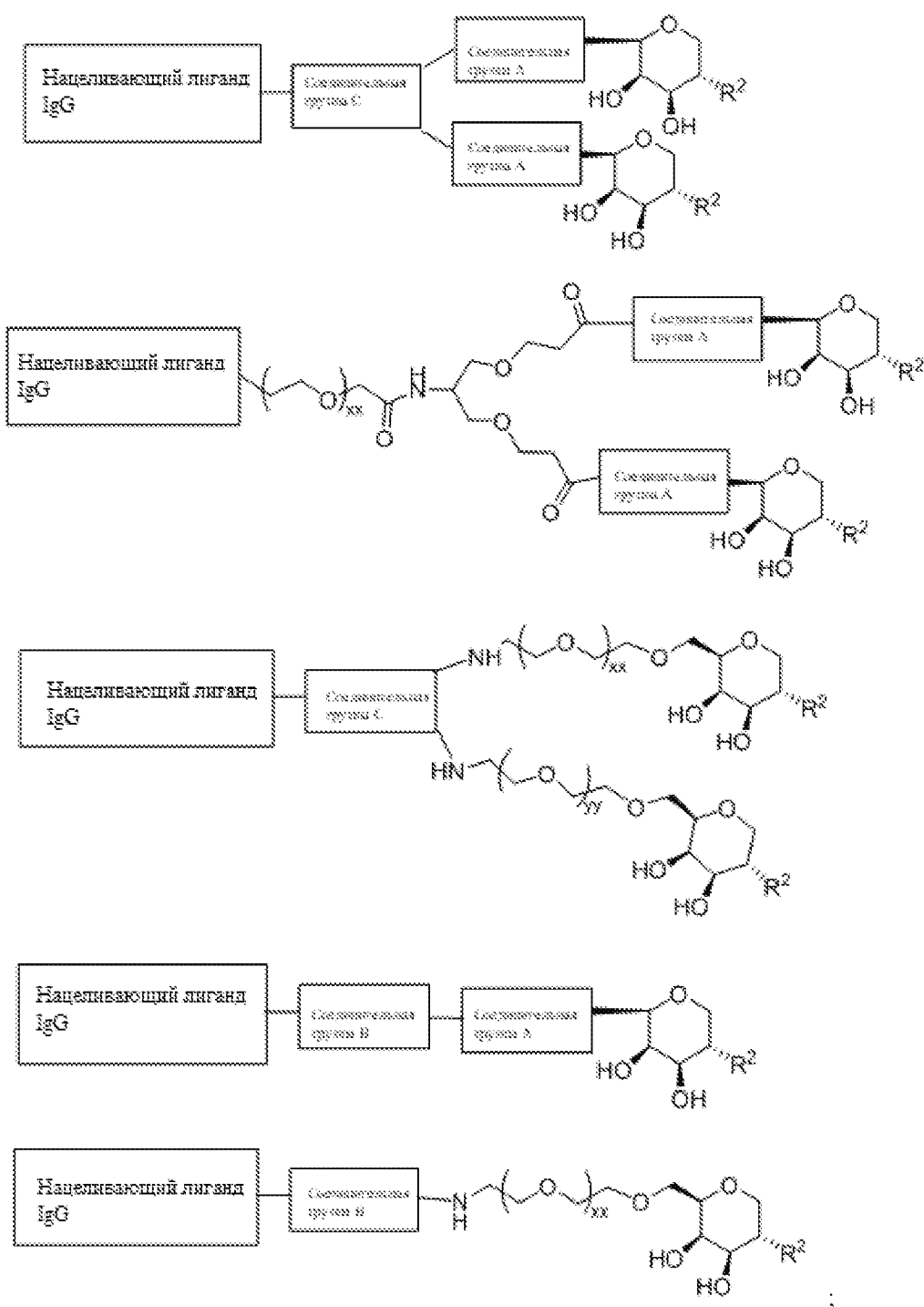
причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR¹⁰, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем

документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

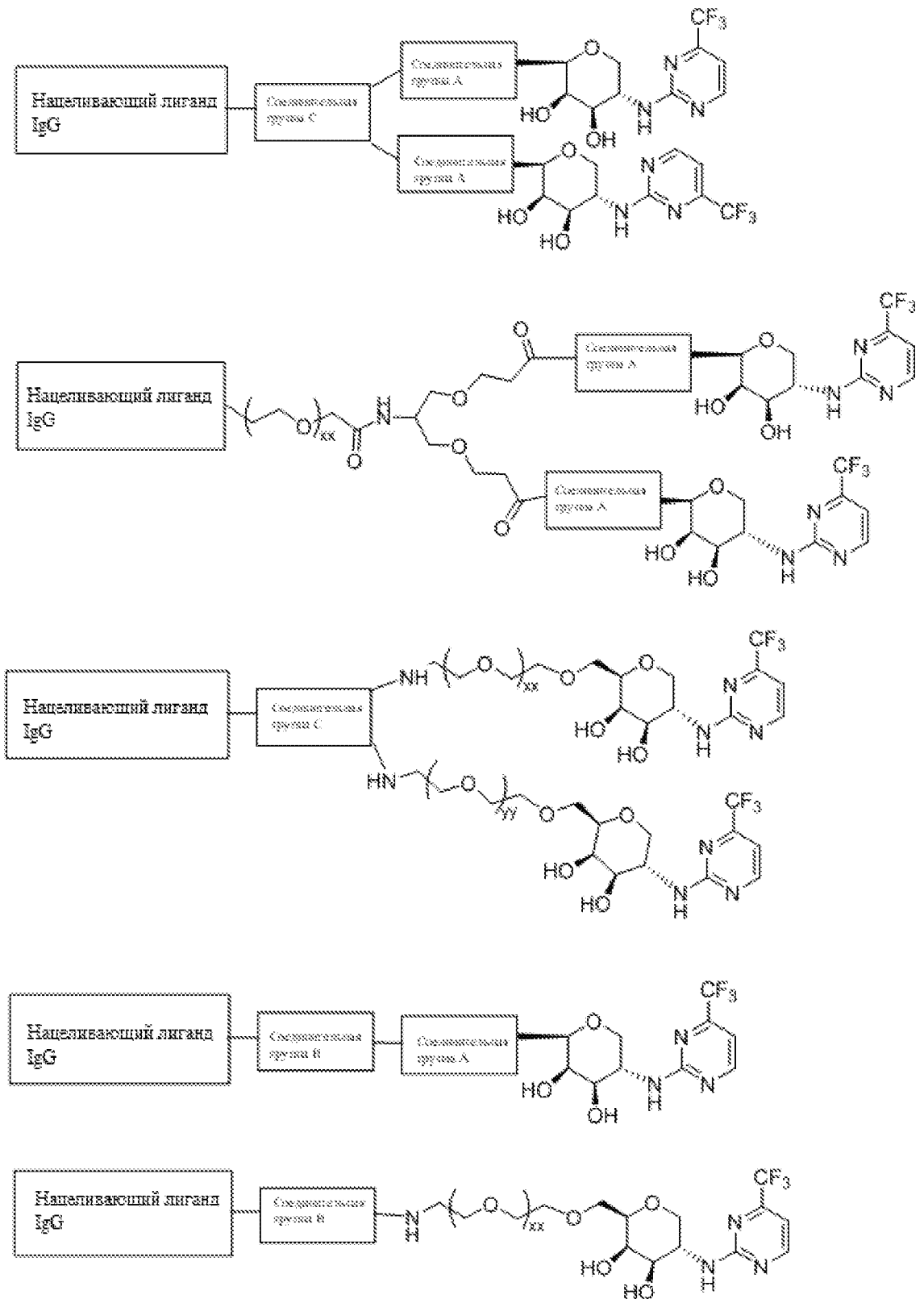


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

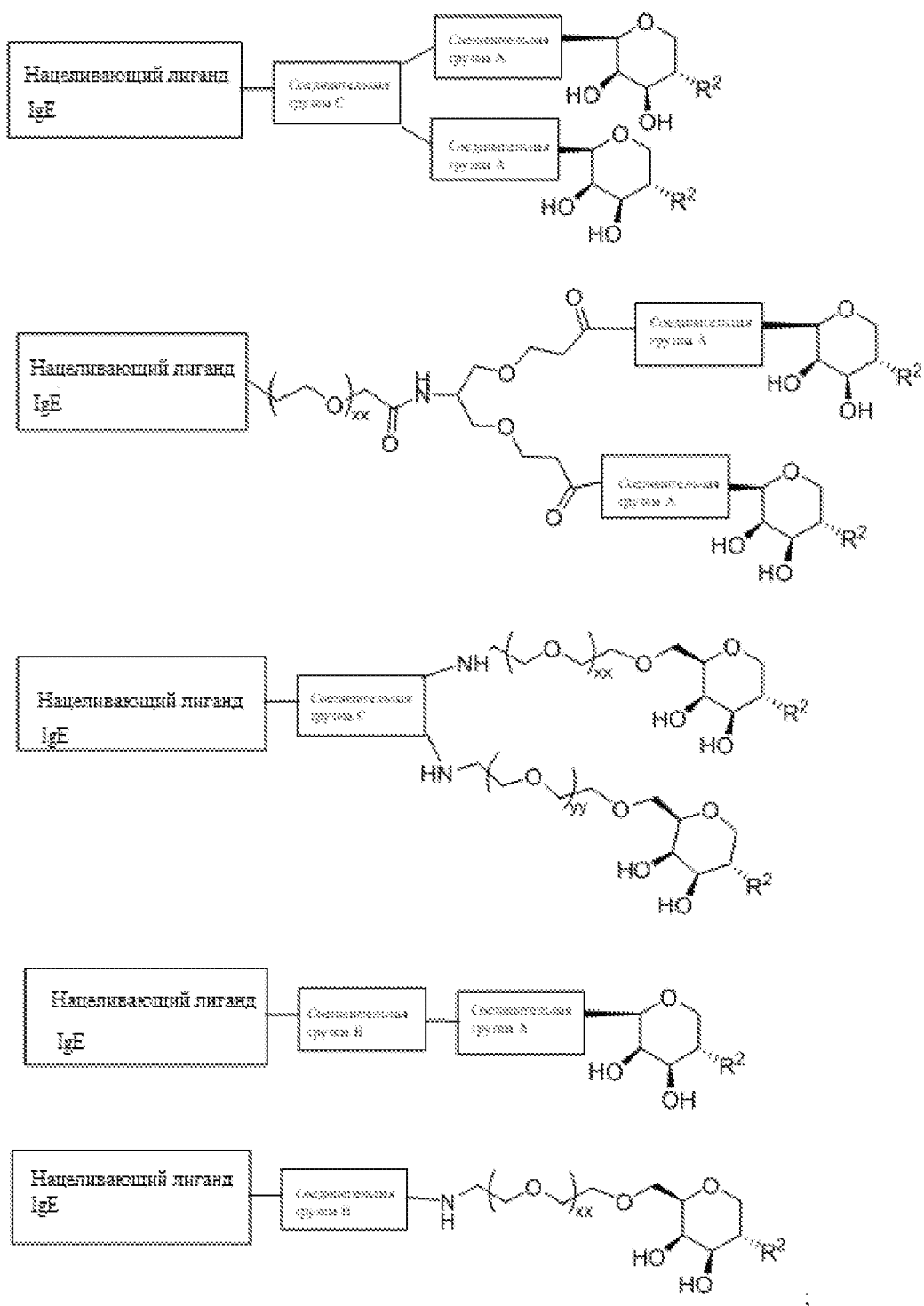


причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR¹⁰, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

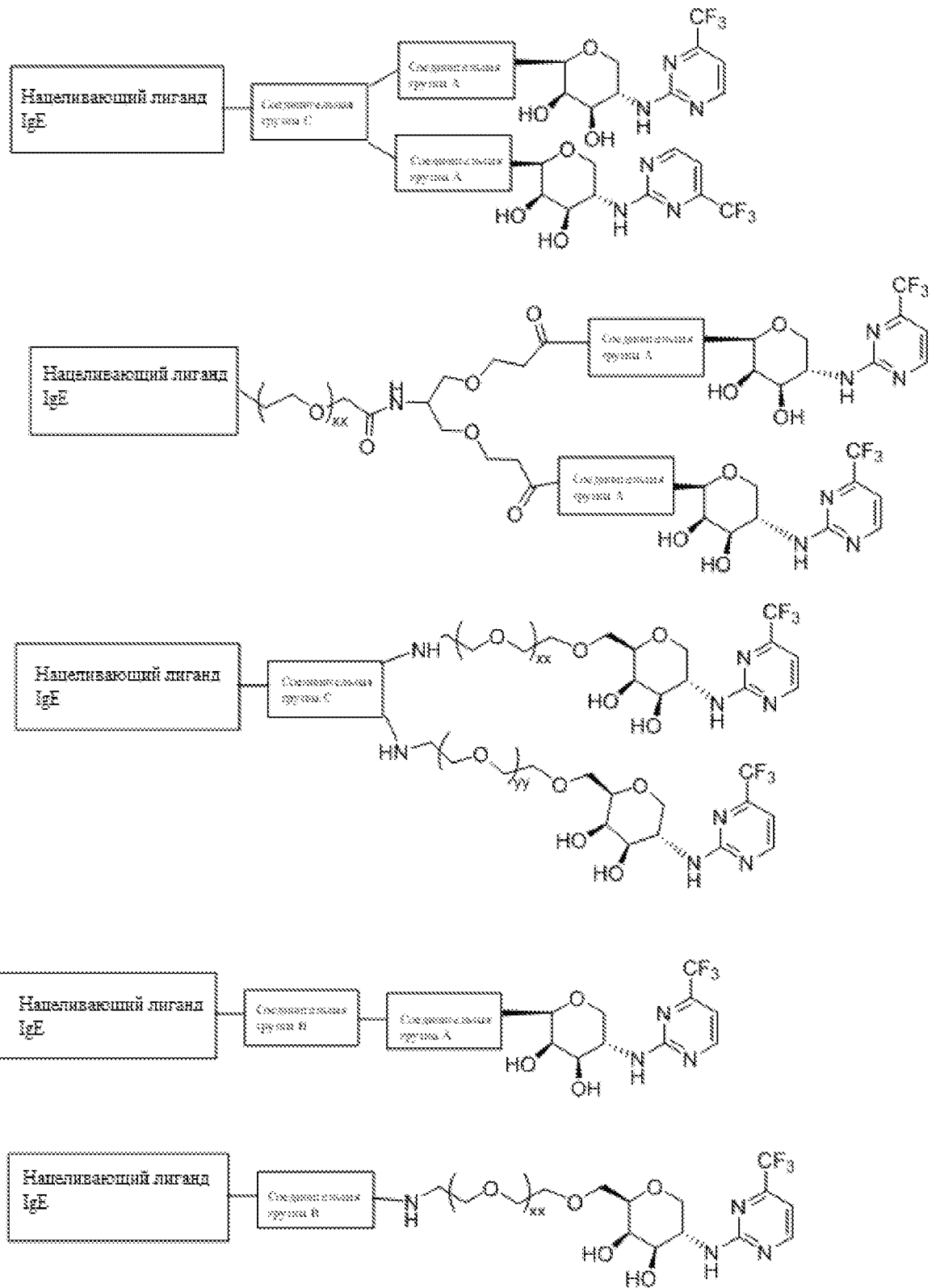


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

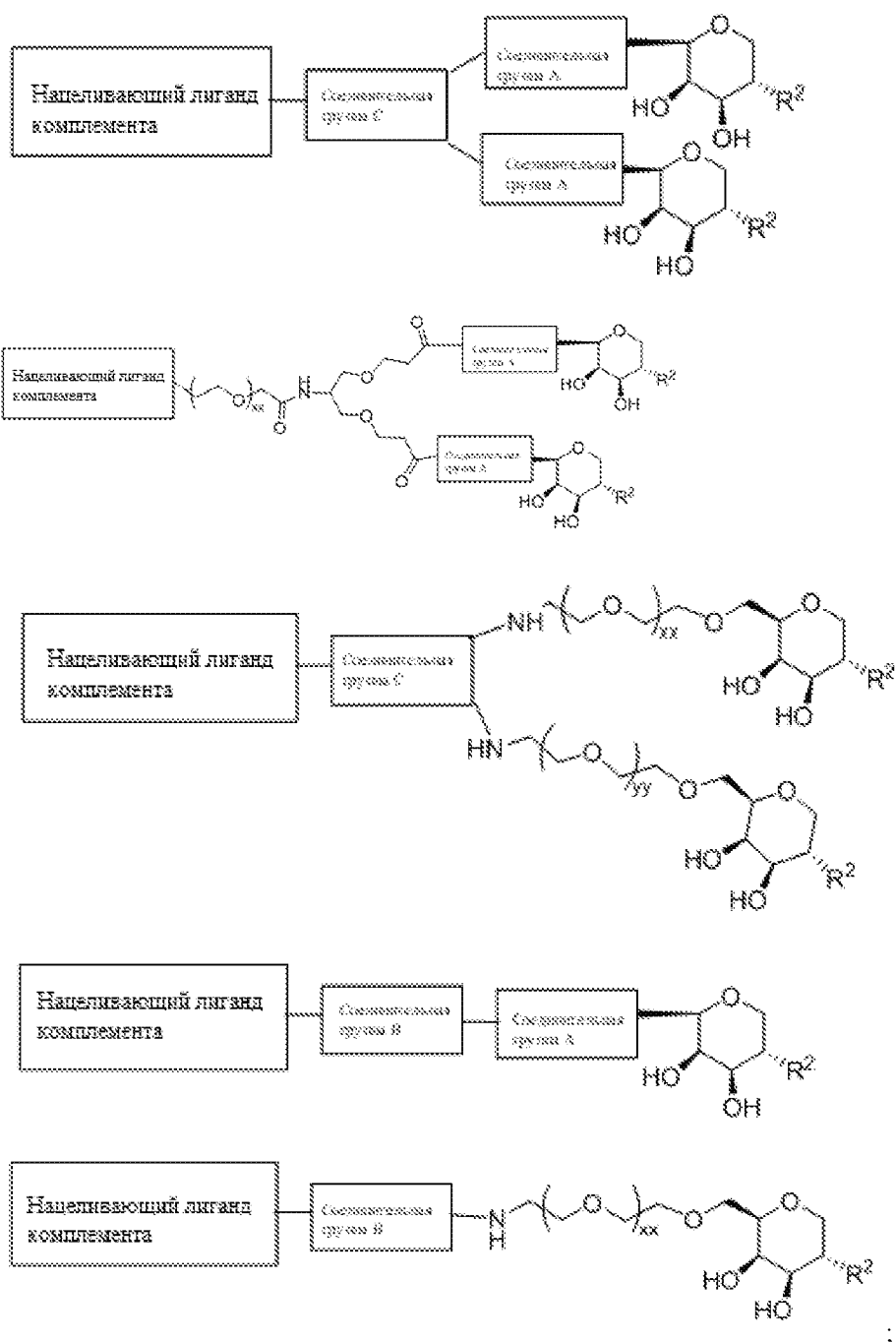


причем согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп: -NR⁶COR¹⁰, -NR⁶-(5-членный гетероарил) и -NR⁶-(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R² обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

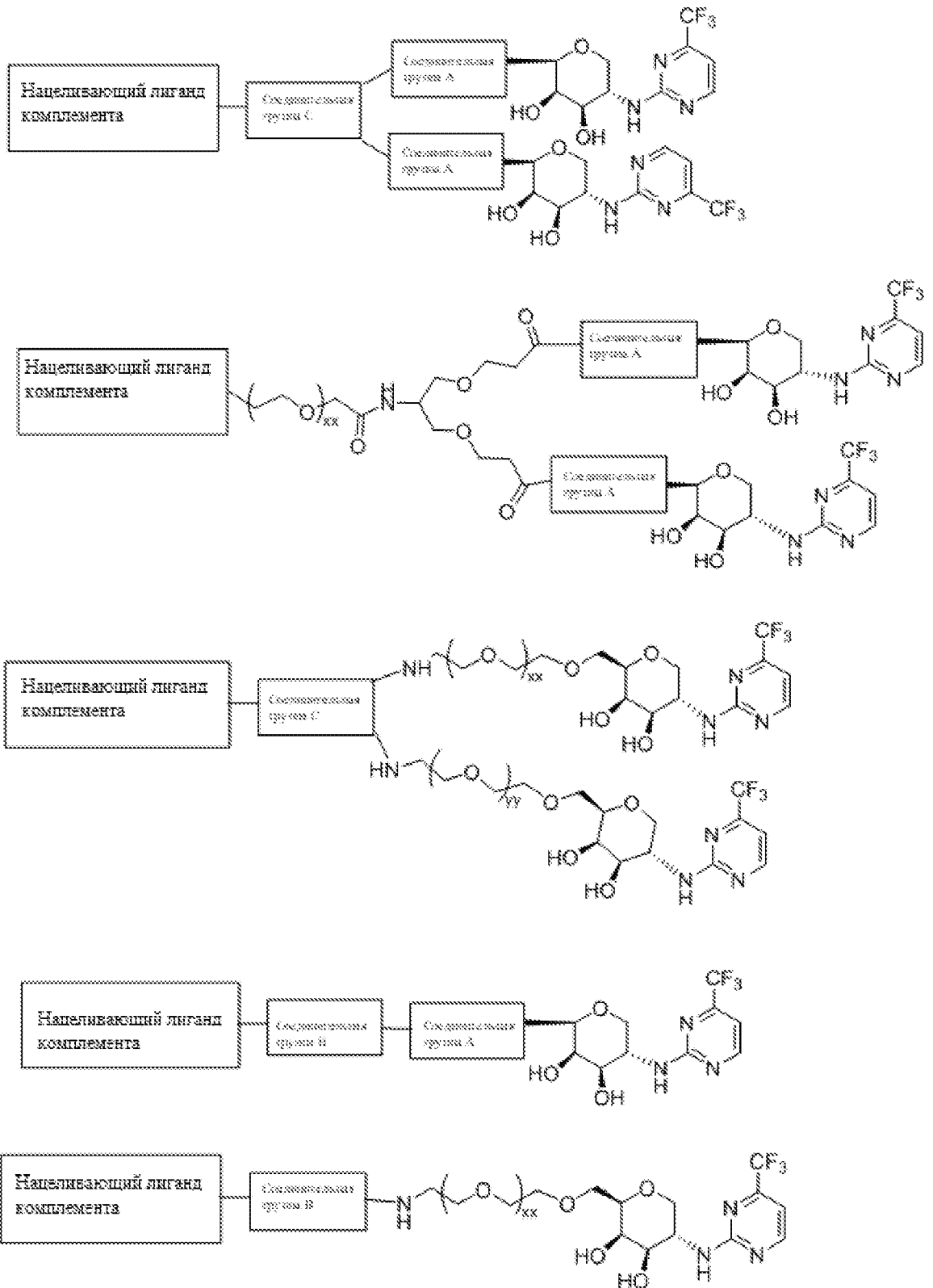


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

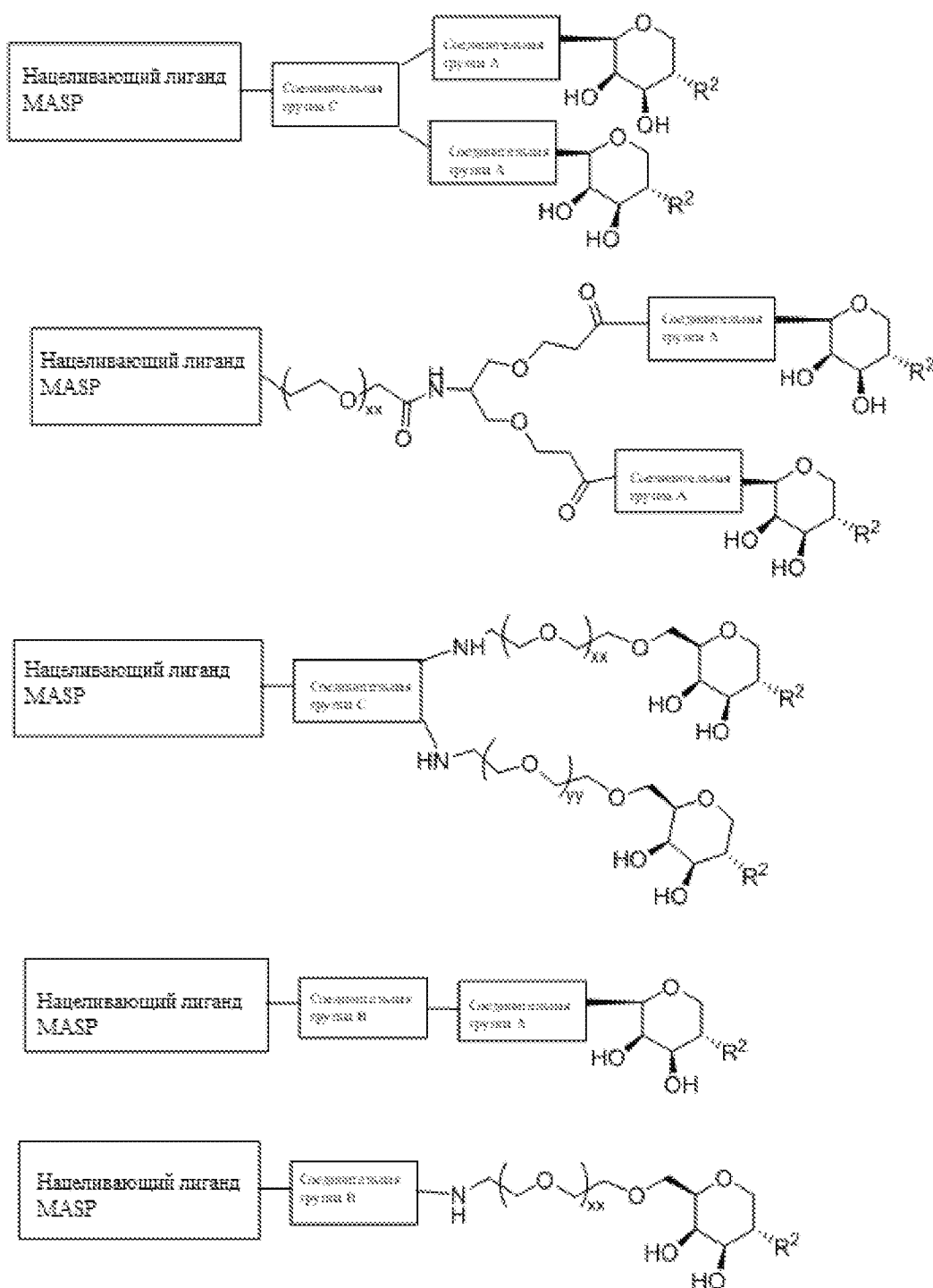


причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^{10} , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

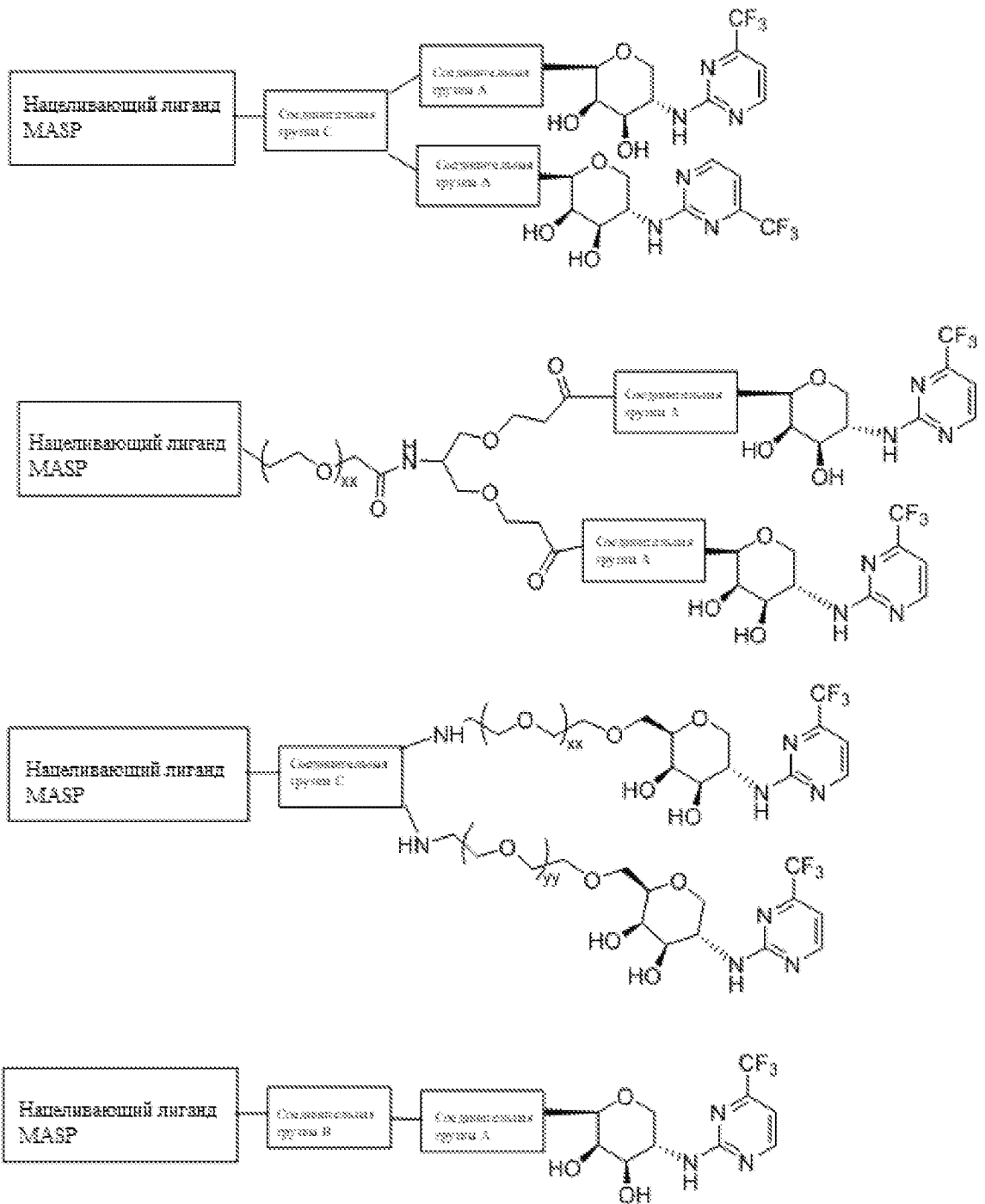


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

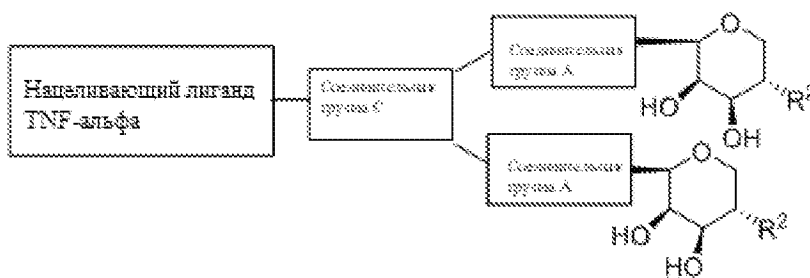


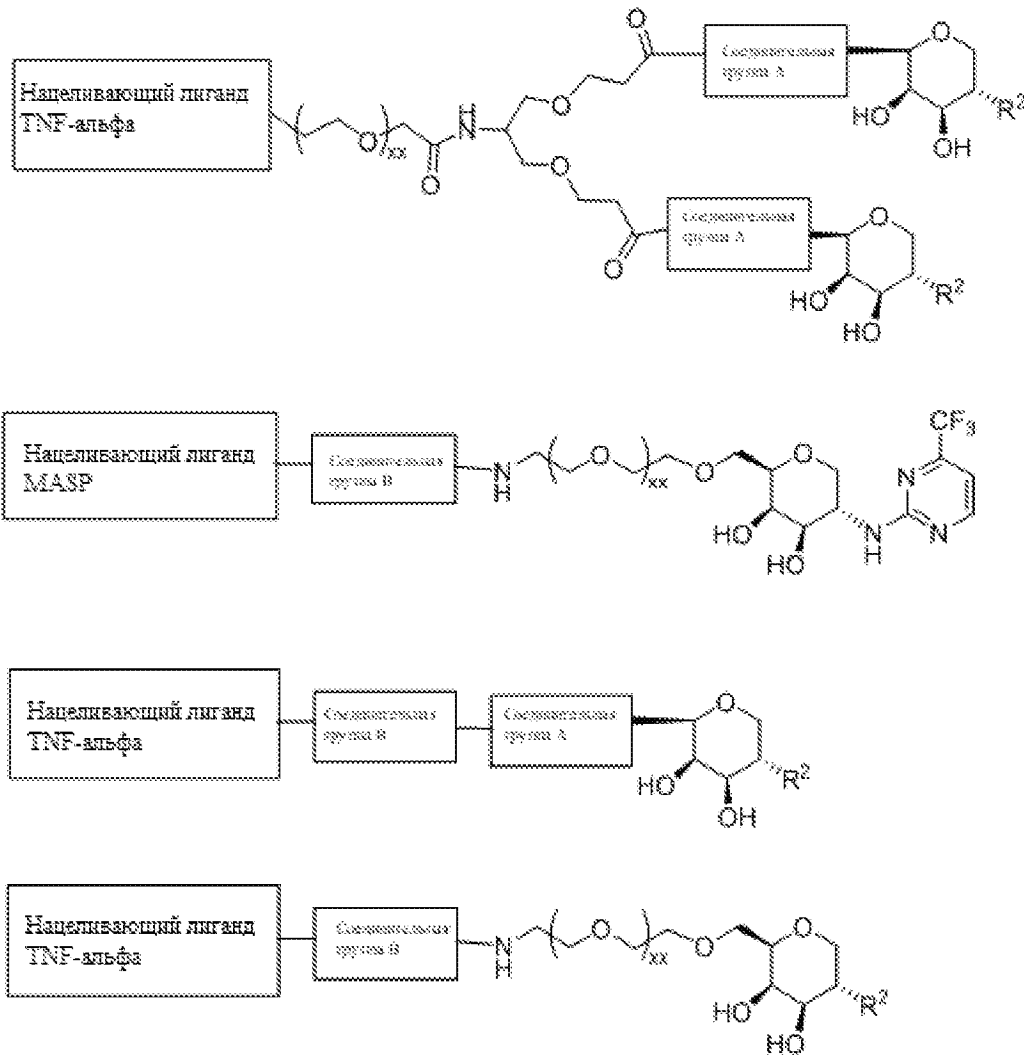
причем согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп: - NR^6COR^{10} , - NR^6 -(5-членный гетероарил) и - NR^6 -(6-членный гетероарил), причем в каждом случае группа R^2 обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 независимыми заместителями, как описано в настоящем документе, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из следующих: F, Cl, Br, галогеналкил, или алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:

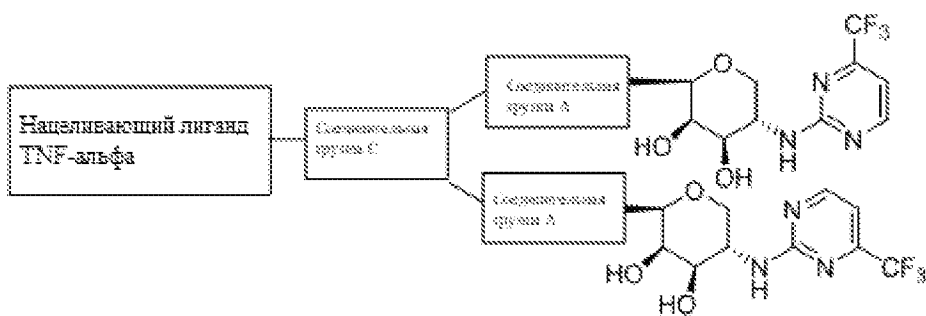


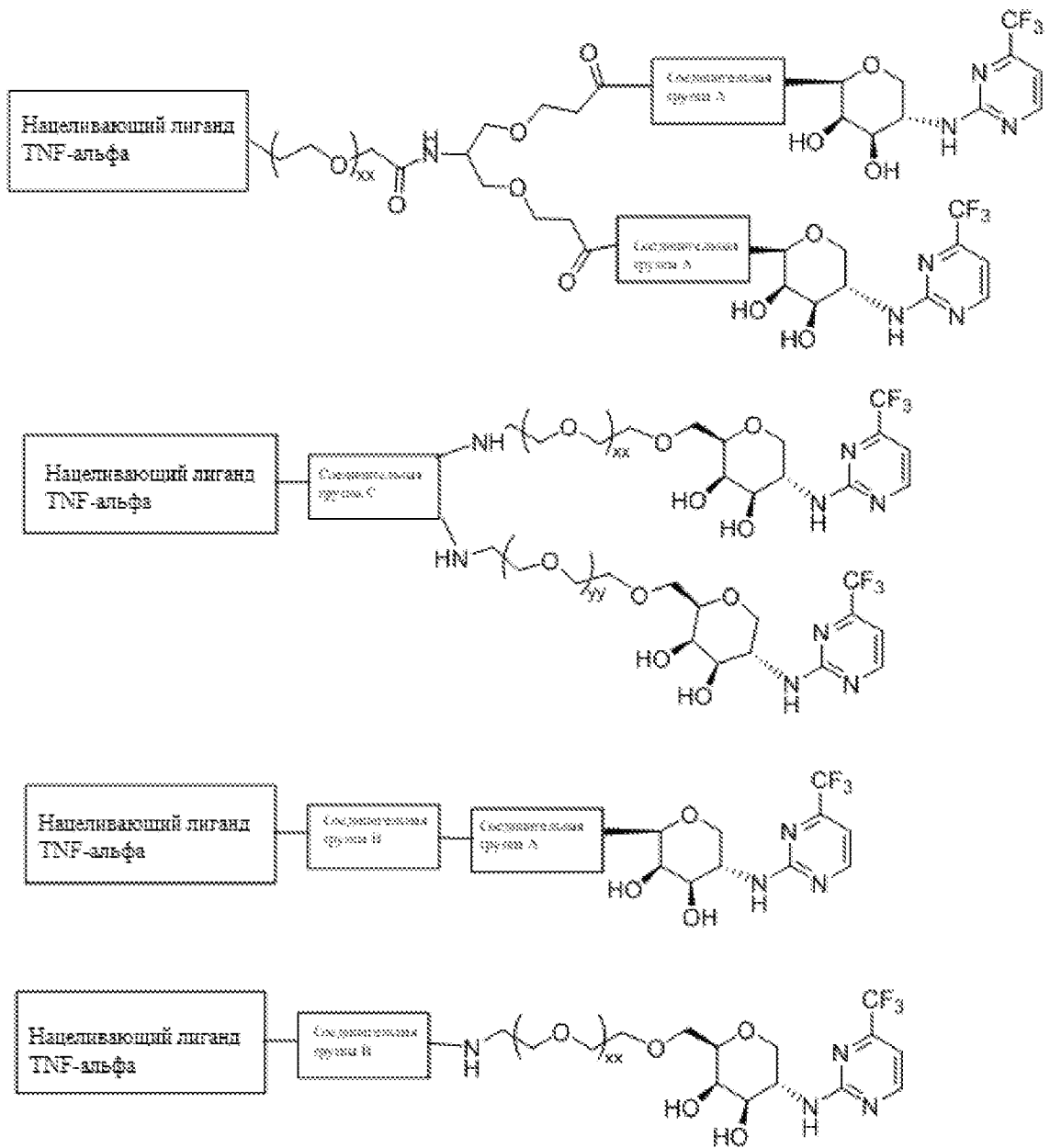
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



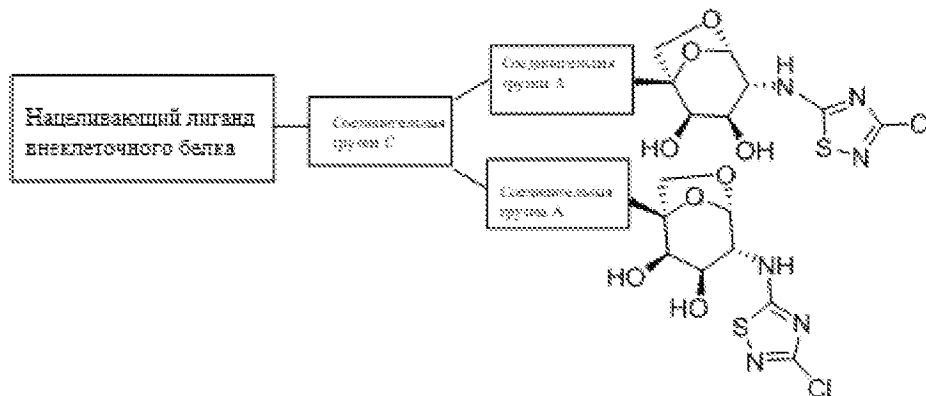


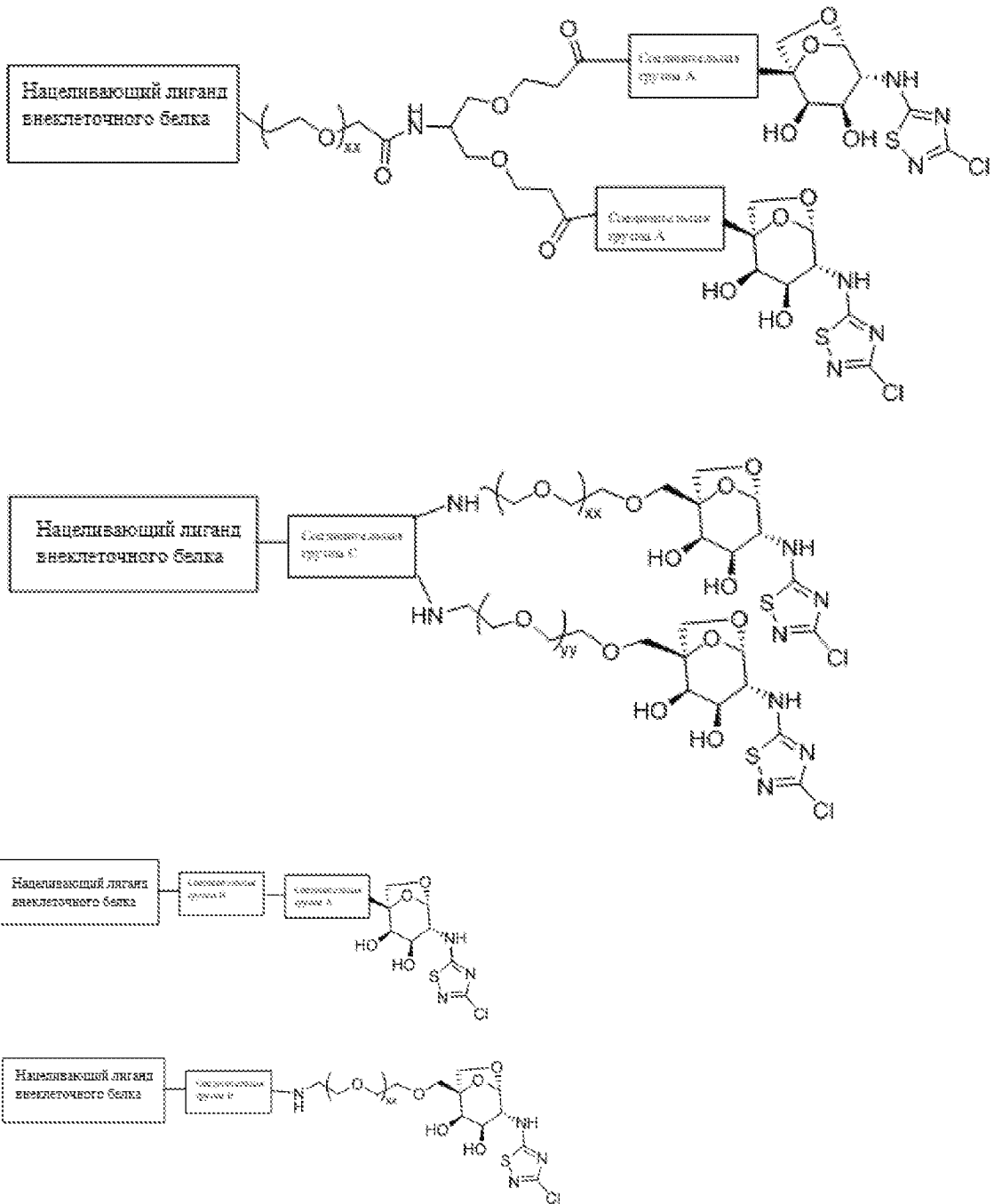
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



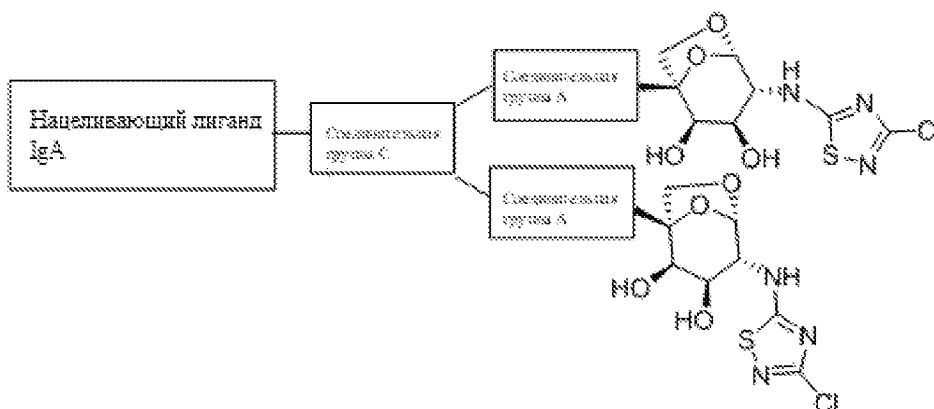


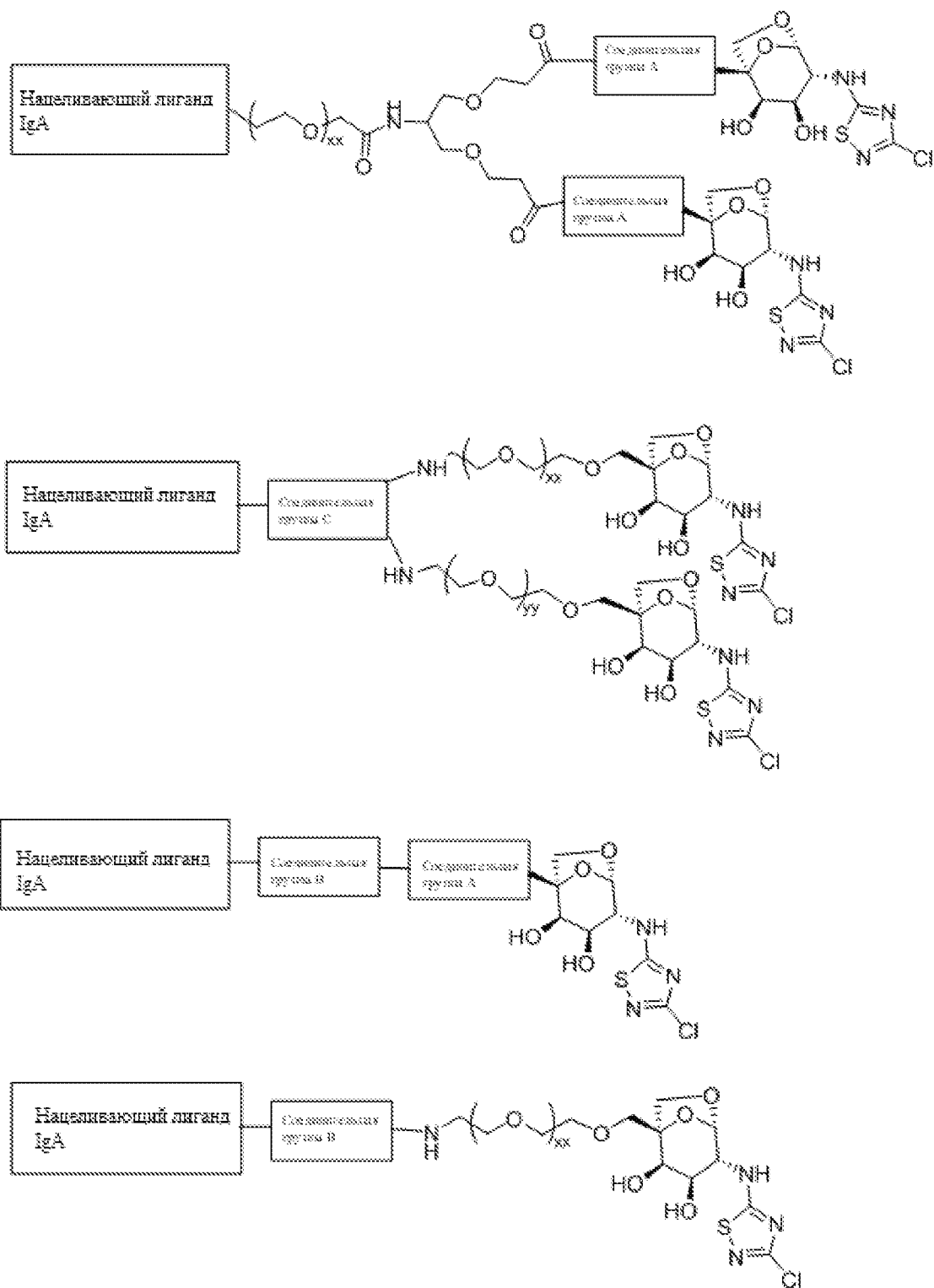
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



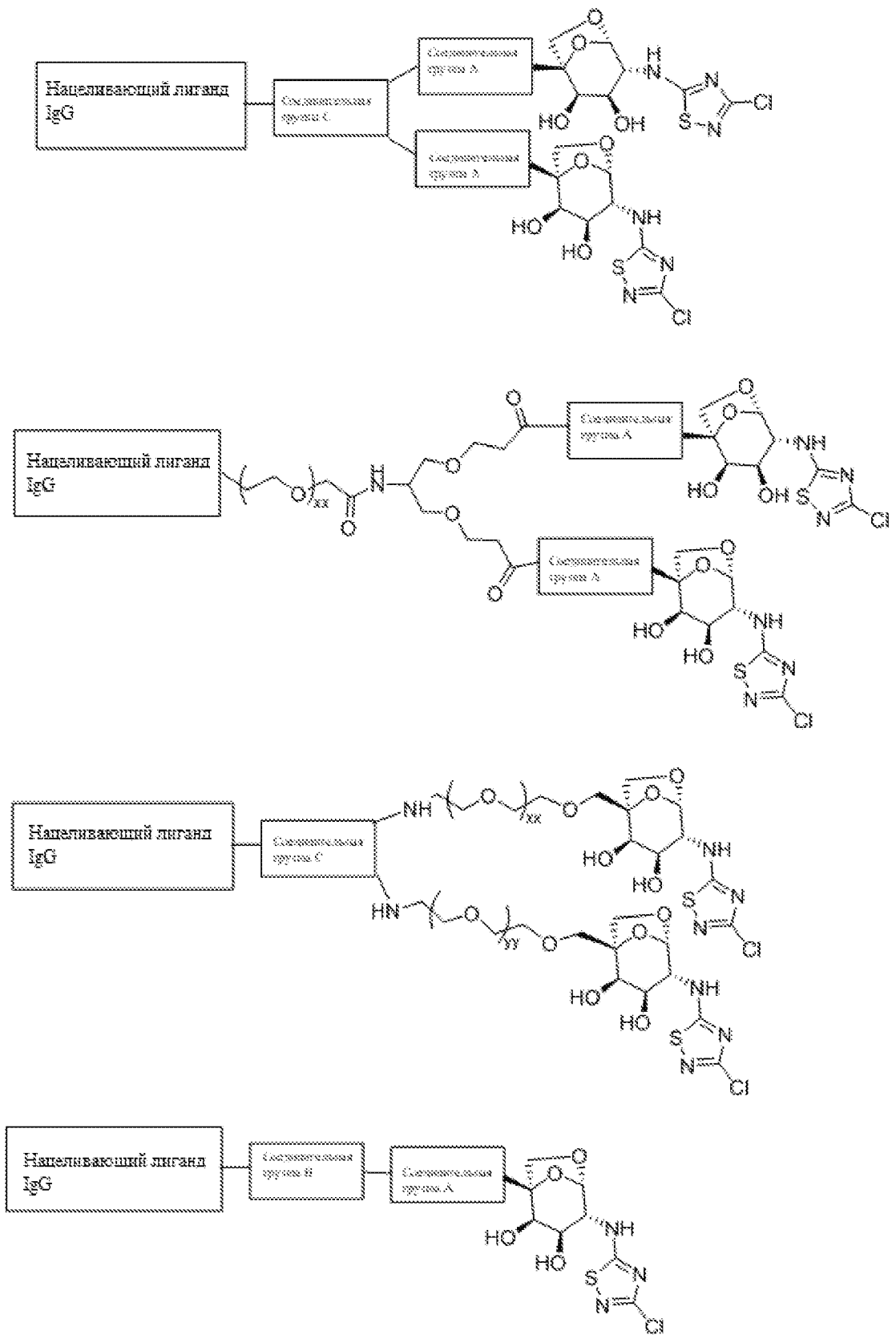


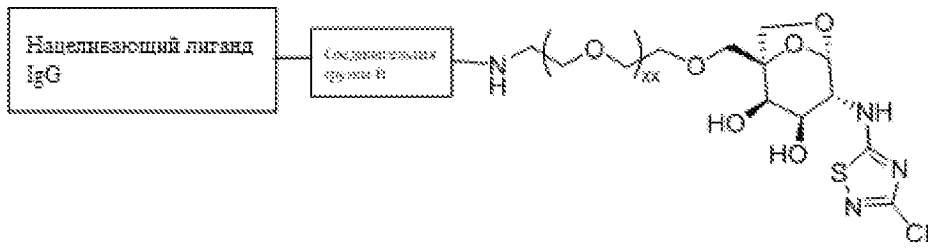
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



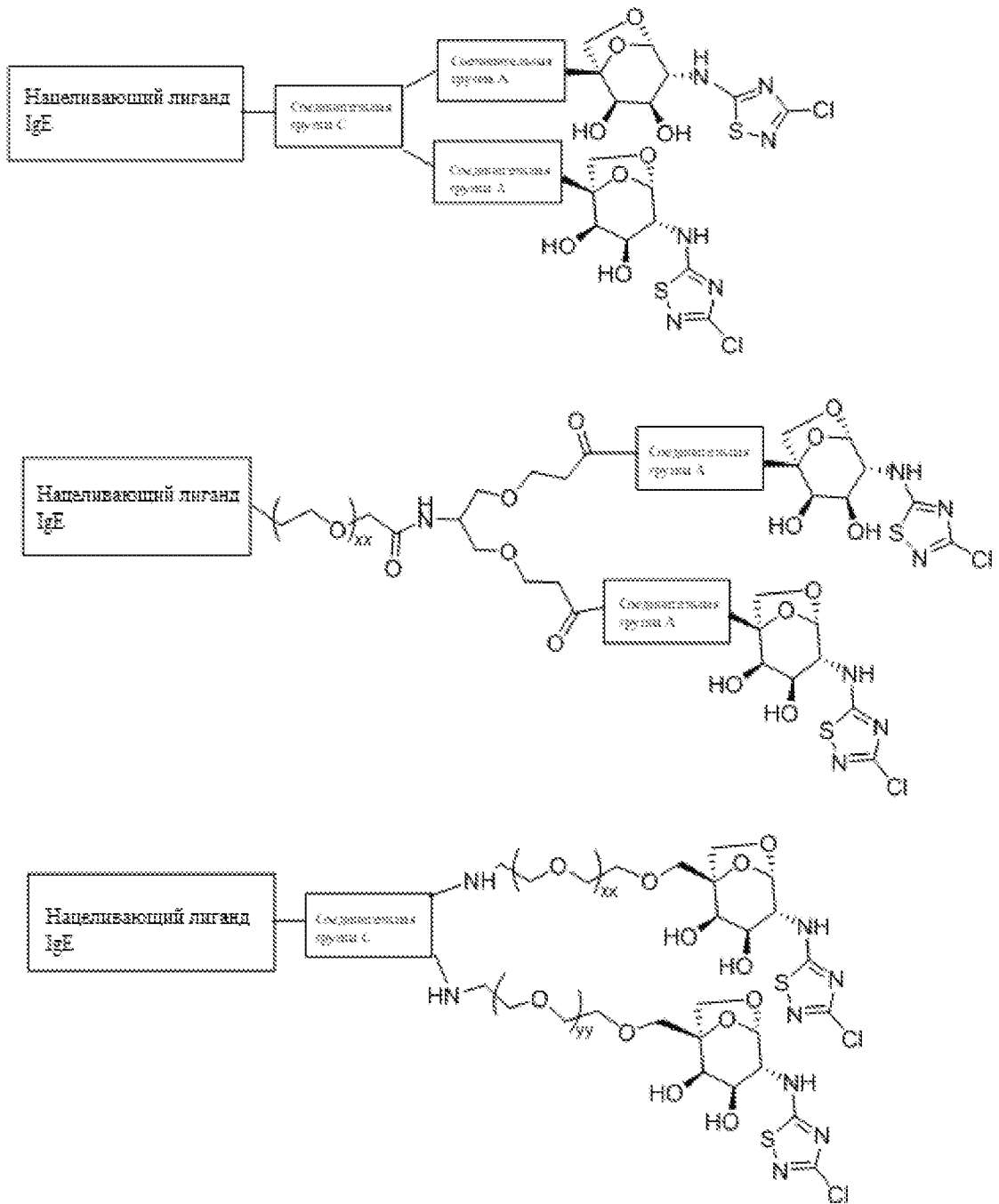


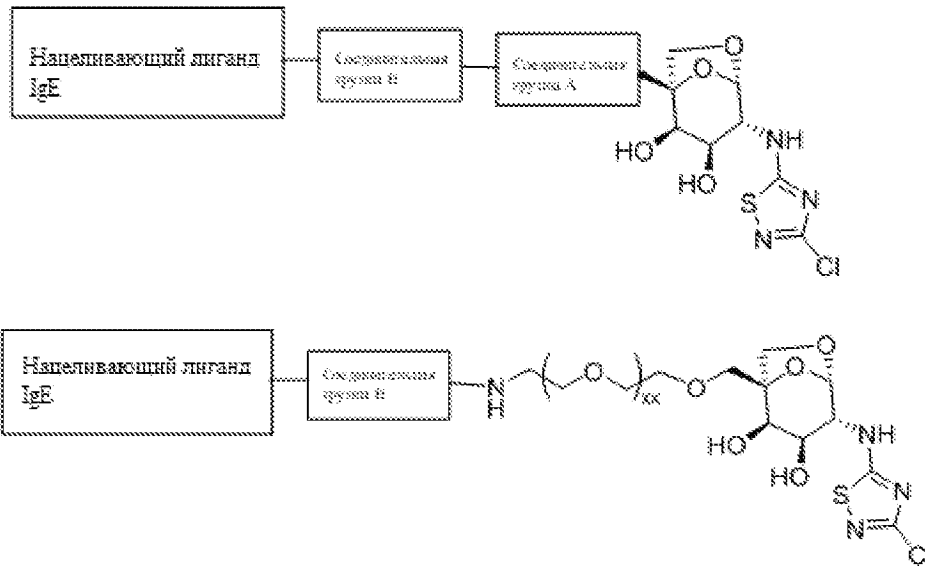
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



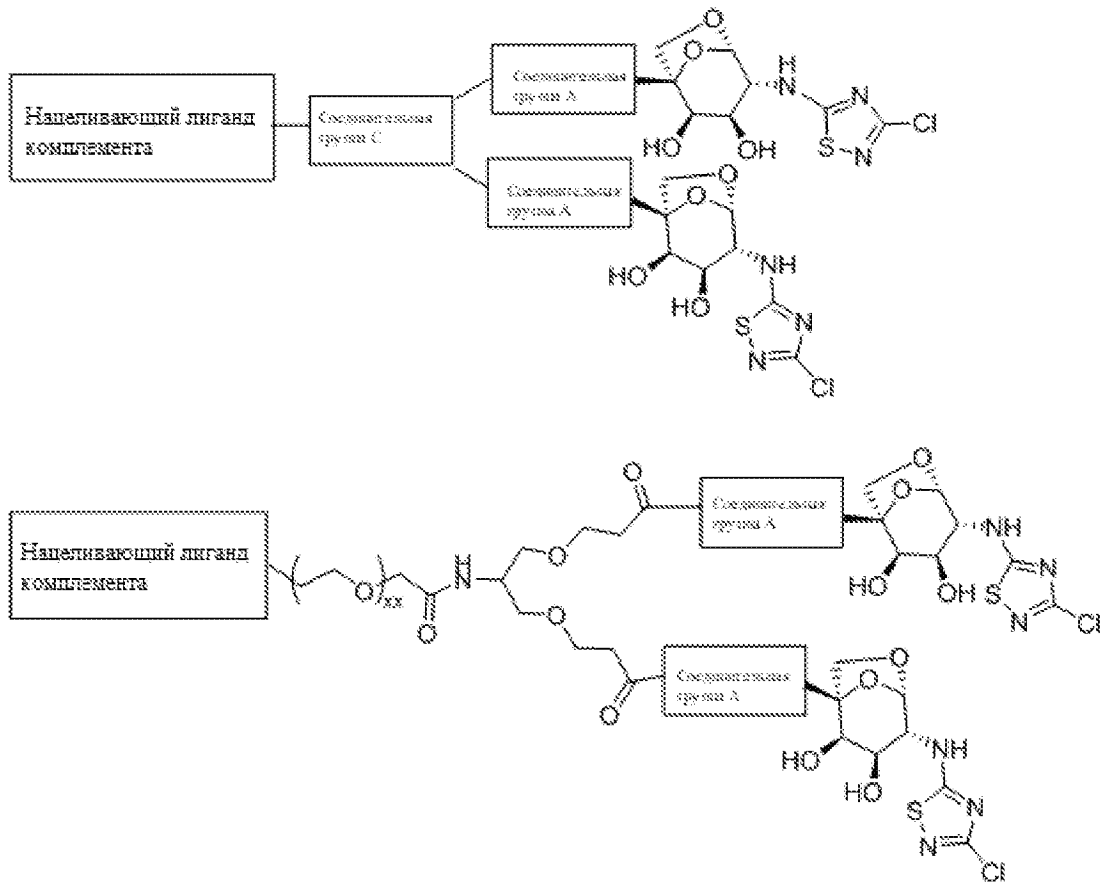


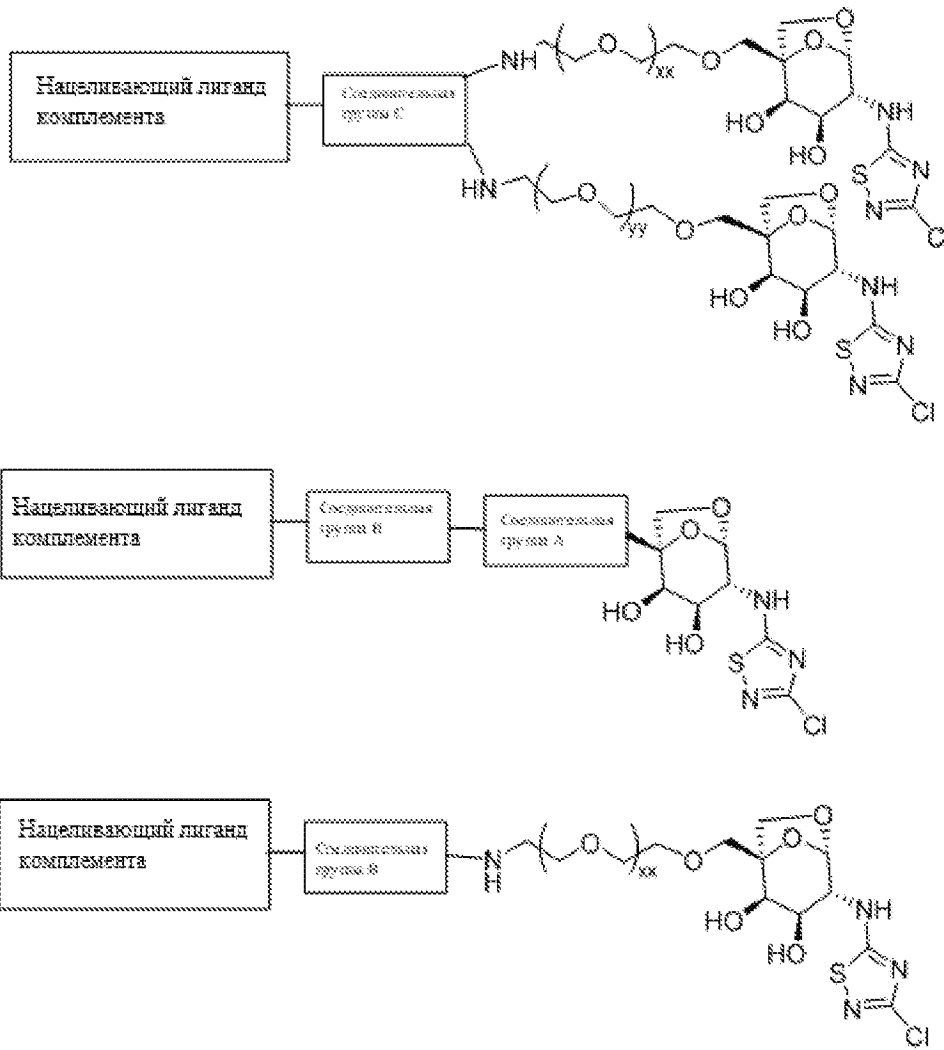
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



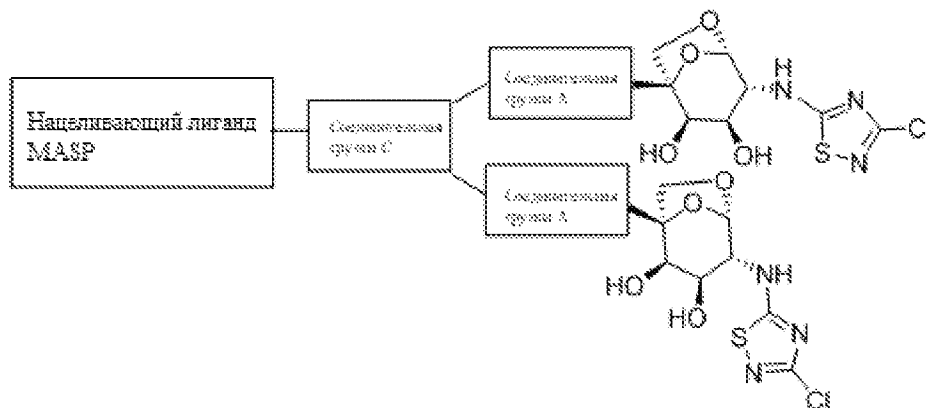


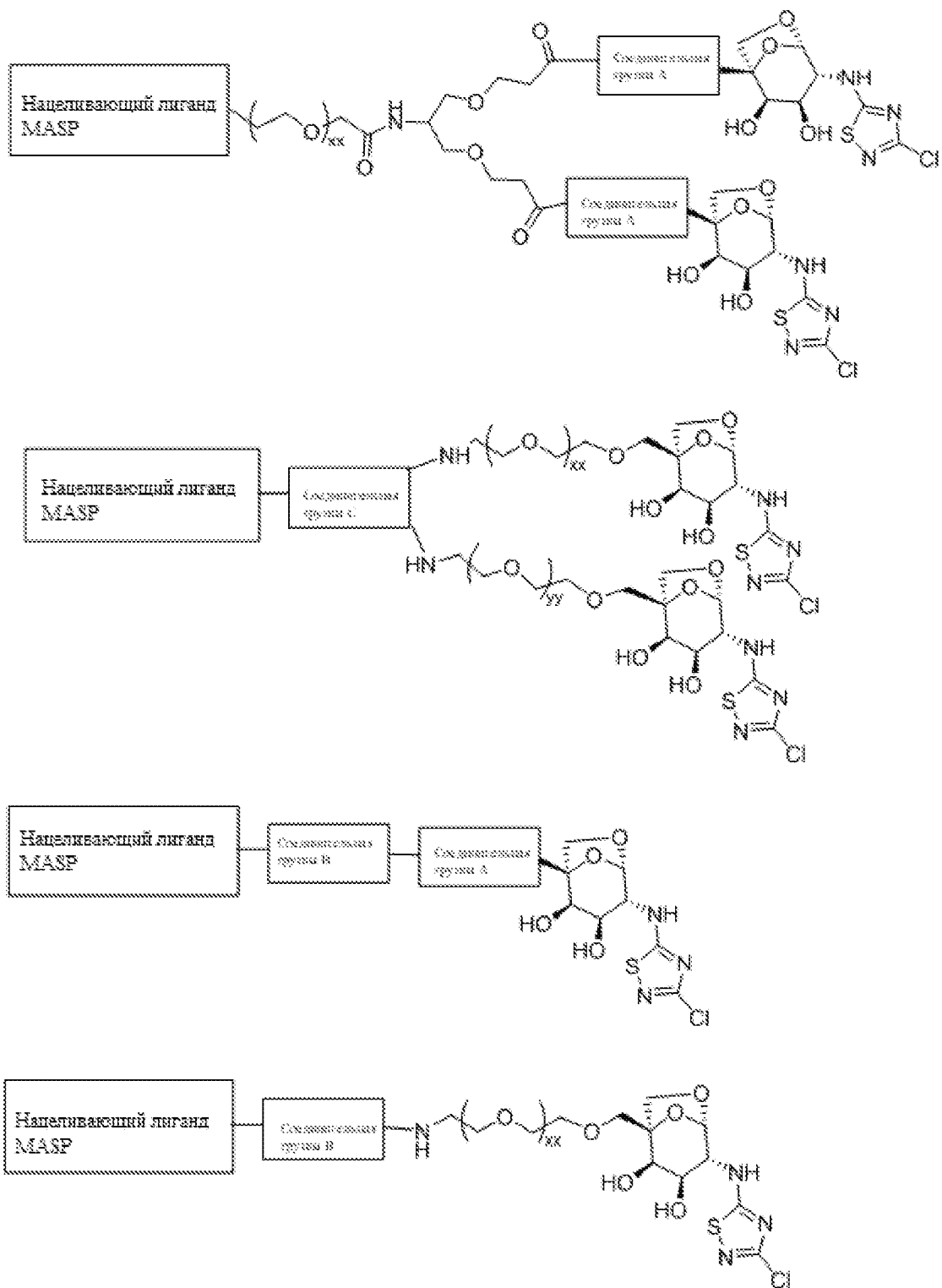
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



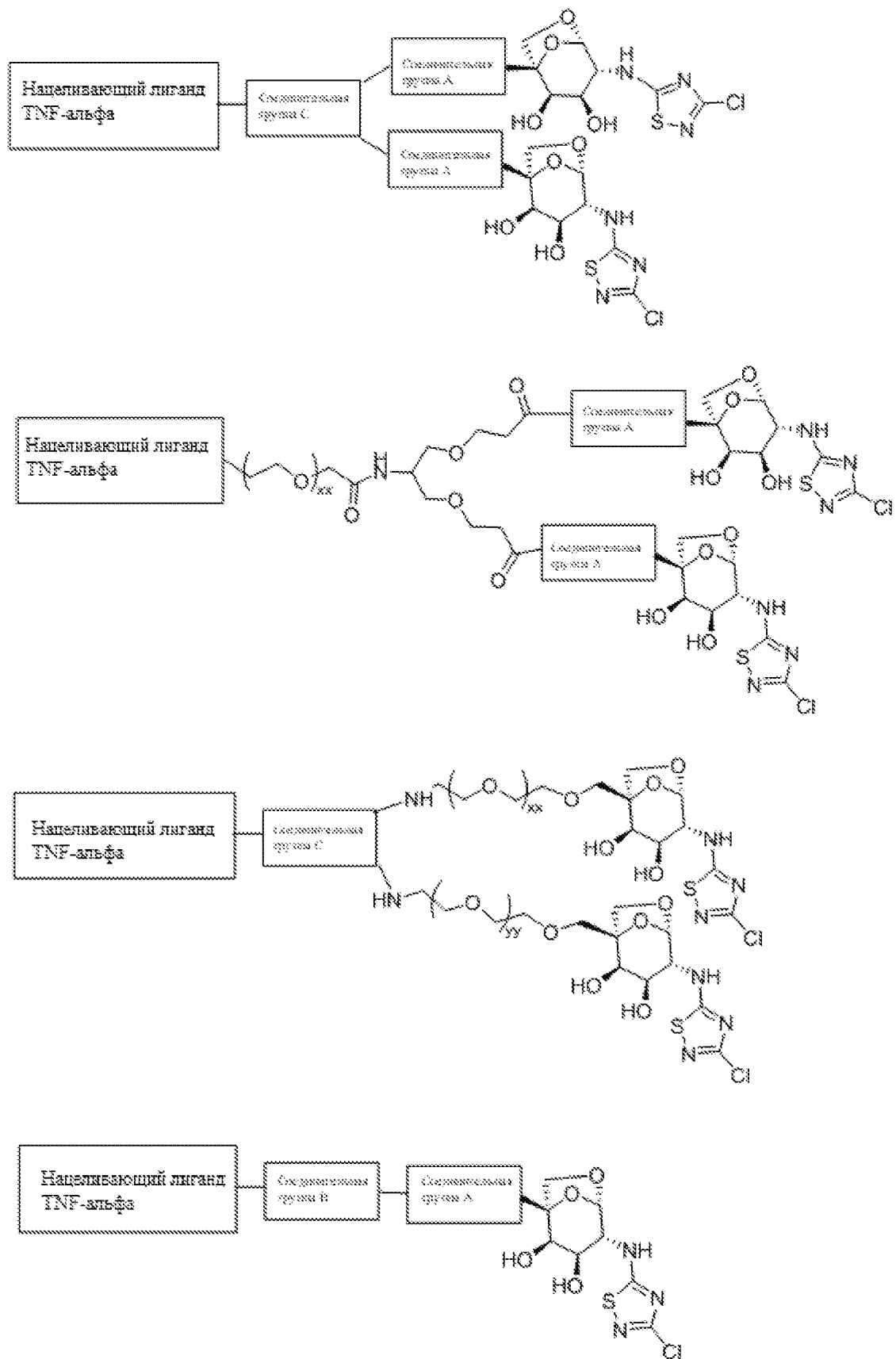


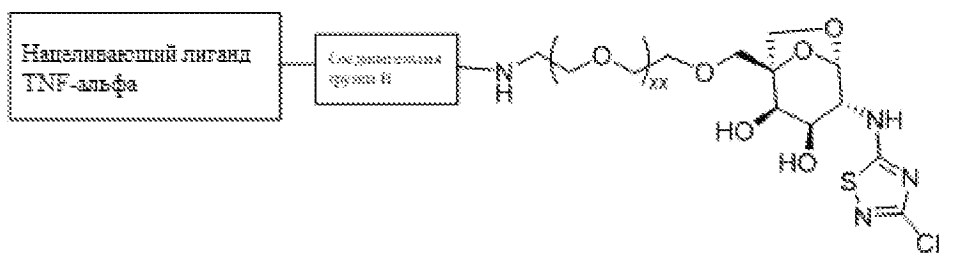
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



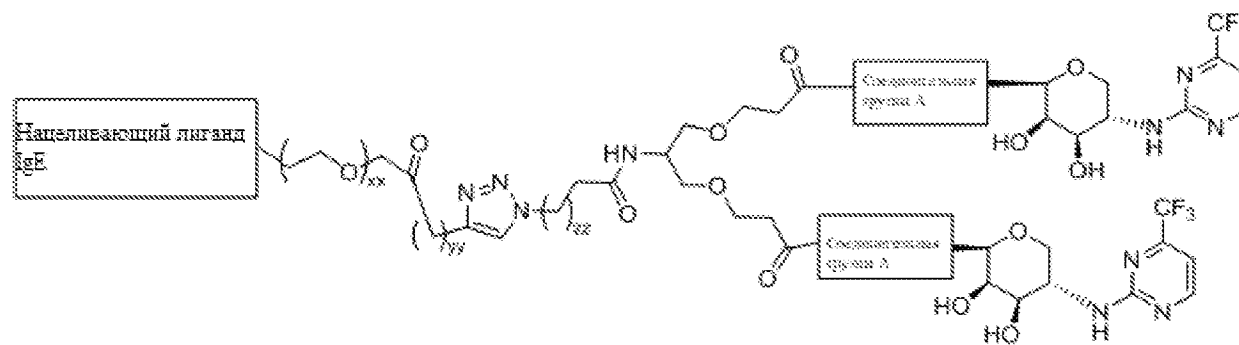
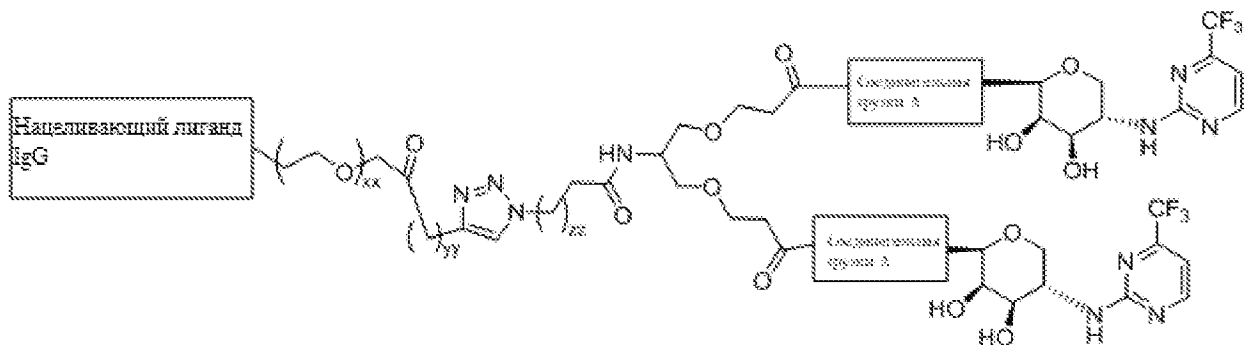
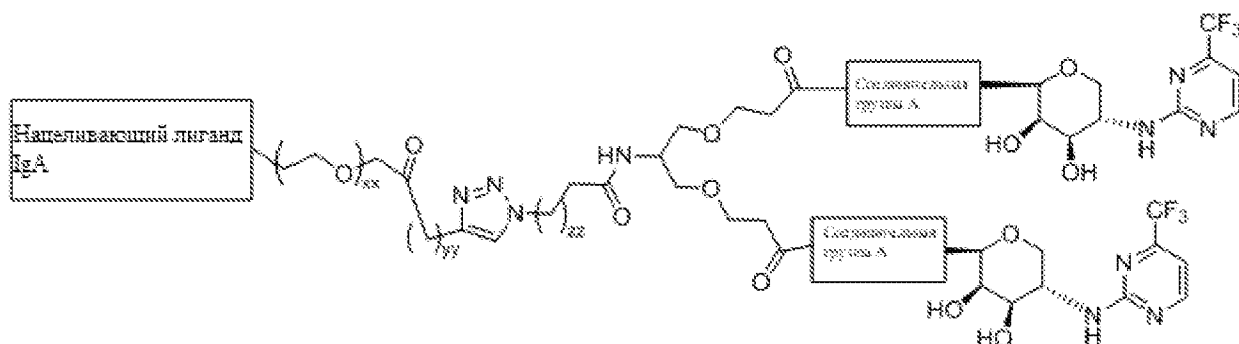
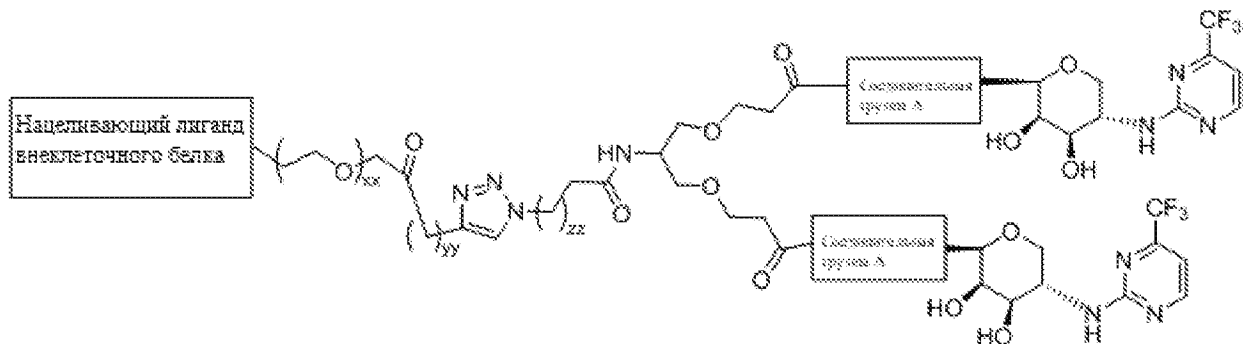


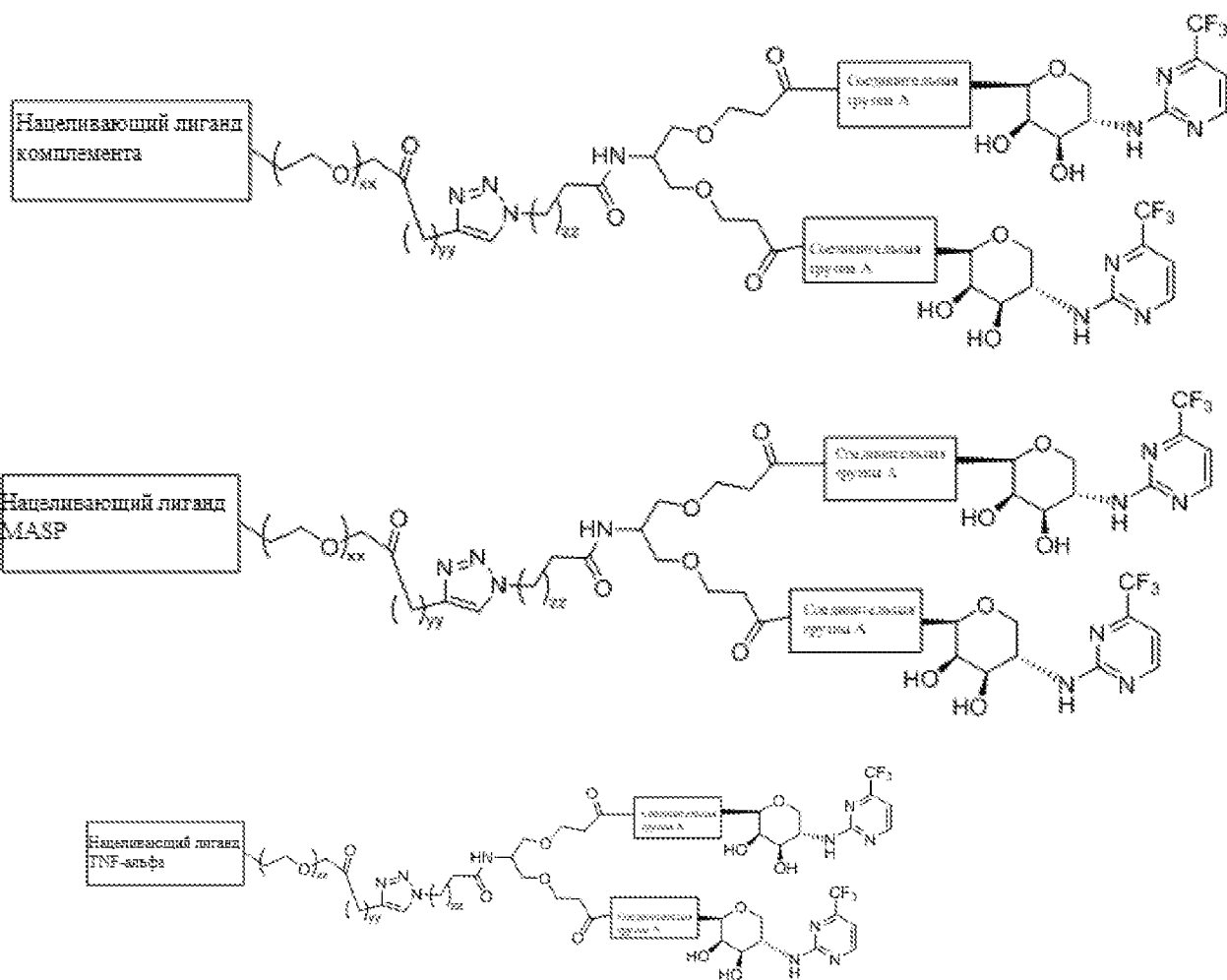
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



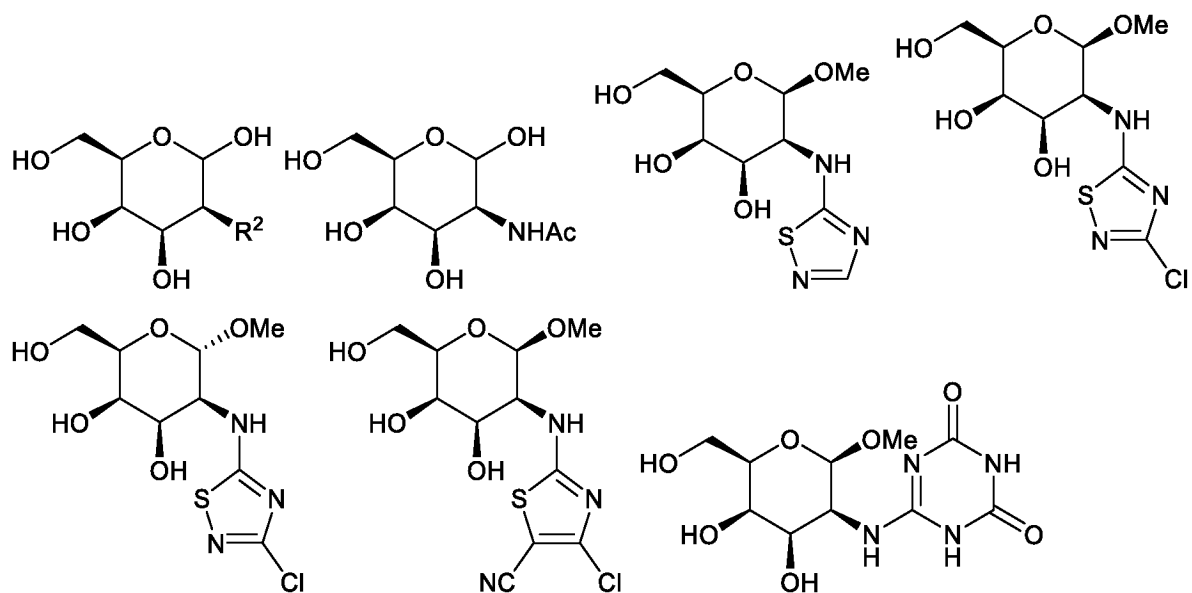


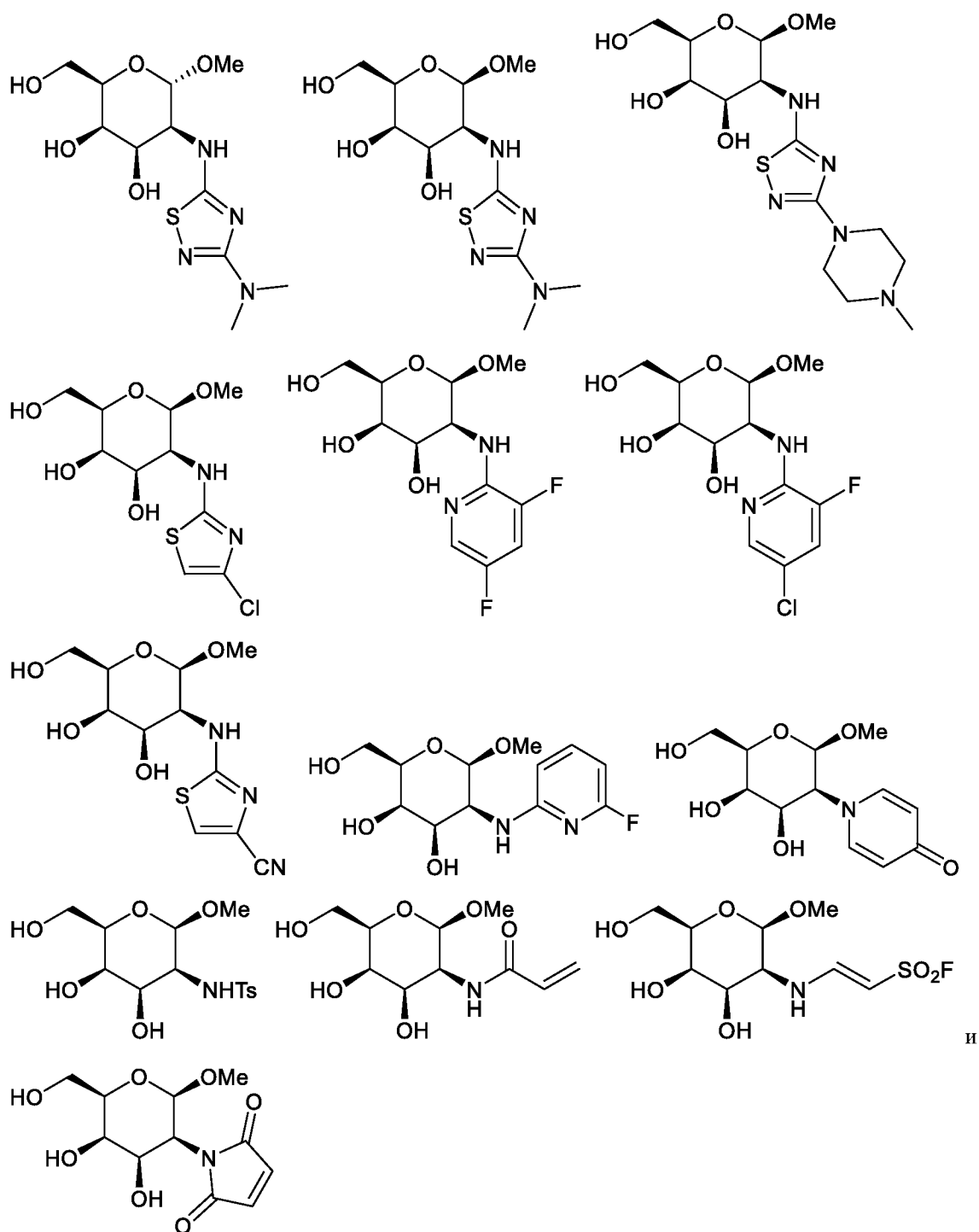
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





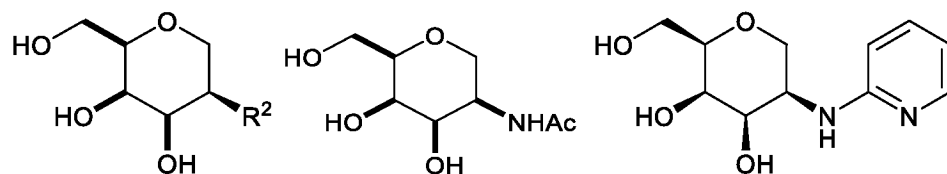
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

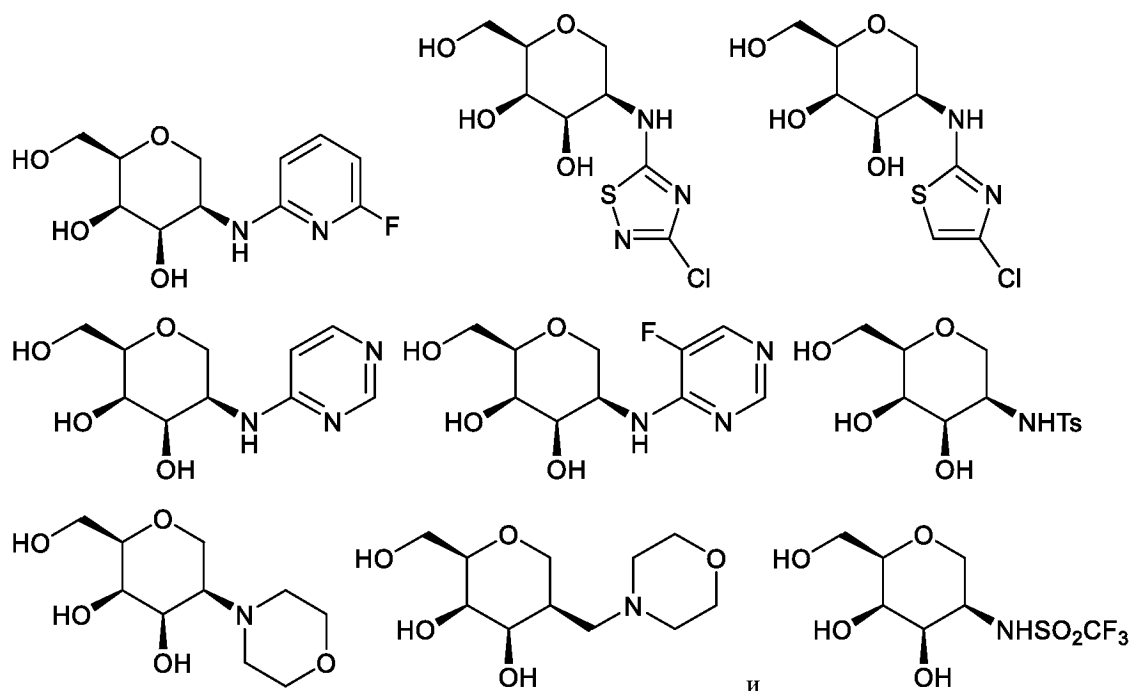




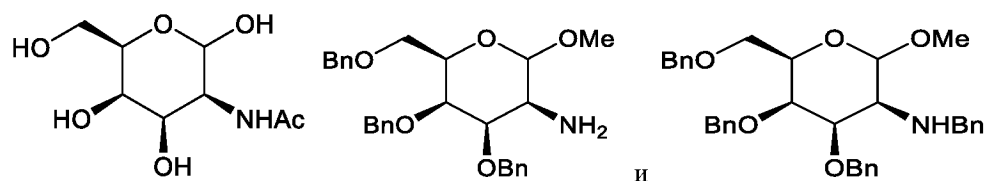
и

Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

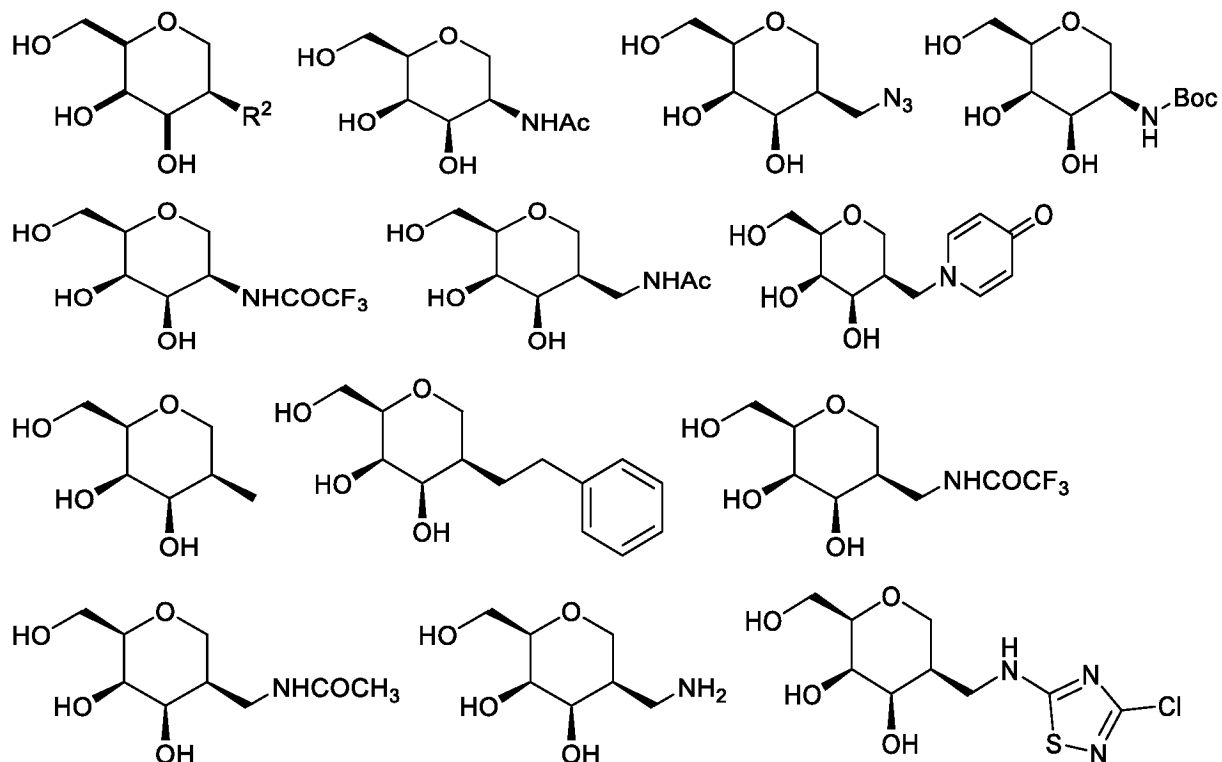


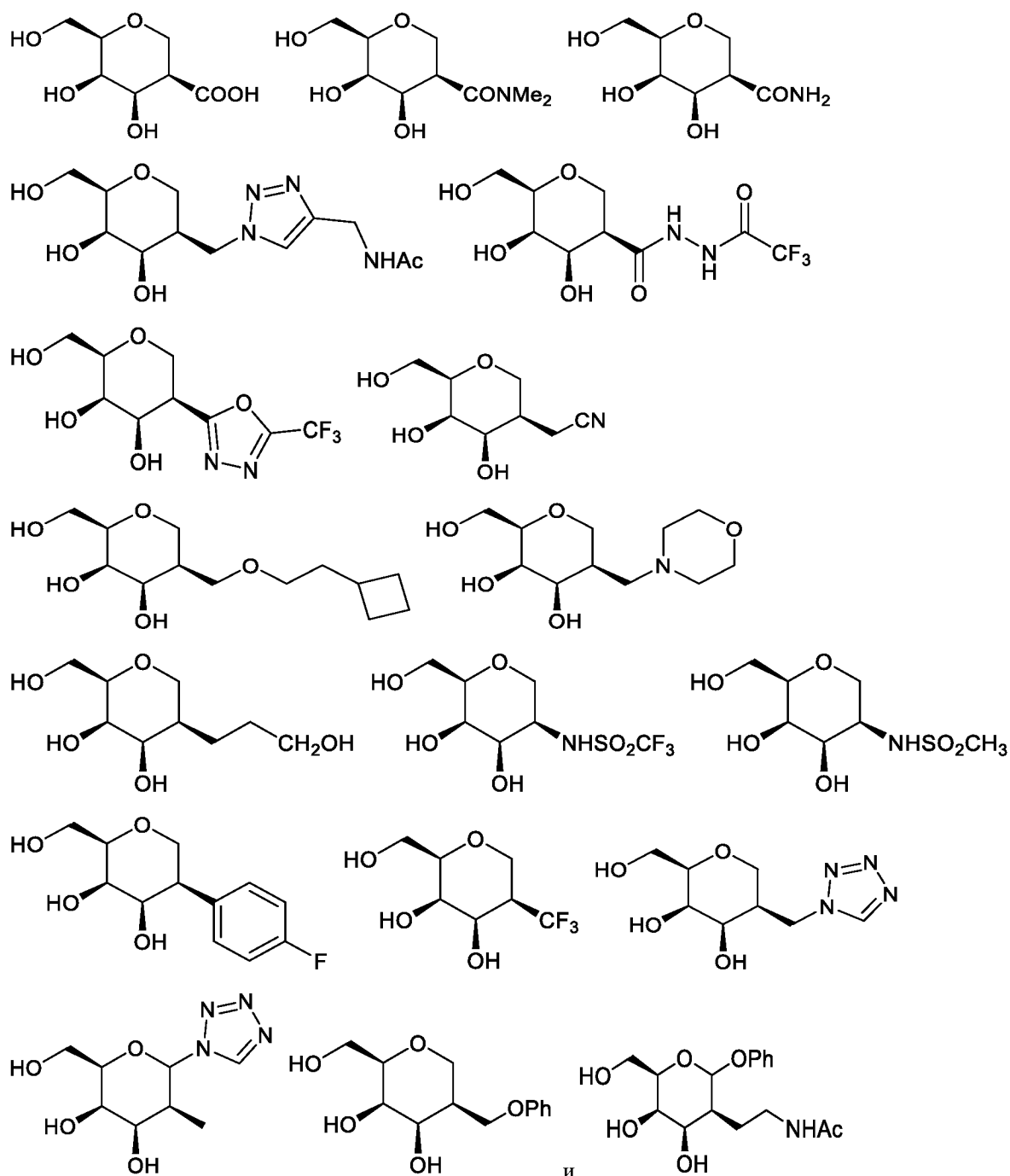


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

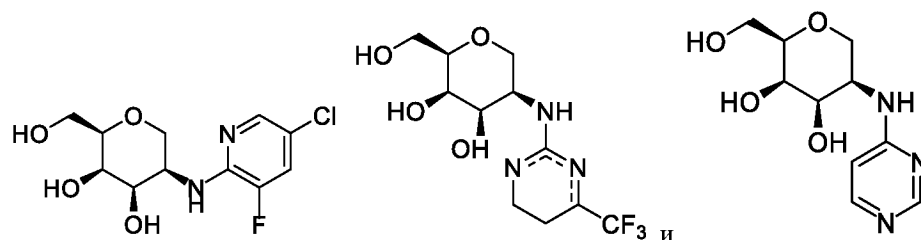


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

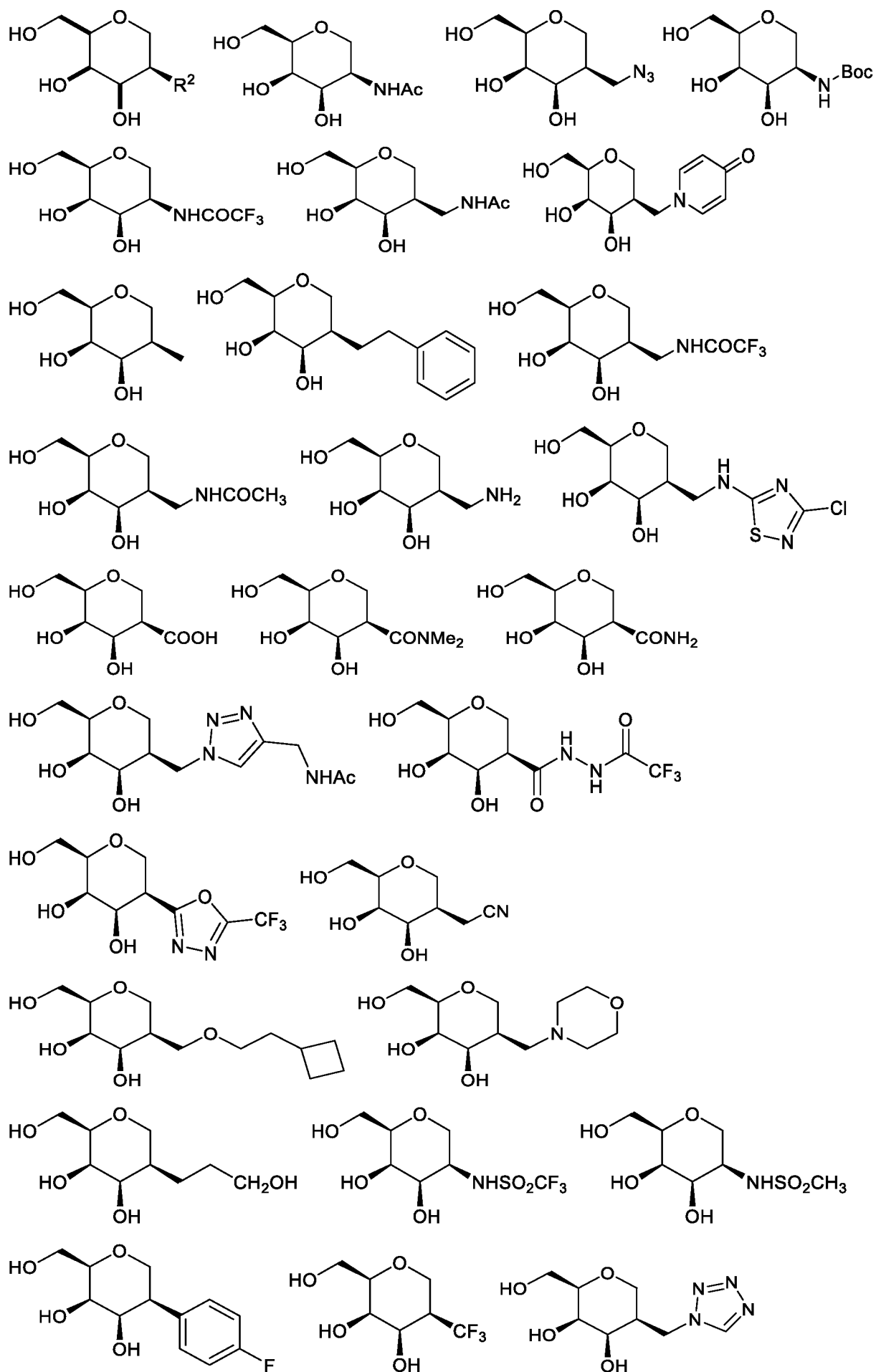


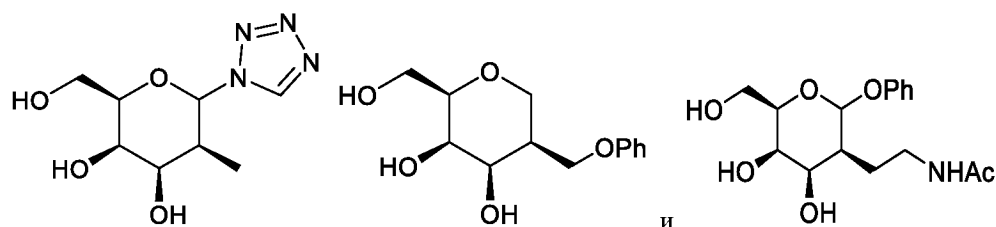


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

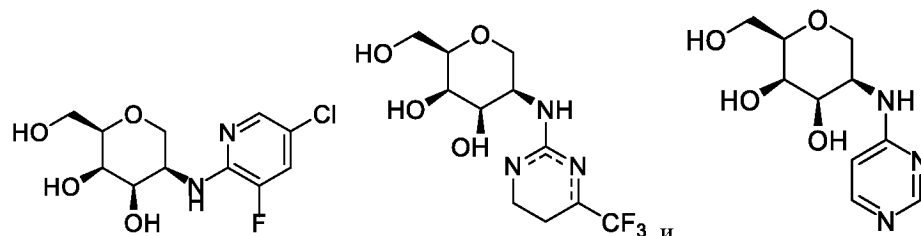


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

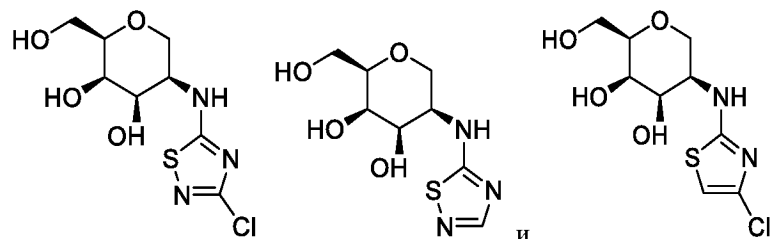




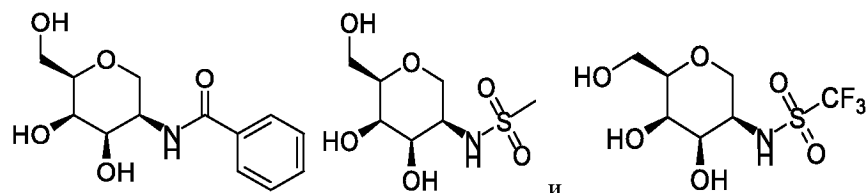
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



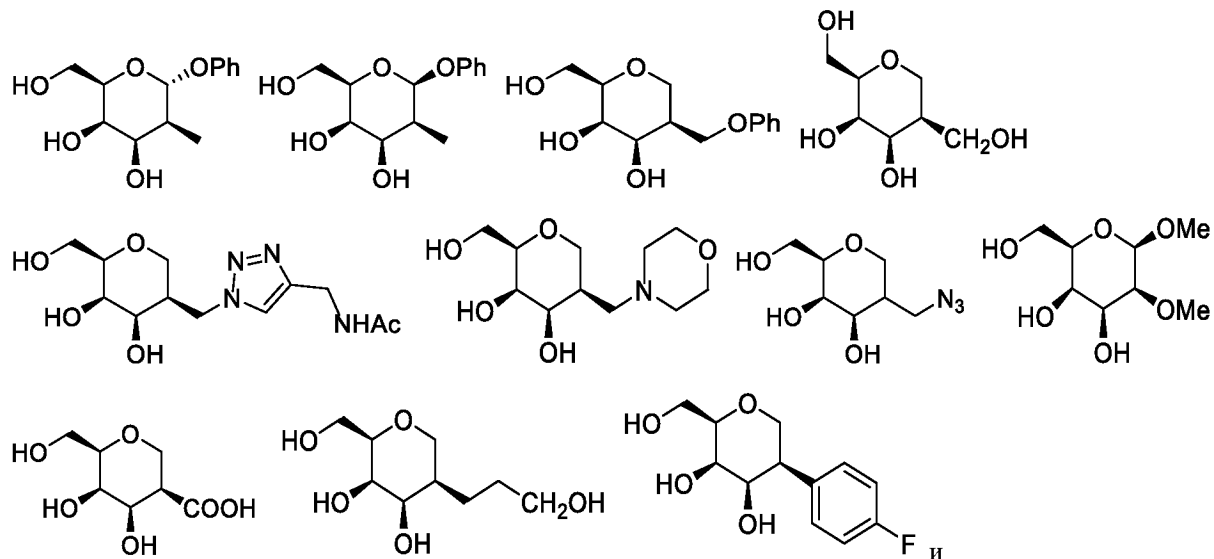
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

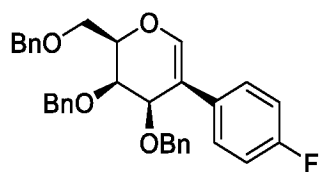


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

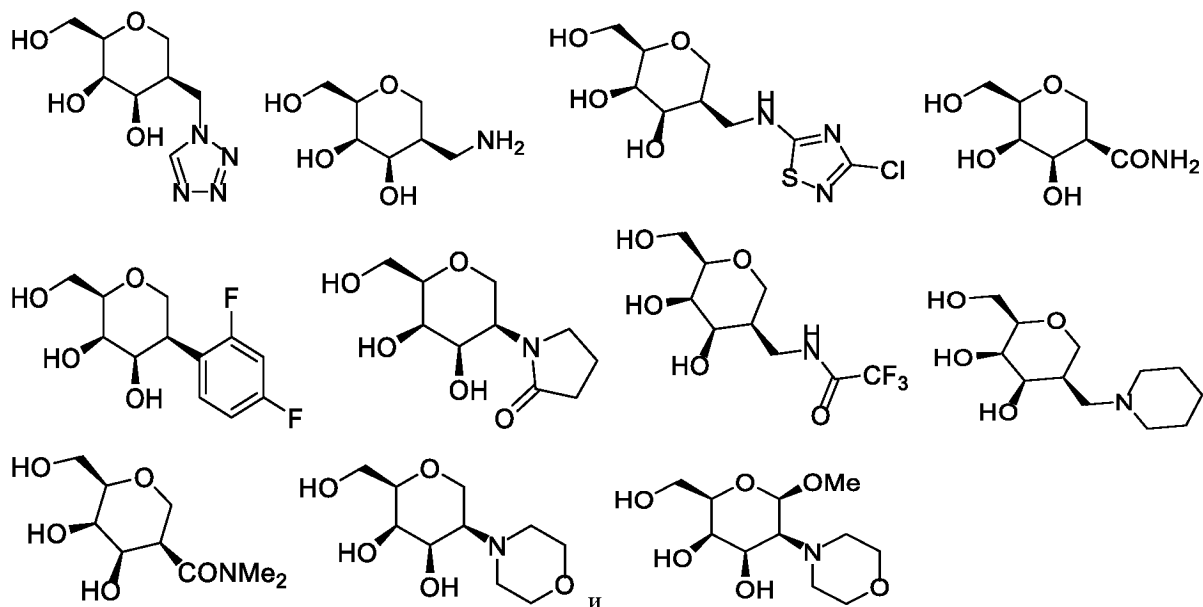


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

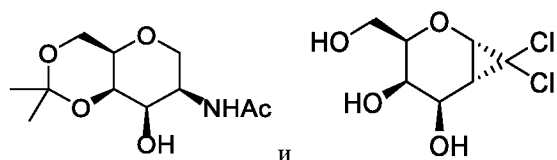




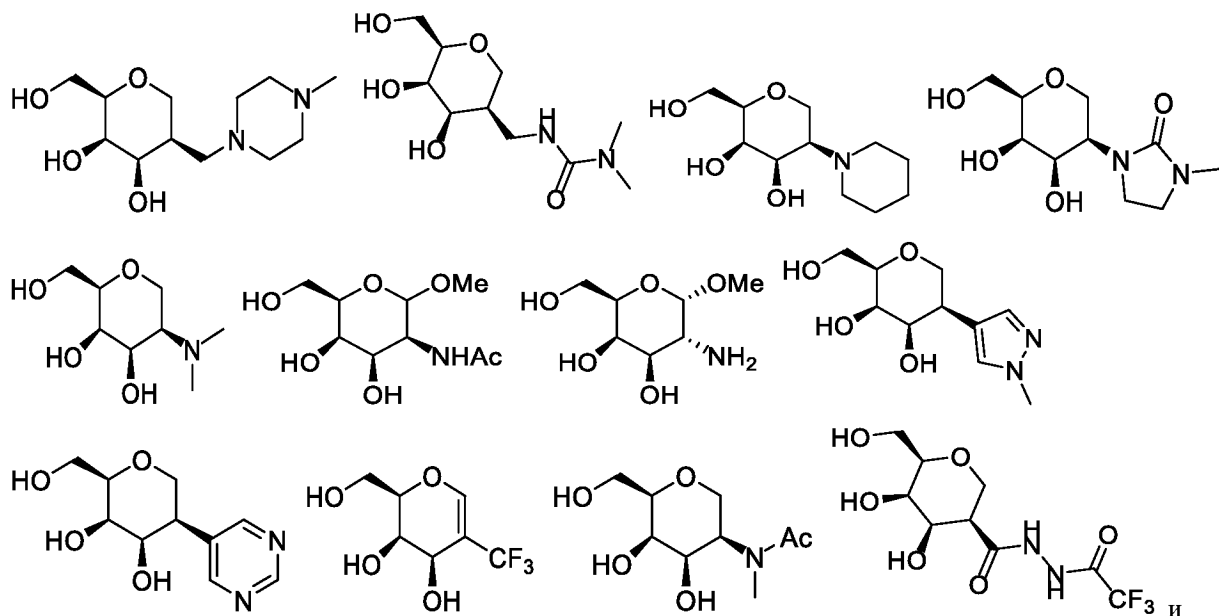
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

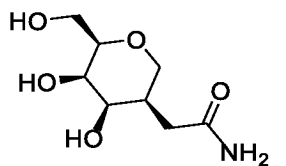


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

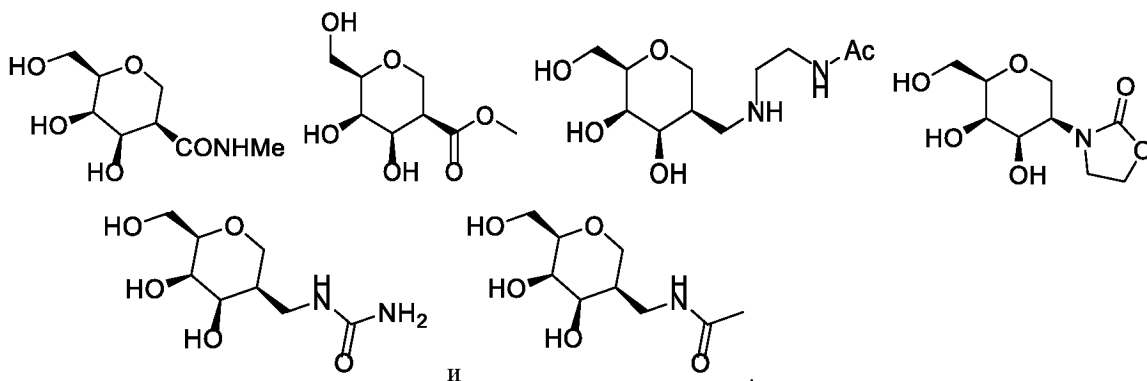


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

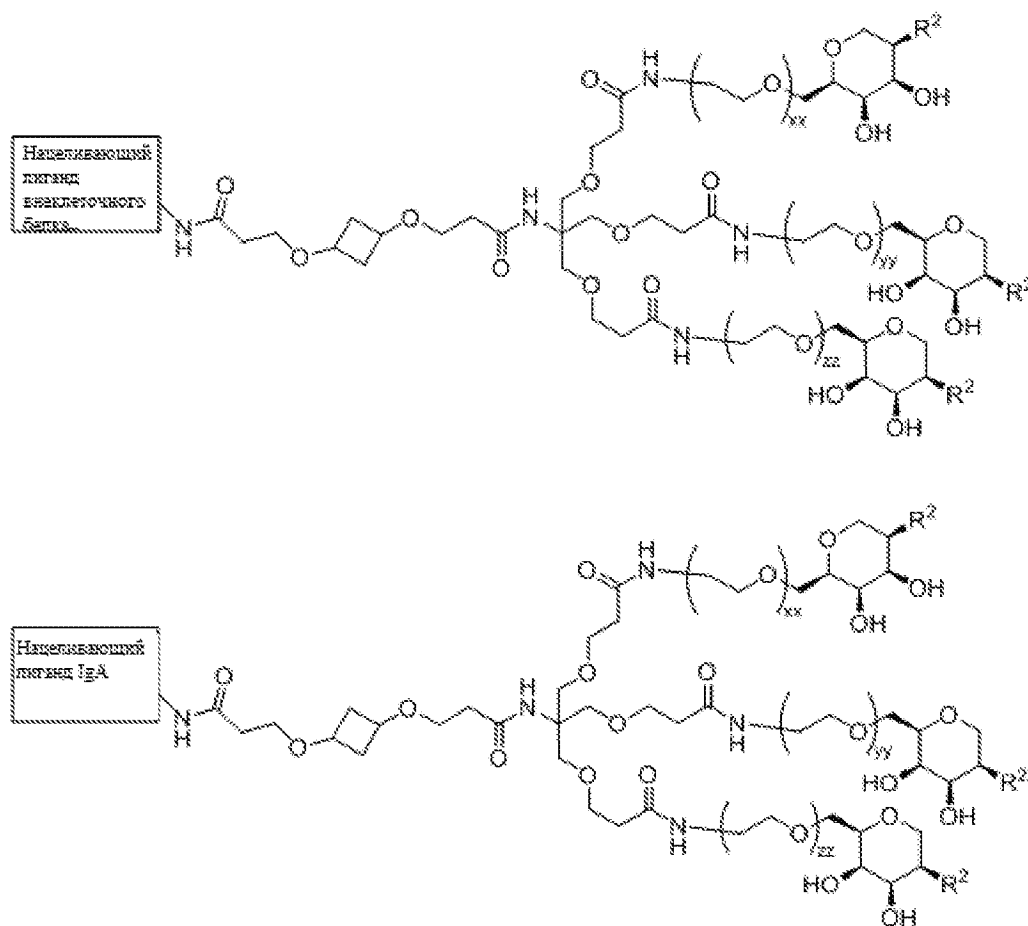


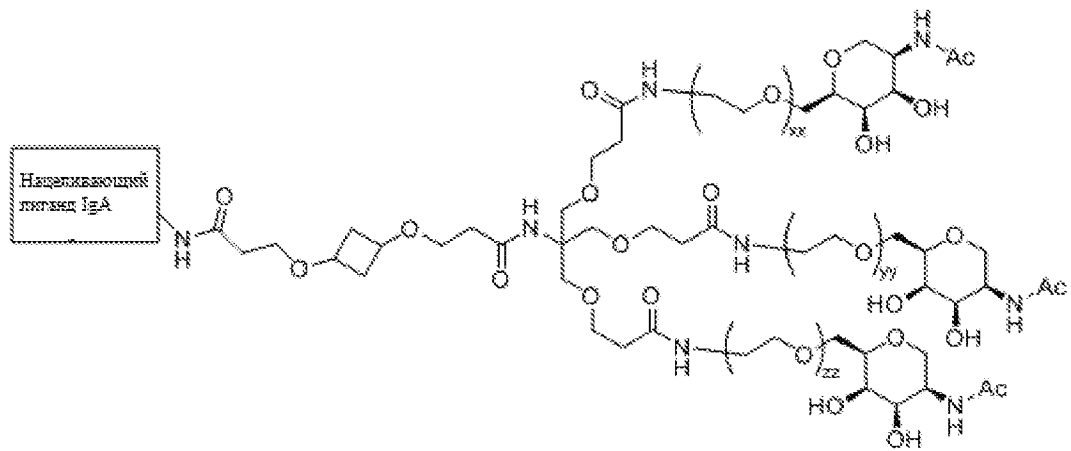
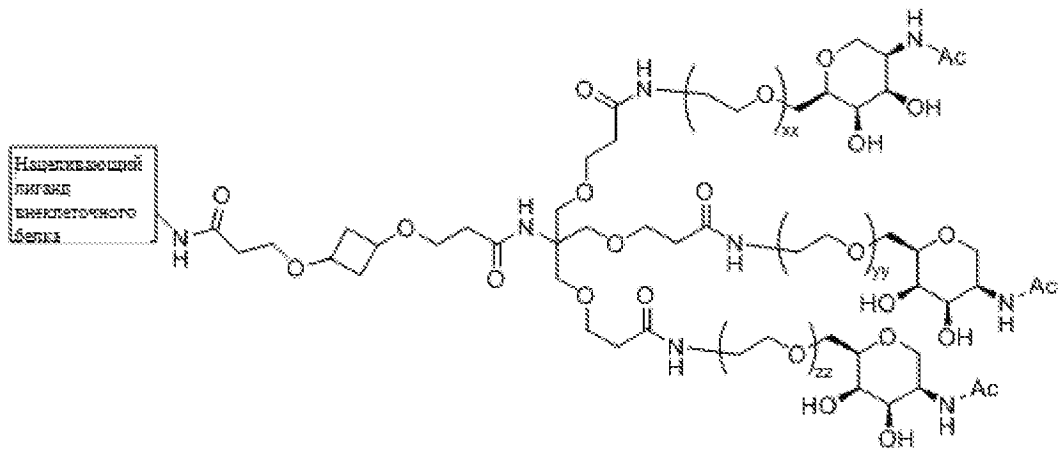


Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:

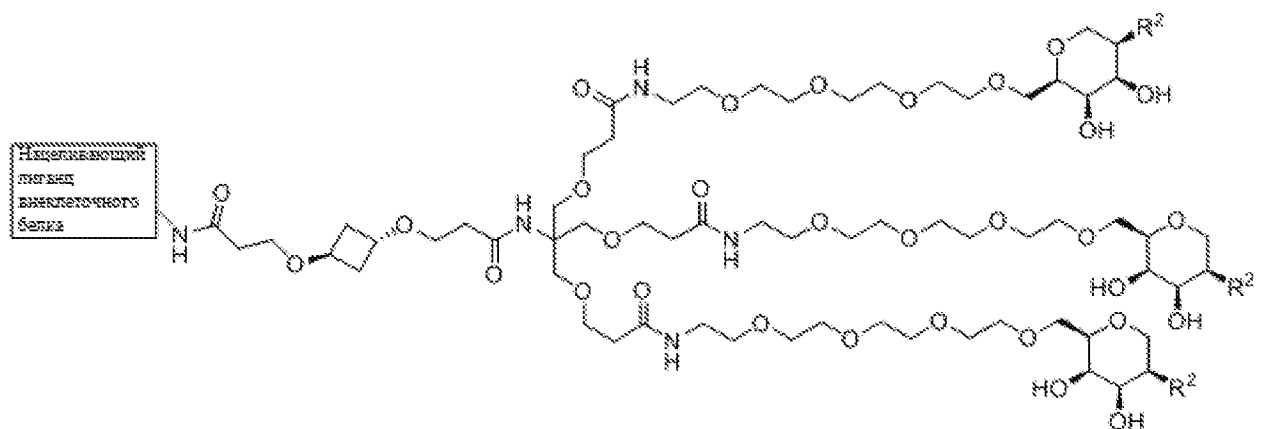


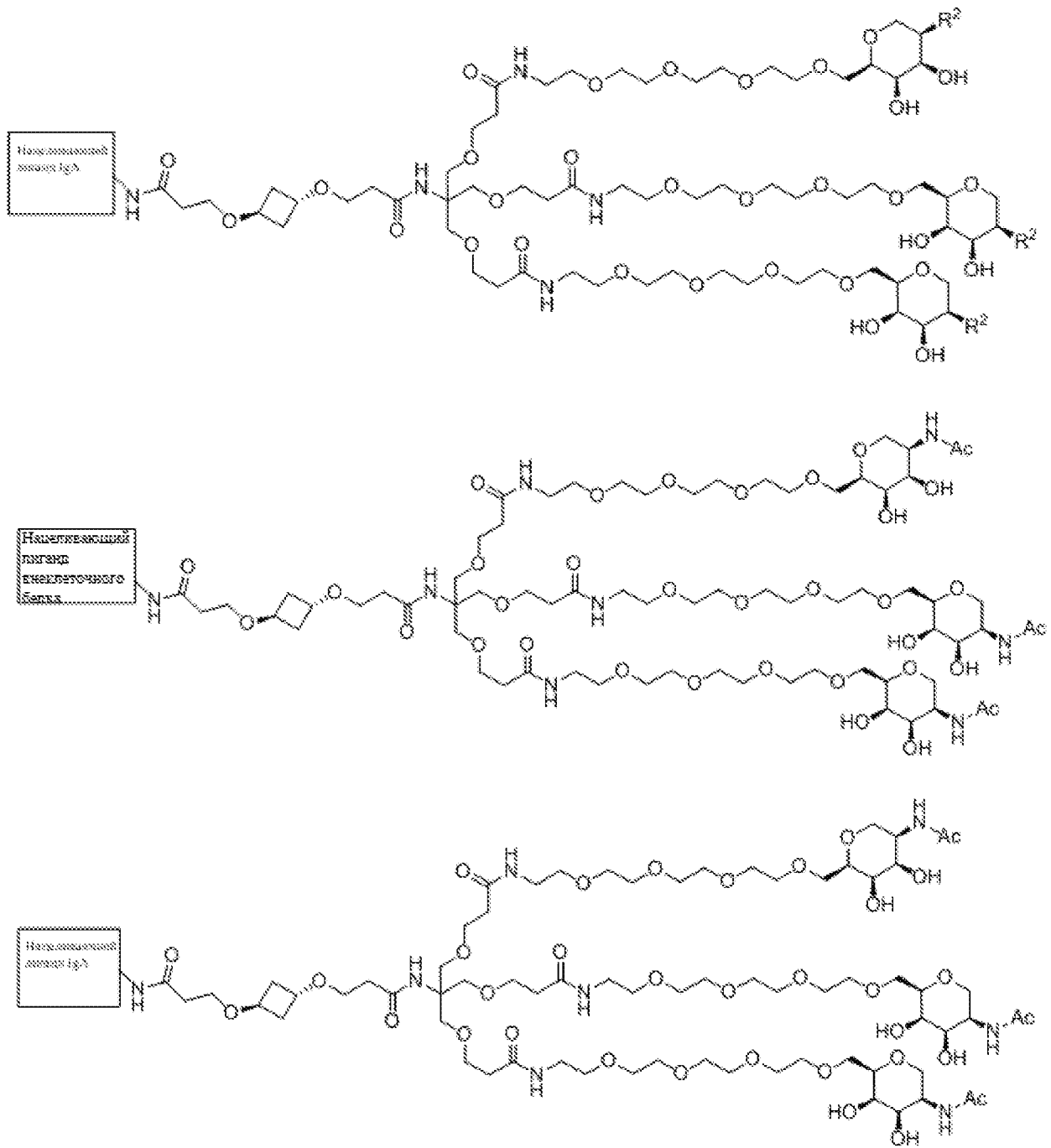
Согласно определенным вариантам осуществления, лиганд ASGPR, пригодный для использования в целях введения в соединение согласно настоящему изобретению, выбран из следующих:



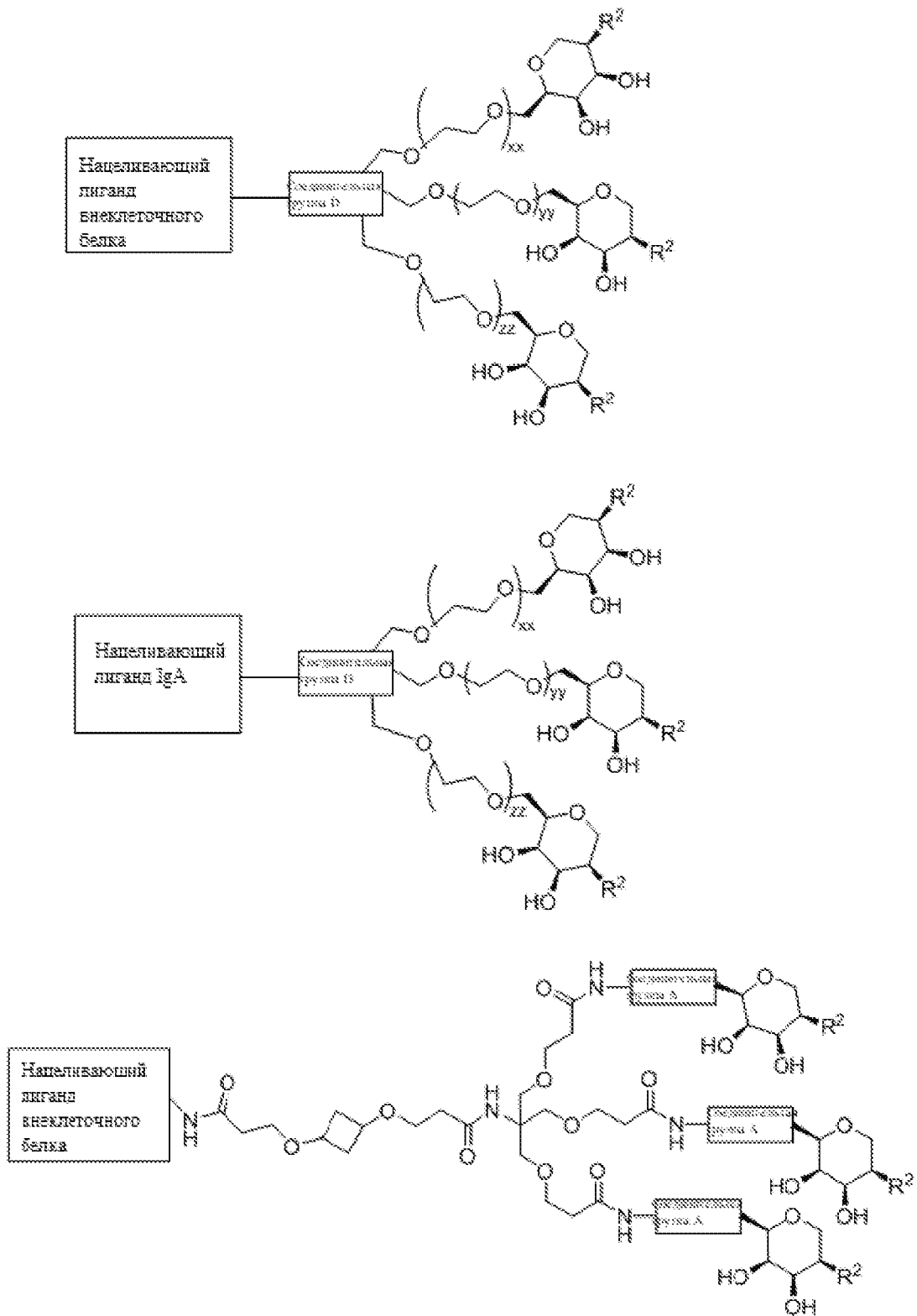


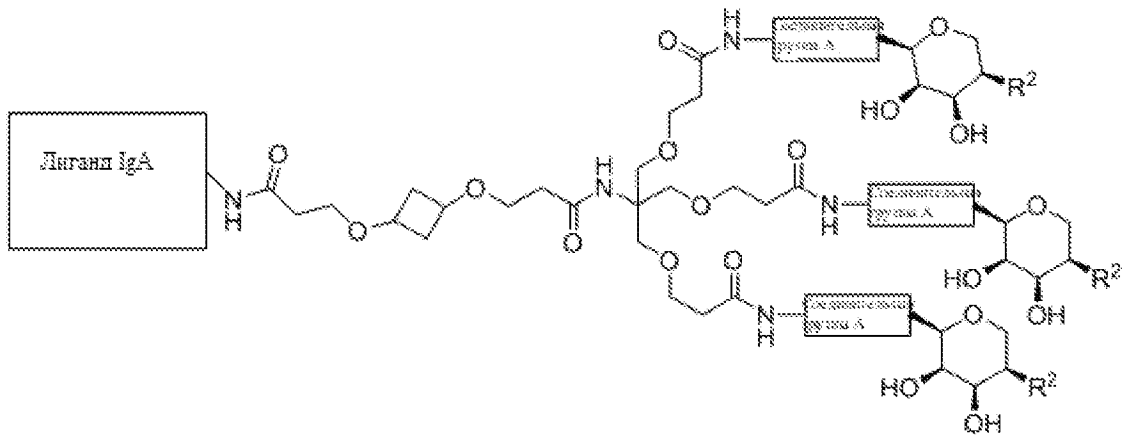
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



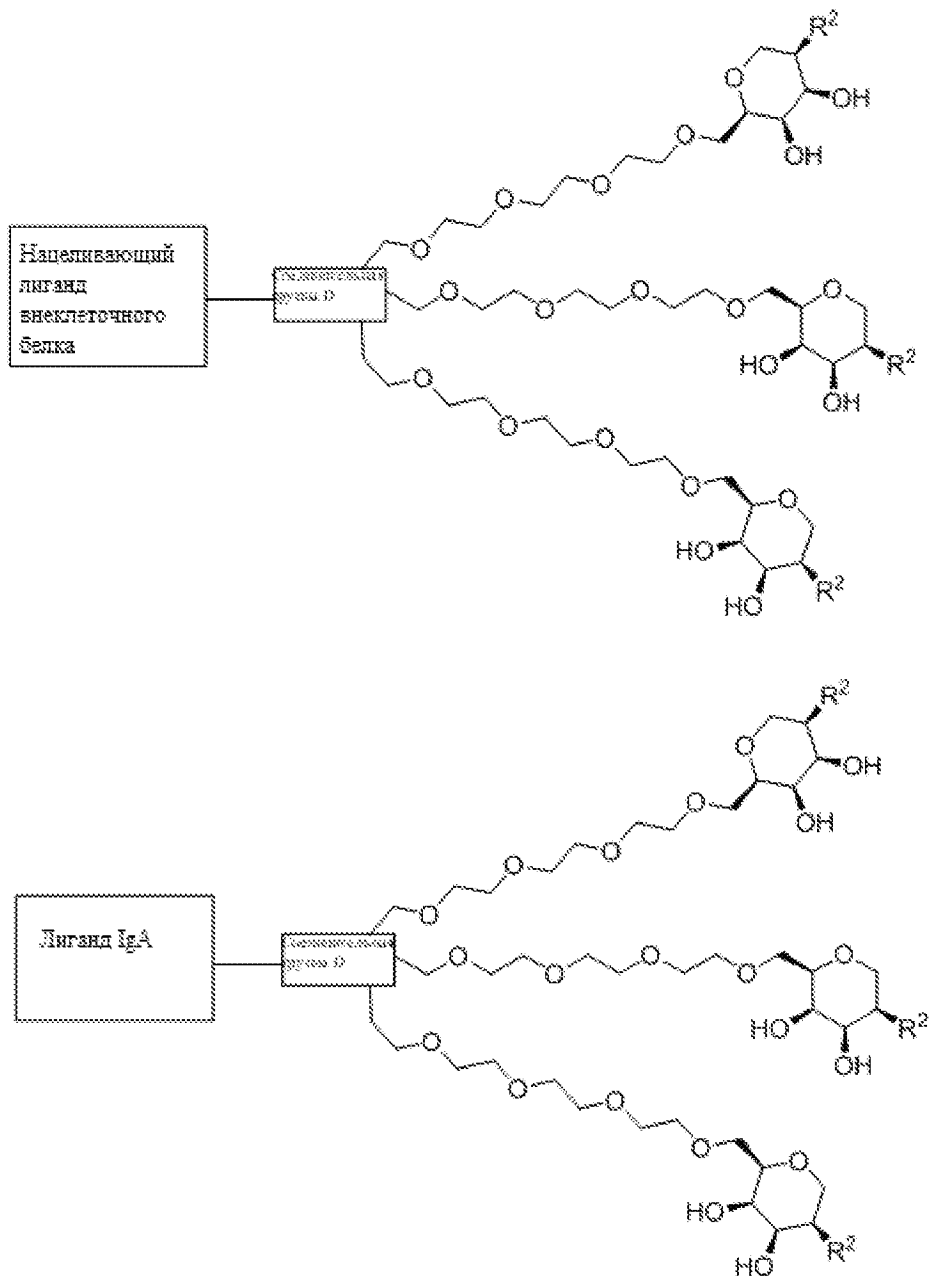


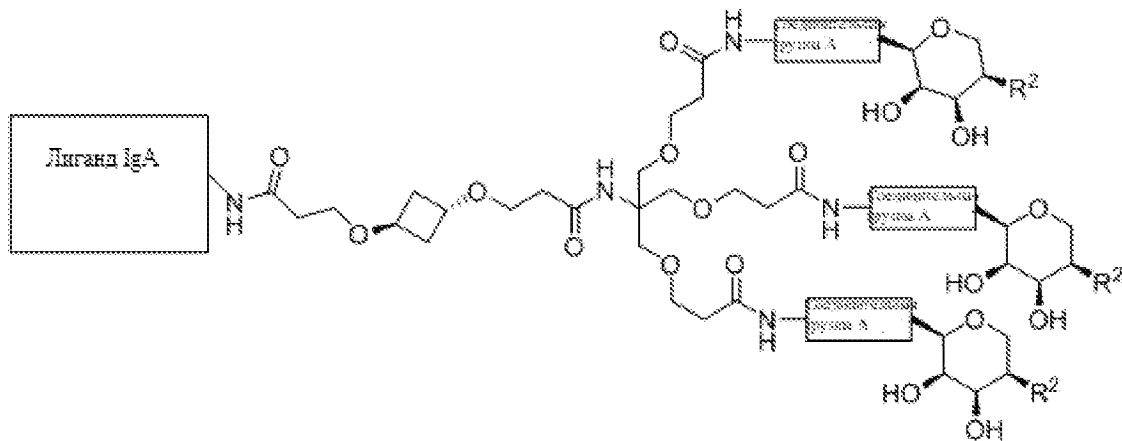
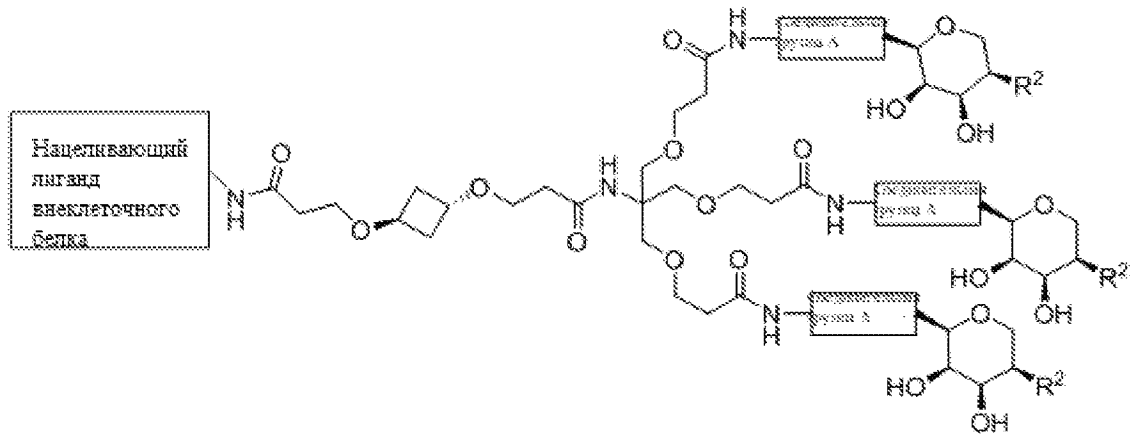
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



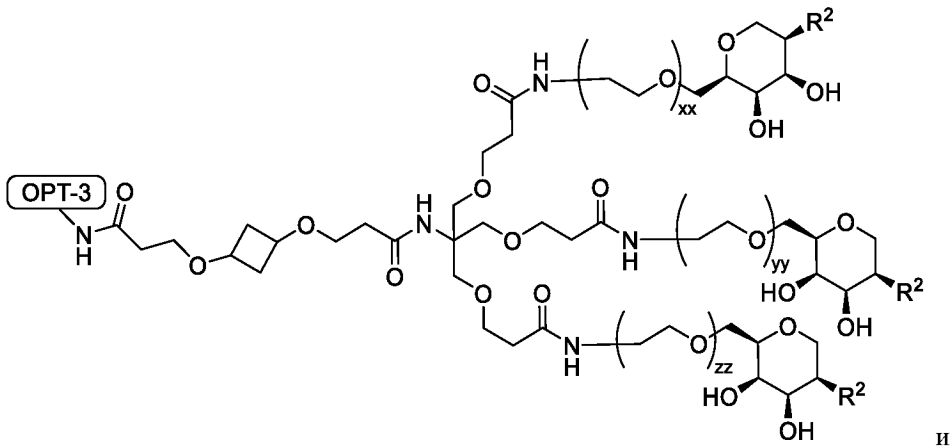


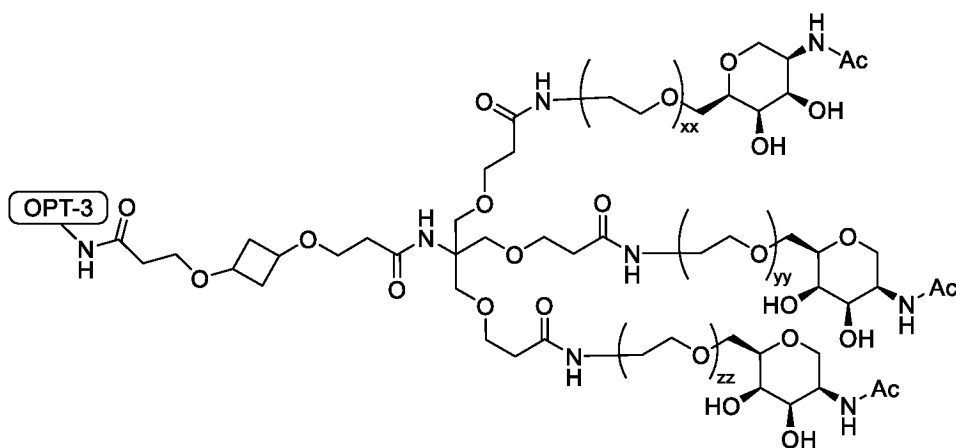
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



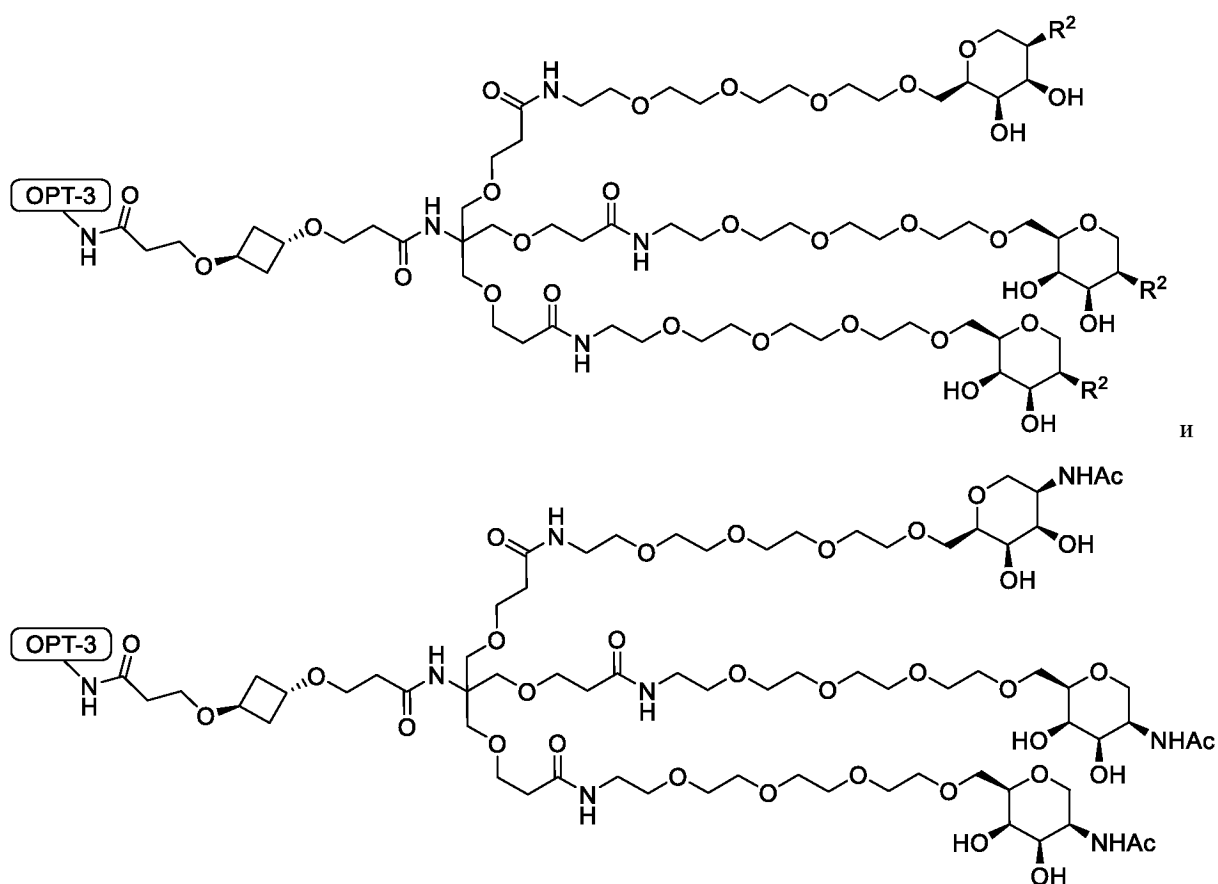


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:





Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих:



III. Варианты осуществления лиганда ASGPR

Варианты осуществления R¹

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой 

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой 

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой 

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой 

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой $\text{PhO} \begin{array}{c} | \\ \vdots \\ | \end{array}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой $\text{PhO} \begin{array}{c} | \\ \vdots \\ | \end{array}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой гетероалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой C_0 - C_6 -алкил-циано, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой алкенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой галогеналкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой Br.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой арилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой гетероарилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой галогеналкокси, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой -O-алкенил, -O-алкинил, C_0 - C_6 -алкил-OR⁶, C_0 - C_6 -алкил-SR⁶, C_0 - C_6 -алкил-NR⁶R⁷, C_0 - C_6 -алкил-C(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-S(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-C(S)R³, C_0 - C_6 -алкил-S(O)₂R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-C(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-S(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-C(S)R³, C_0 - C_6 -алкил-N(R⁸)-S(O)₂R³, C_0 - C_6 -алкил-O-C(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-O-S(O)R³, C_0 - C_6 -алкил-O-C(S)R³, -N=S(O)(R³)₂, C_0 - C_6 -алкил-N₃, или C_0 - C_6 -алкил-O-S(O)₂R³, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями.

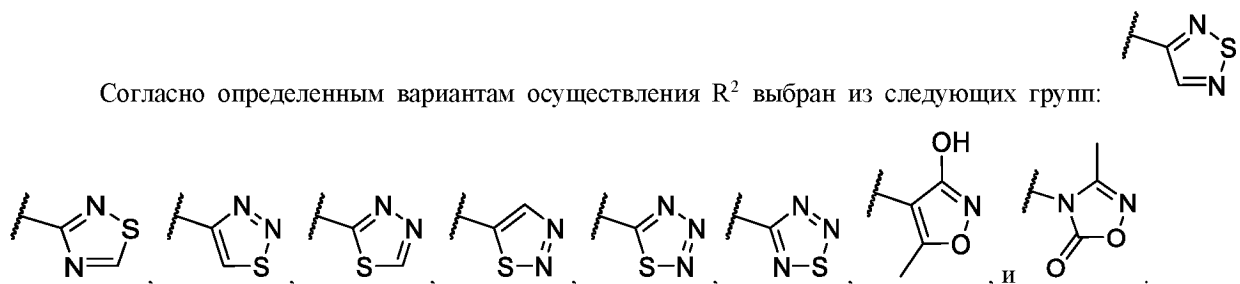
Варианты осуществления R^2

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-S(O)-R^3$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-C(S)-R^3$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-S(O)(NR^6)-R^3$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-N=S(O)(R^3)^2$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8C(O)NR^9S(O)_2R^3$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-S(O)_2-R^{10}$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-C(NR^6)-R^3$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой R^{10} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой алкил- $C(O)-R^3$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-C(O)-R^3$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-OC(O)R^3$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^8-C(O)R^{10}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой алкенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой аллил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-NR^6$ -алкенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -O-алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -NR⁶-алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -NR⁶-гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -NR⁶-арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -O-гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

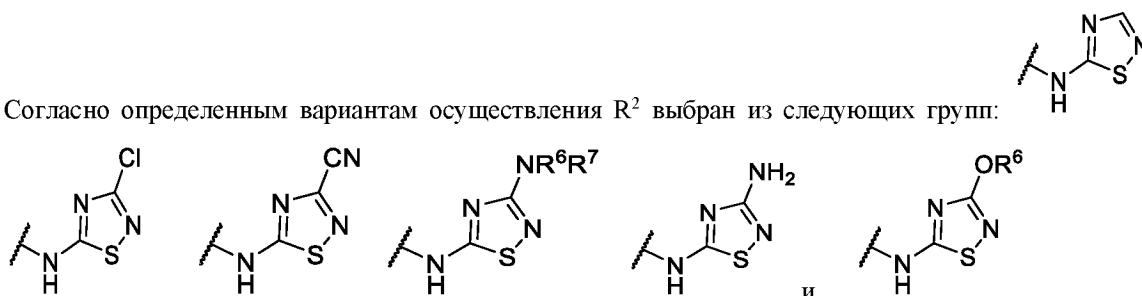
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -O-арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой -O-алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями.

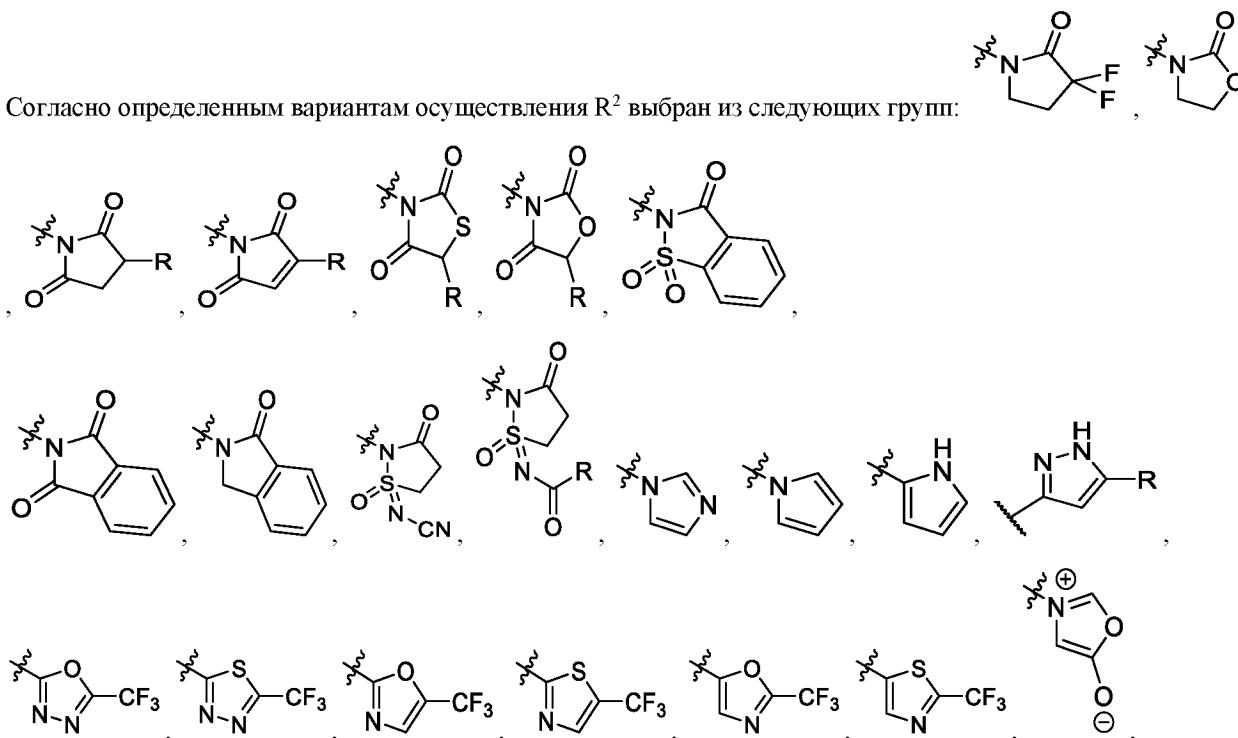
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:

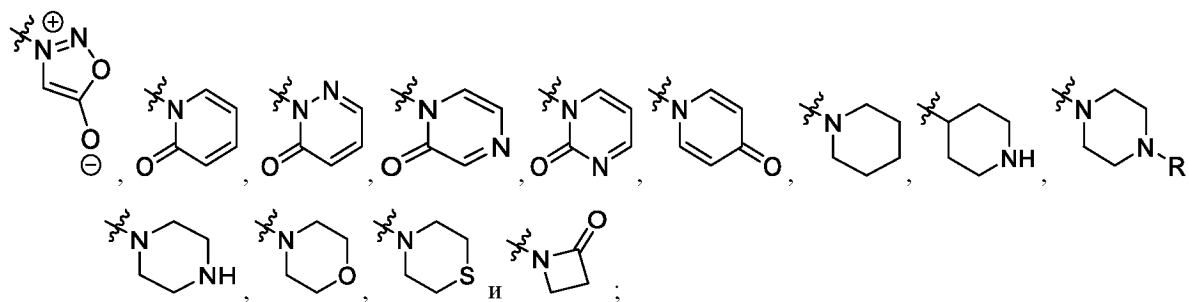


Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



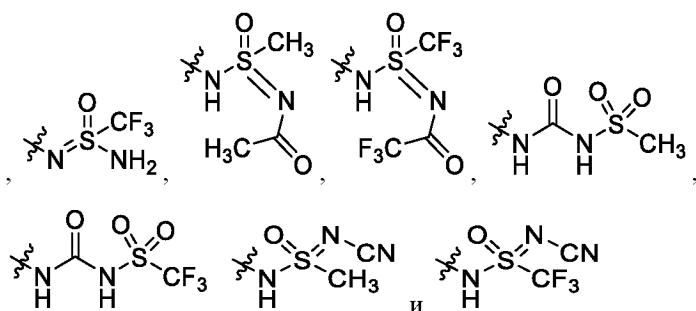
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



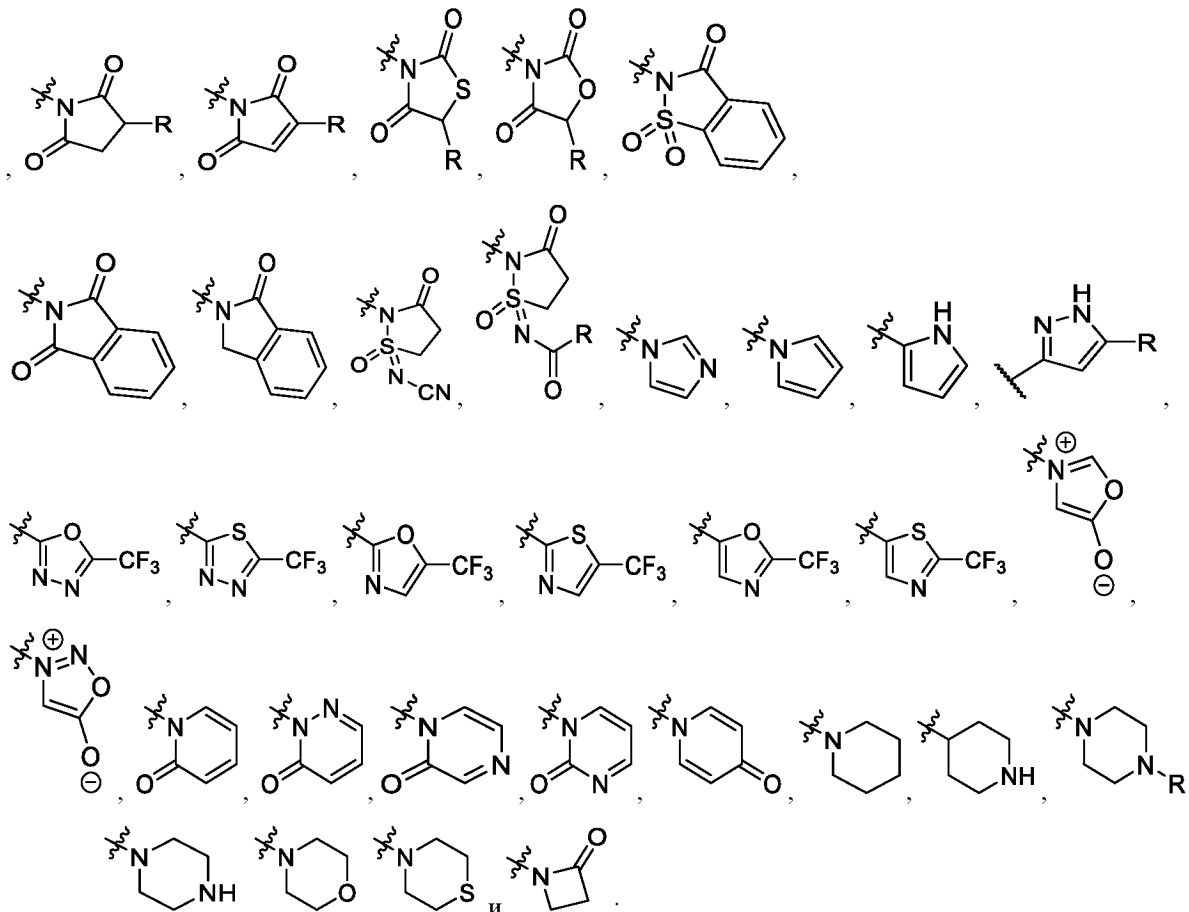


причем R представляет собой необязательный заместитель, который определен в настоящем документе.

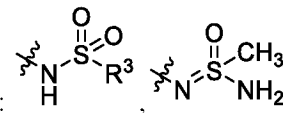
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



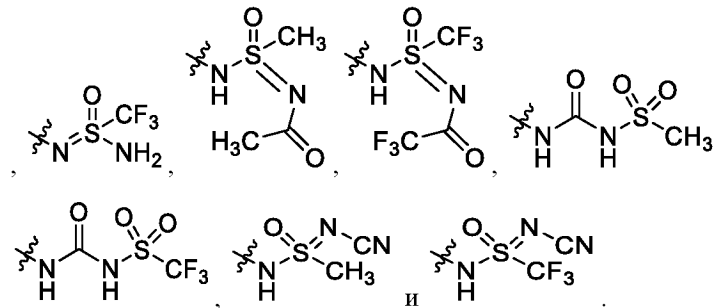
Согласно определенным вариантам осуществления R^{2A} выбран из следующих групп:



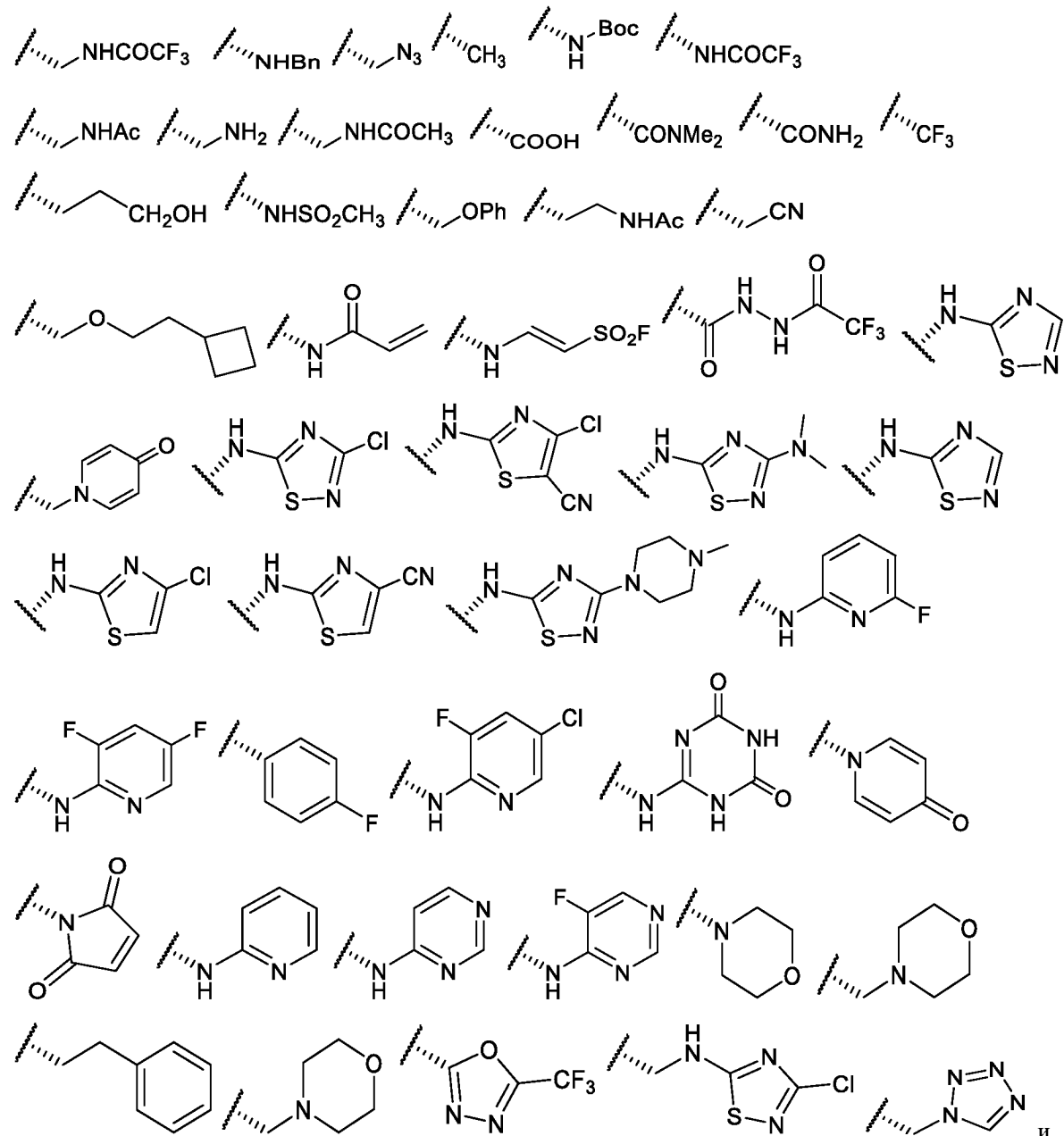
причем R представляет собой необязательный заместитель, который определен в настоящем документе.

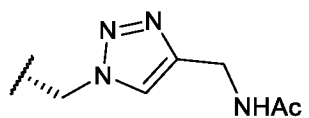


Согласно определенным вариантам осуществления R^{2A} выбран из следующих групп:

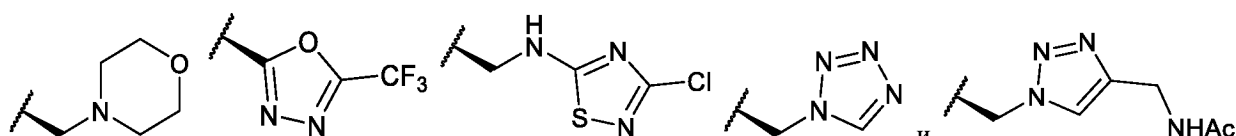
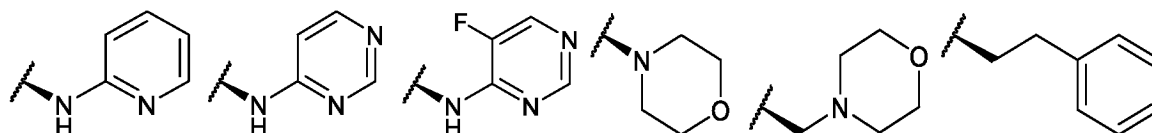
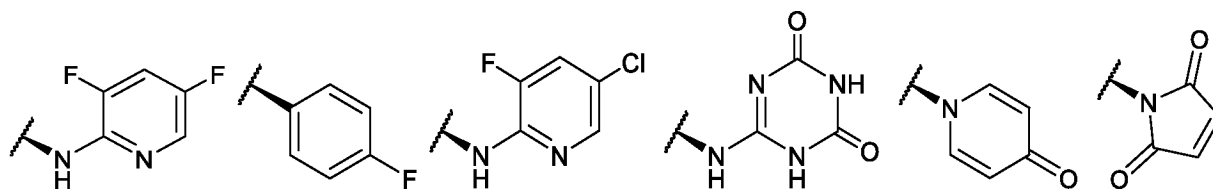
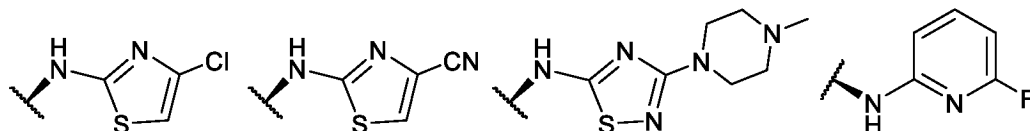
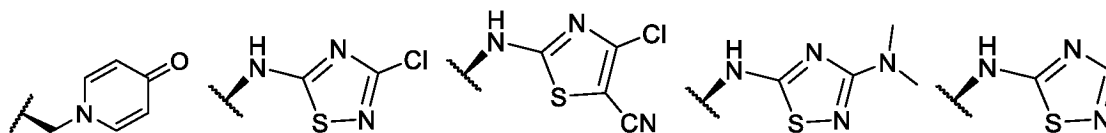
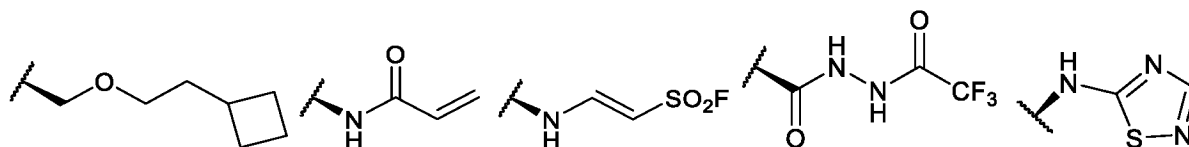
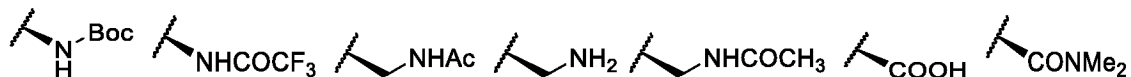
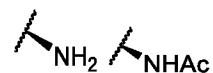


Согласно определенным вариантам осуществления, R² выбран из следующих групп:

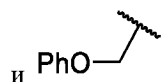
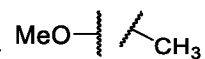




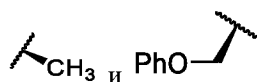
Согласно определенным вариантам осуществления, R² выбран из следующих групп:



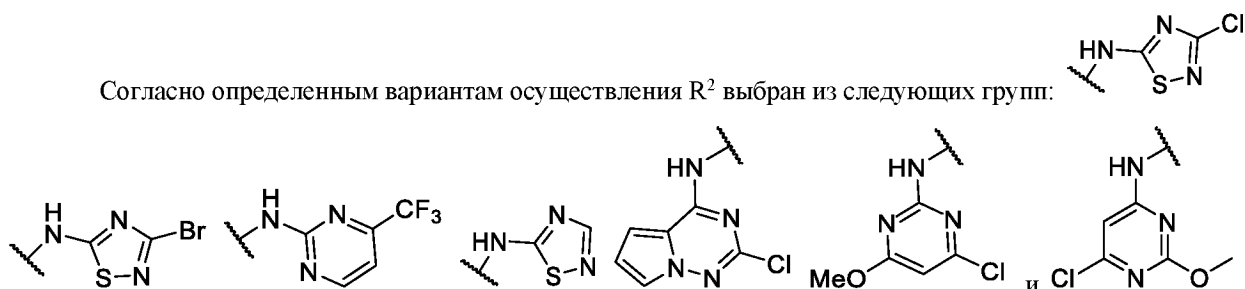
Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:



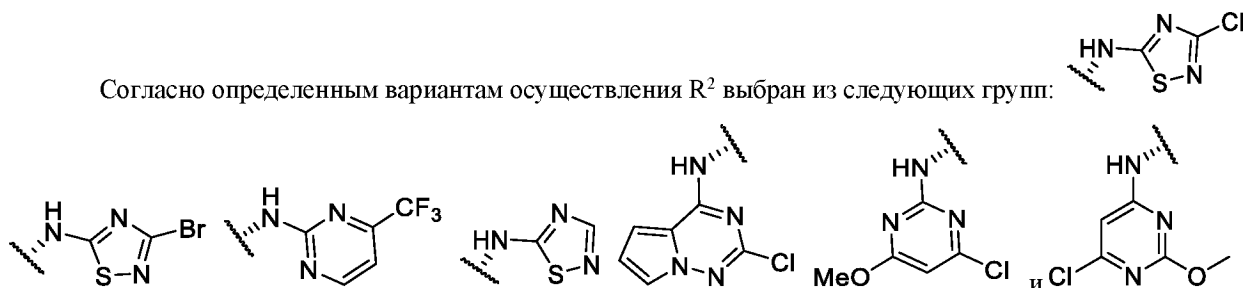
Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:



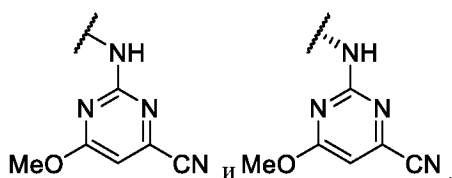
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



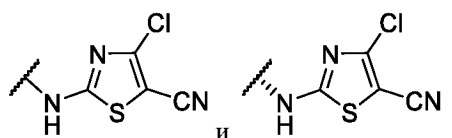
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



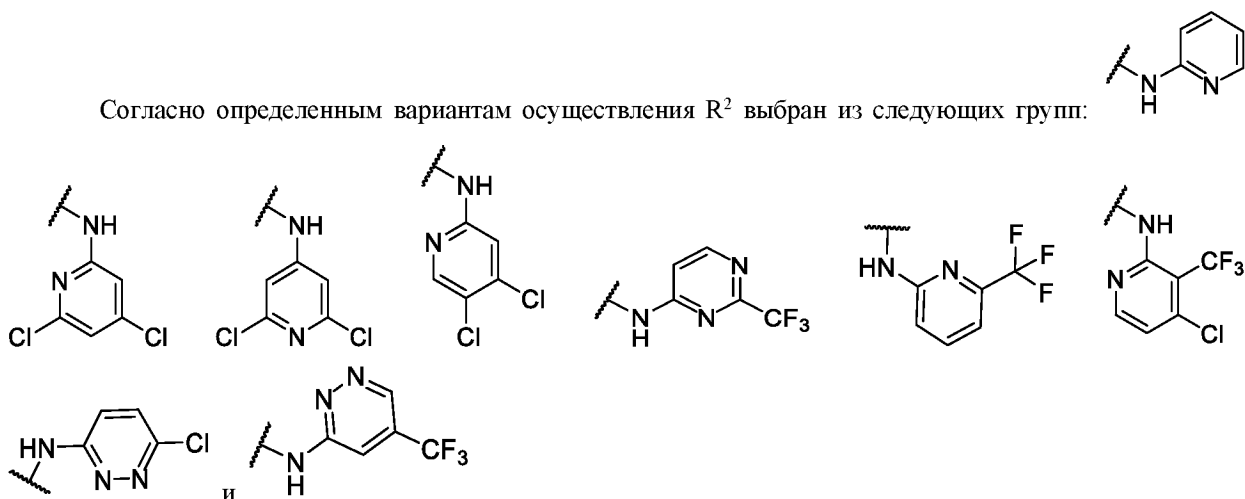
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:

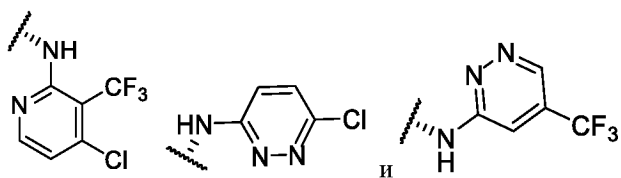


Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:

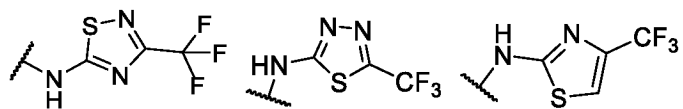


Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:

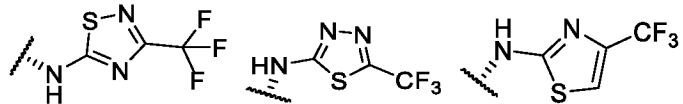




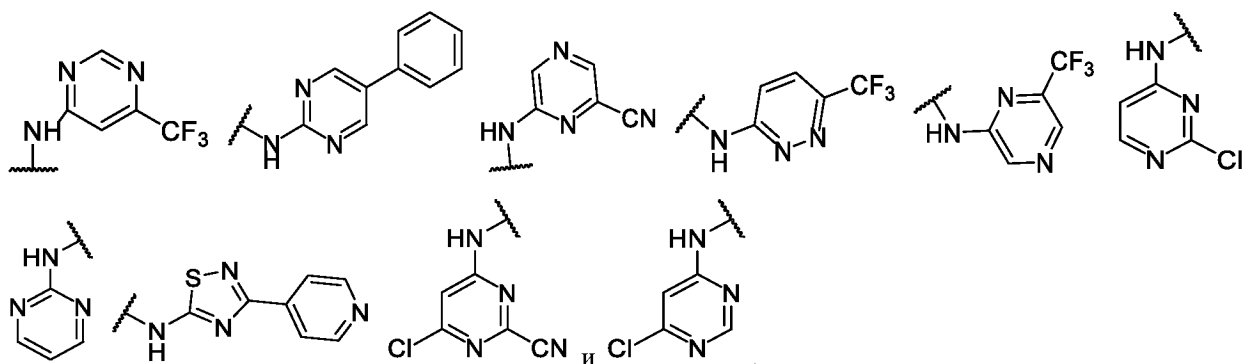
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



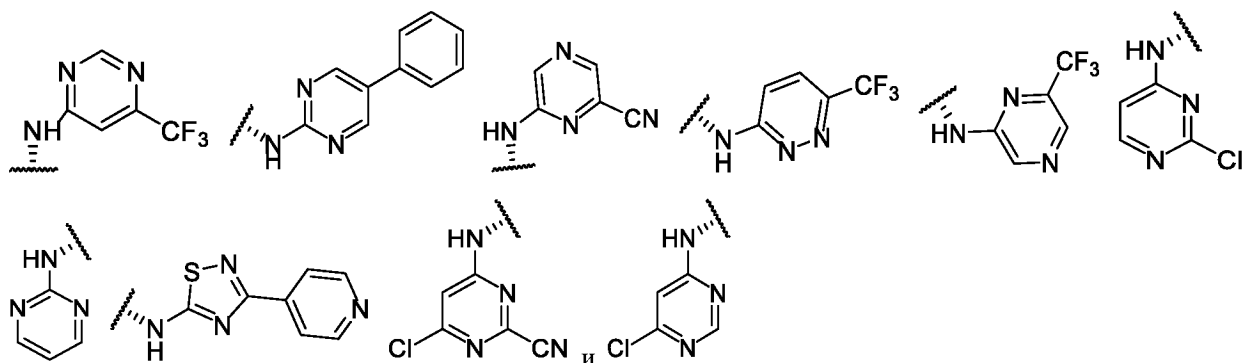
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



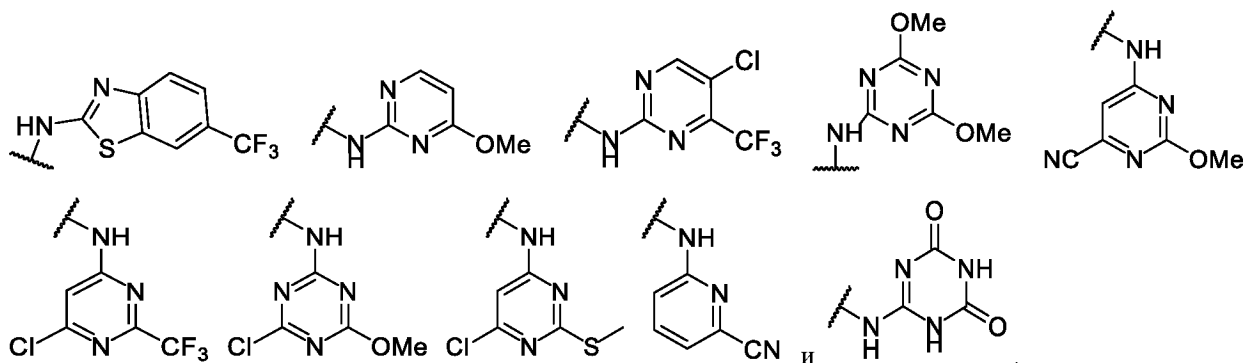
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



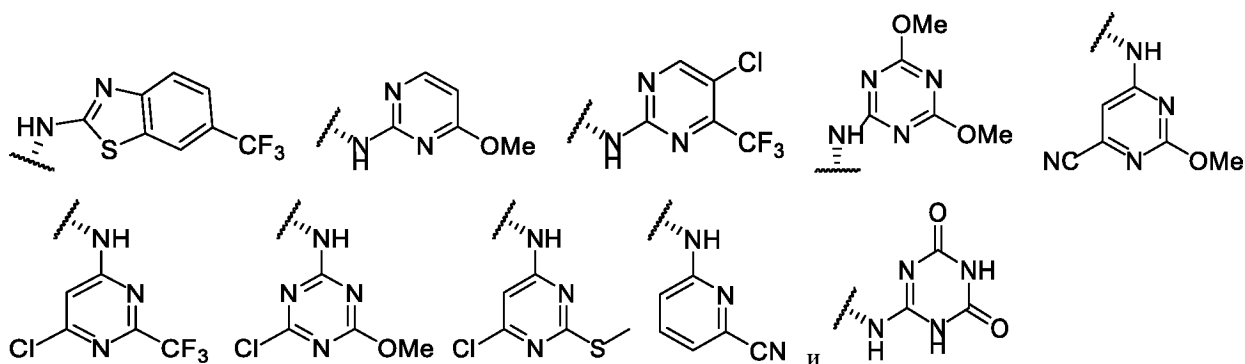
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



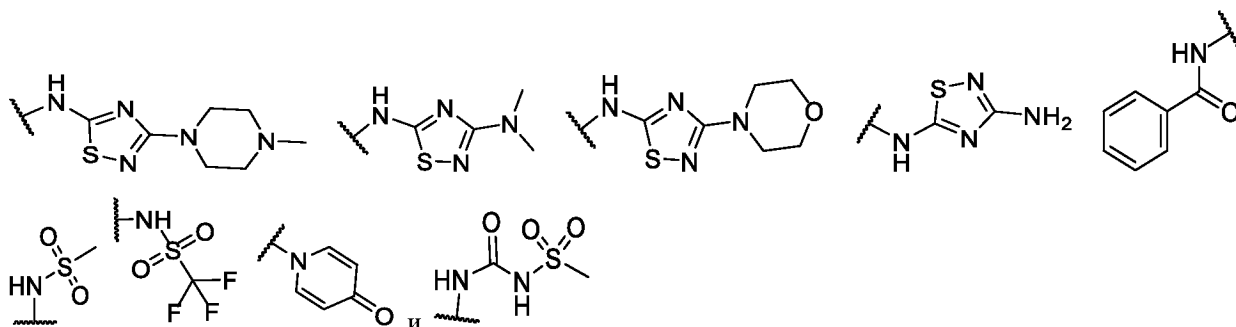
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



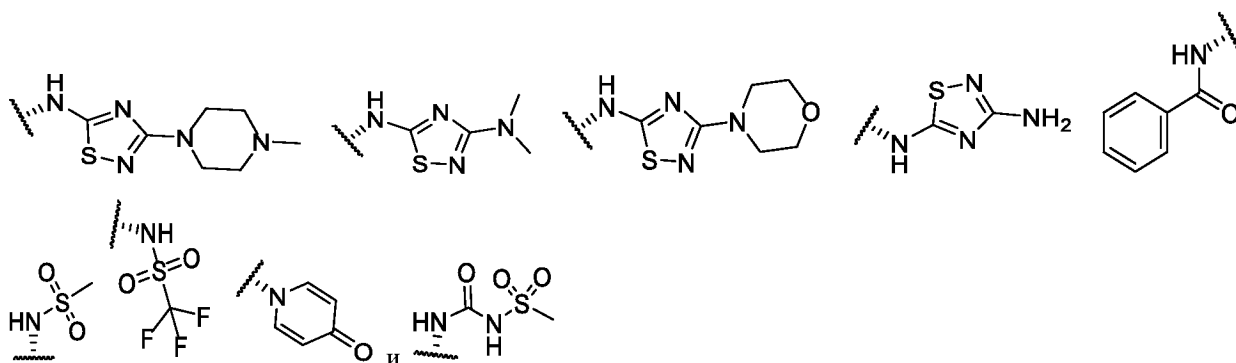
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



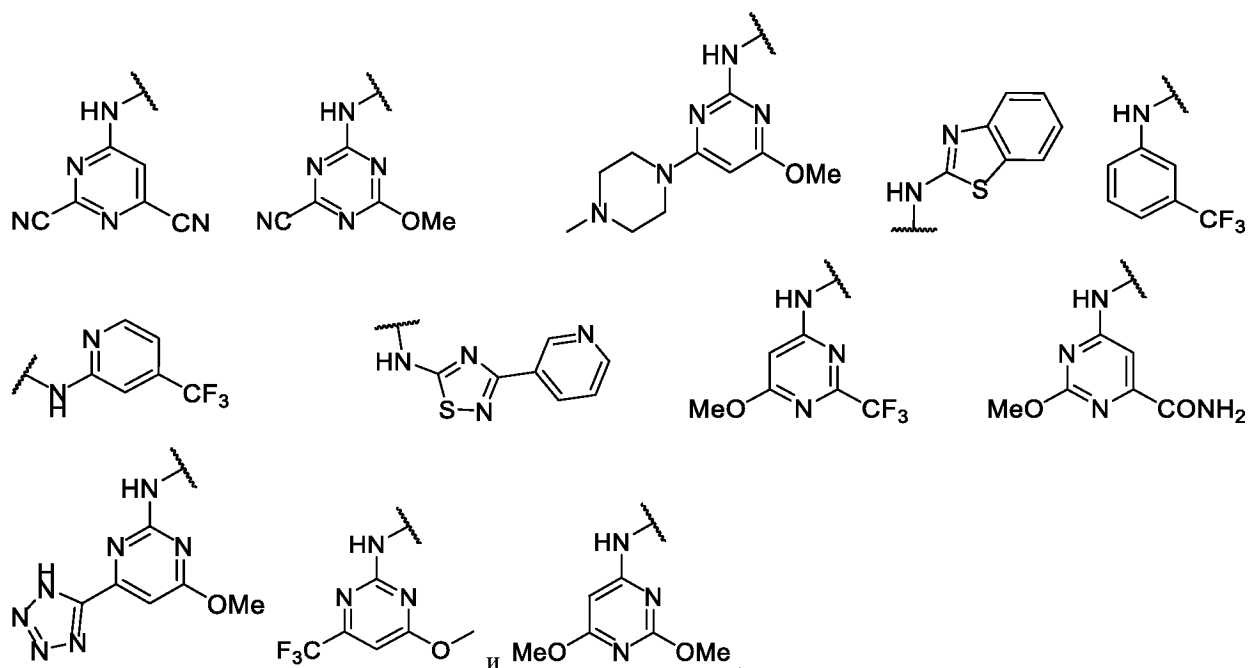
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



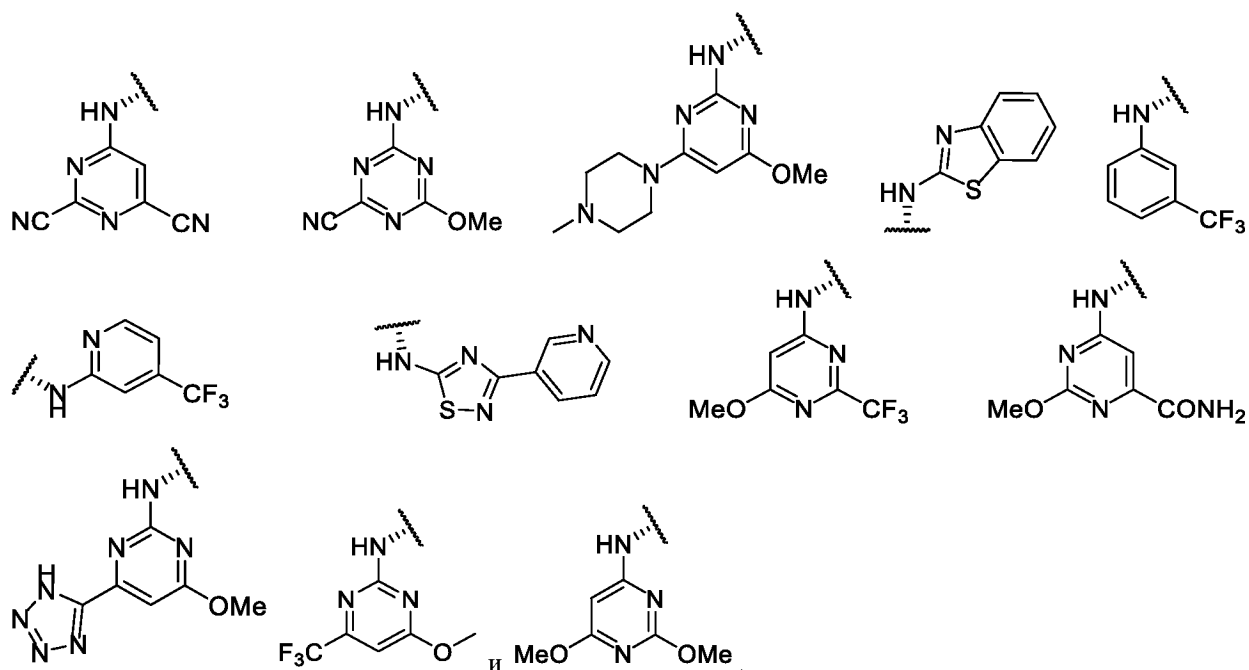
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



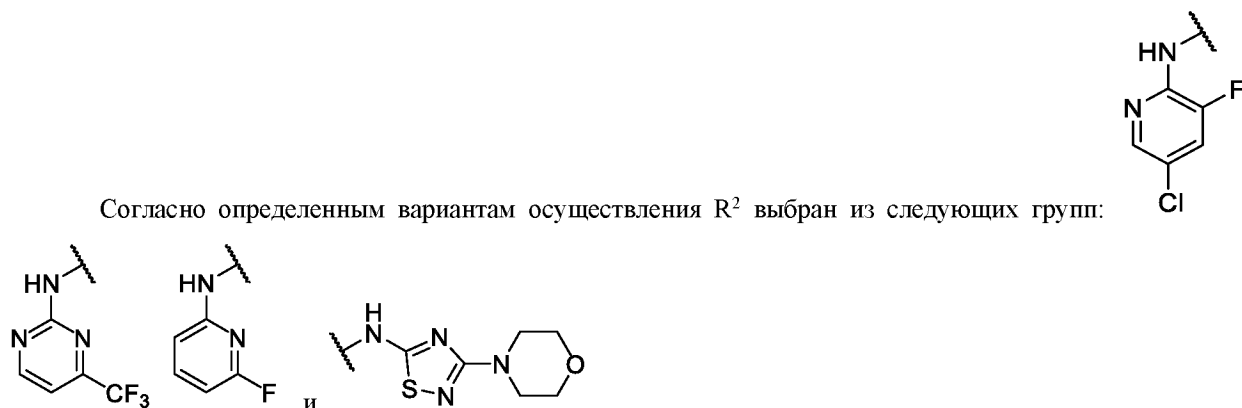
Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:

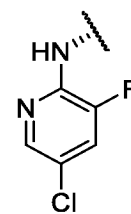


Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:

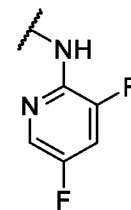
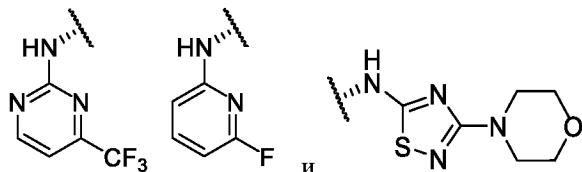


Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:

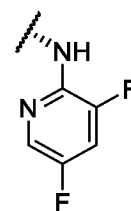
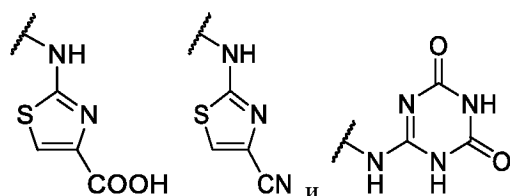




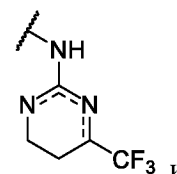
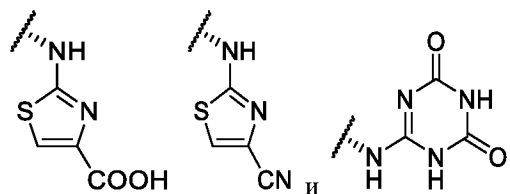
Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:



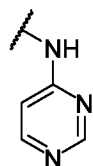
Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:



Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:

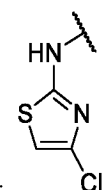
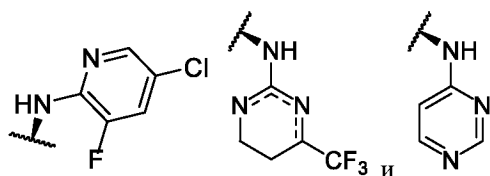


Согласно определенным вариантам осуществления R² выбран из следующих групп:

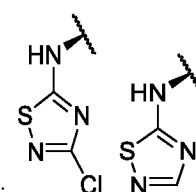




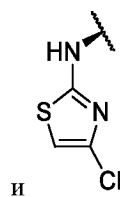
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



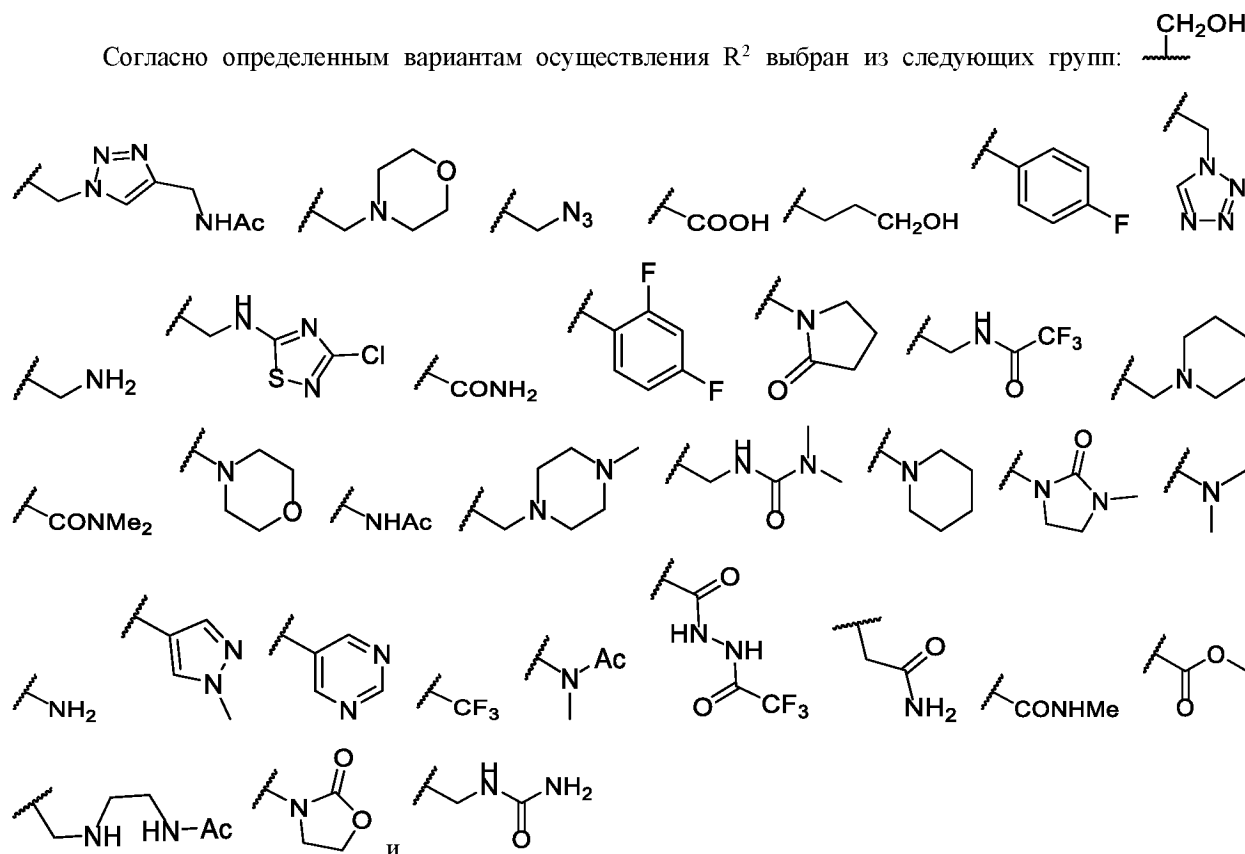
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



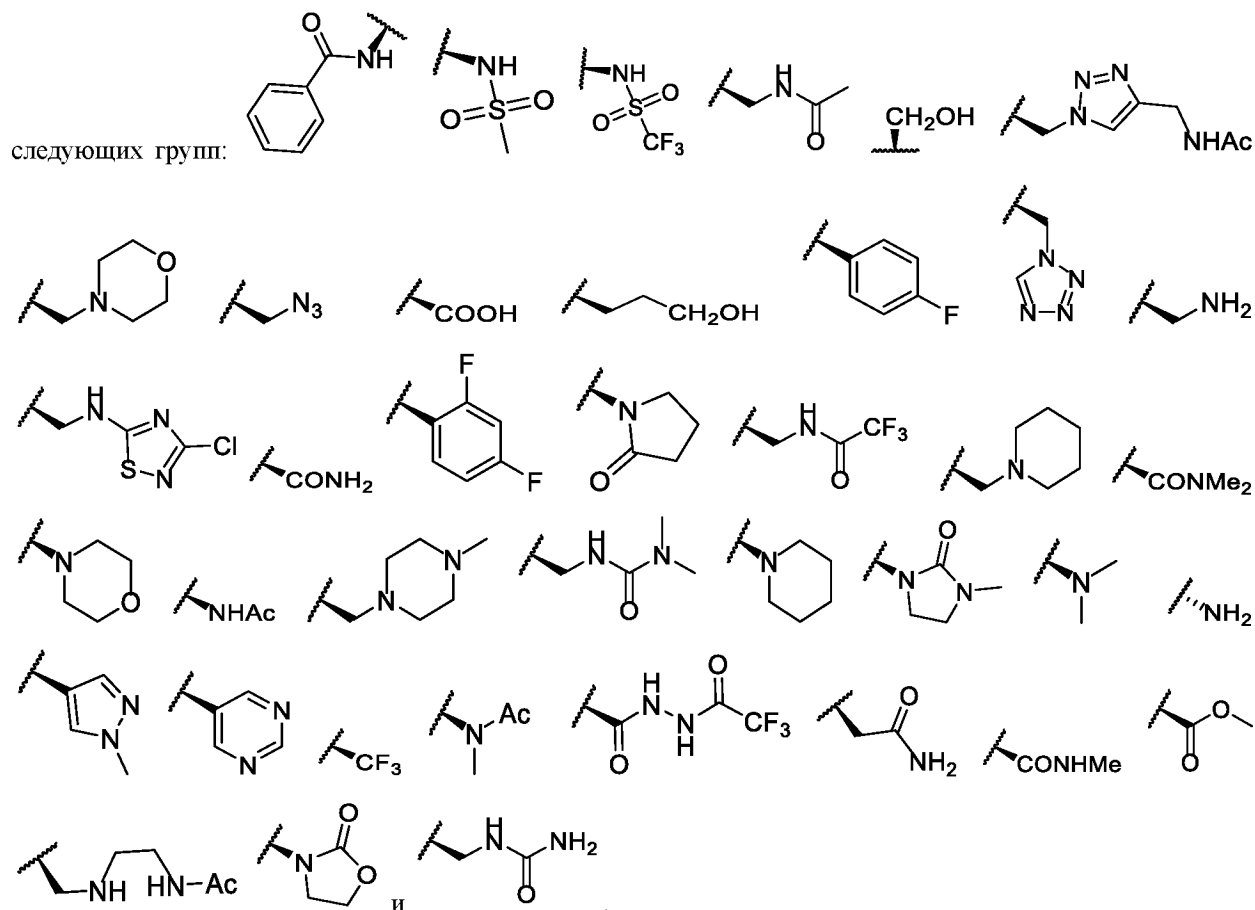
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



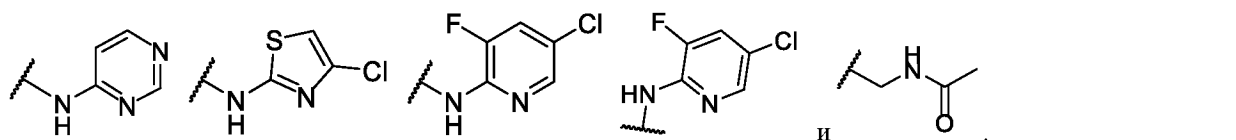
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



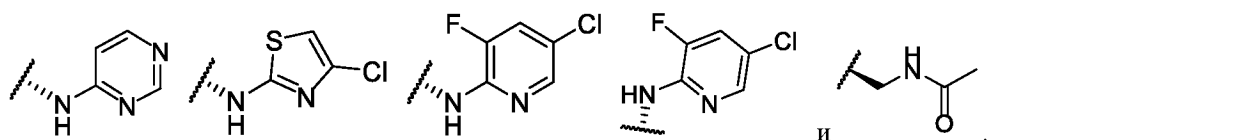
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой R^{2A} , выбранный из



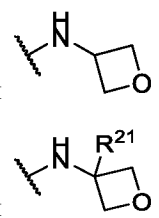
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 выбран из следующих групп:

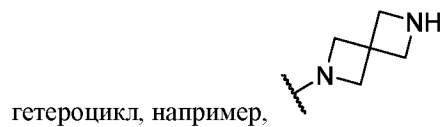


Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой

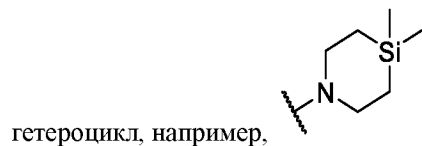


Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой

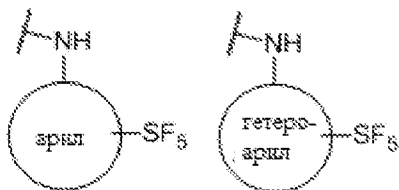
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой спироциклический



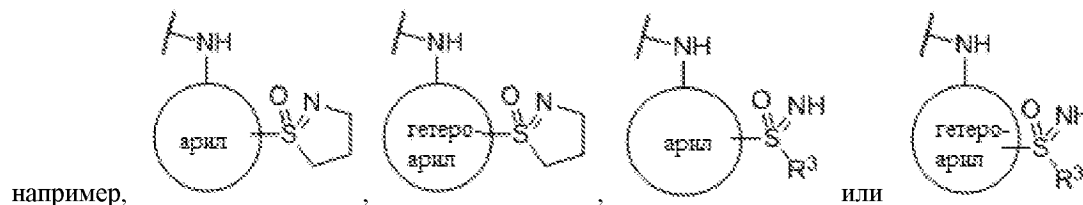
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой кремнийсодержащий



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 является замещенным группой SF_5 , например,



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 является замещенным группой сульфоксим, например,

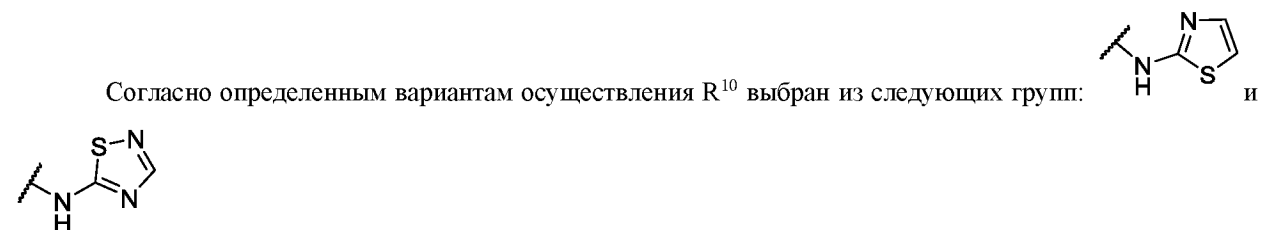


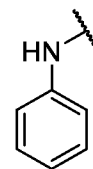
Варианты осуществления R^{10}

Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп: бициклический гетероцикл.

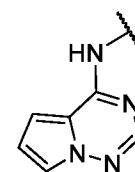
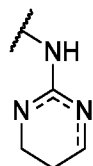
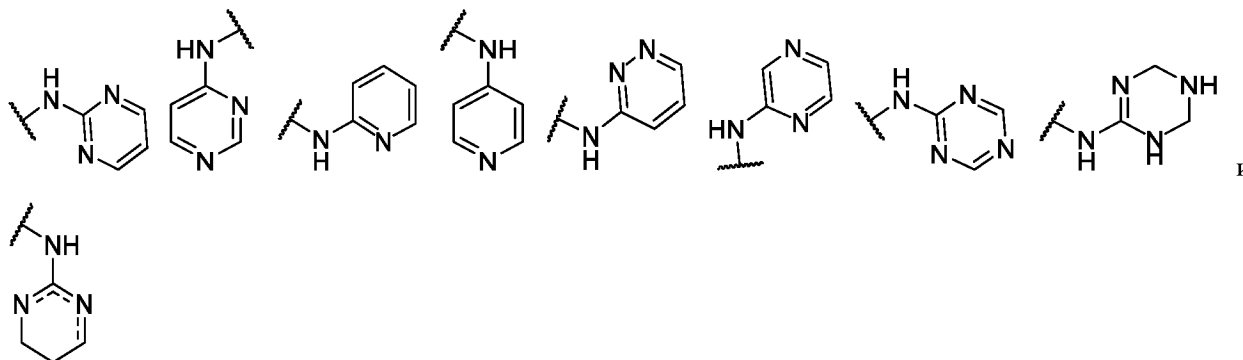
Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп: спироциклический гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп: $-NR^6$ -гетероцикл.

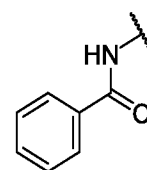
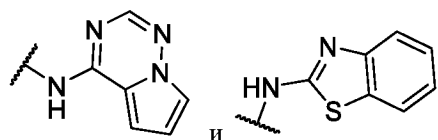




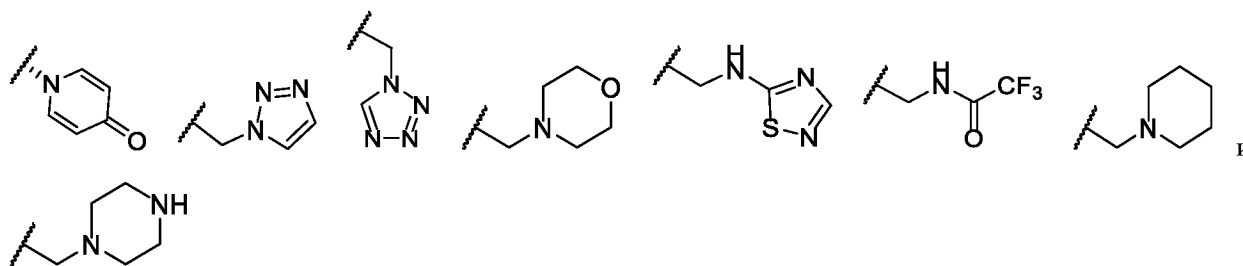
Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп:



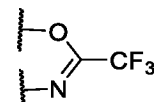
Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп:



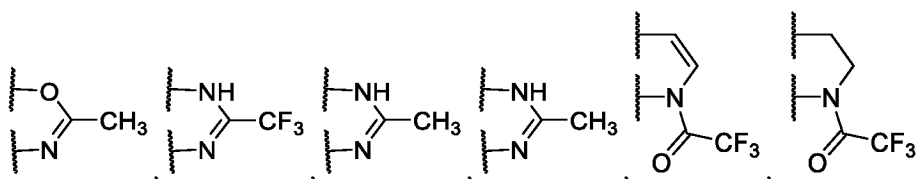
Согласно определенным вариантам осуществления R^{10} выбран из следующих групп:

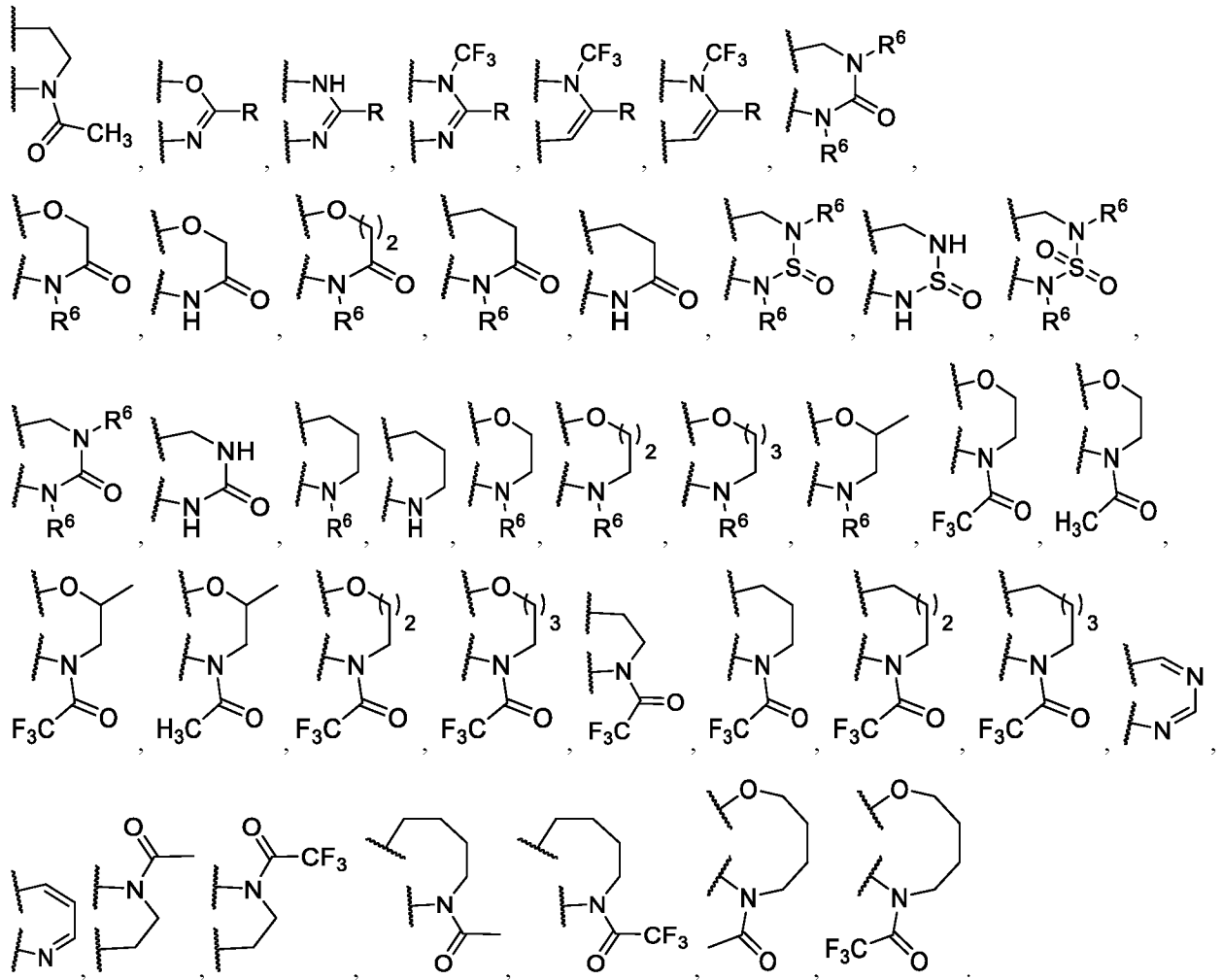


Варианты осуществления цикла

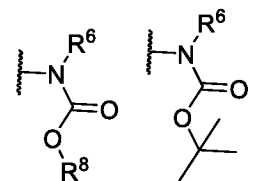


Согласно определенным вариантам осуществления цикл выбран из следующих групп:

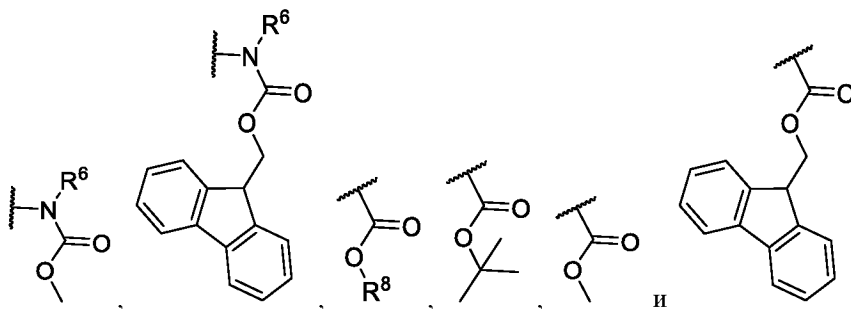




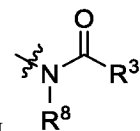
Варианты осуществления R³⁰



Согласно одному варианту осуществления R³⁰ выбран из следующих групп:

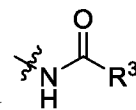


Варианты осуществления R²⁰⁰

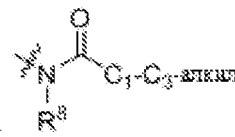


Согласно определенным вариантам осуществления R²⁰⁰ представляет собой

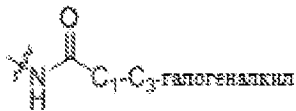
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



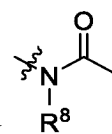
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



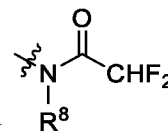
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



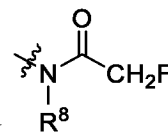
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



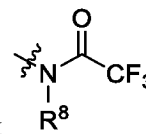
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



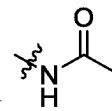
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



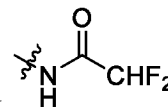
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



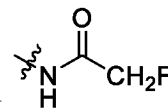
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



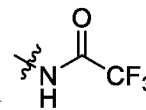
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



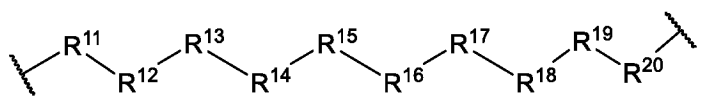
Согласно определенным вариантам осуществления R^{200} представляет собой



IV. Варианты осуществления соединительной группы

Согласно неограниченным вариантам осуществления соединительная группа А и соединительная

группа В независимо выбраны из следующих групп:



причем:

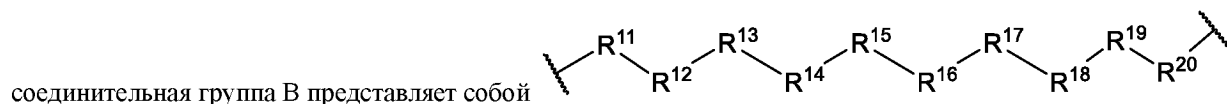
R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(R^{21}R^{21})-$, $-P(O)(R^3)O-$, $-P(O)(R^3)-$, двухвалентный остаток природной или синтетической аминокислоты, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, гетероарил, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-O-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-NR^6-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[(CH_2)_2-O]_n-$, $-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[O-CH(CH_3)C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH(CH_3)-O]_n-$, $-[O-CH_2C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH_2-O]_n-$, двухвалентный остаток жирной кислоты, двухвалентный остаток ненасыщенной или насыщенной монокарбоновой или дикарбоновой кислоты; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n независимо выбрано в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

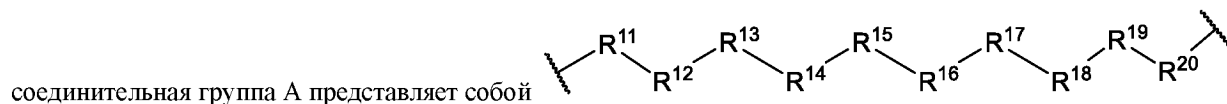
R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероцикл;

и остальные переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

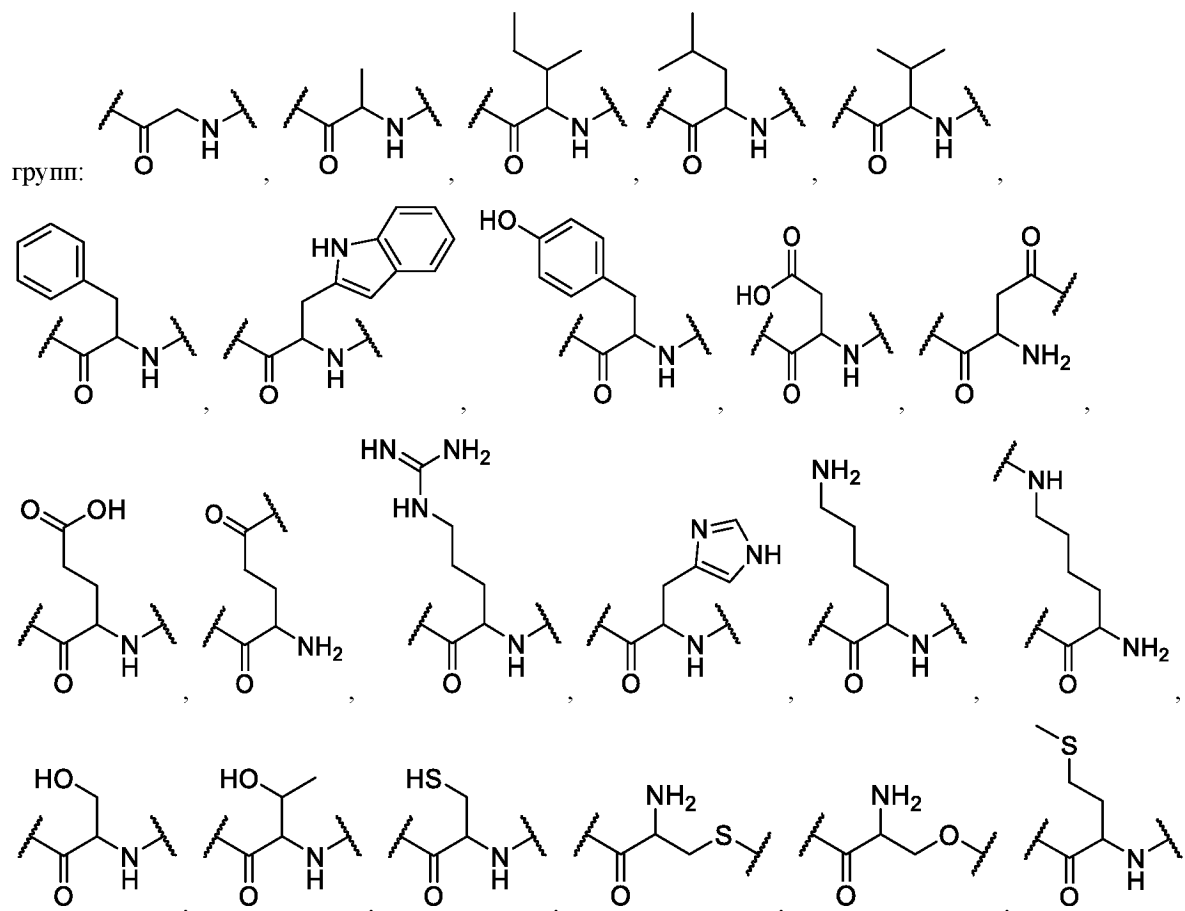
Согласно одному варианту осуществления соединительная группа А представляет собой связь, и

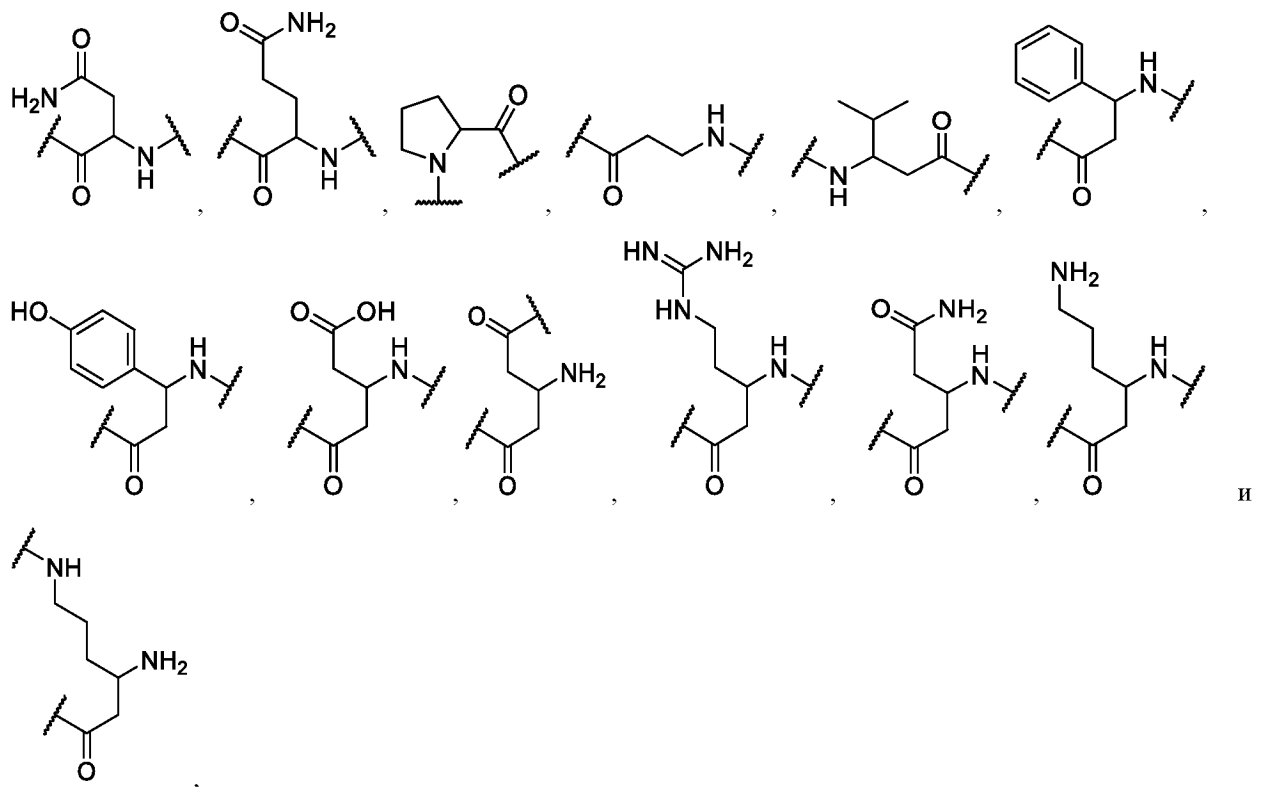


Согласно одному варианту осуществления соединительная группа В представляет собой связь, и



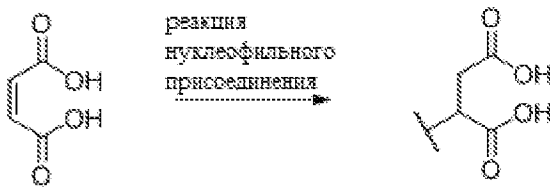
Согласно одному варианту осуществления двухвалентный остаток аминокислоты выбран из следующих



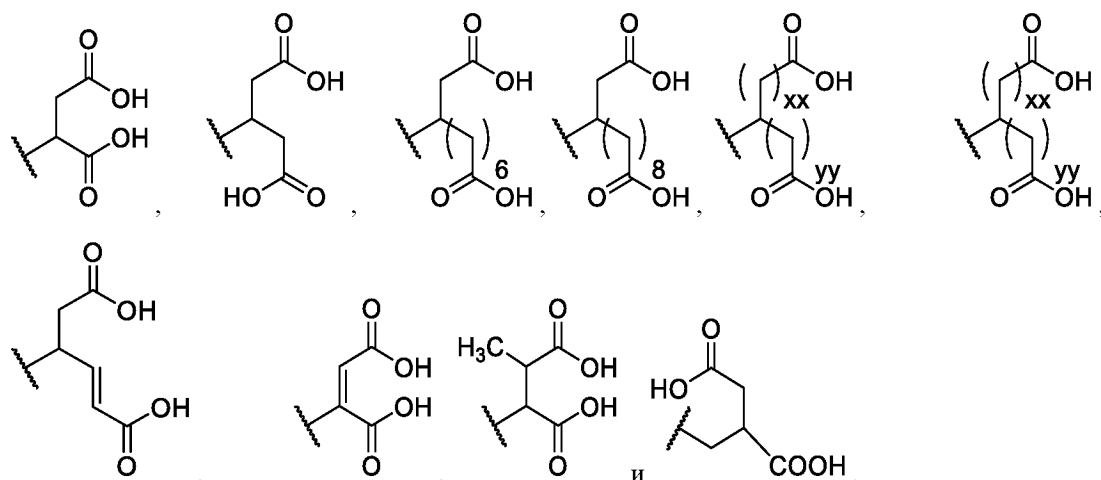


причем аминокислота может быть ориентирована в любом направлении, и при этом аминокислота может представлять собой L-форму или D-форму, или их смесь.

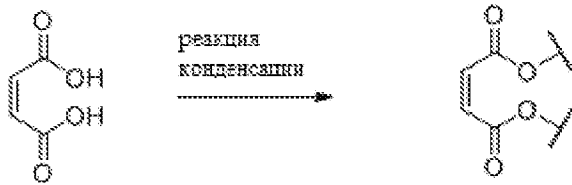
Согласно одному варианту осуществления двухвалентный остаток дикарбоновой кислоты образуется в результате реакции нуклеофильного присоединения:



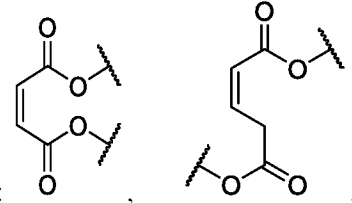
Согласно неограниченным вариантам осуществления двухвалентный остаток дикарбоновой кислоты, который образуется в результате реакции нуклеофильного присоединения, представляет собой:



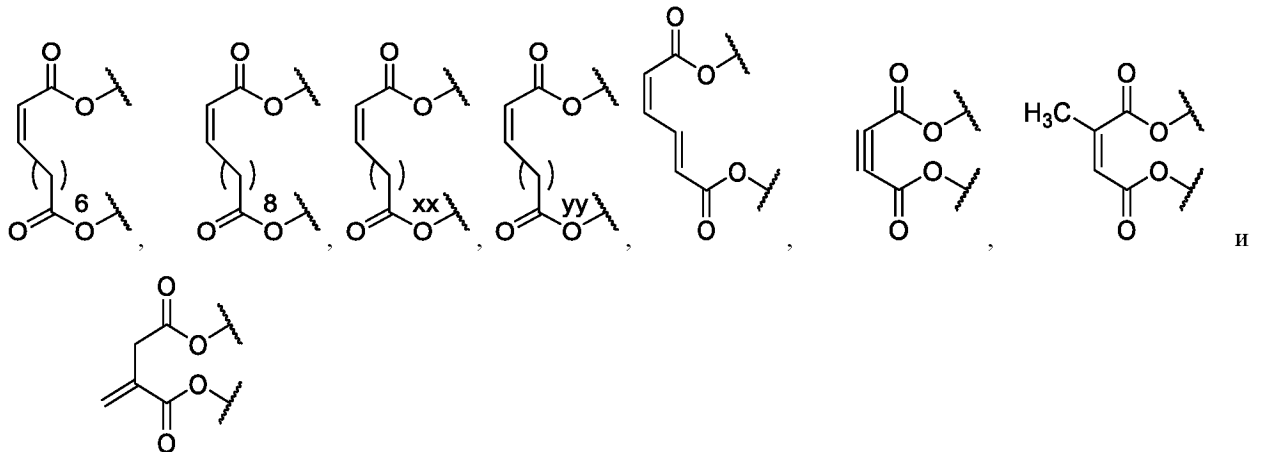
Согласно одному варианту осуществления двухвалентный остаток дикарбоновой кислоты образуется в результате реакции конденсации:



Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток дикарбоновой кислоты,

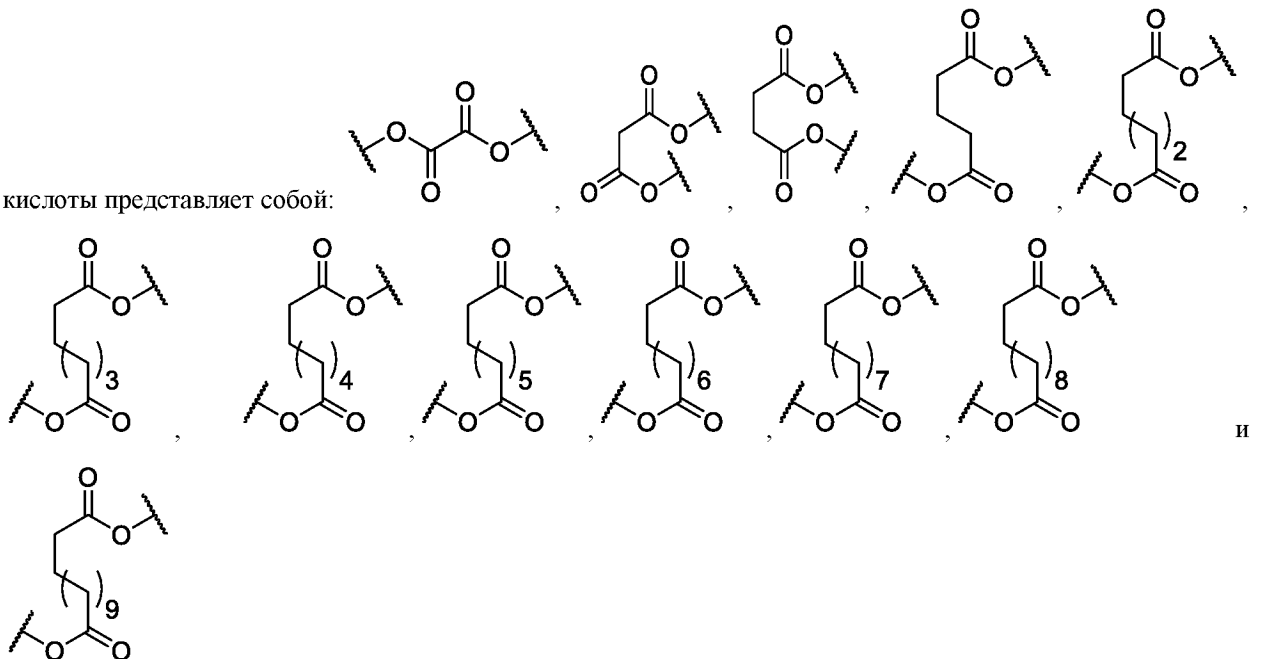


который образуется в результате реакции конденсации, представляет собой:

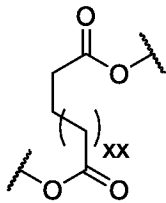


Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток насыщенной дикарбоновой

кислоты представляет собой:



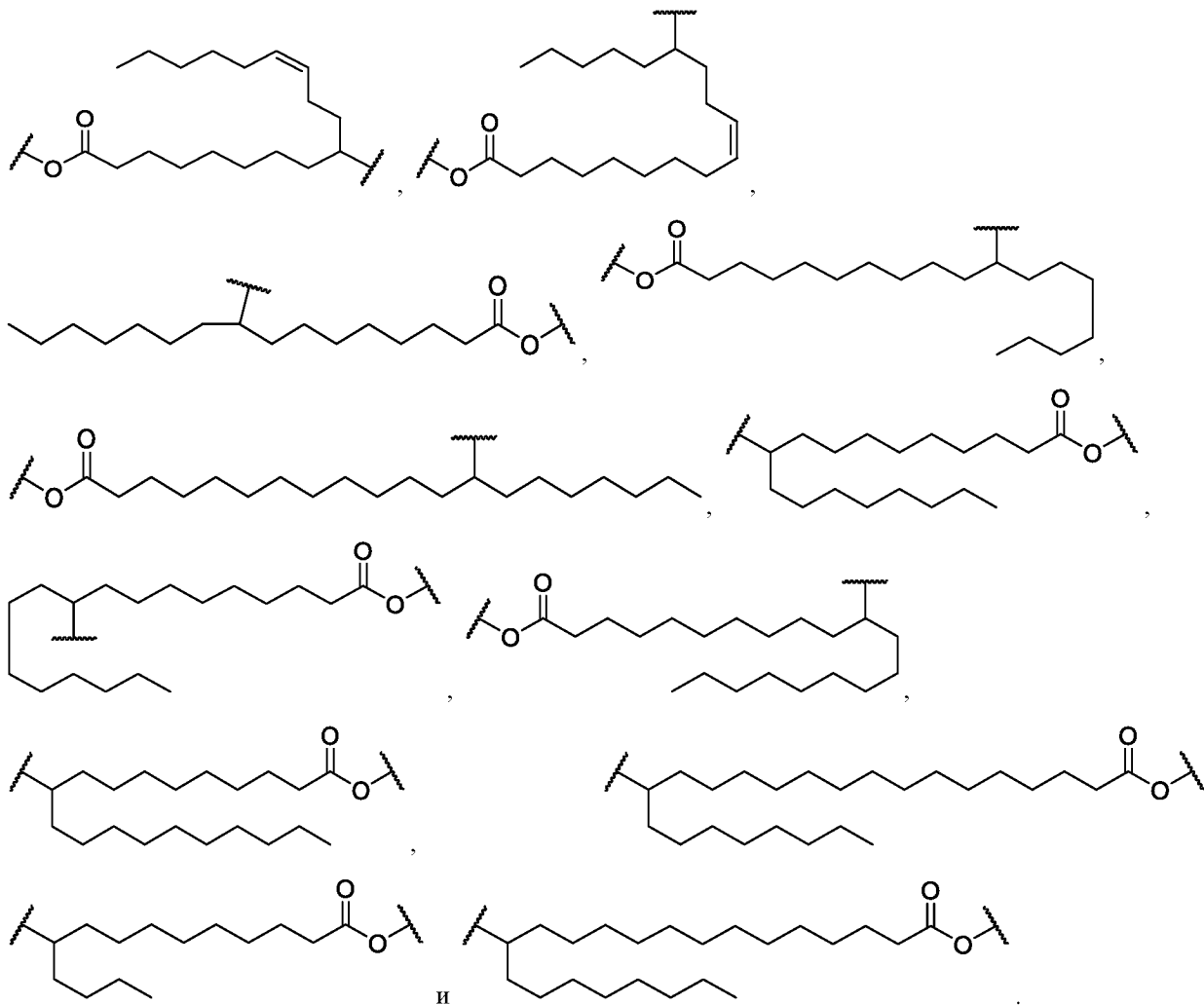
Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток насыщенной



дикарбоновой кислоты представляет собой:

Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток насыщенной монокарбоновой кислоты выбран из остатков следующих кислот: масляная кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), капроновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$), каприловая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$), каприновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2-$), лауриновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2-$), миристиновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2-$), пентадекановая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2-$), пальмитиновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2-$), стеариновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2-$), бегеновая кислота ($-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2-$) и лигноцериновая кислота

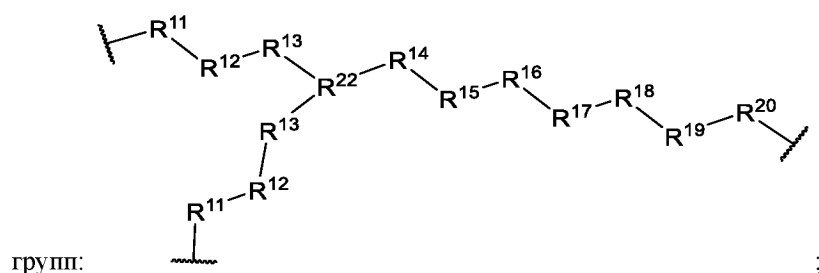
Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток жирной кислоты представляет собой остаток, выбранный из остатков следующих кислот: линолевая кислота, пальмитолеиновая кислота, вакценовая кислота, пауллиновая кислота, оленновая кислота, элаидиновая кислота, гондоевая кислота, гадолеиновая кислота, нервоновая кислота, миристоеиновая кислота и эруковая кислота:



Согласно неограничительным вариантам осуществления двухвалентный остаток жирной кислоты, выбранный из остатков следующих кислот: линолевая кислота ($-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$),

докозагексаеновая кислота $(-C(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_2-)$, эйкозапентаеновая кислота $(-C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_2-)$, альфа-линоленовая кислота $(-C(O)(CH_2)_7(CHCHCH_2)_3CH_2-)$ стеарионовая кислота $(-C(O)(CH_2)_4(CHCHCH_2)_4CH_2-)$, гамма-линоленовая кислота $(-C(O)(CH_2)_4(CHCHCH_2)_3(CH_2)_3CH_2-)$, арахидоновая кислота $(-C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_4(CH_2)_4CH_2-)$, докозатетраеновая кислота $(-C(O)(CH_2)_5(CHCHCH_2)_4(CH_2)_4CH_2-)$, пальмитолеиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_5CH_2-)$, вакценовая кислота $(-C(O)(CH_2)_9CHCH(CH_2)_5CH_2-)$, паулиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_{11}CHCH(CH_2)_5CH_2-)$, олеиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7CH_2-)$, элаидиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_7CH_2-)$, гондоевая кислота $(-C(O)(CH_2)_9CHCH(CH_2)_7CH_2-)$, гадолеиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_9CH_2-)$, нервоновая кислота $(-C(O)(CH_2)_{13}CHCH(CH_2)_7CH_2-)$, мидовая кислота $(-C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_3(CH_2)_6CH_2-)$, миристолеиновая кислота $(-C(O)(CH_2)_7CHCH(CH_2)_3CH_2-)$ и эруковая кислота $(-C(O)(CH_2)_{11}CHCH(CH_2)_7CH_2-)$.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих

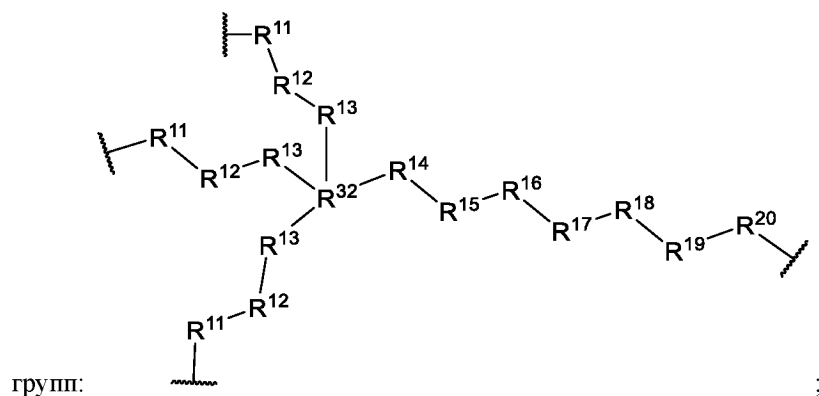


причем:

R^{22} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют алкил, $-C(O)N-$, $-NC(O)-$, $-N-$, $-C(R^{21})-$, $-P(O)O-$, $-P(O)-$, $-P(O)(NR^6R^7)N-$, алкенил, галогеналкил, арил, гетероцикл и гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

и остальные переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих



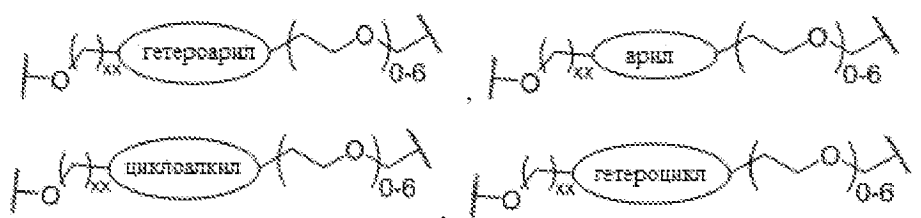
причем:

R^{32} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют алкил, N^+X^- , $-C-$, алкенил, галогеналкил, арил, гетероцикл и гетероарил, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

X^- представляет собой анионную группу, например, Br^- или Cl^- ; и

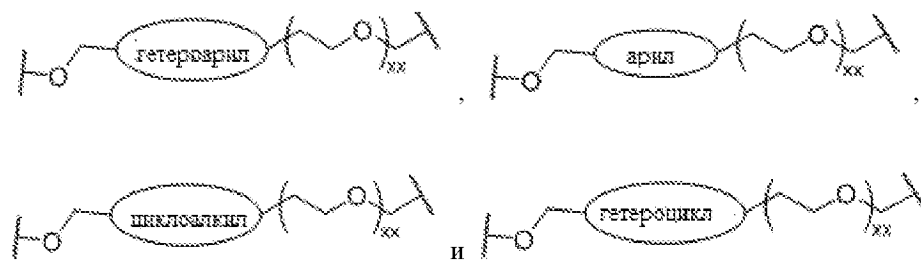
все другие переменные параметры являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



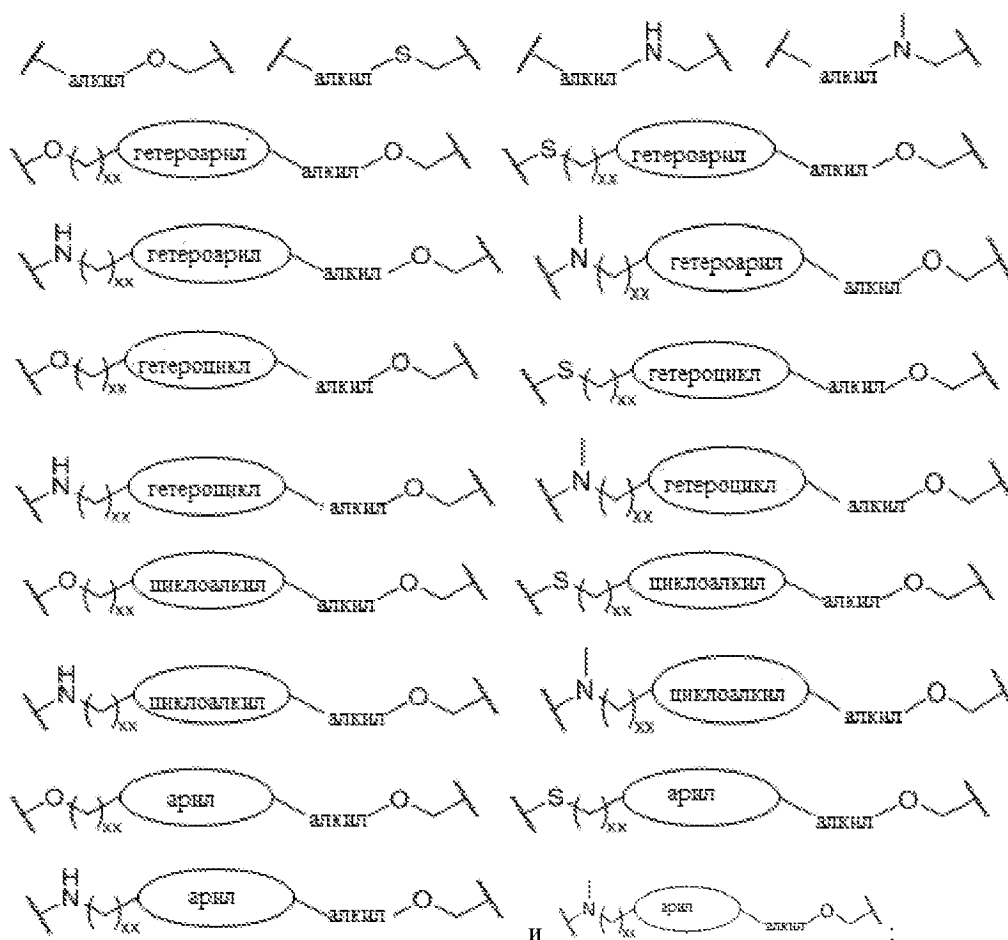
причем каждый гетероарил, гетероцикл, галогенциклоалкил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



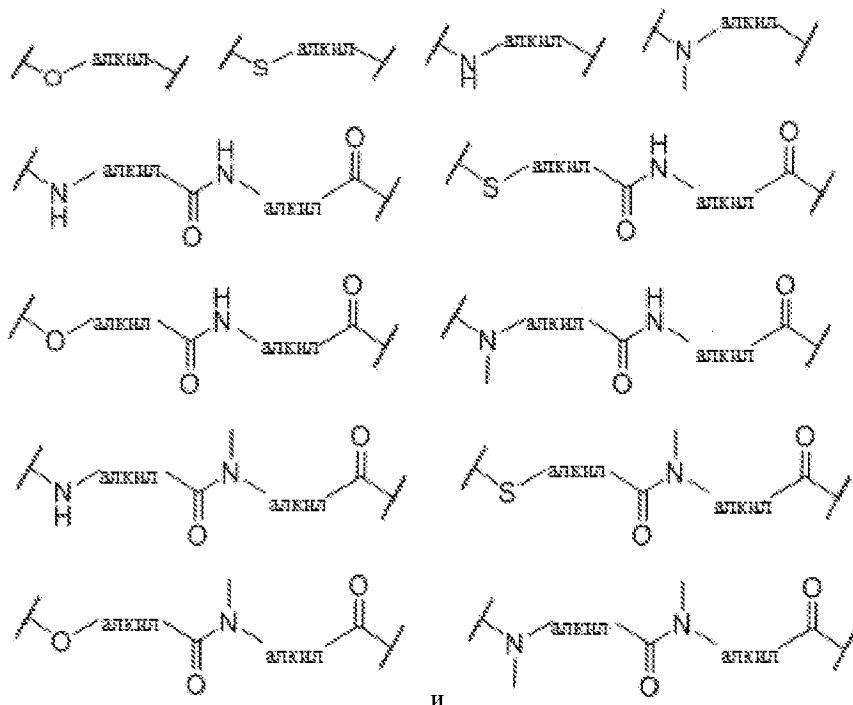
причем каждый гетероарил, гетероцикл, галогенциклоалкил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

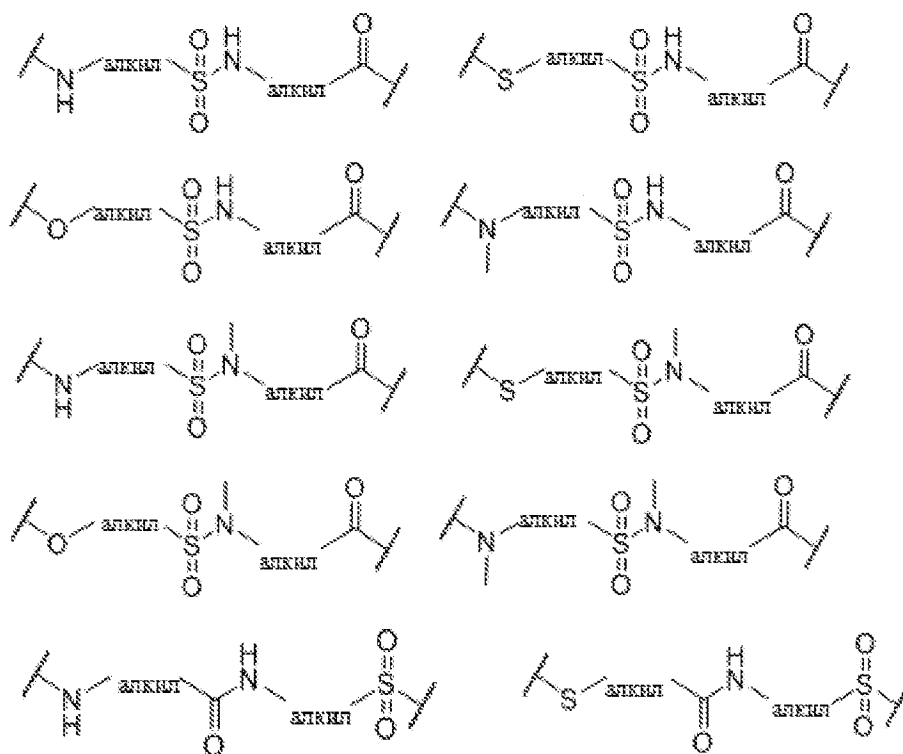


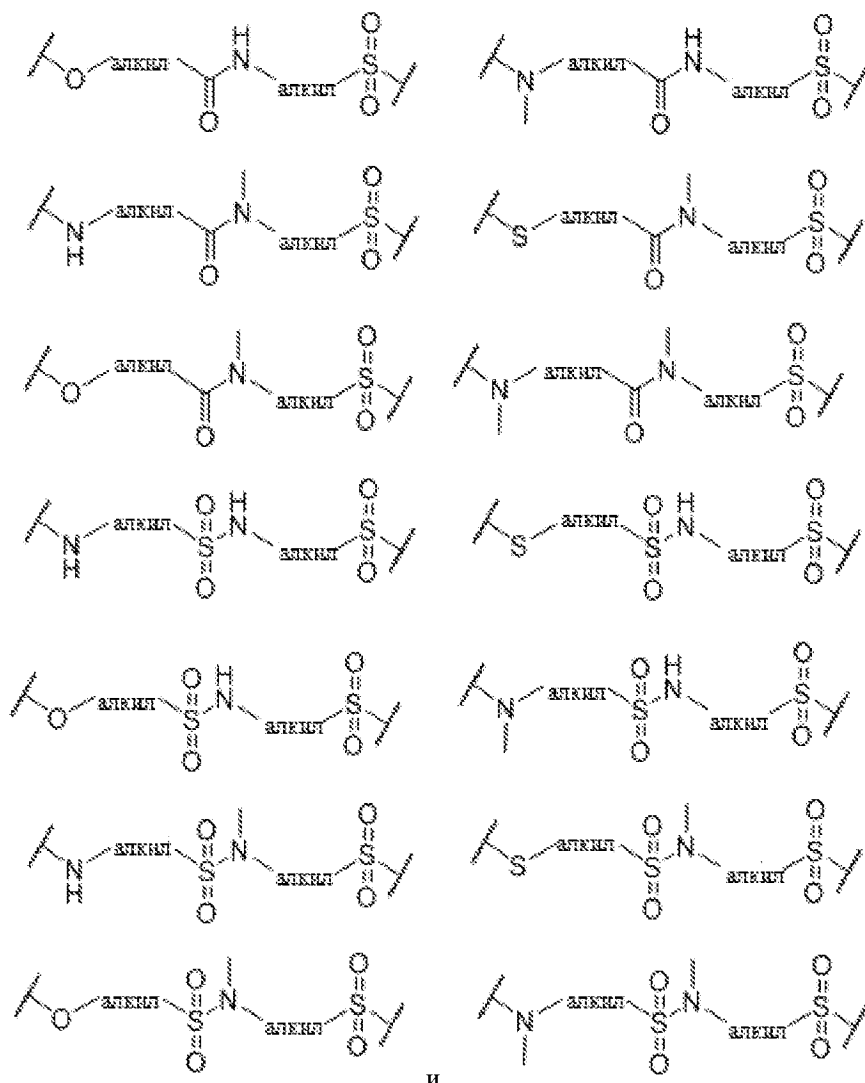
причем каждый гетероарил, гетероцикл, галогенциклоалкил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

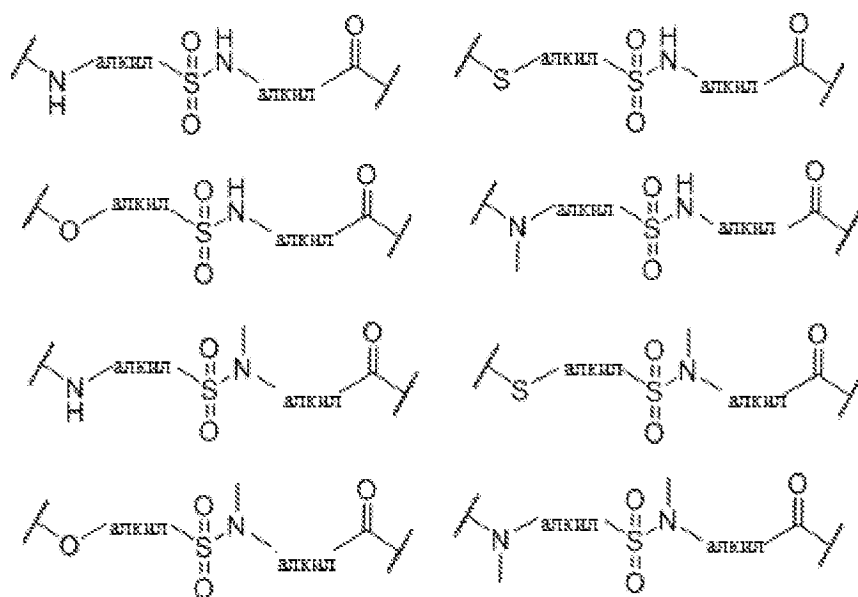


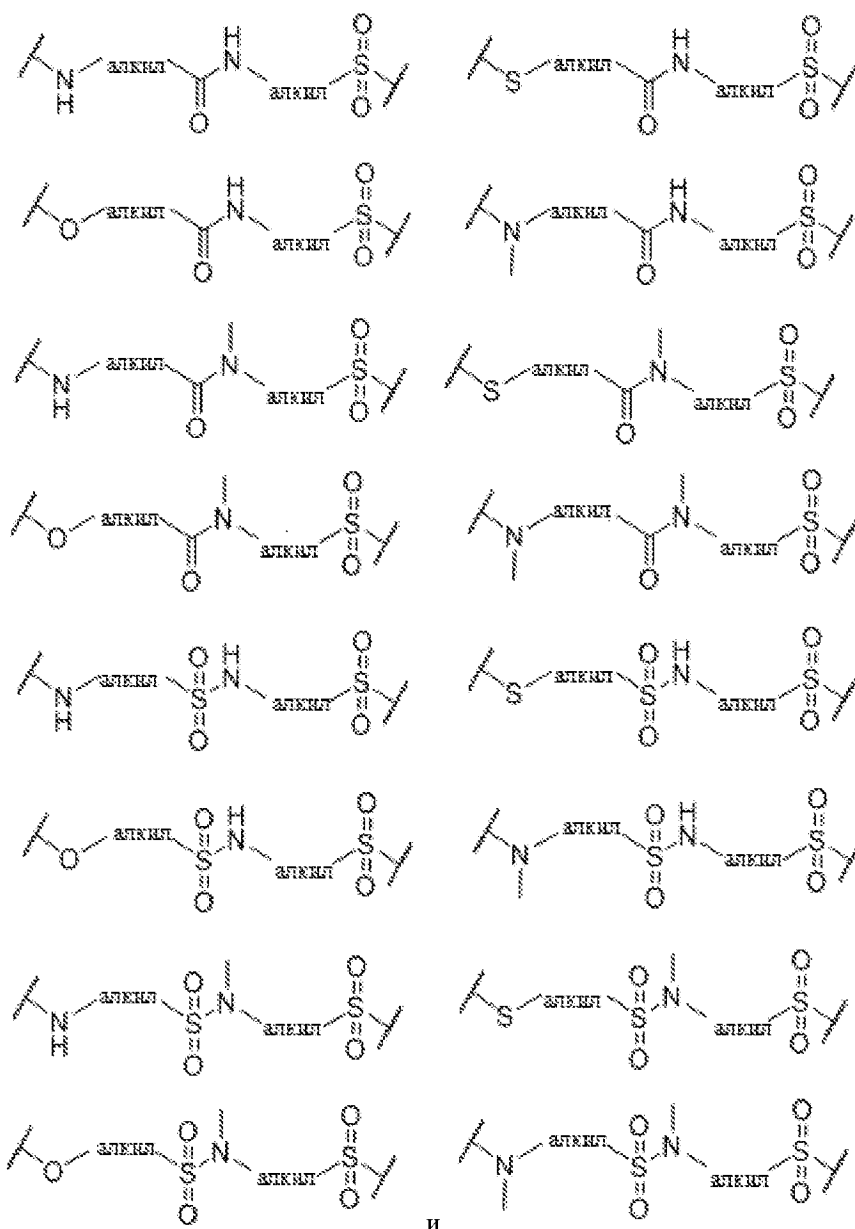
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



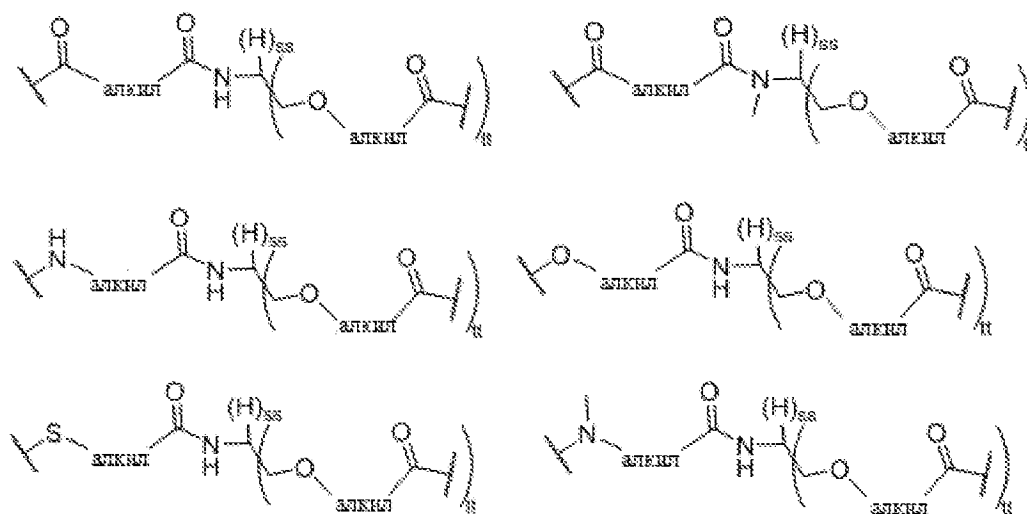


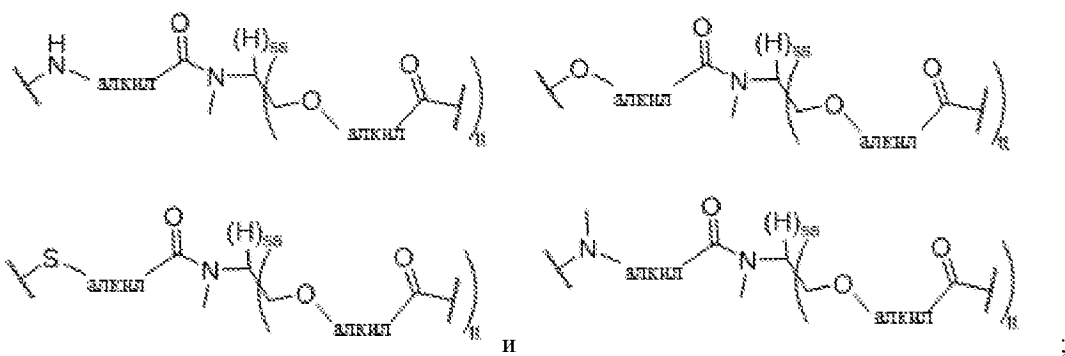
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D выбрана из следующих групп:





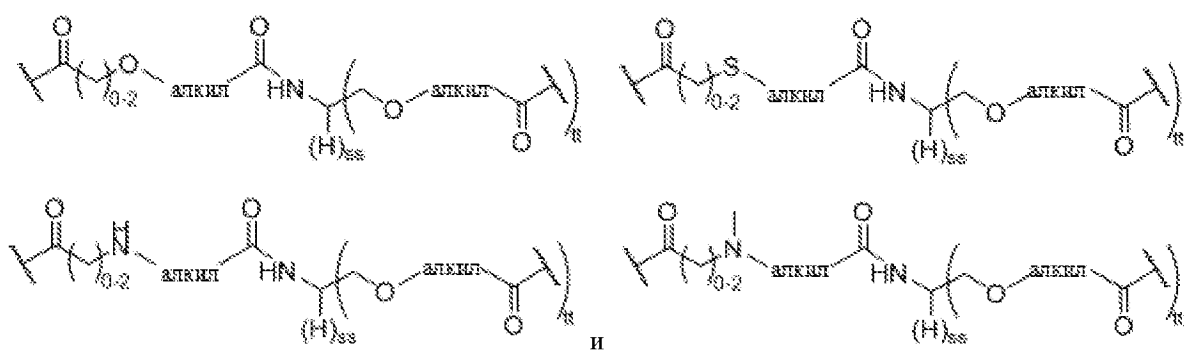
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D выбрана из следующих групп:





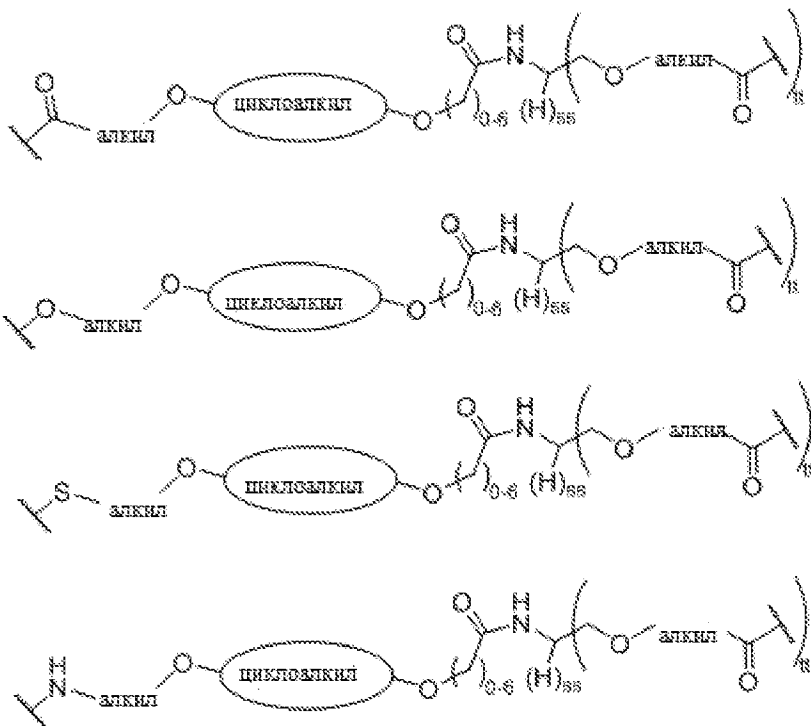
причем tt независимо выбрано из 1, 2 и 3, и ss составляет 3 минус tt .

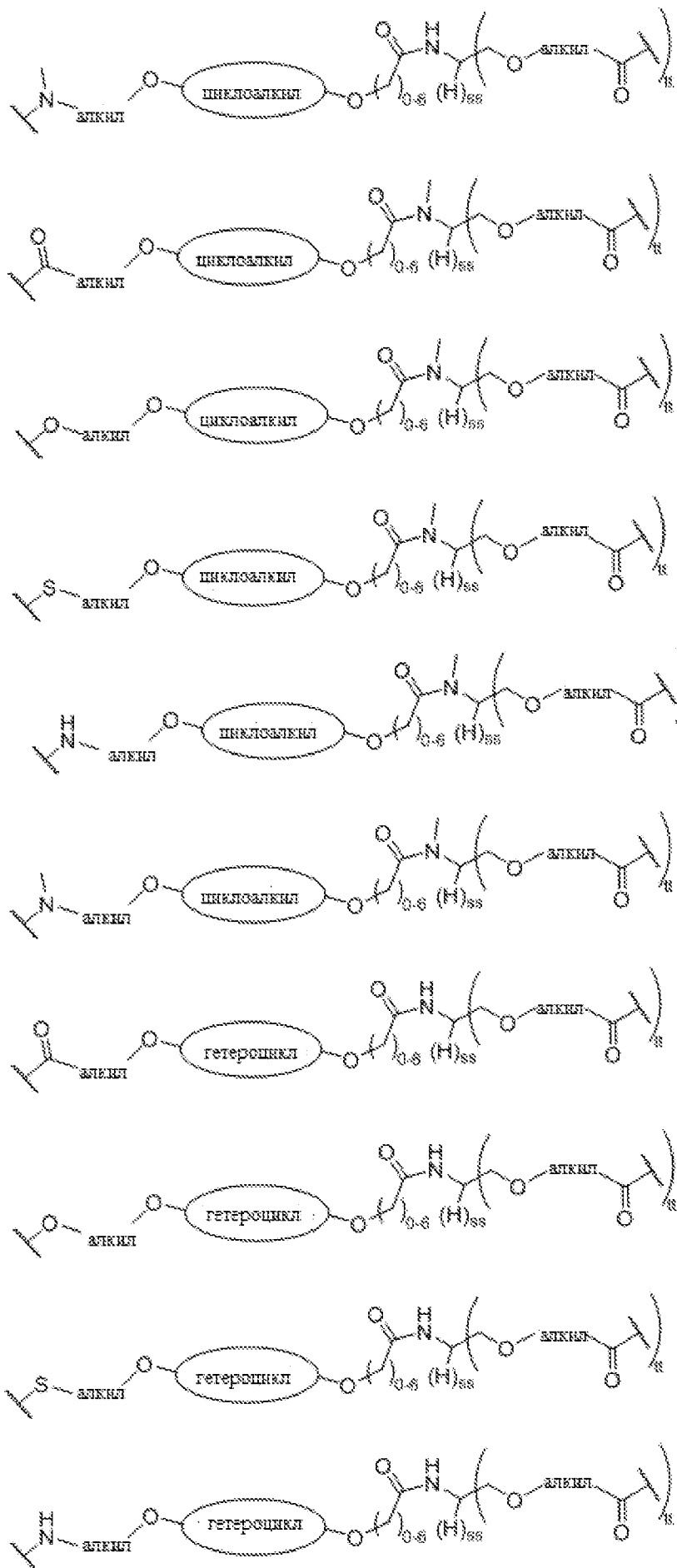
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D выбрана из следующих групп:

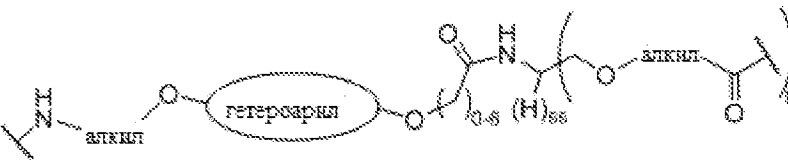
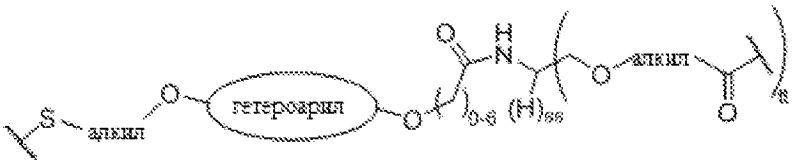
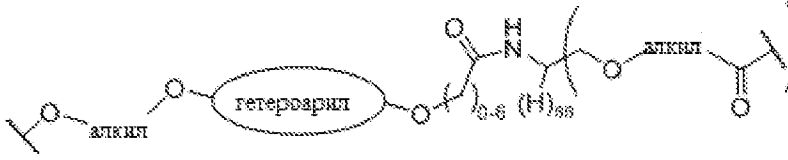
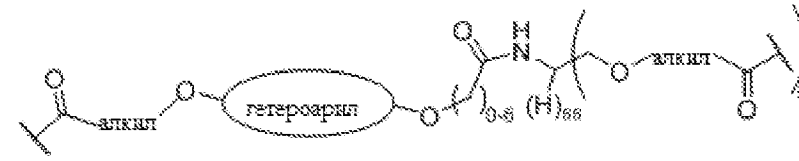
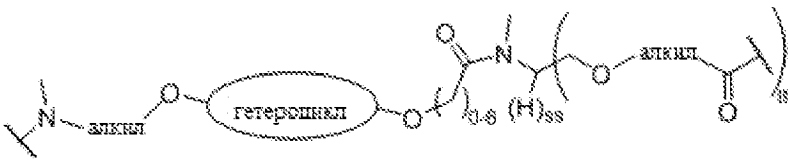
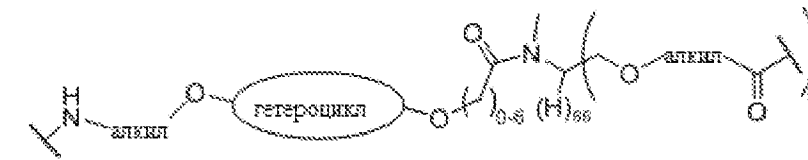
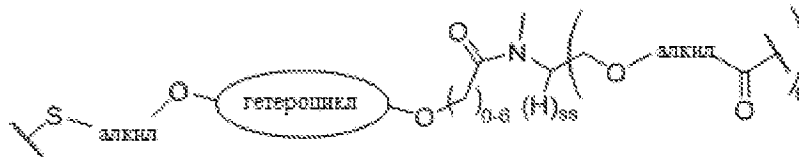
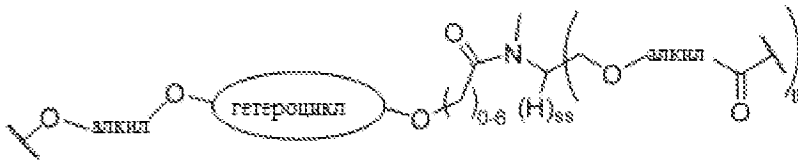
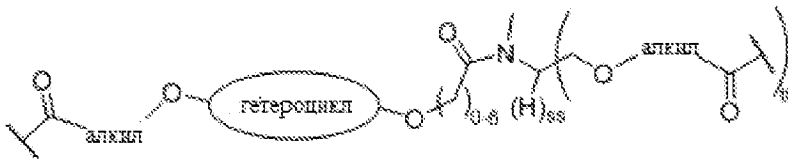
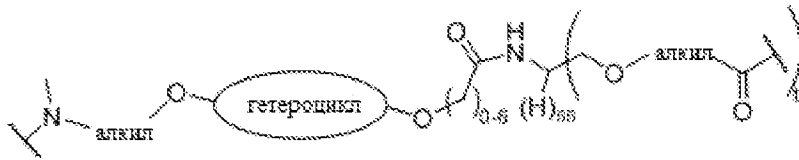


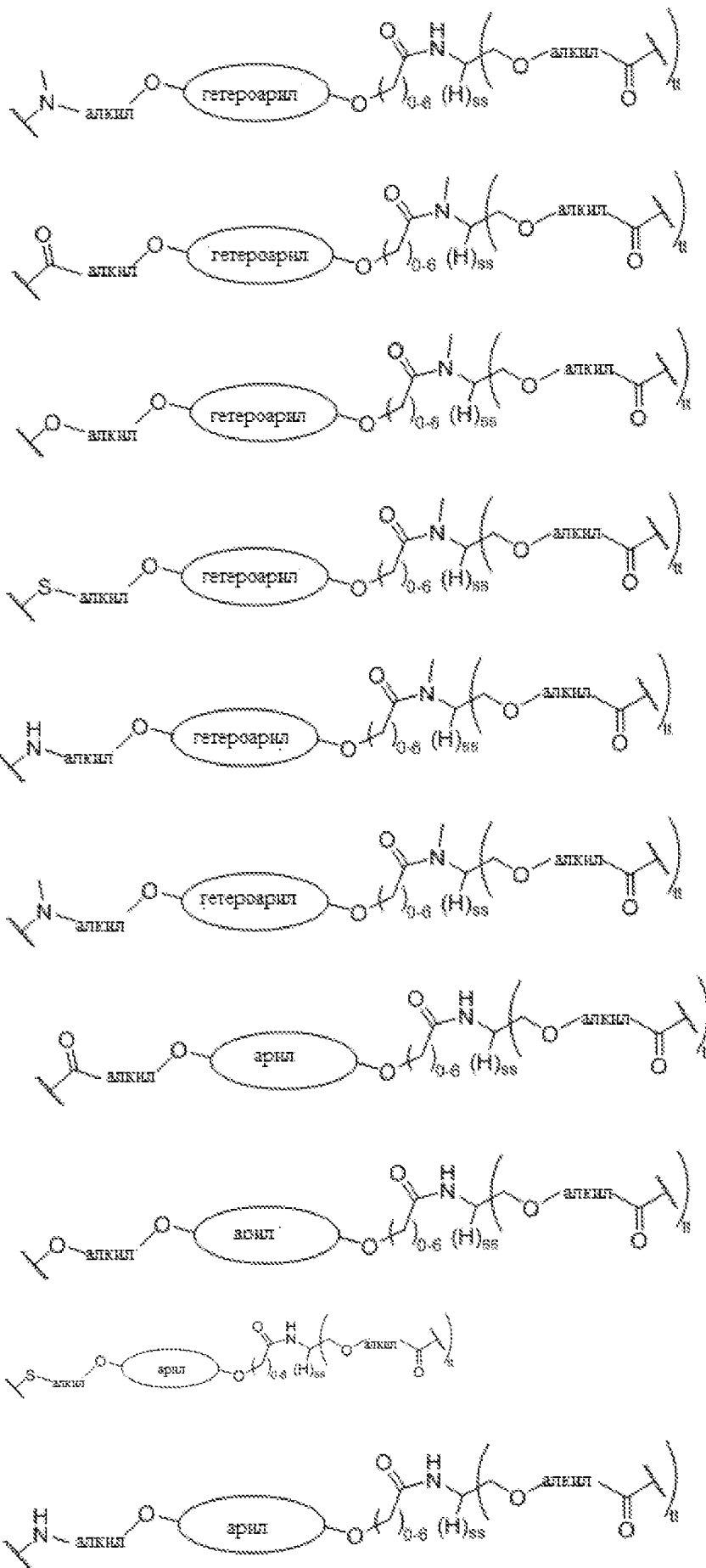
причем tt и ss являются такими, как определено в настоящем документе.

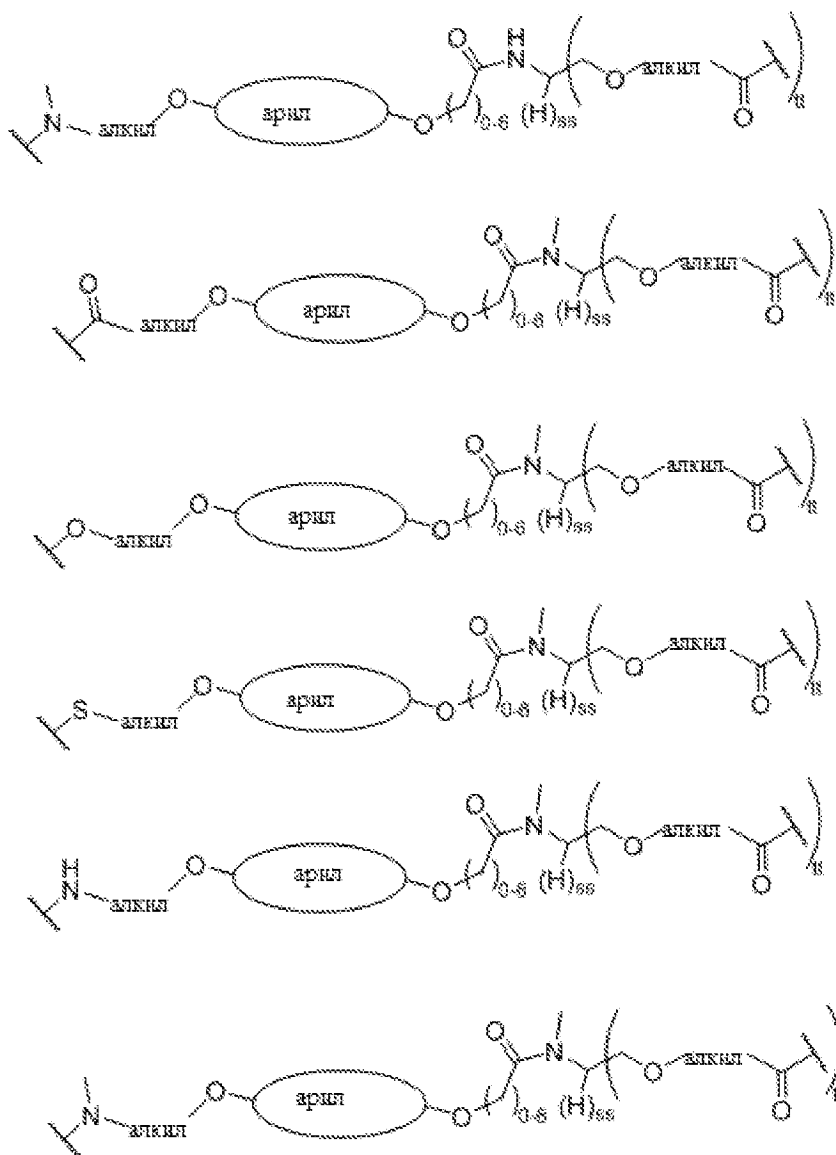
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D выбрана из следующих групп:







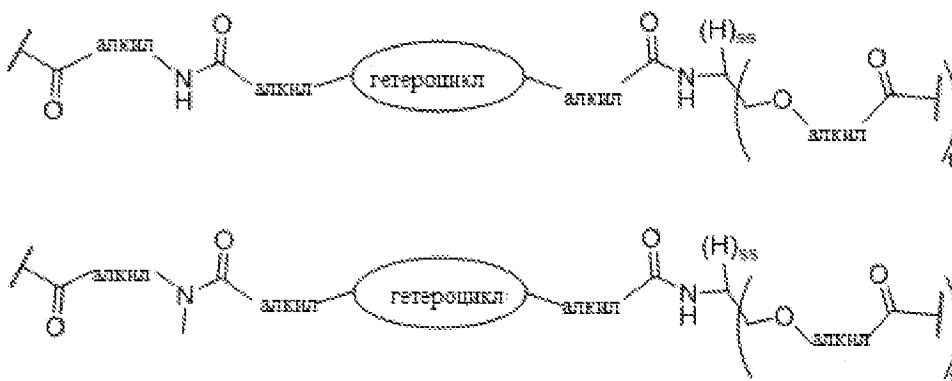


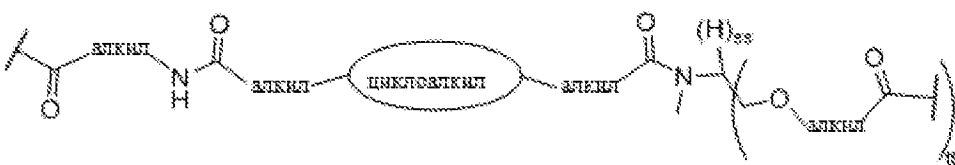
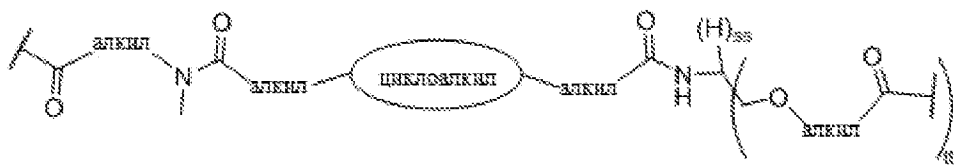
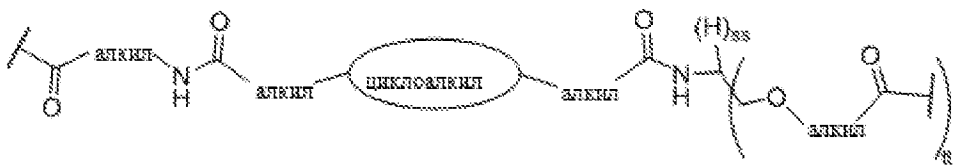
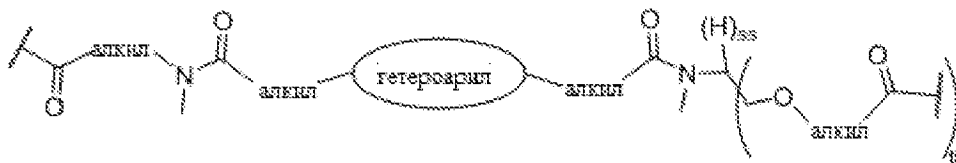
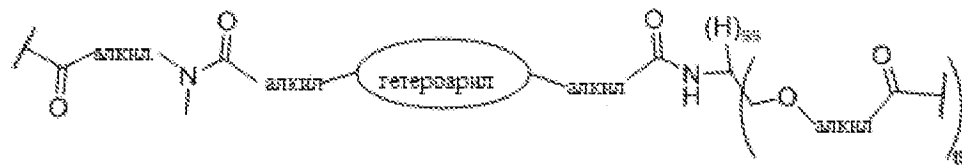
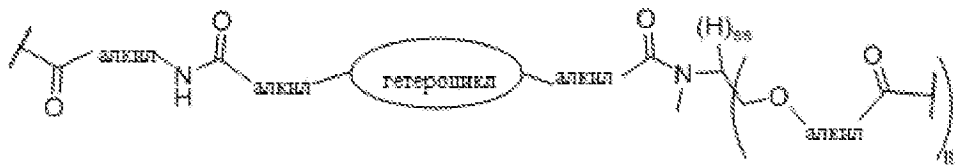


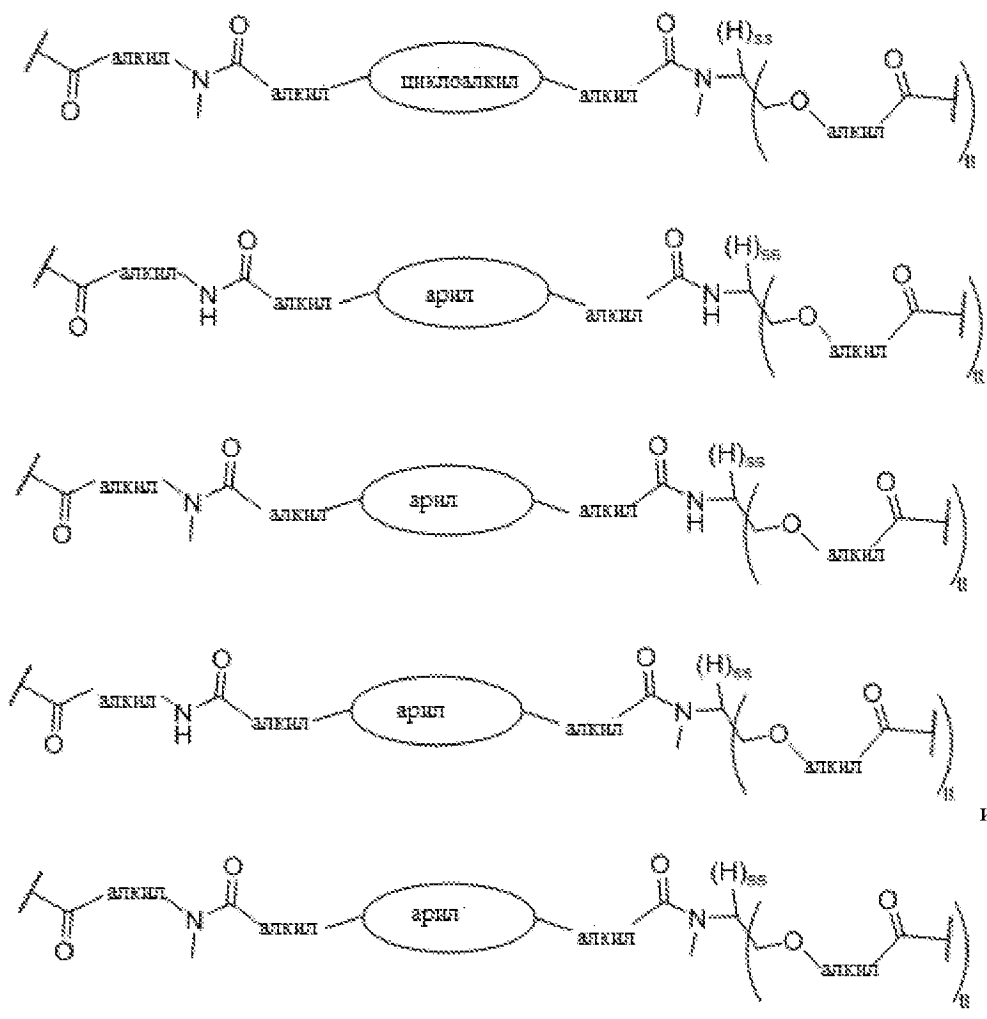
и

причем каждый гетероарил, гетероцикл, галогенциклоалкил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность; и tt и ss являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С или соединительная группа D выбрана из следующих групп:

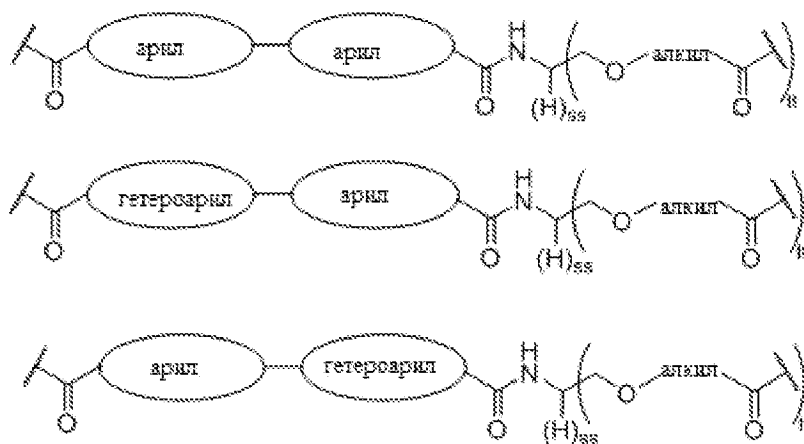






причем гетероарил, гетероцикл, галогенциклоалкил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность, и tt и ss являются такими, как определено в настоящем документе.

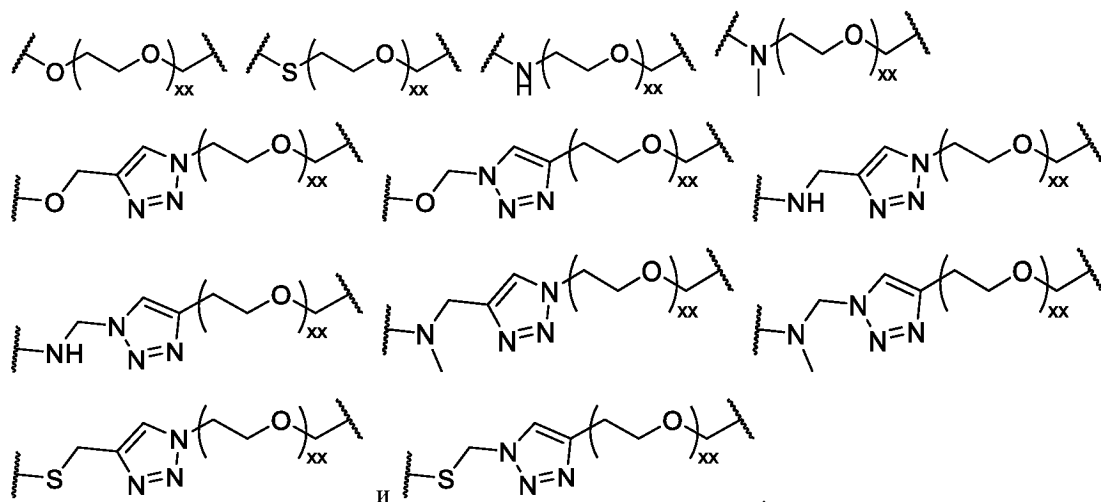
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В, соединительная группа С и соединительная группа D выбрана из следующих групп:



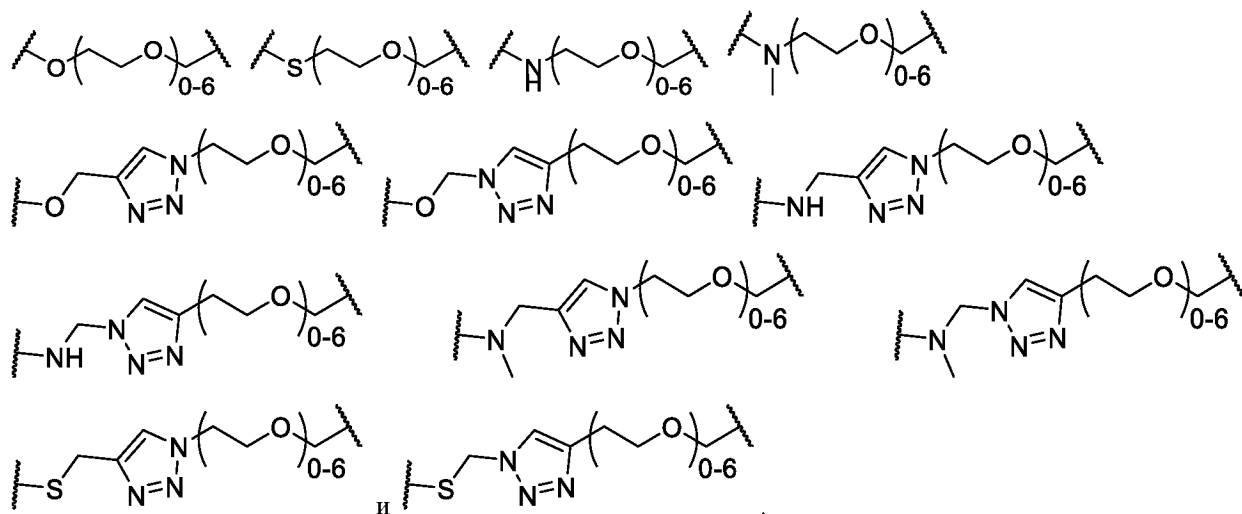


причем каждый гетероарил и арил может необязательно быть замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, представляющими собой любое сочетание следующих групп: галоген, алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл или циклоалкил, насколько допускает валентность; и tt и ss являются такими, как определено в настоящем документе.

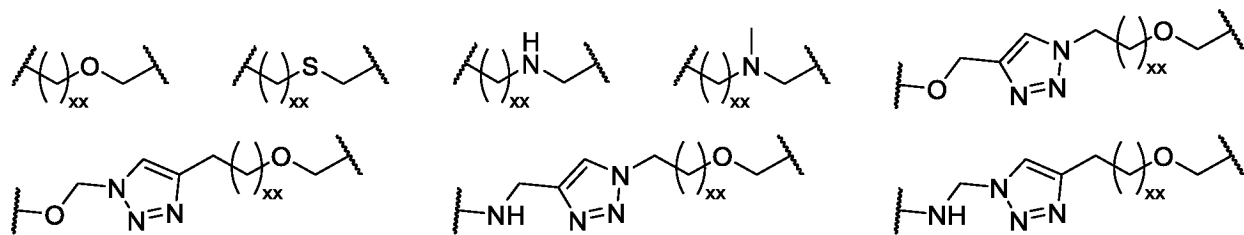
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

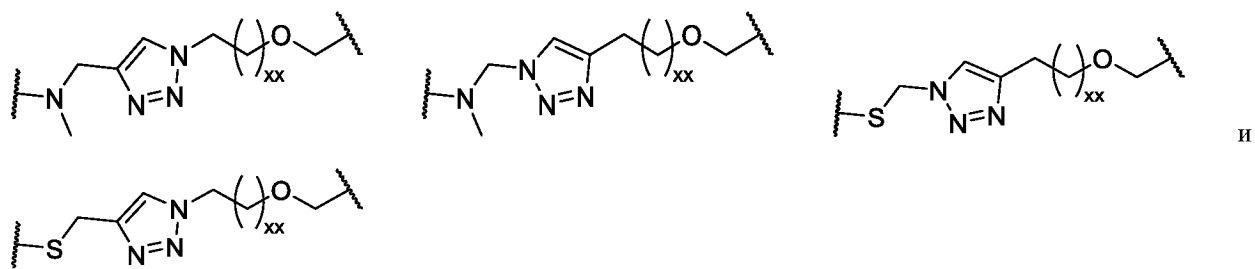


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

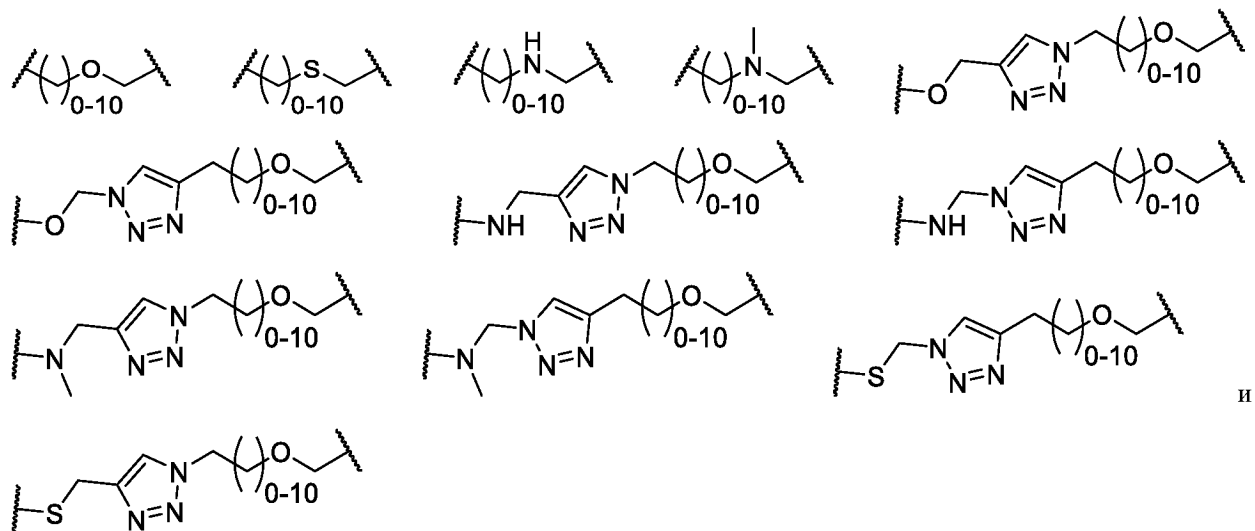


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

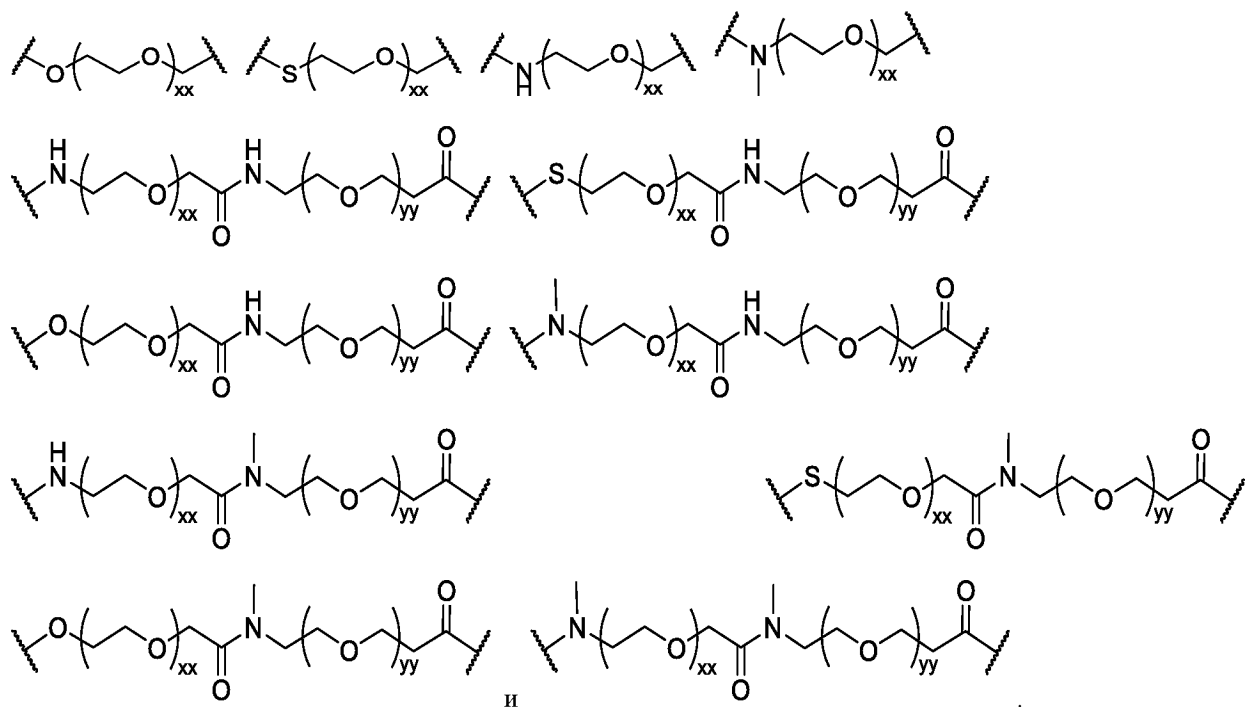




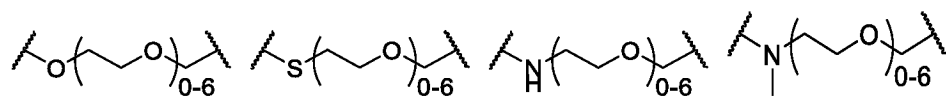
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

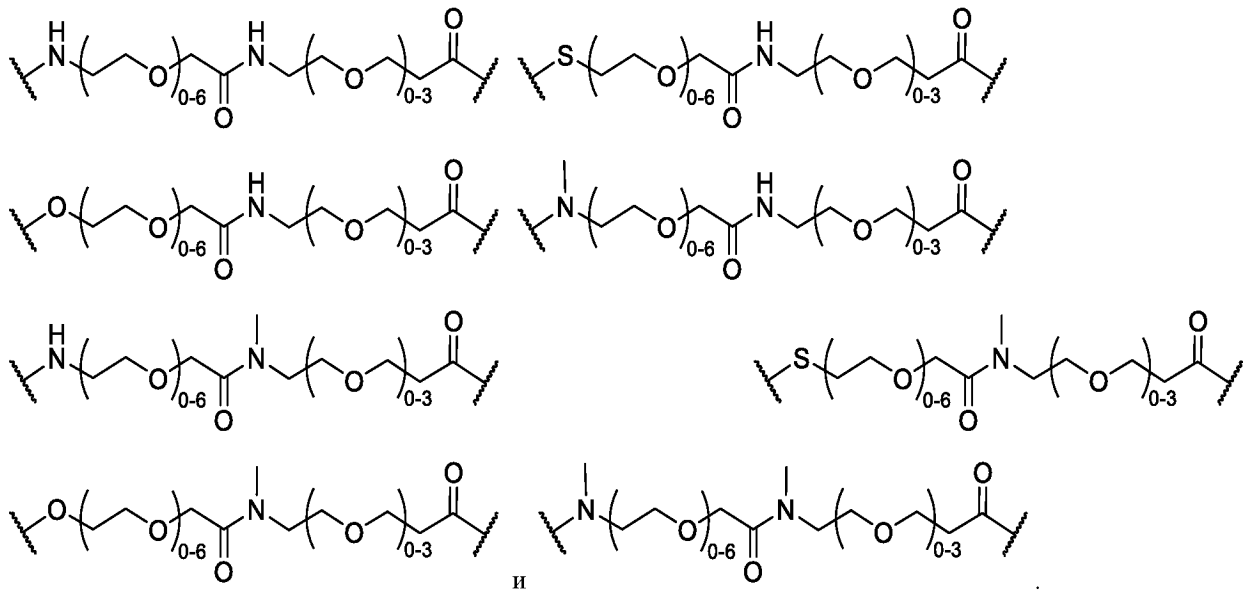


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

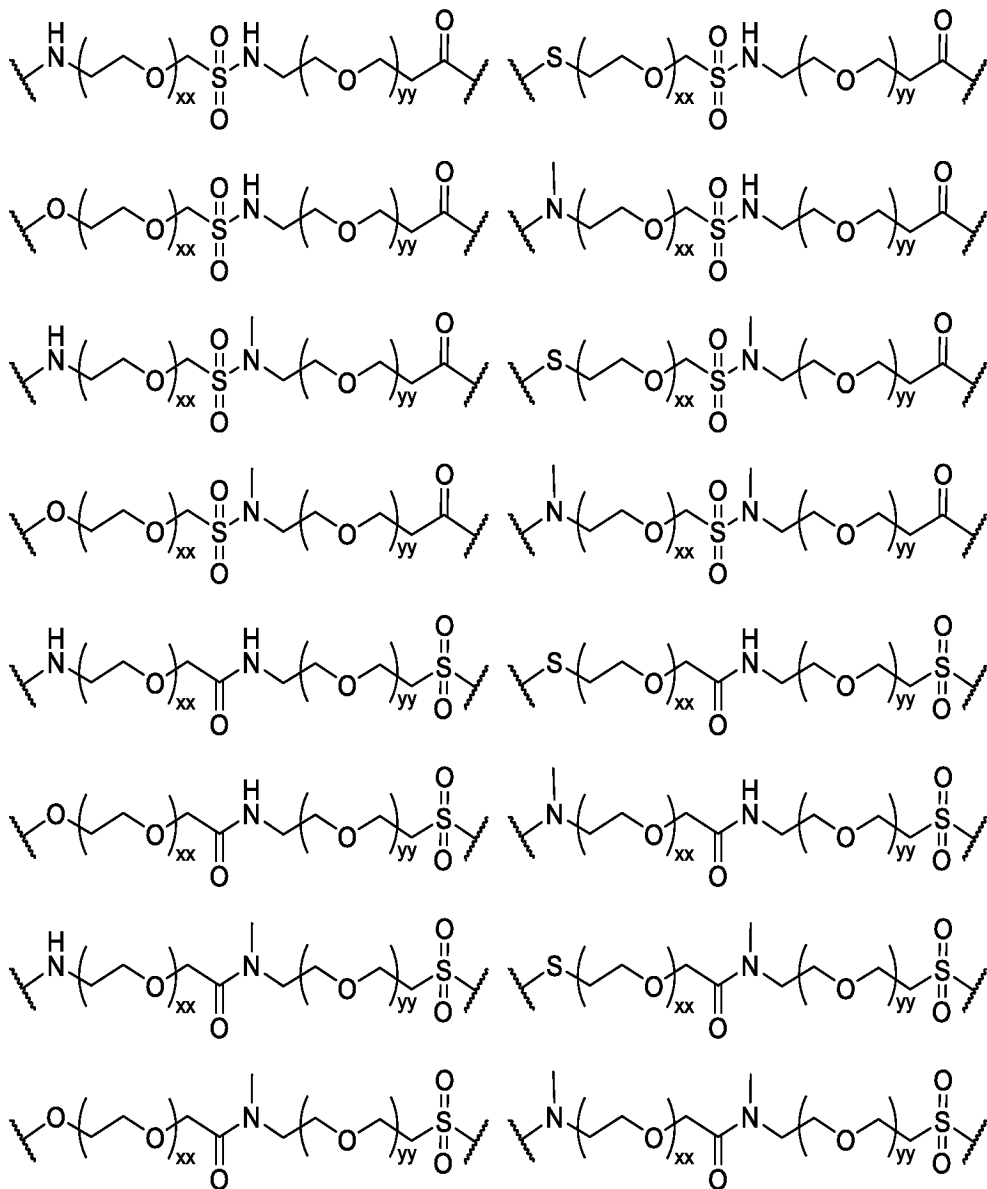


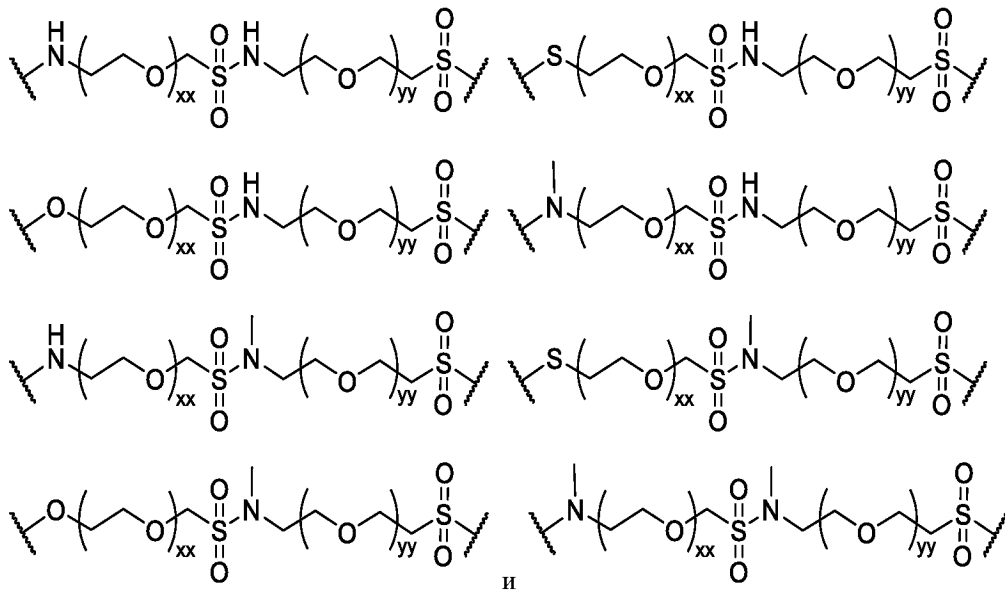
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



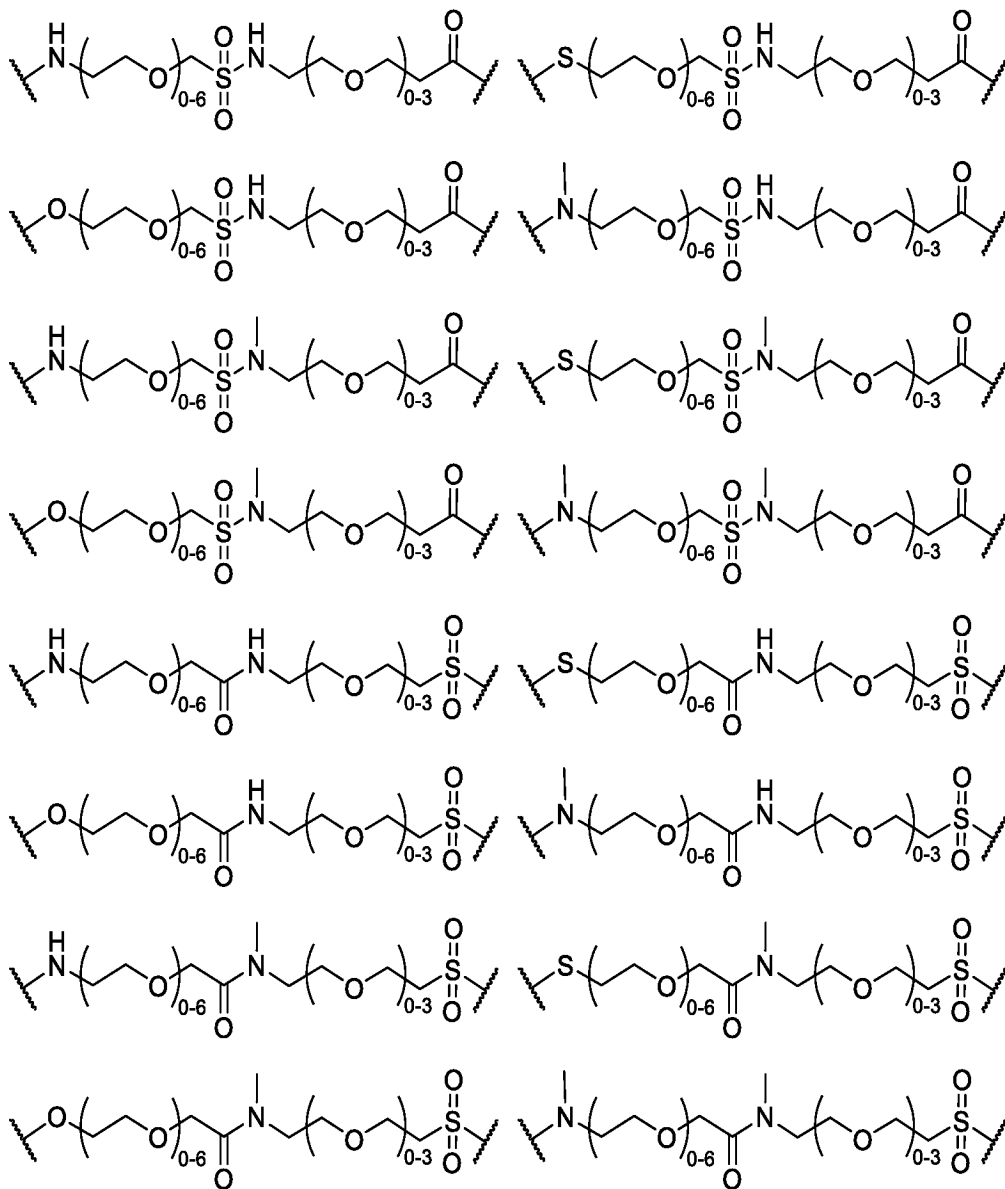


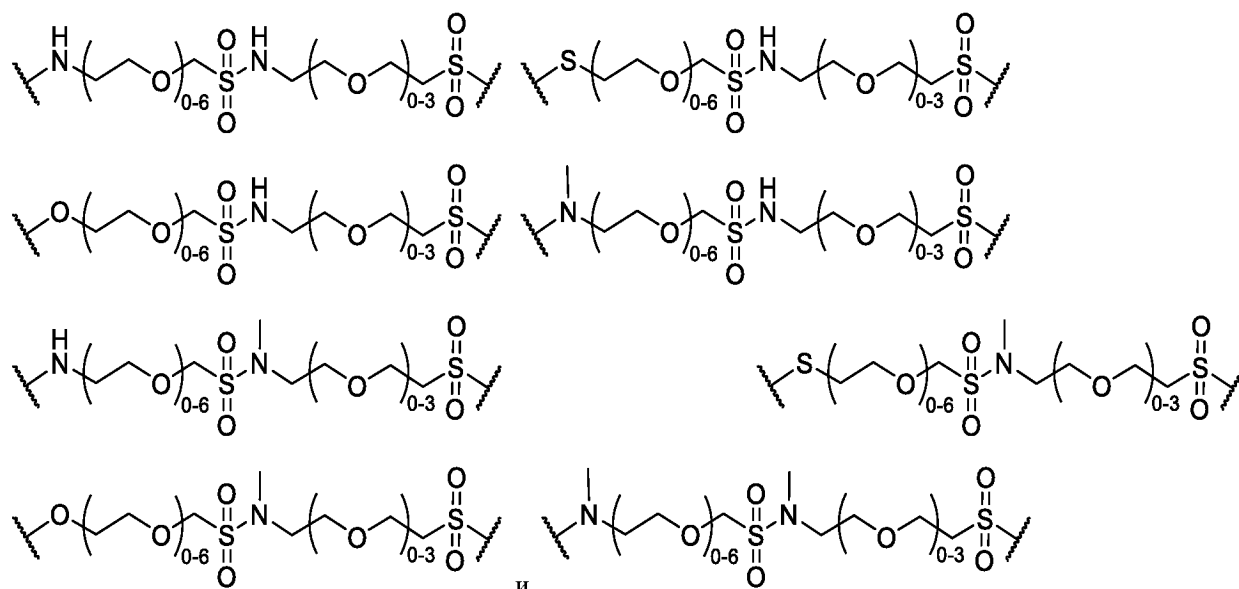
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:





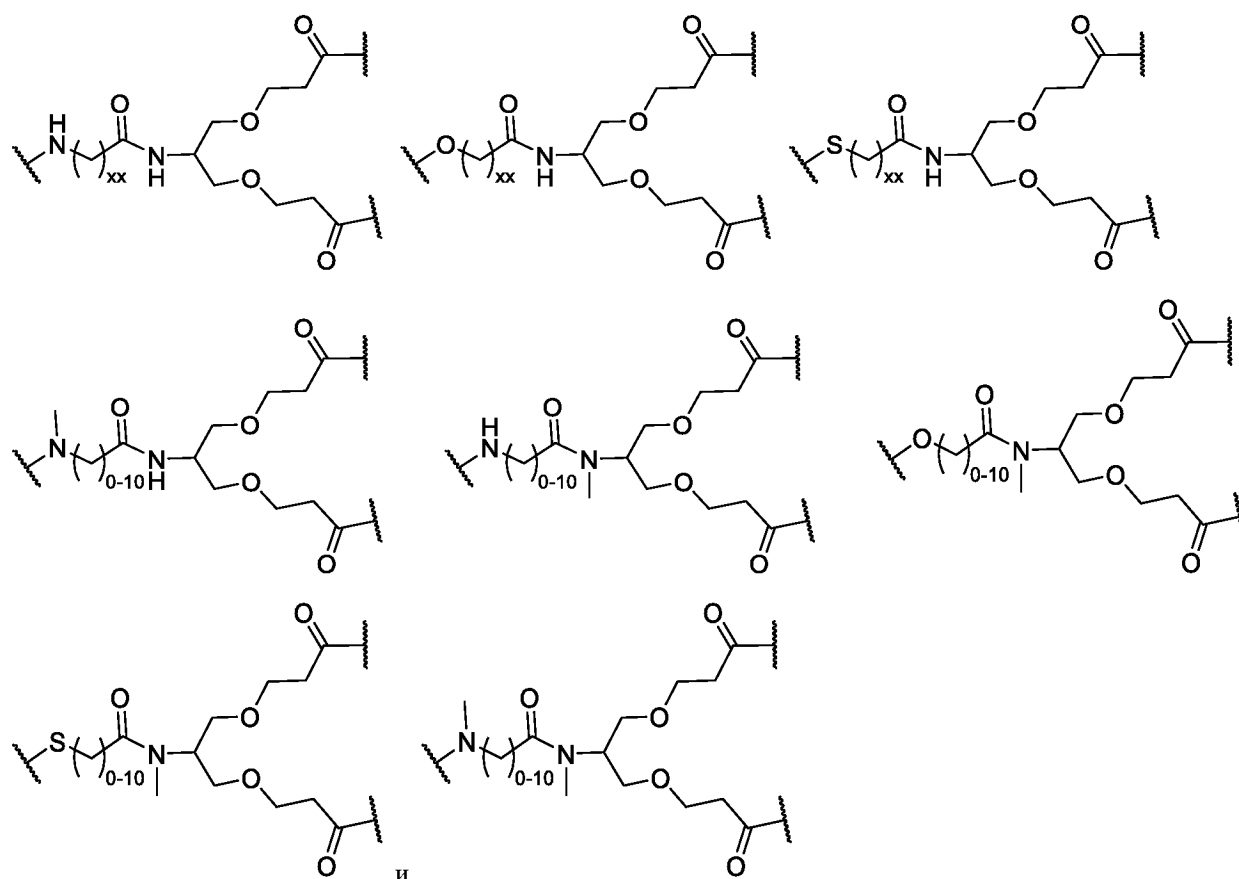
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:





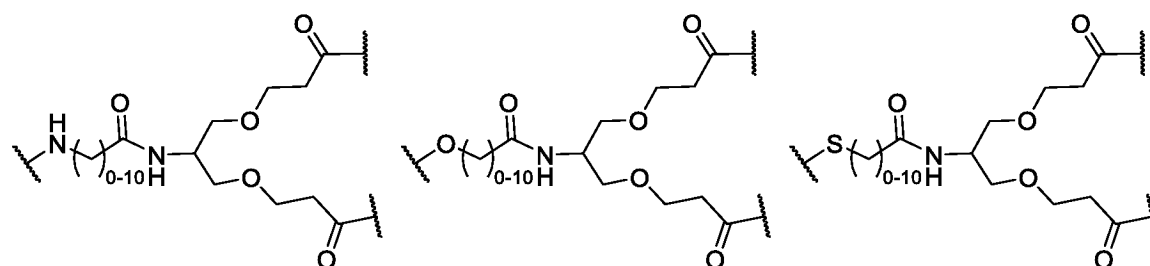
и

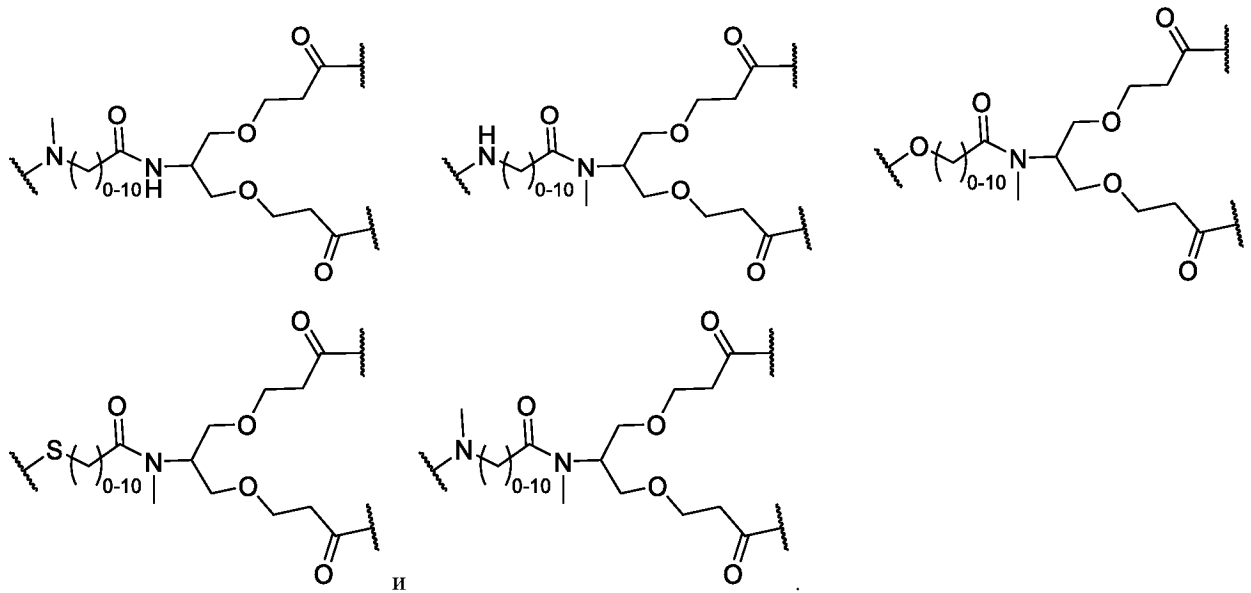
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



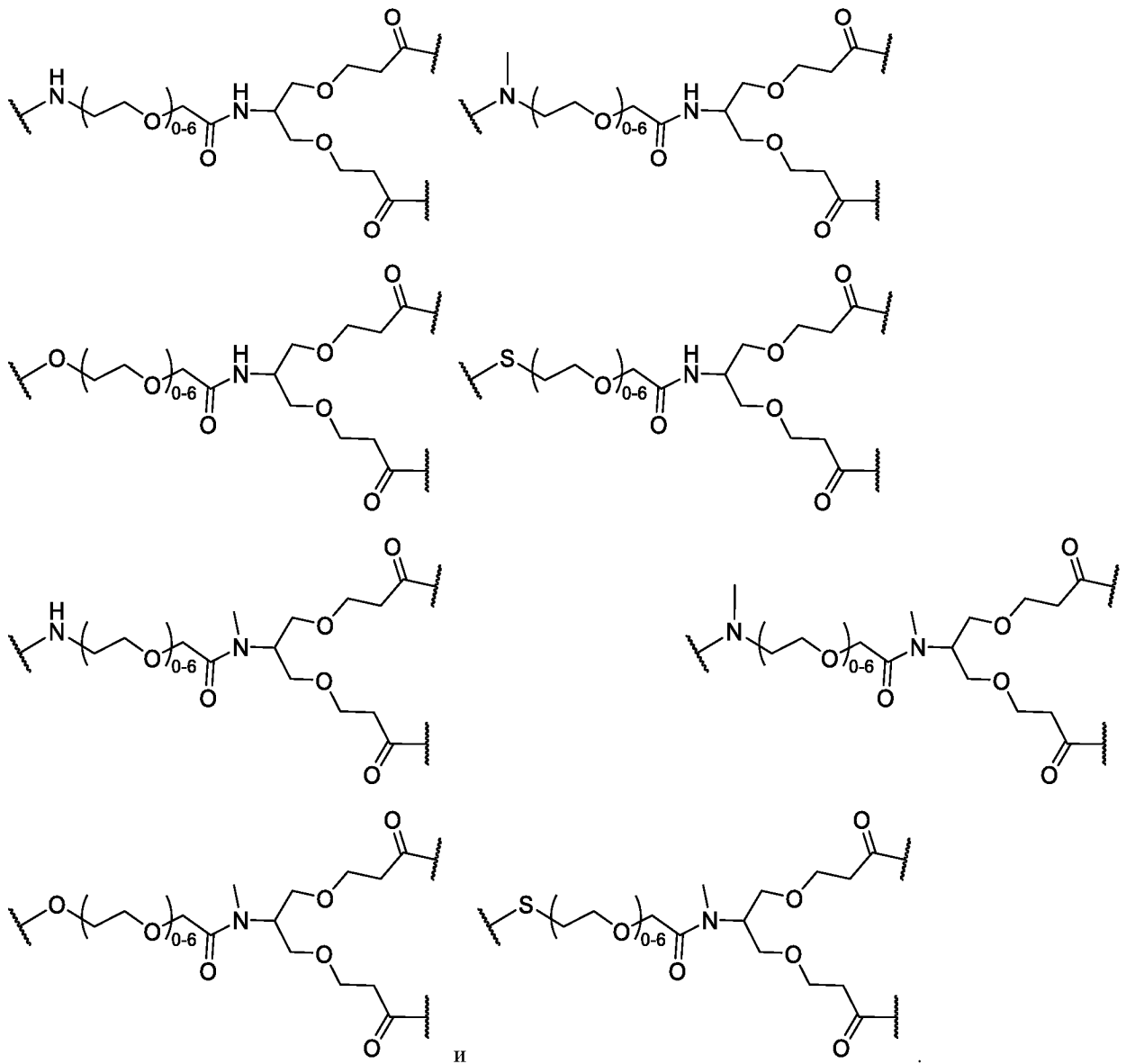
и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

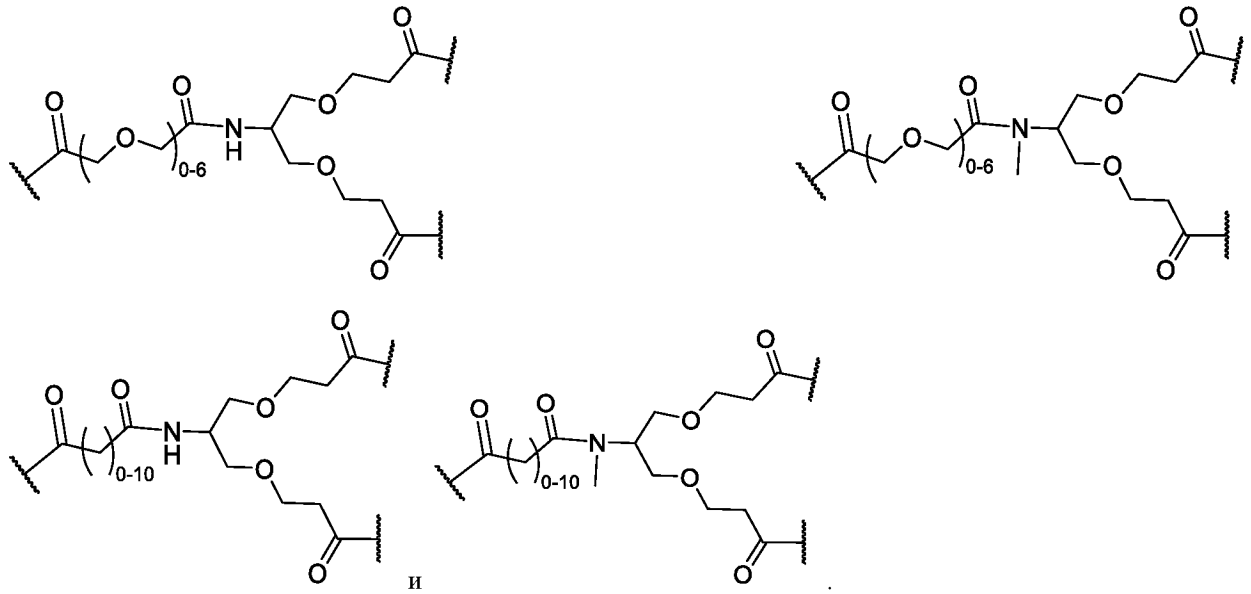




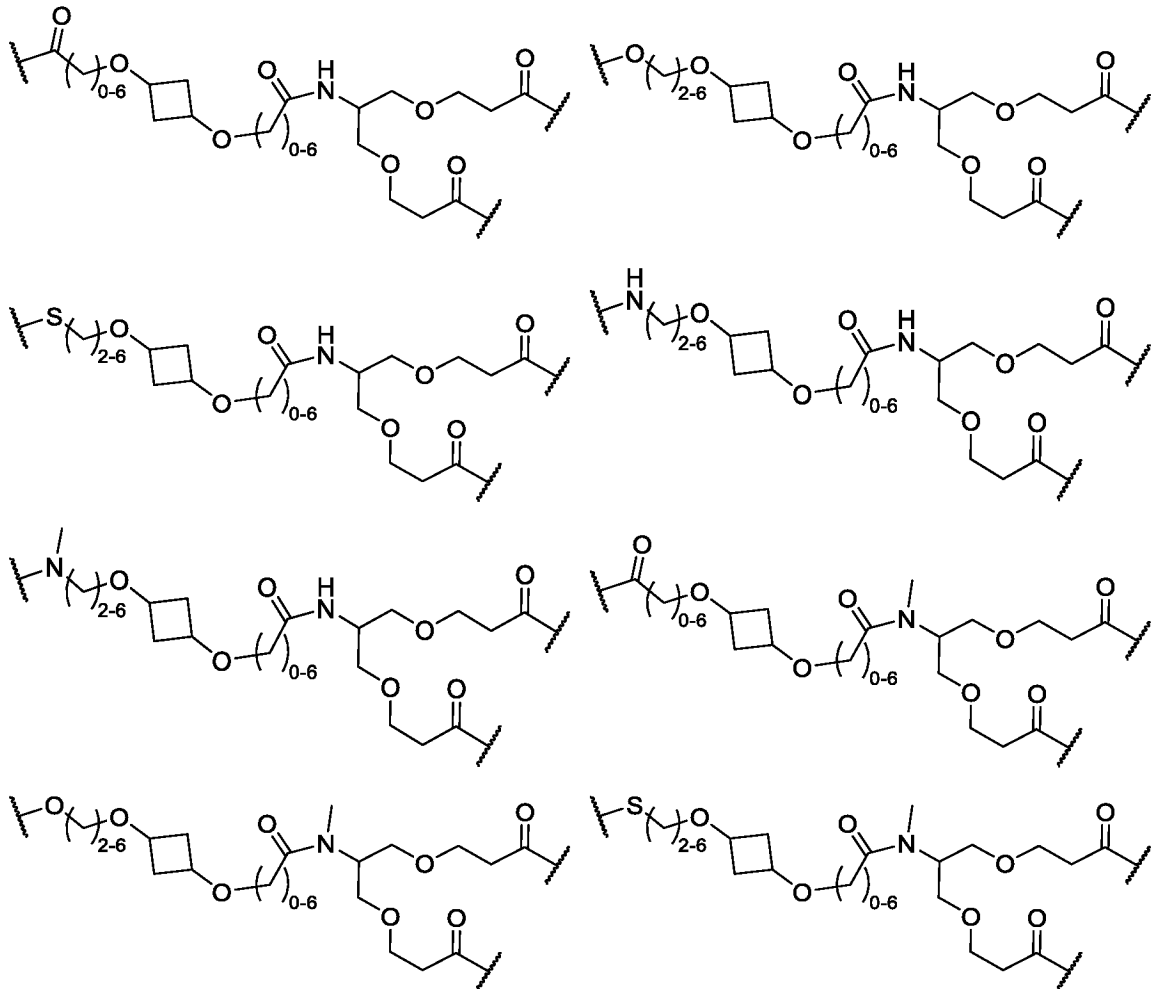
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

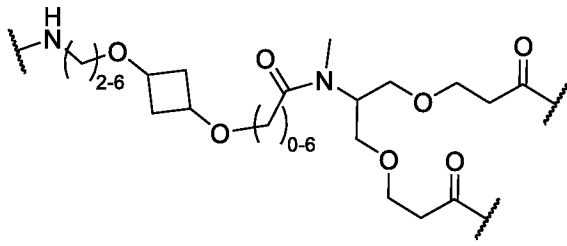


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

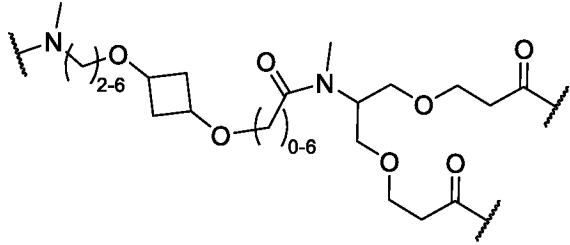


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

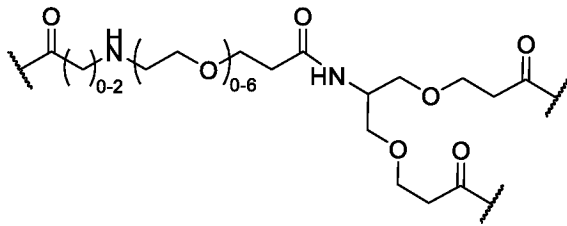
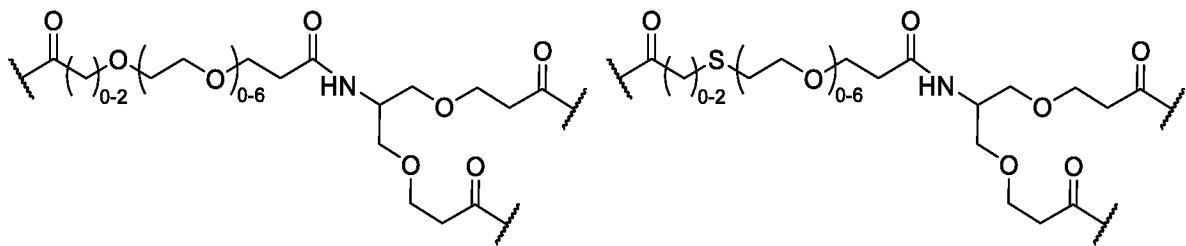




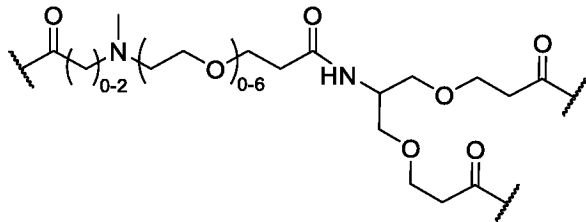
И



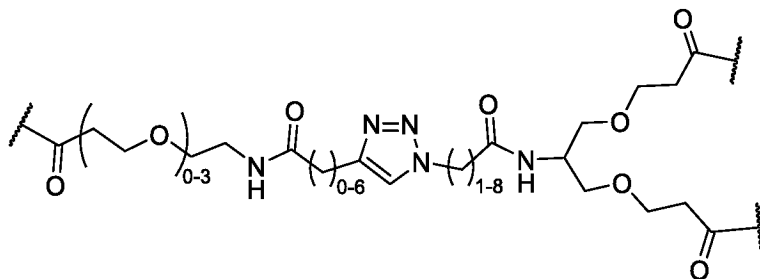
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

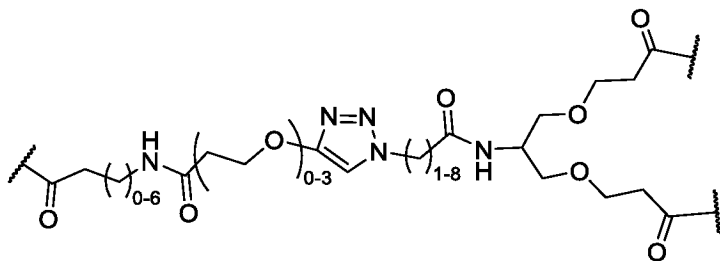
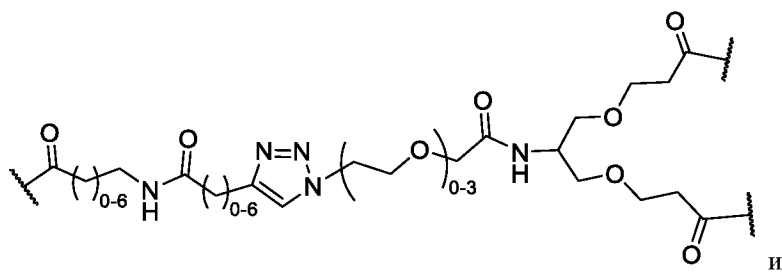


И

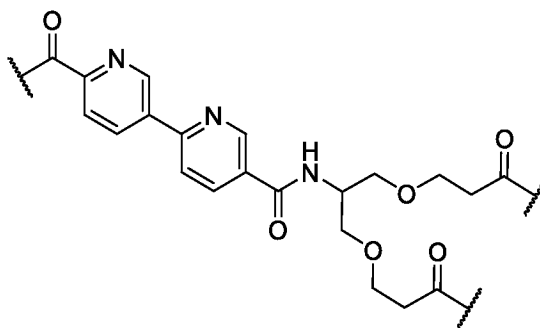
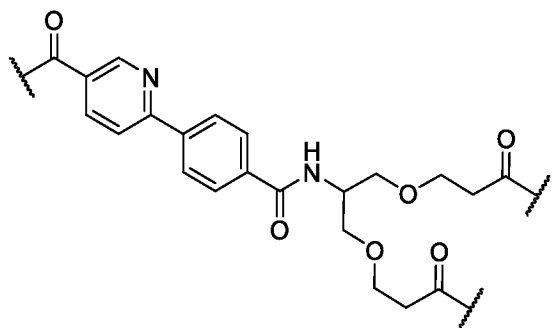
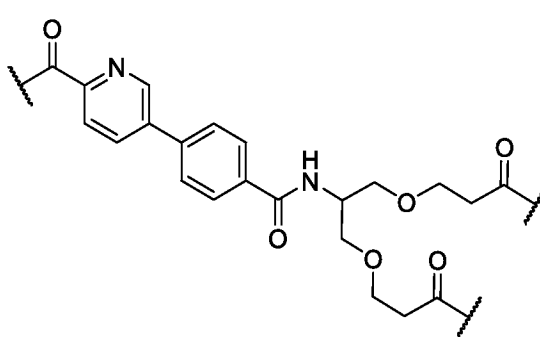
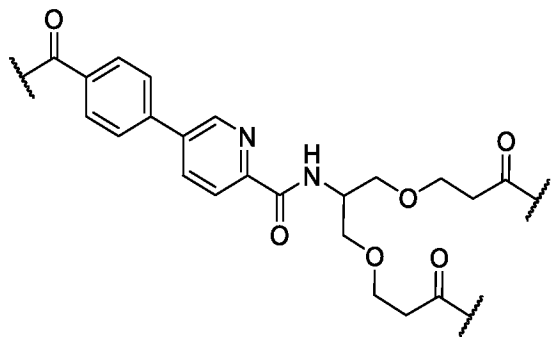
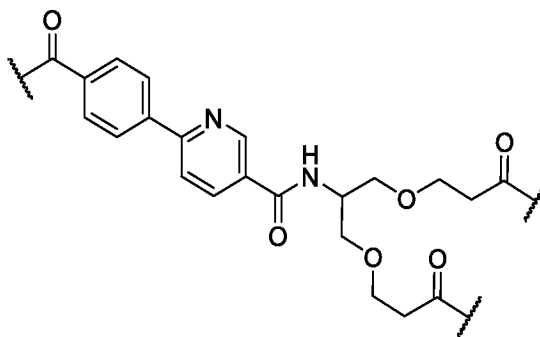
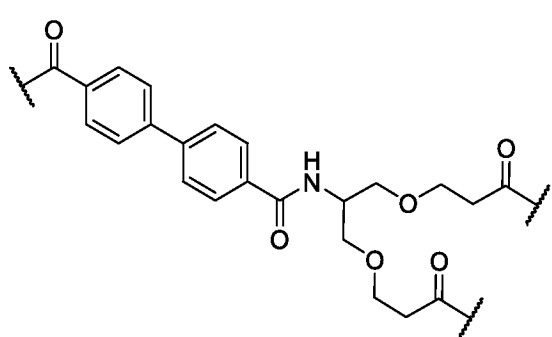


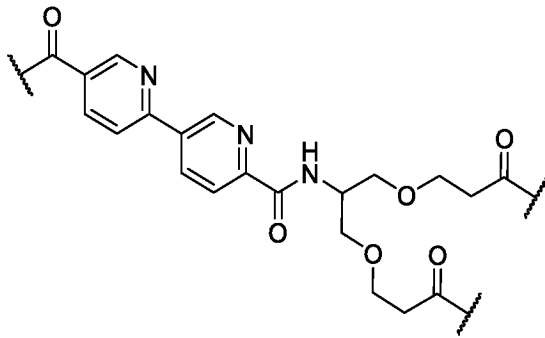
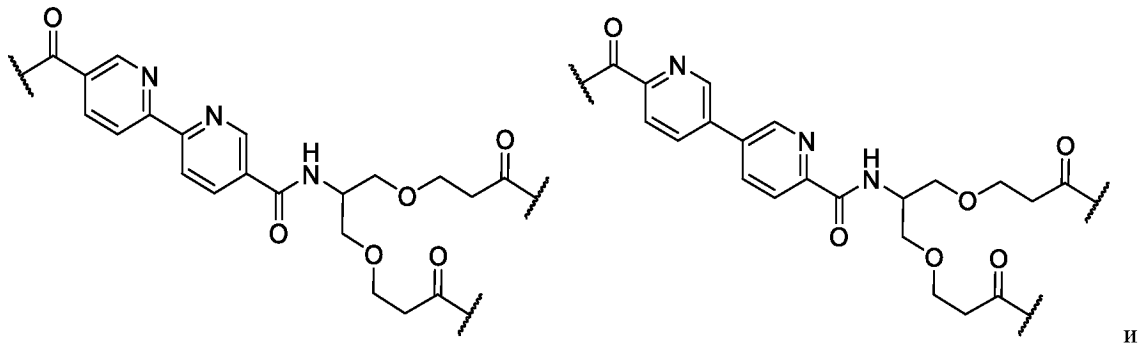
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



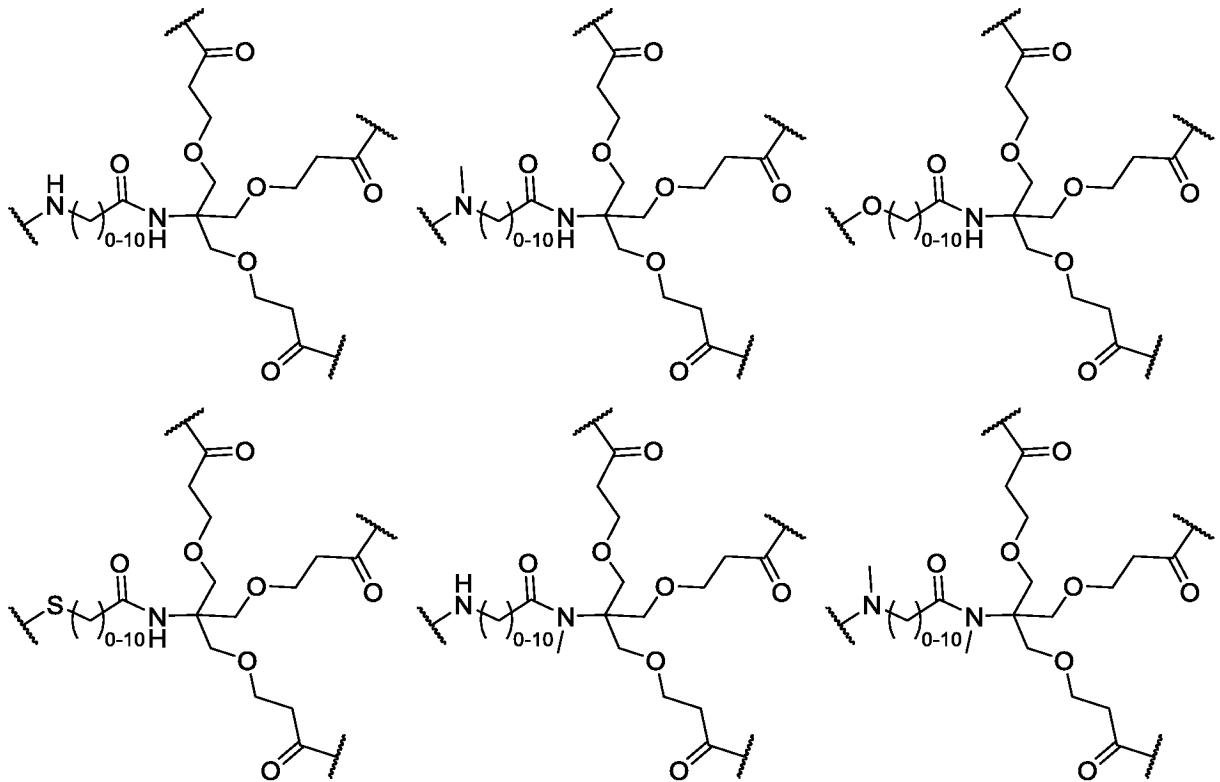


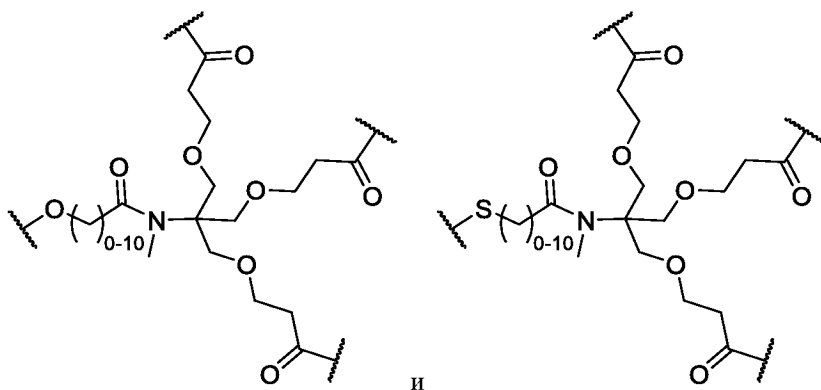
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



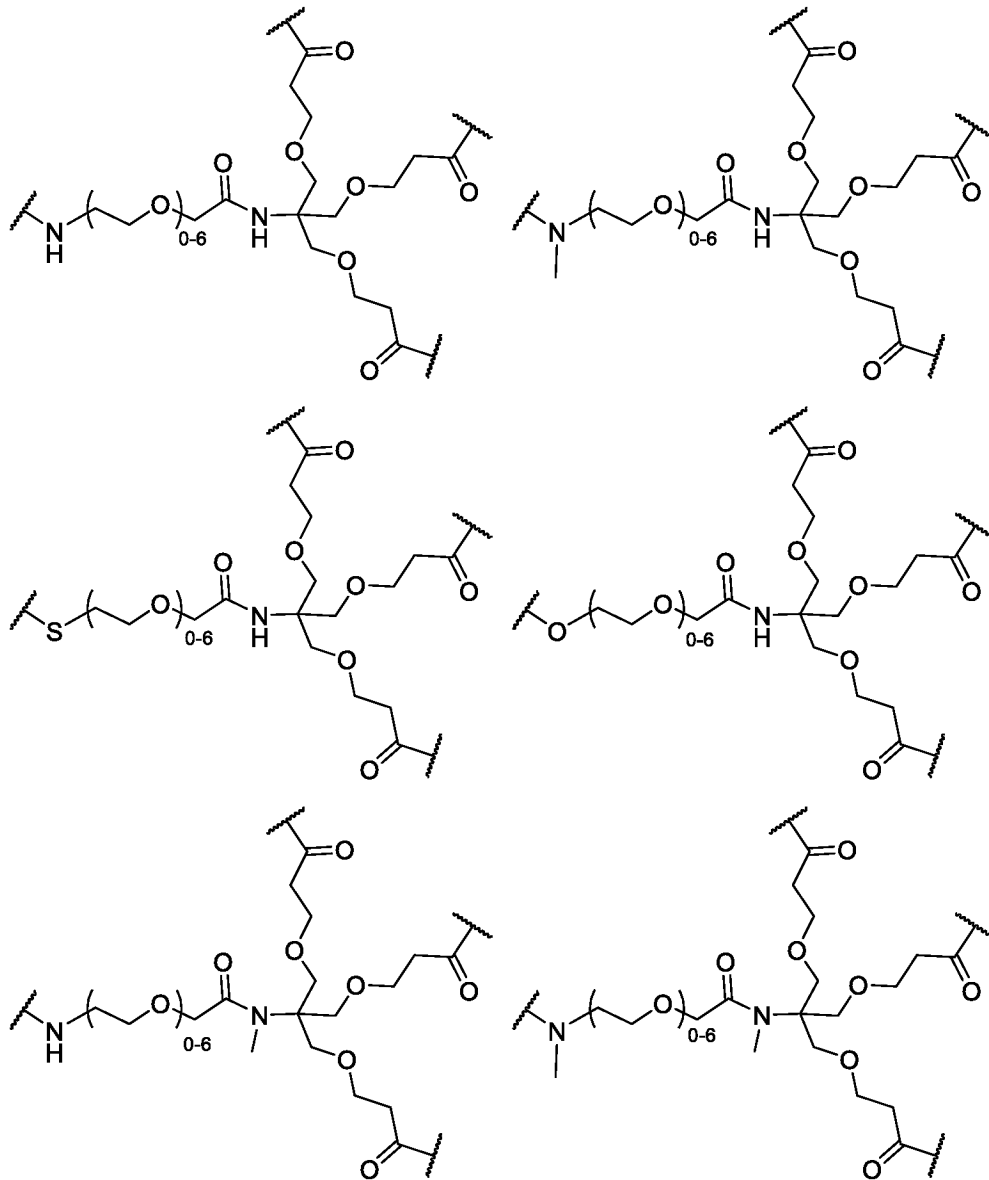


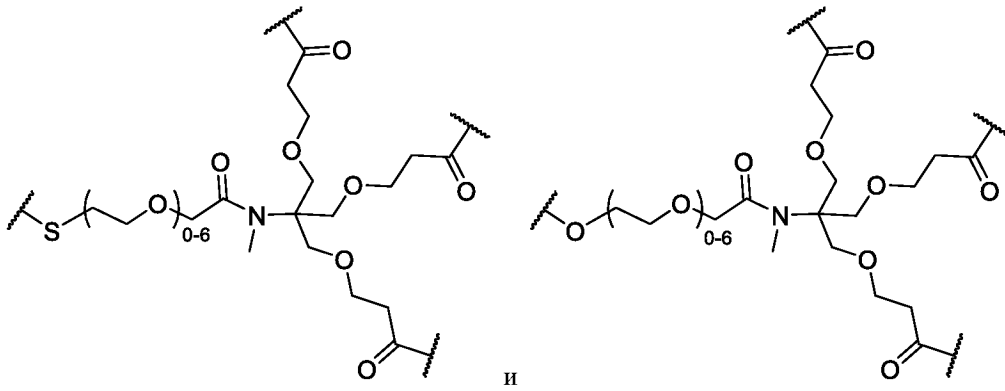
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:





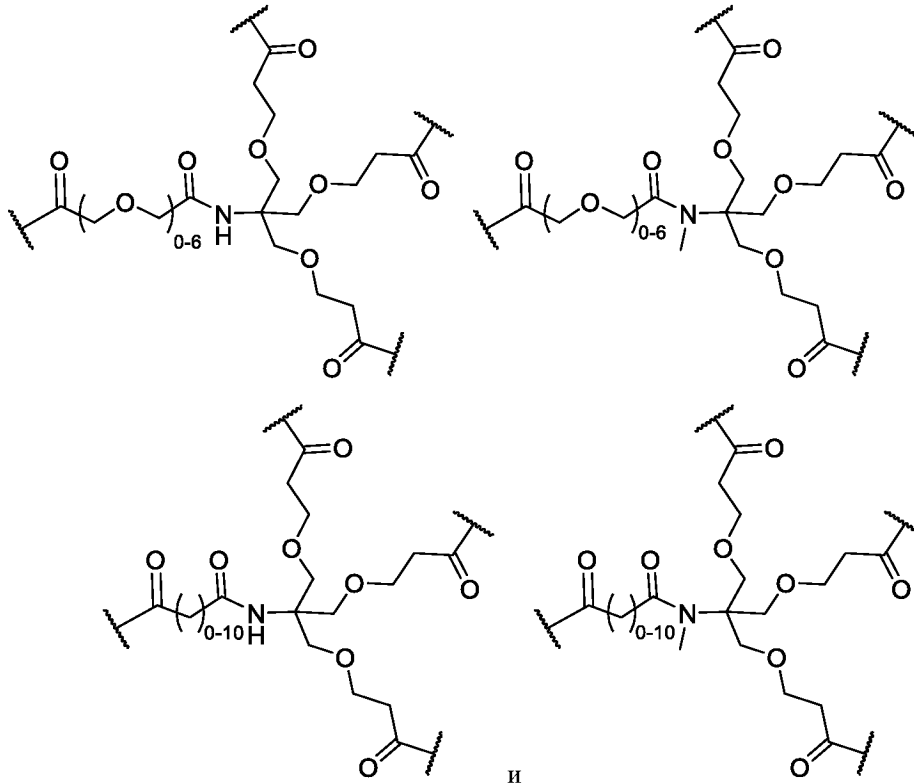
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:





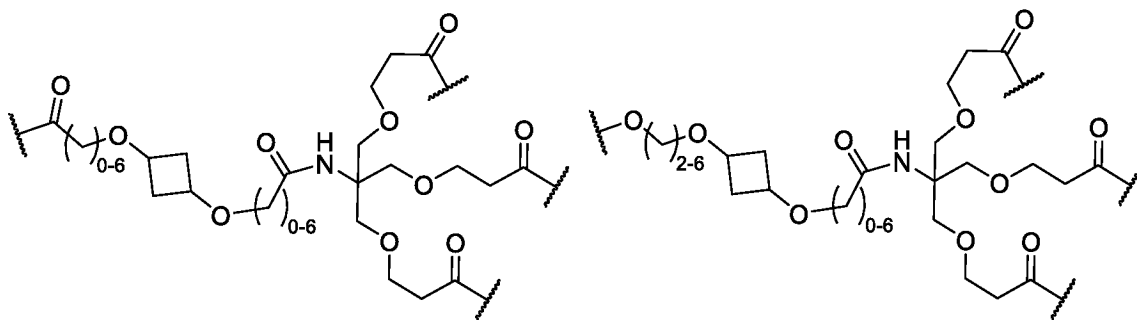
и

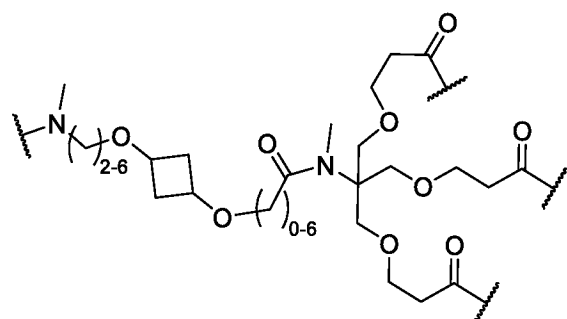
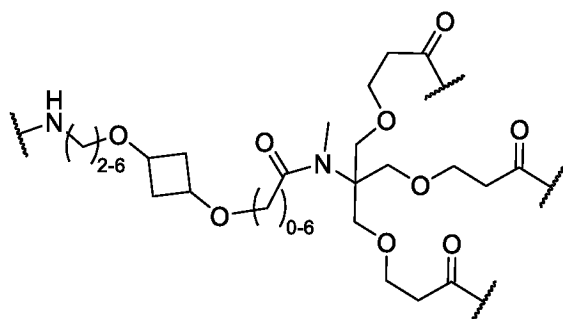
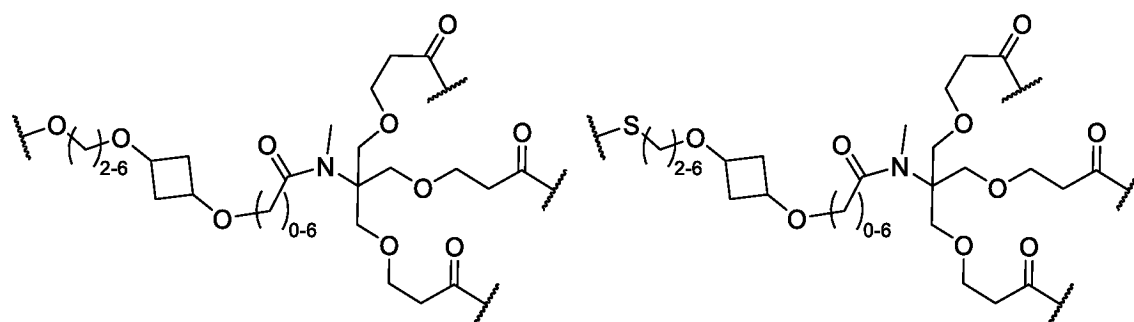
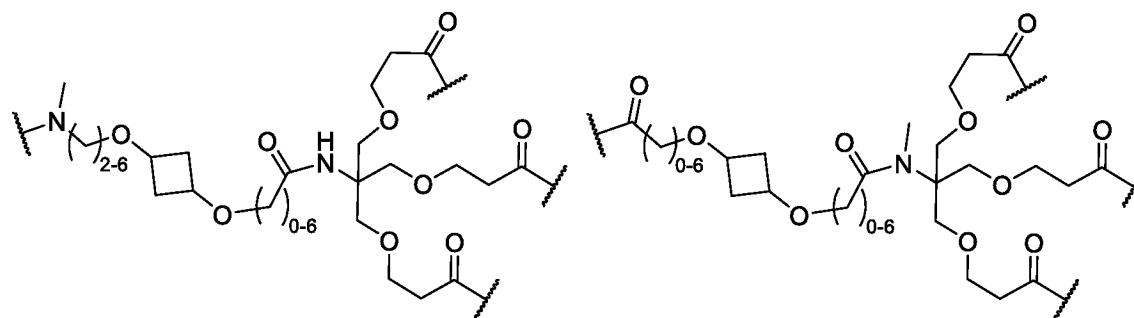
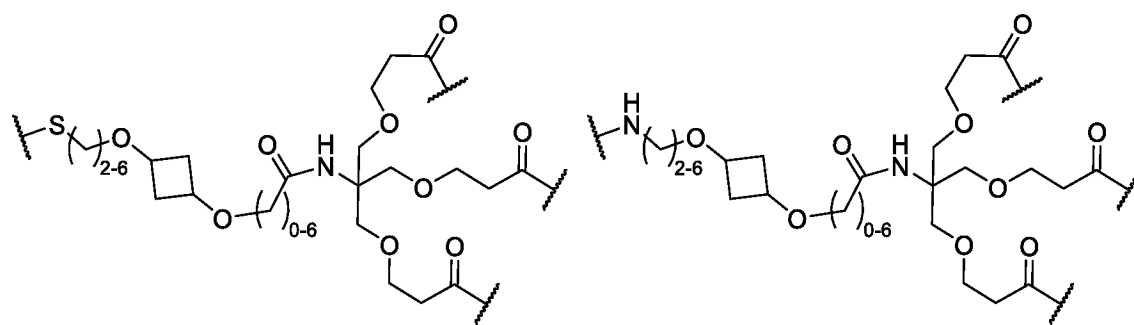
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:



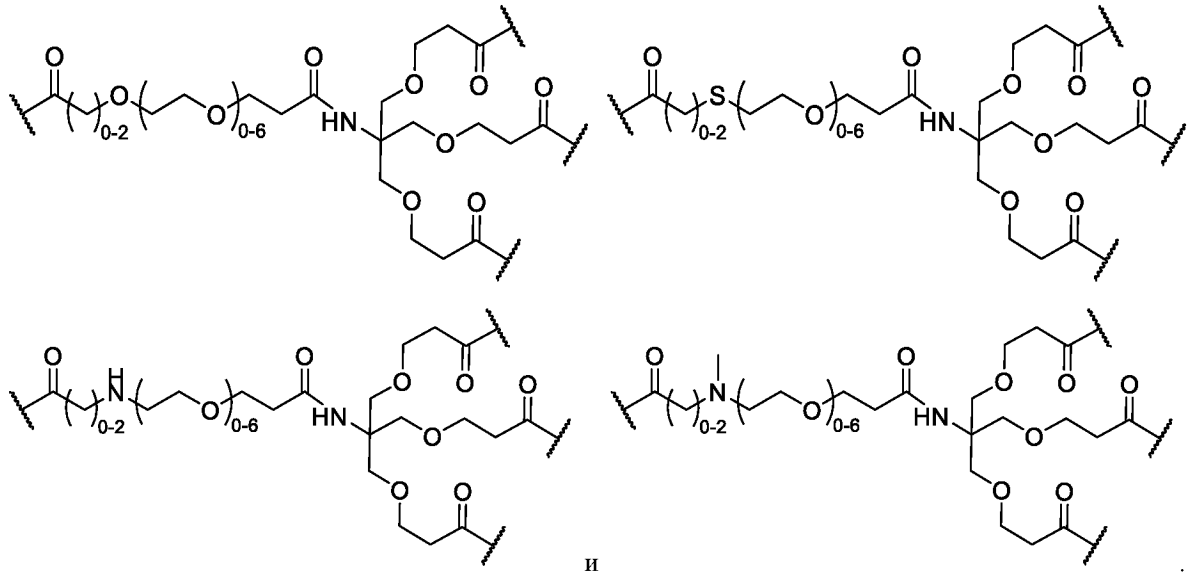
и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:

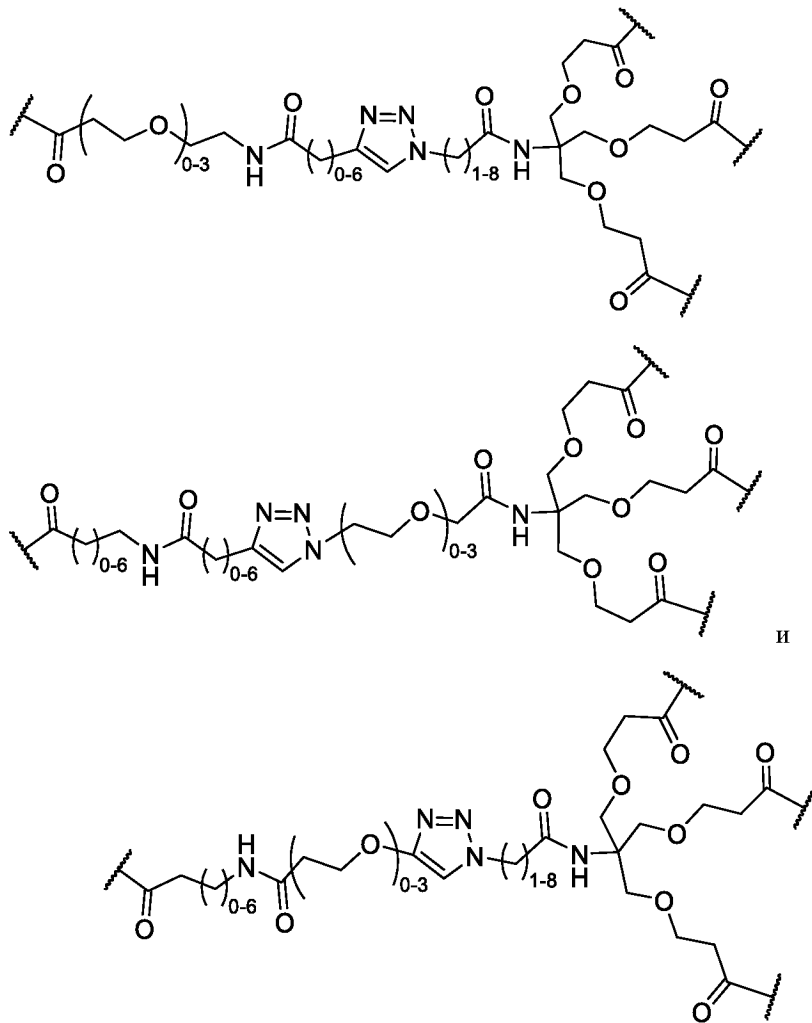




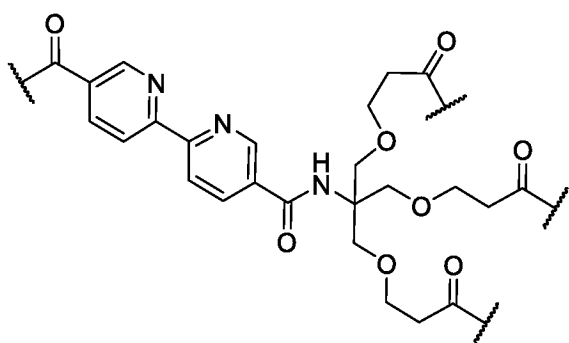
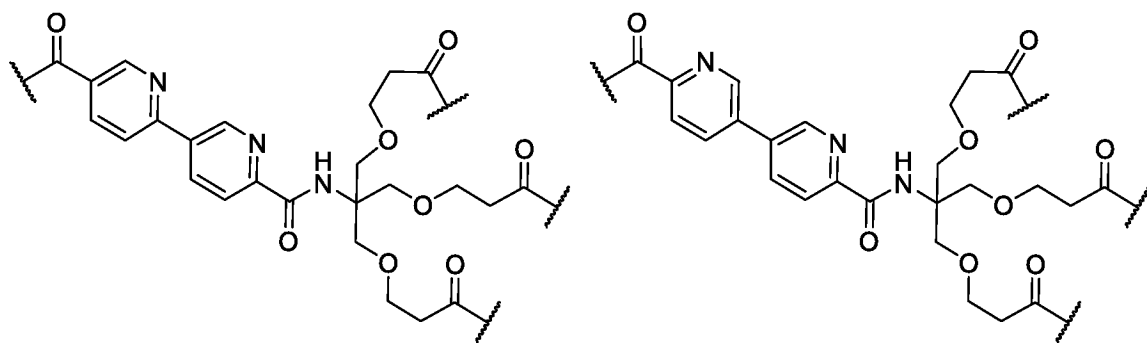
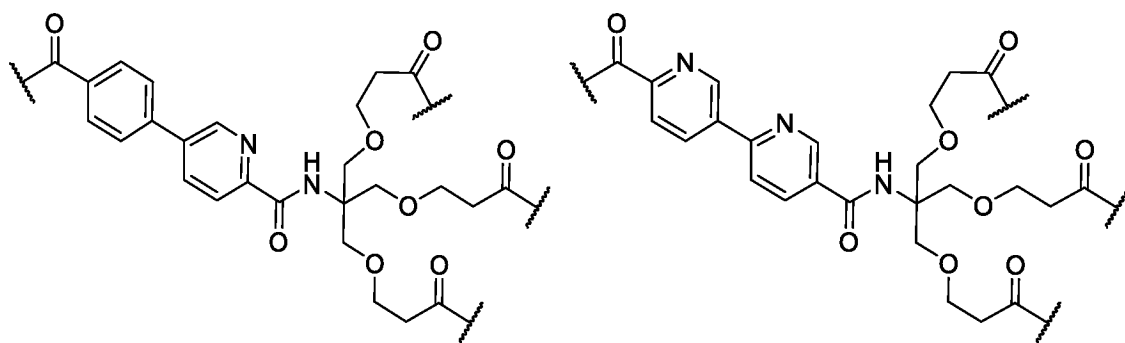
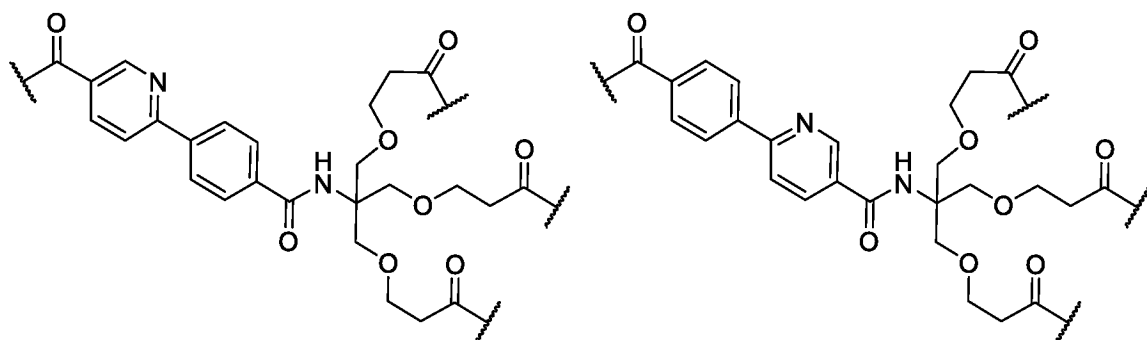
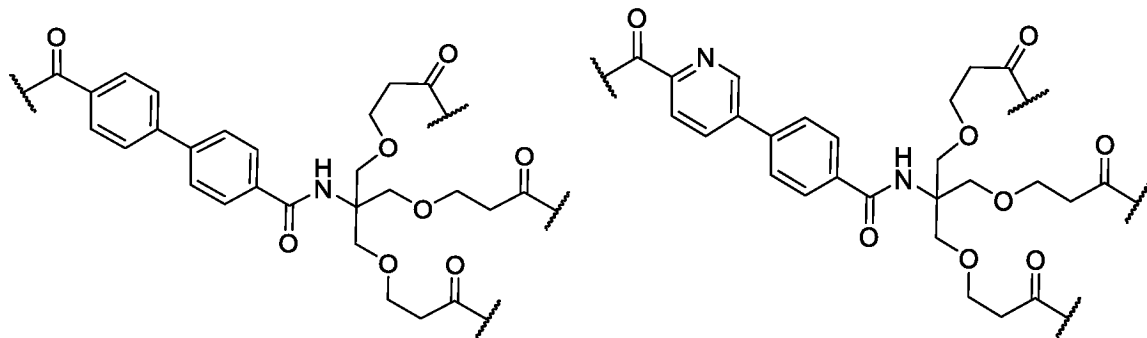
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:



Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:

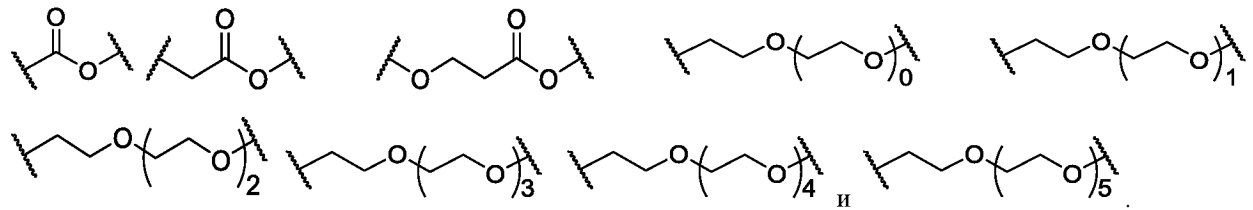


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:

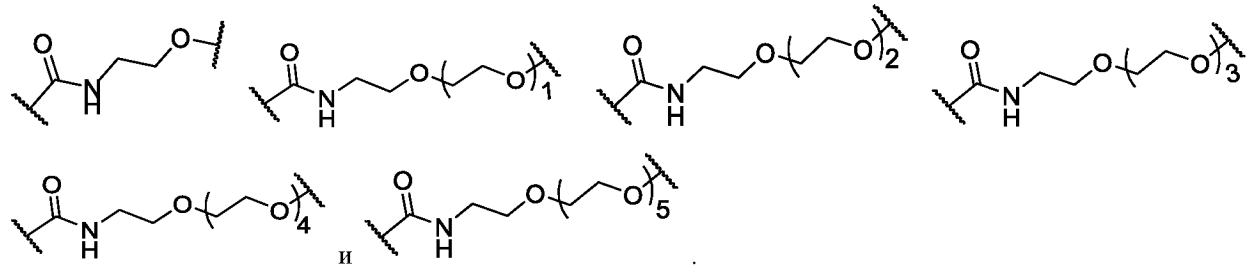


и

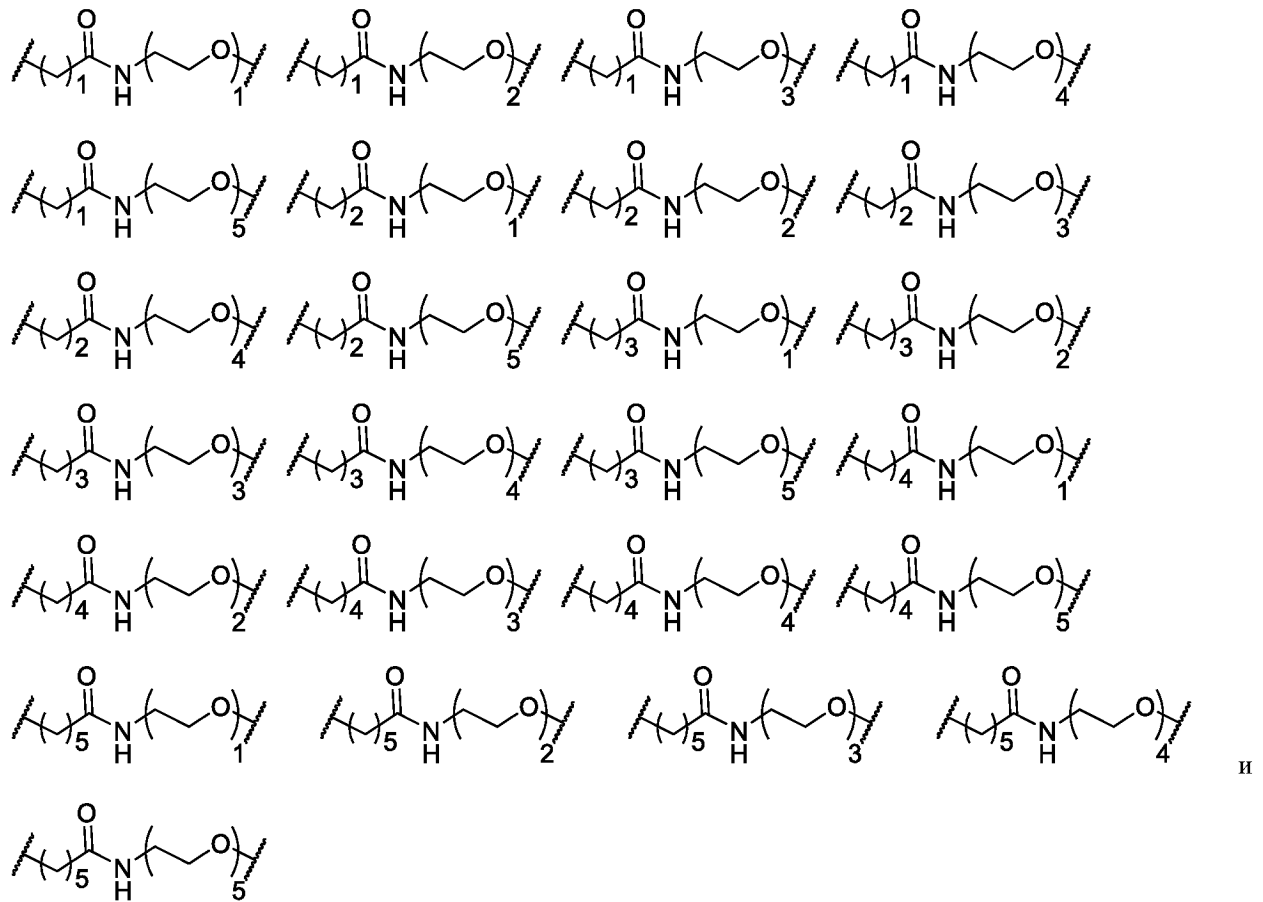
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



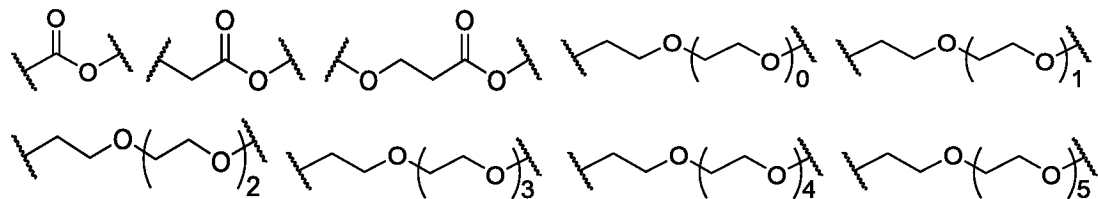
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

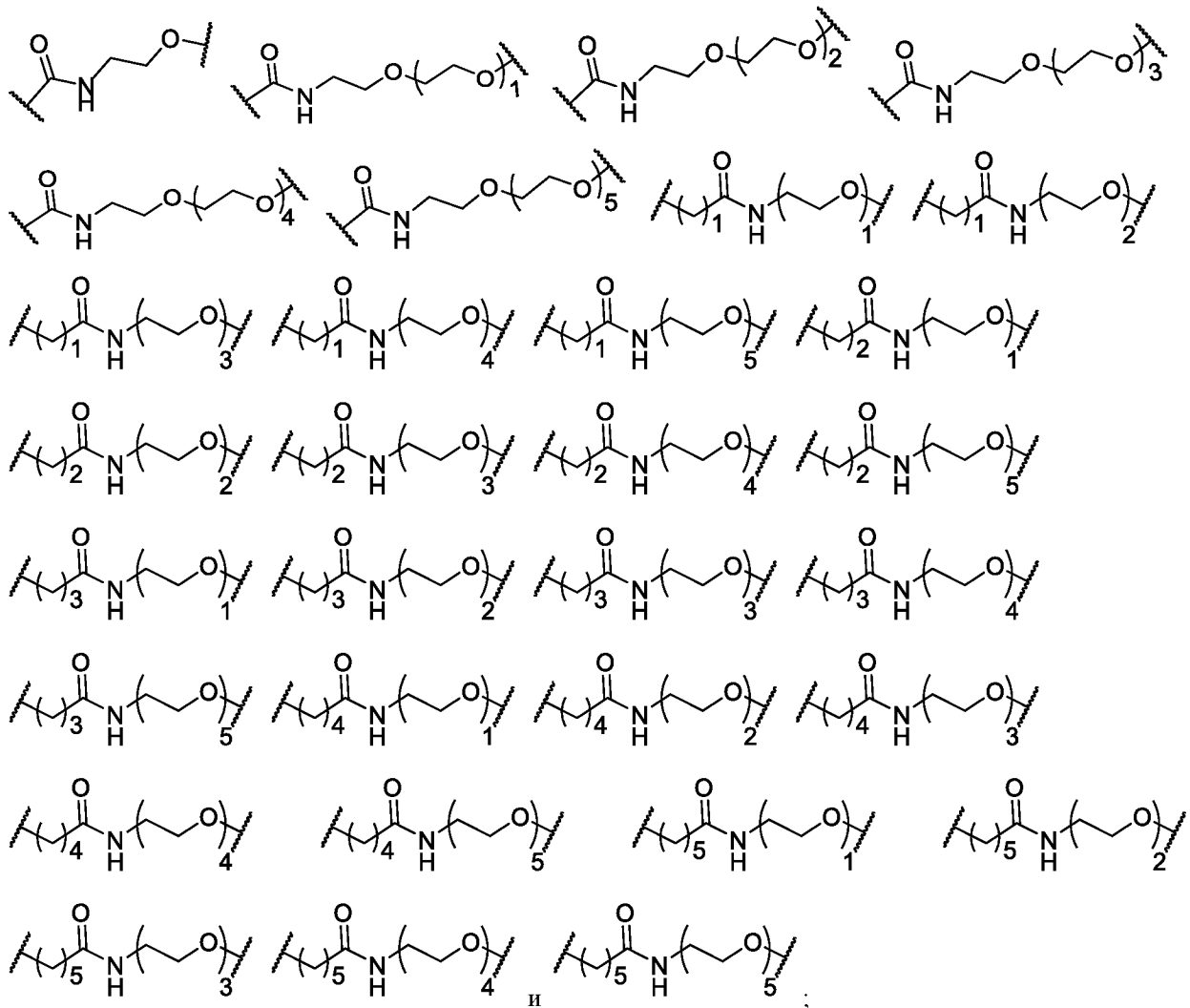


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



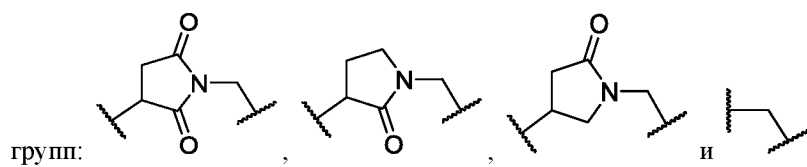
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



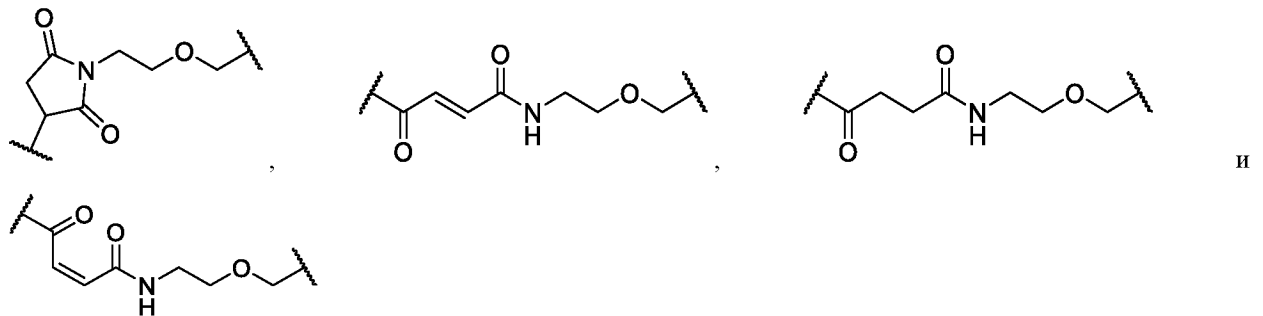


причем каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R²¹.

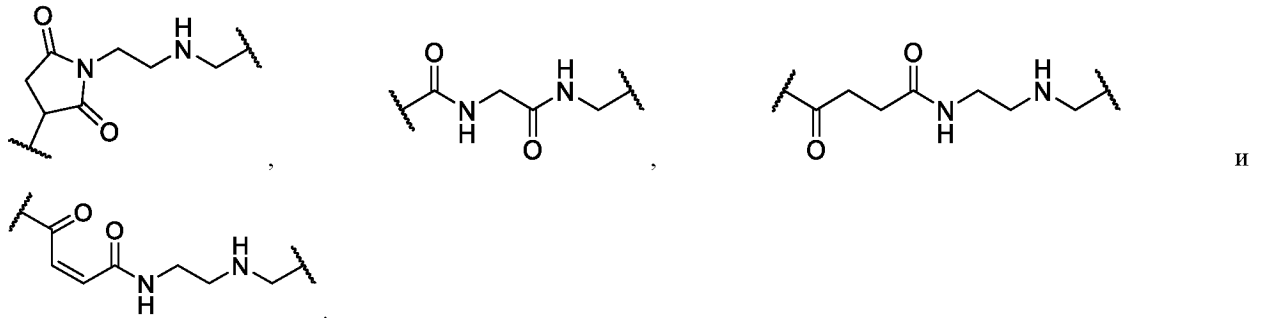
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих



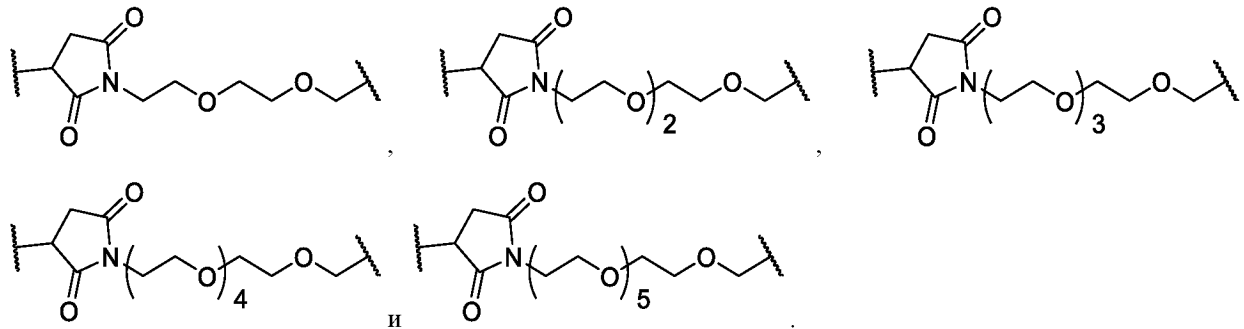
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



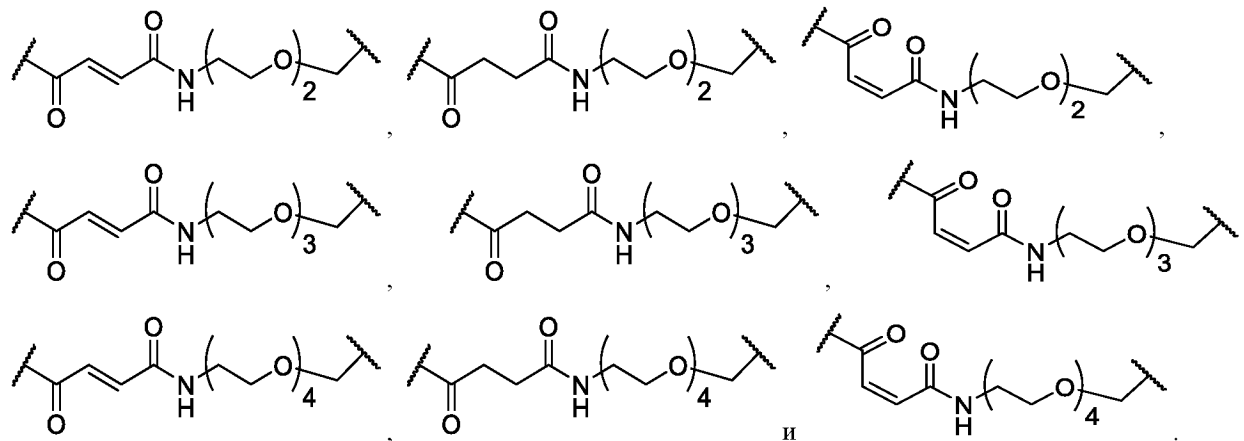
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



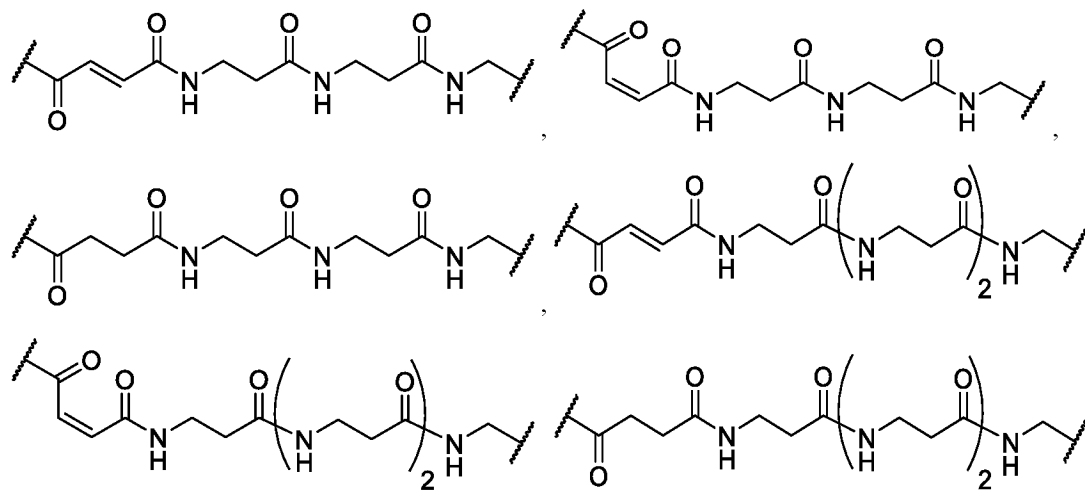
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

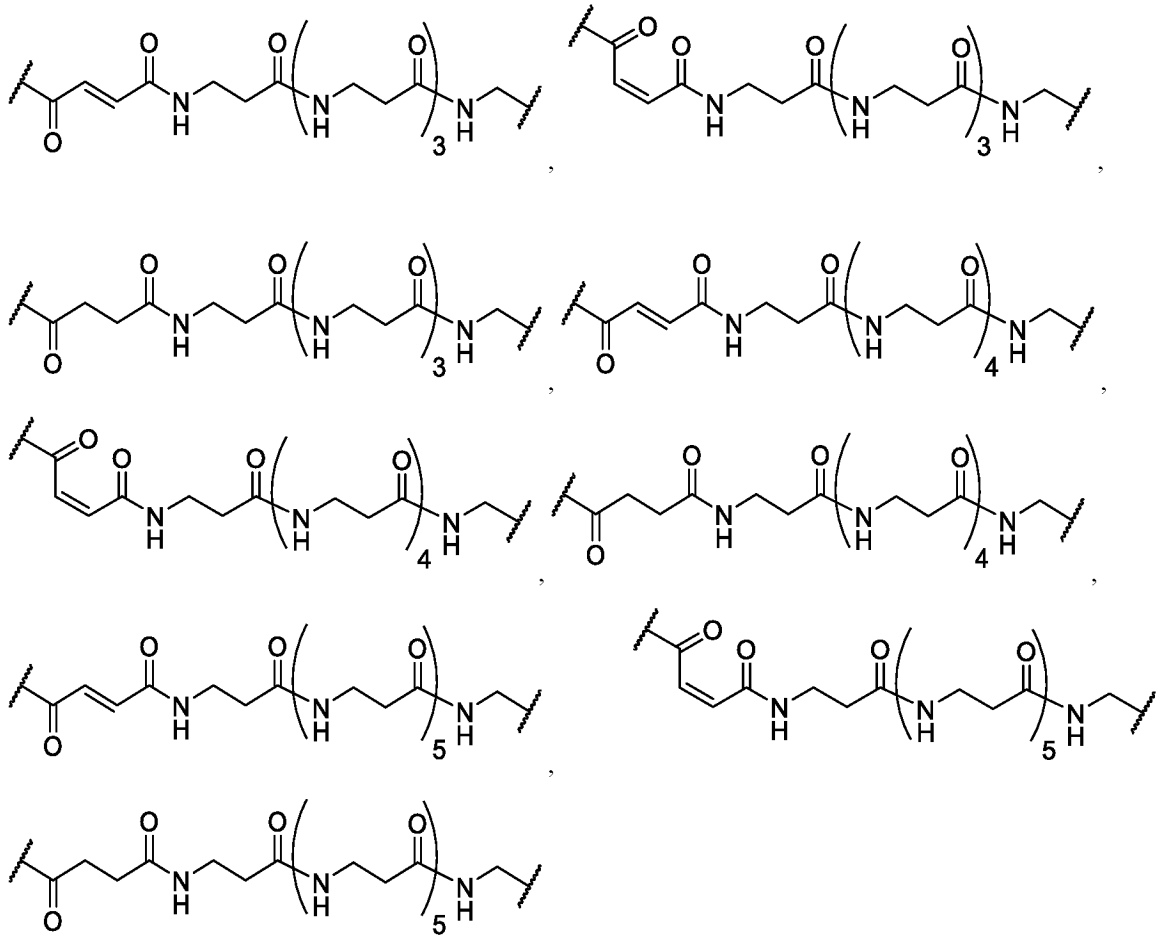


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



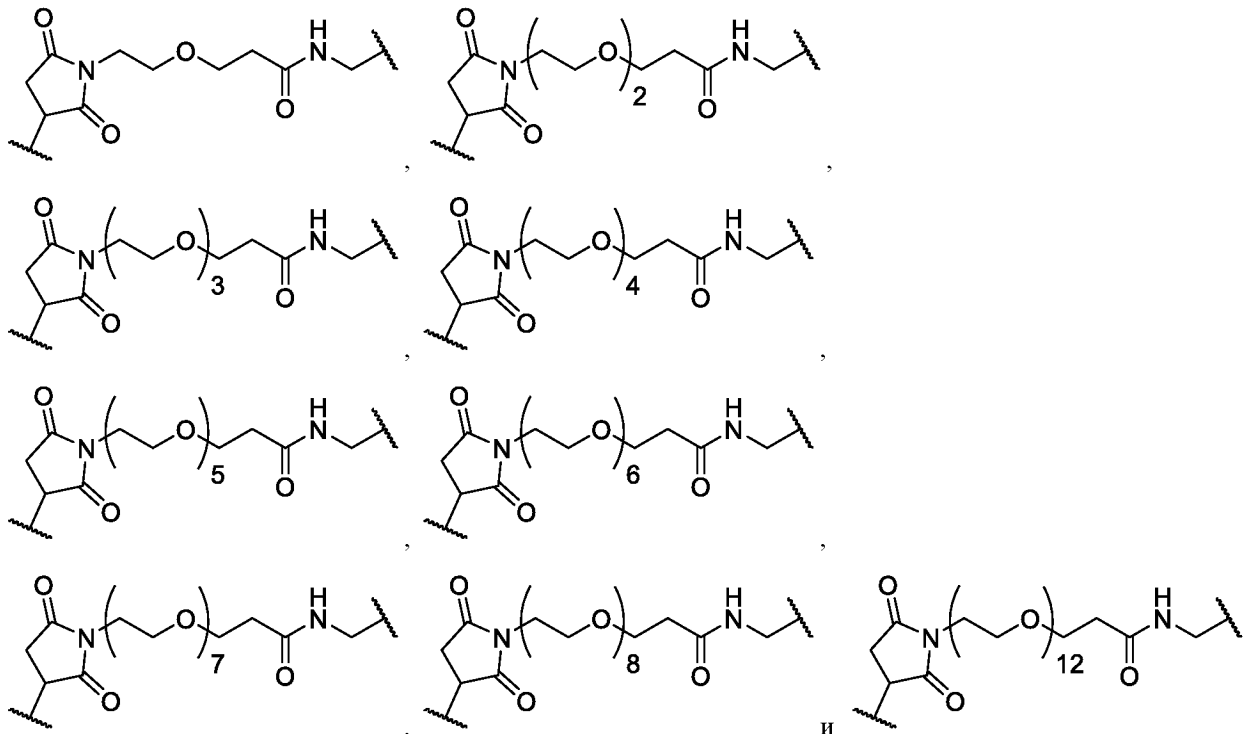
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:





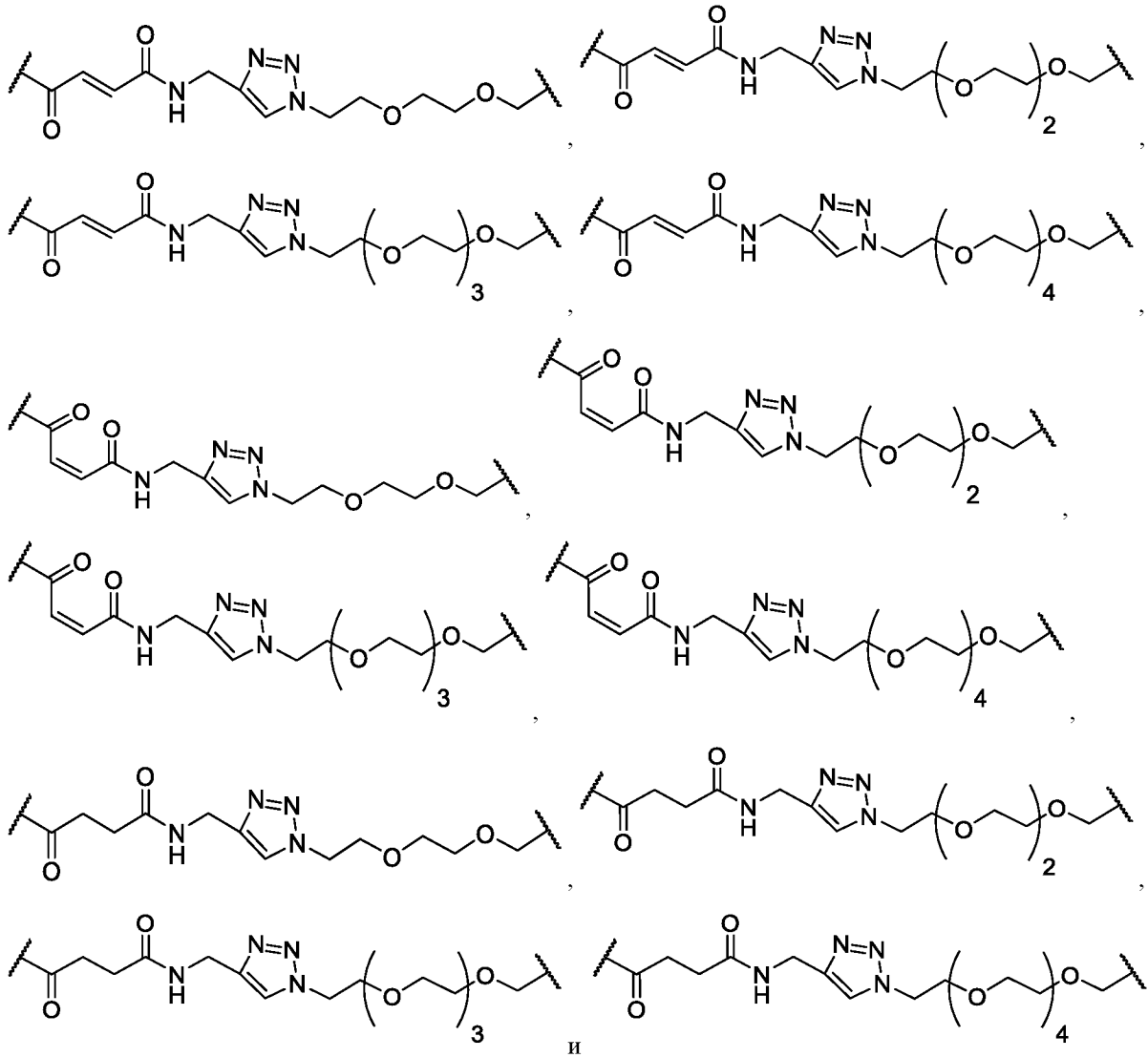
И

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

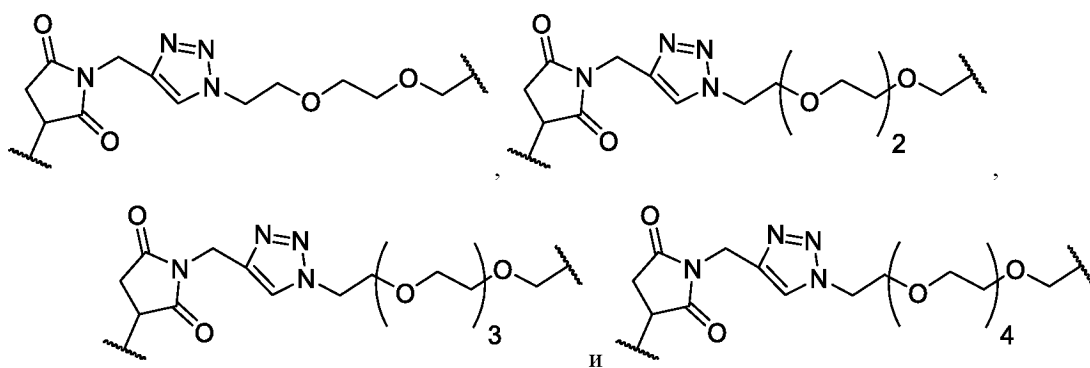


И

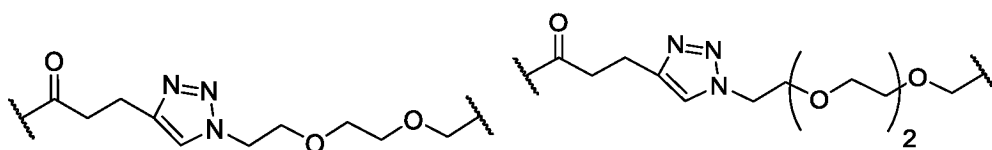
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

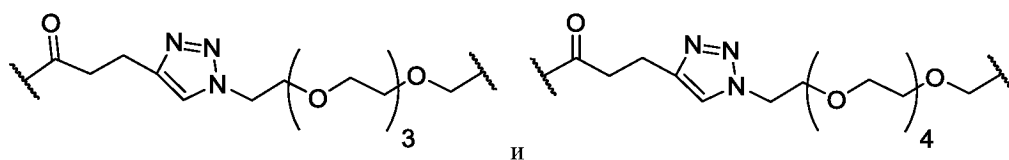


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

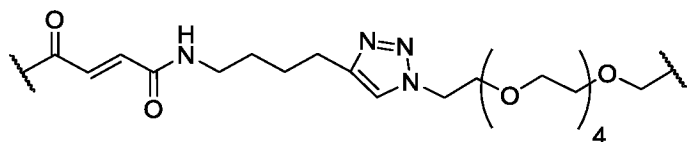
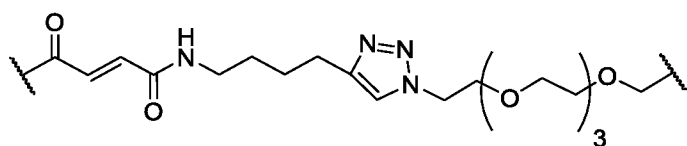
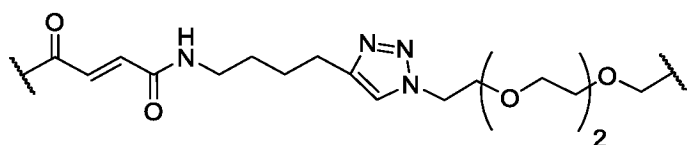
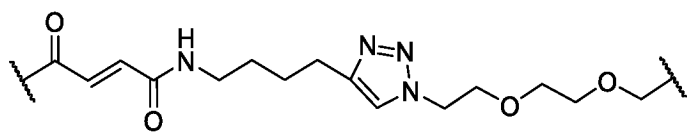


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



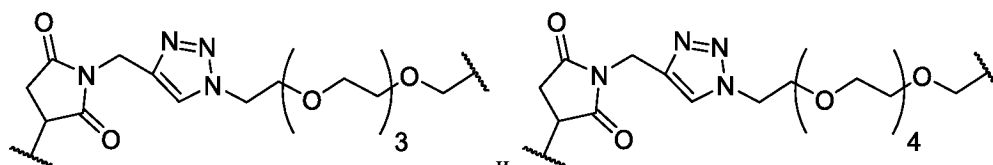
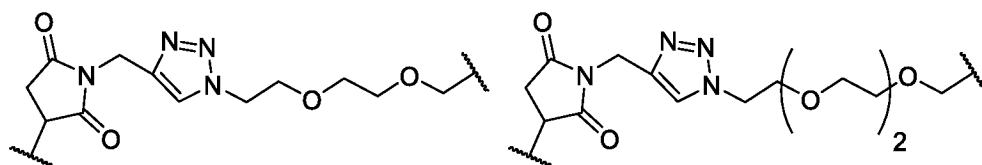


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

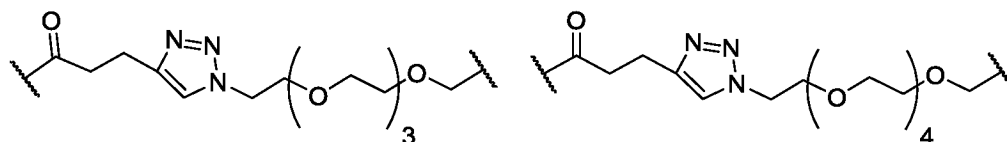
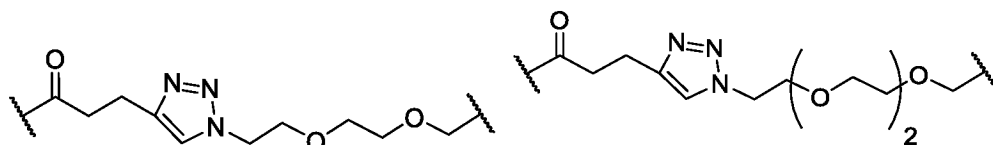


И

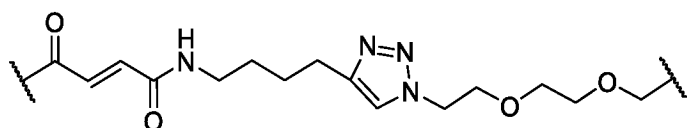
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

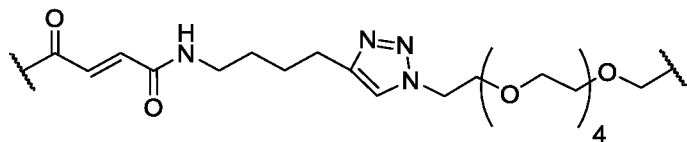
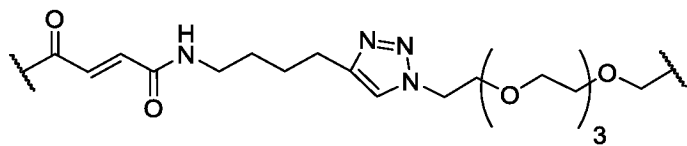
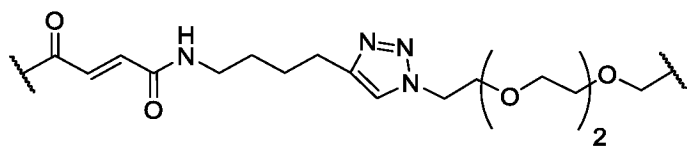


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



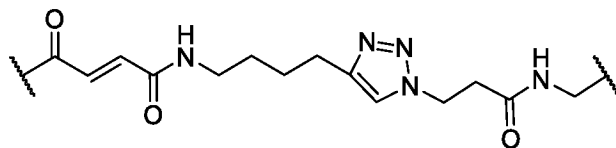
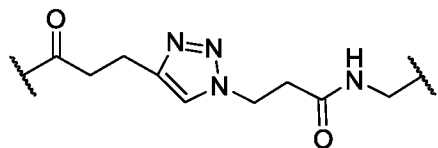
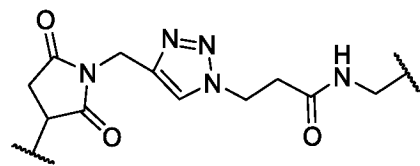
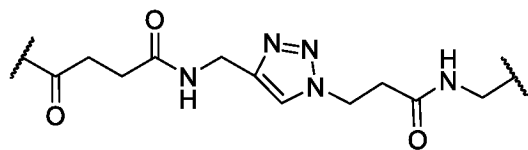
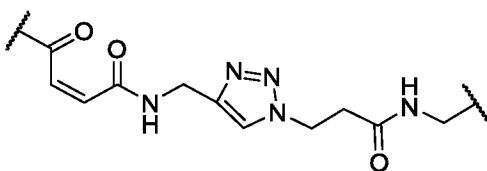
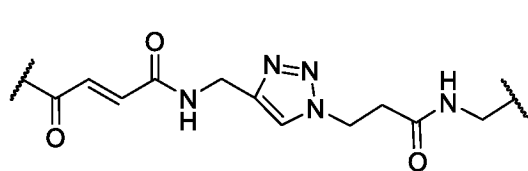
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:





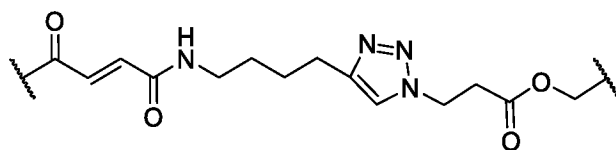
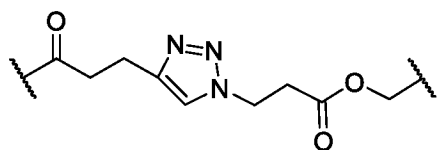
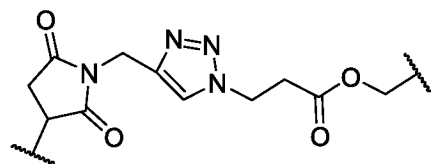
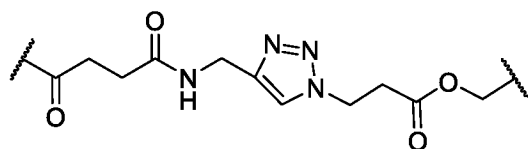
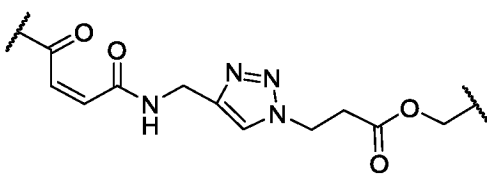
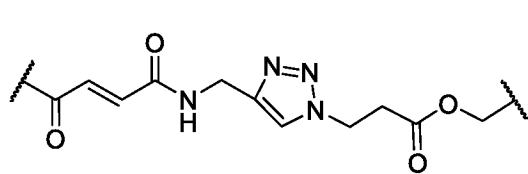
и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:



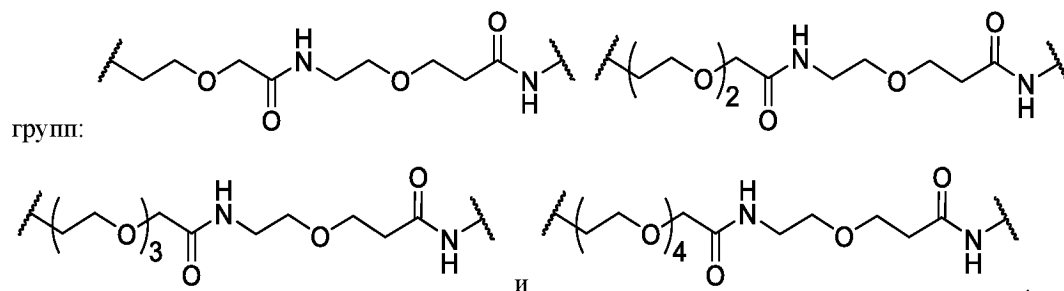
и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа А выбрана из следующих групп:

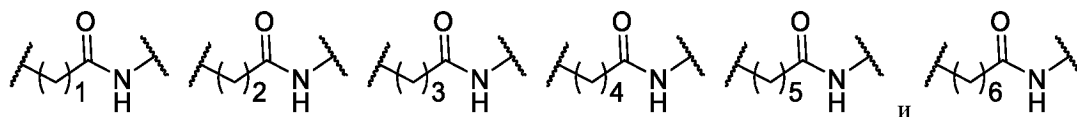


и

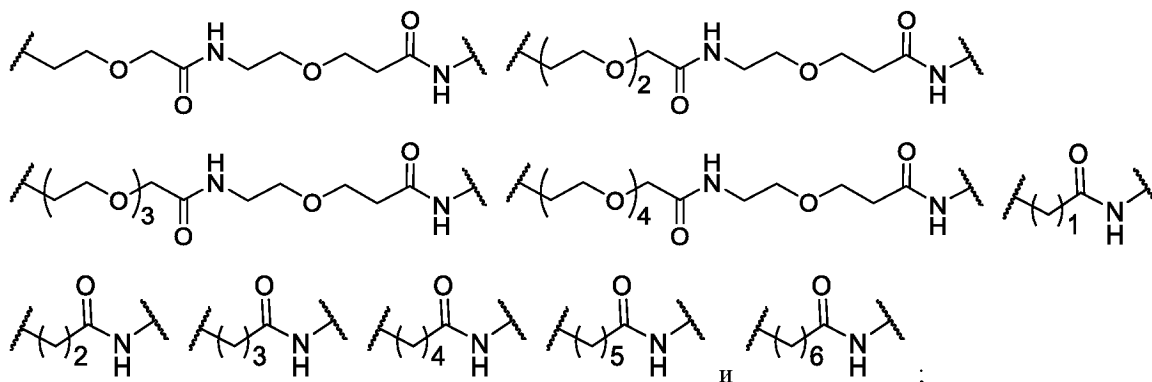
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих



Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

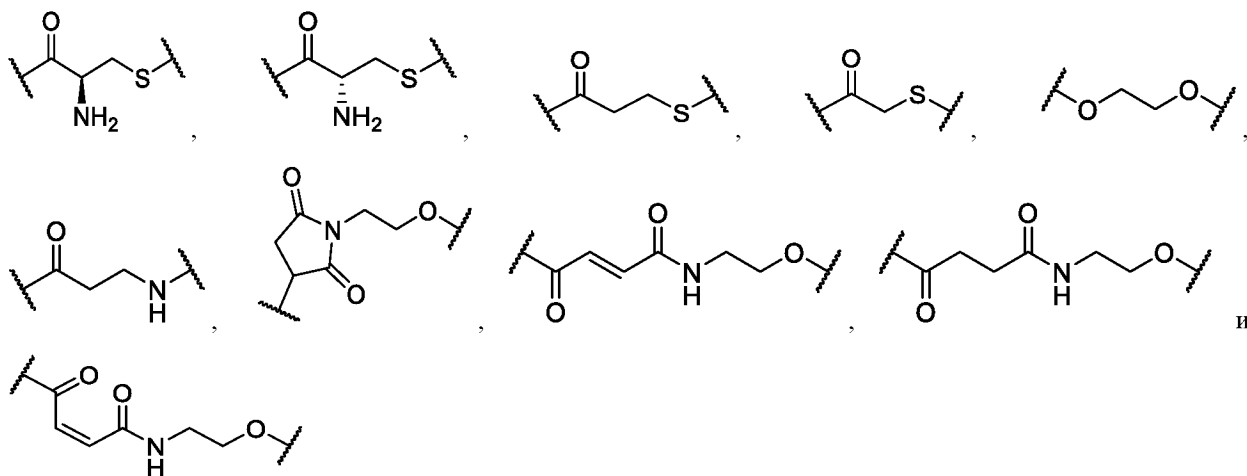


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

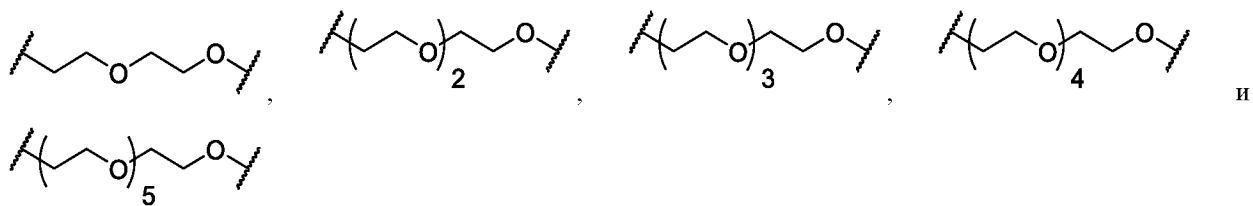


причем каждая группа необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R²¹.

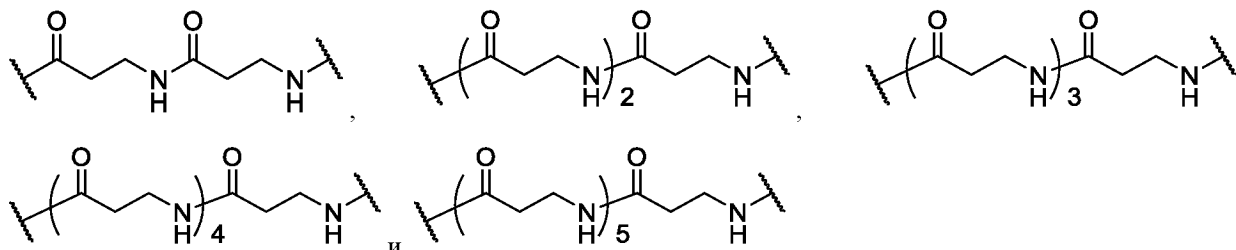
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



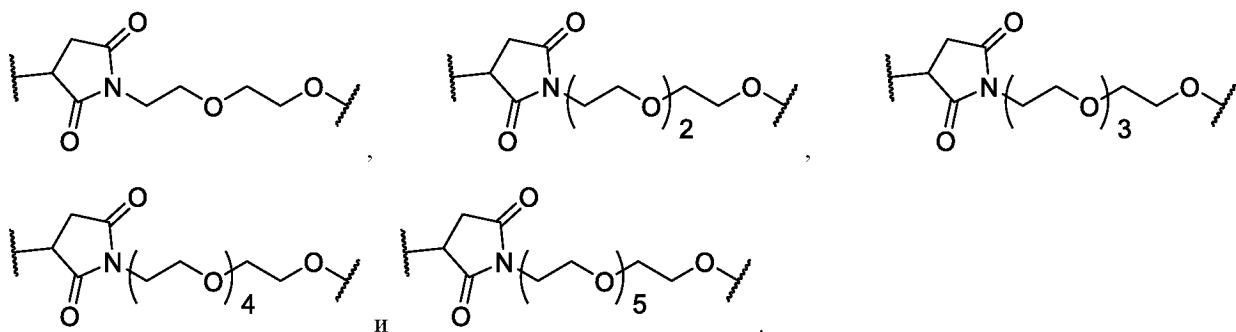
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



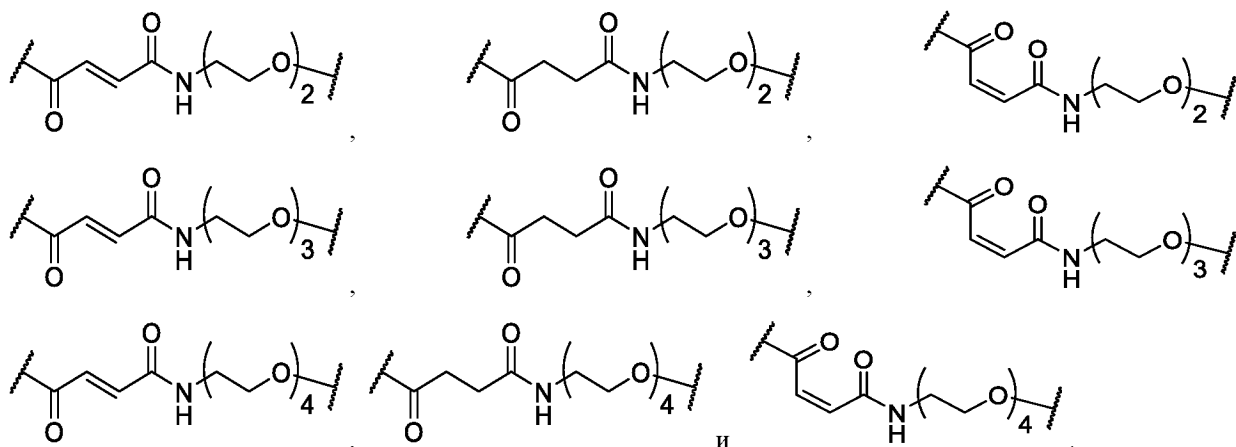
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



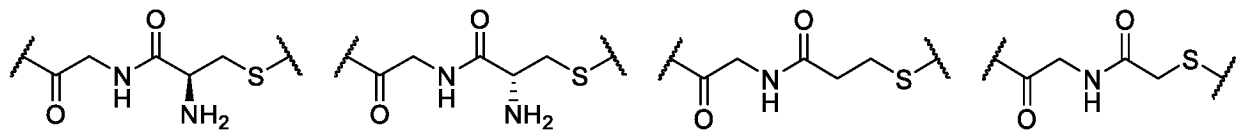
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

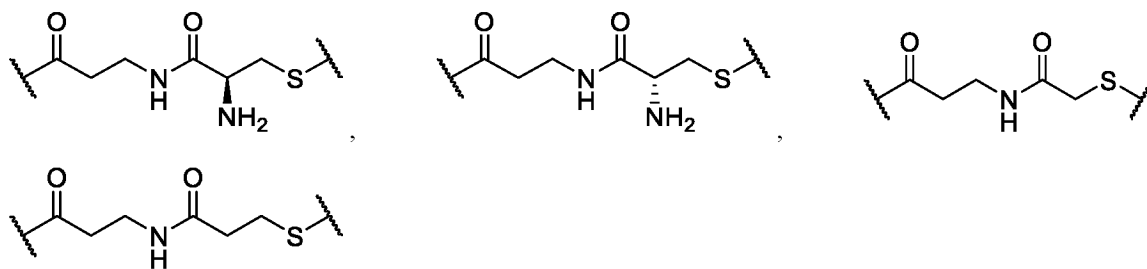


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



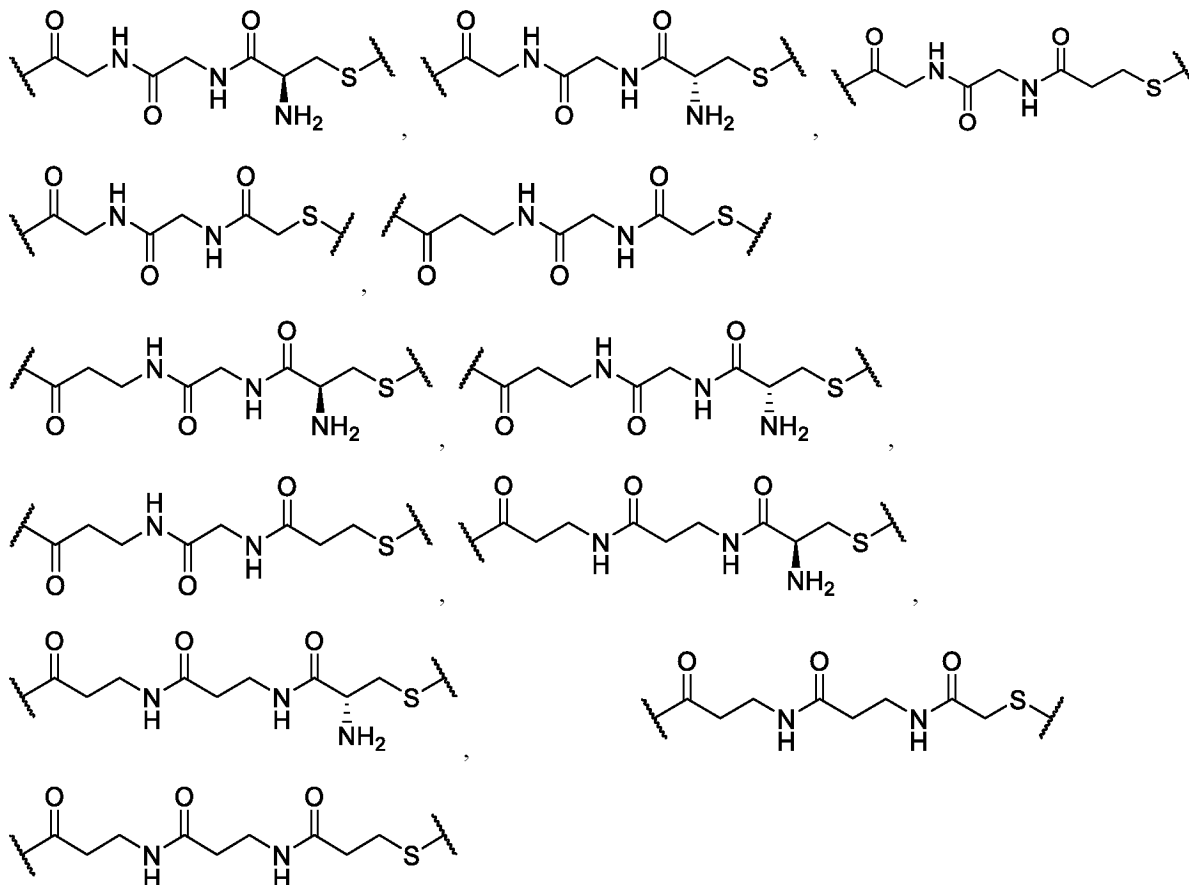
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:





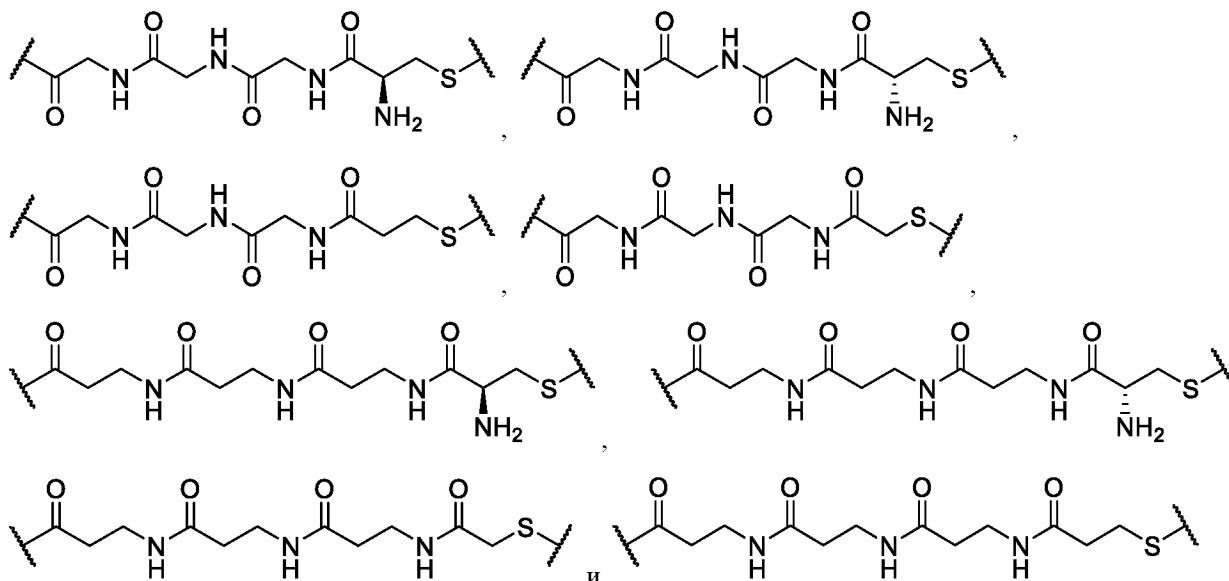
и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:

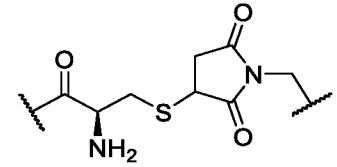


и

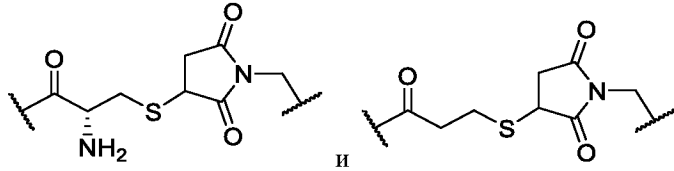
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа В выбрана из следующих групп:



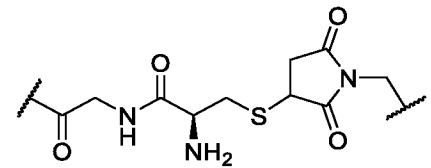
Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы В и



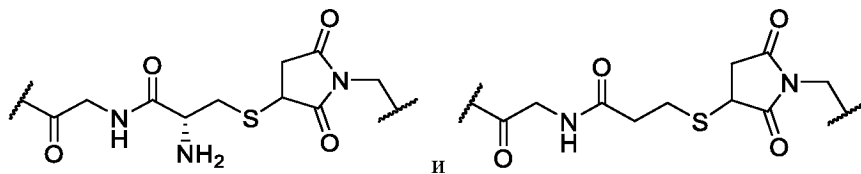
соединительной группы А выбрана из следующих групп:



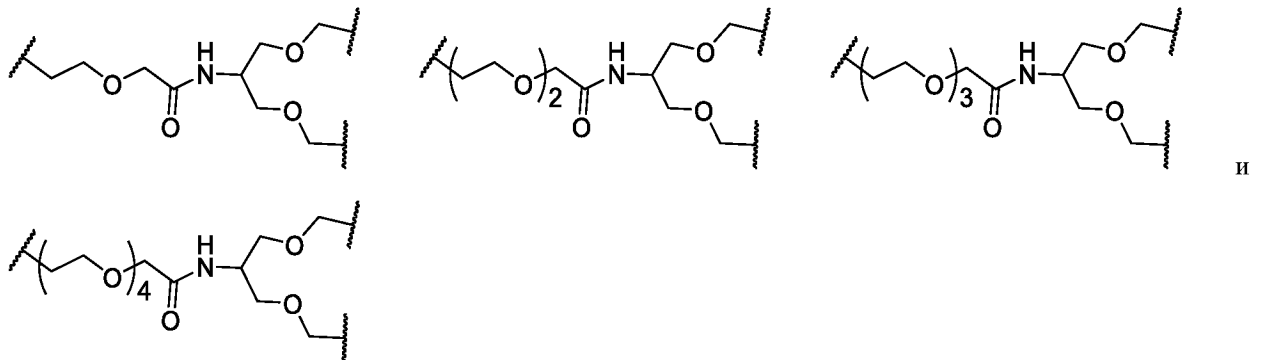
Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы В и соединительной



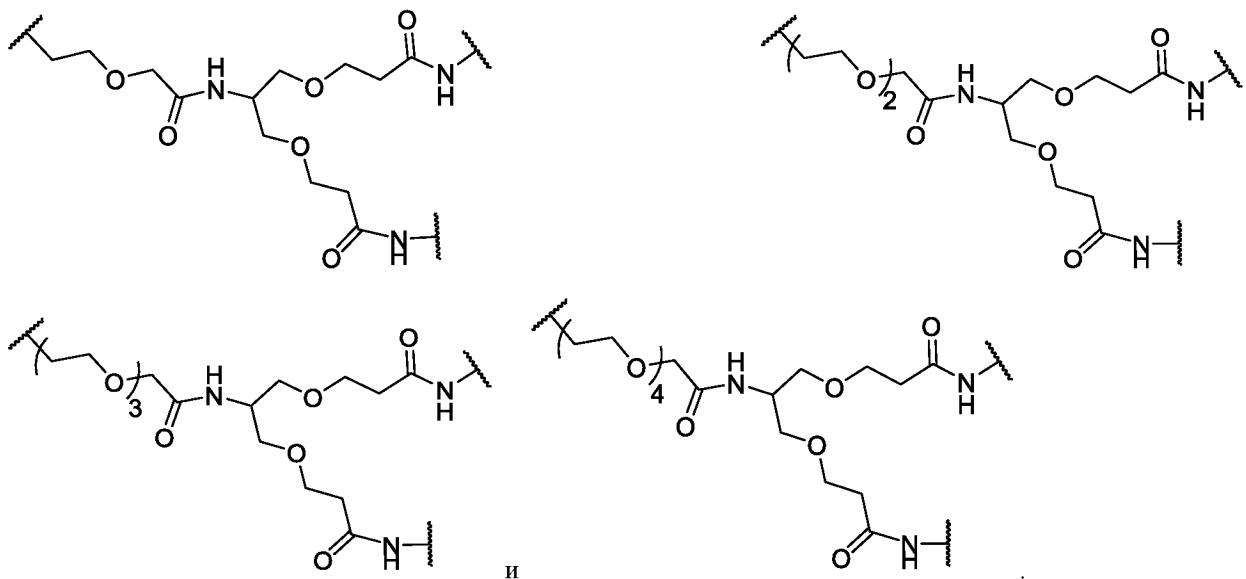
группы А выбрана из следующих групп:



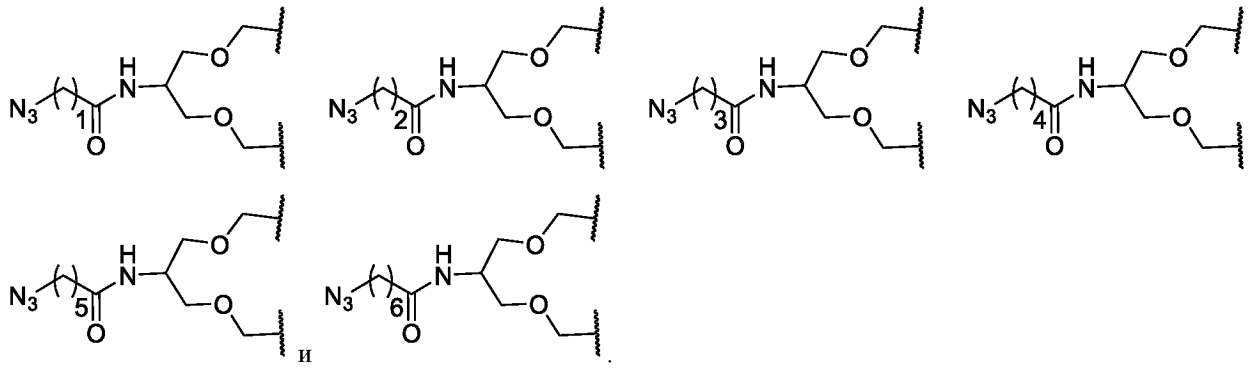
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



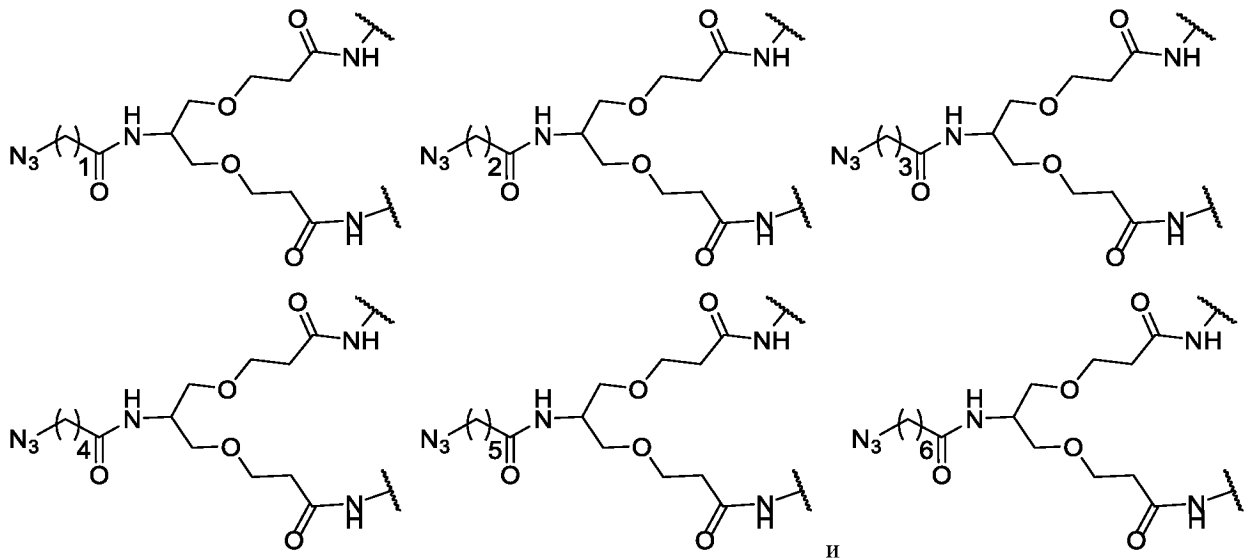
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



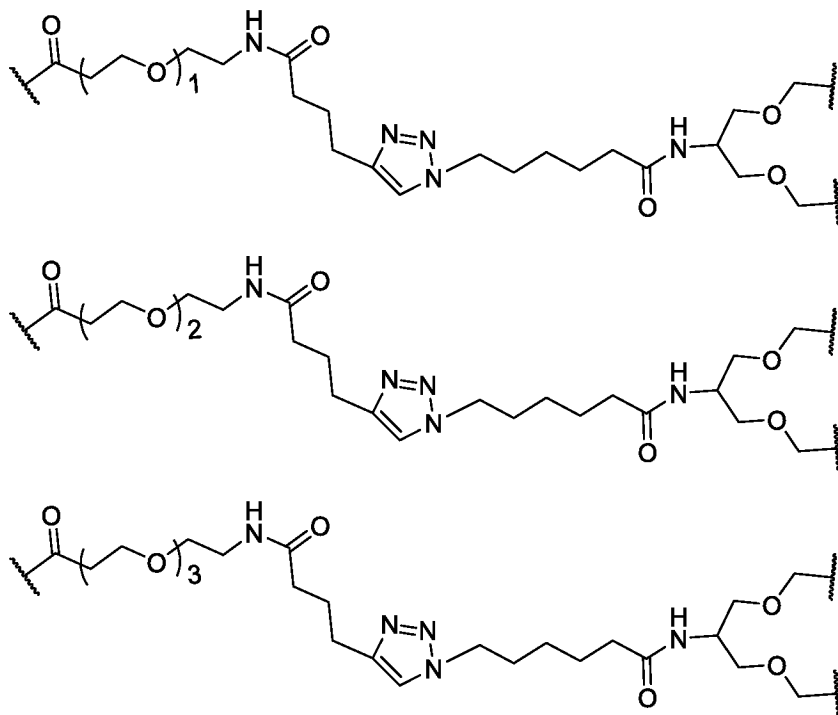
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

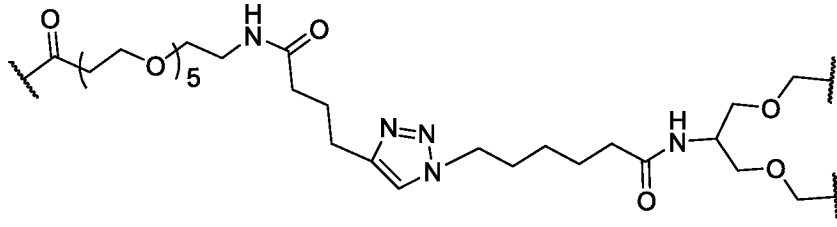
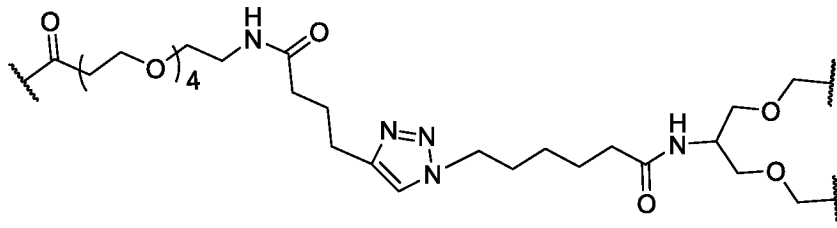


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



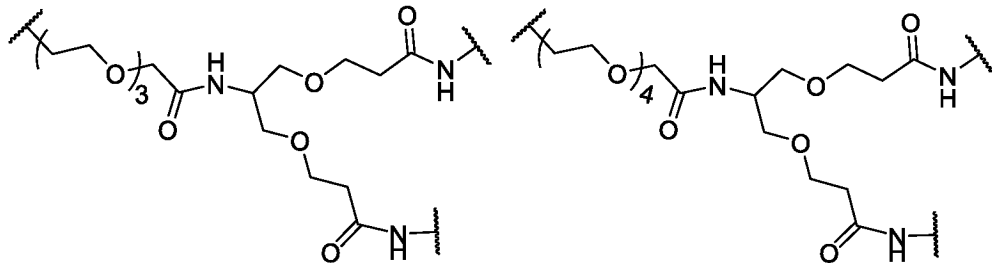
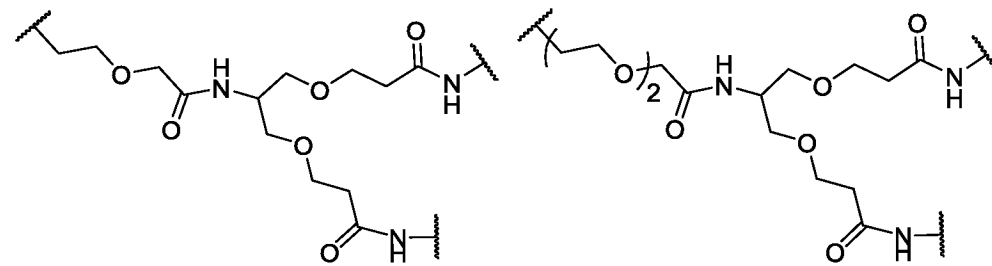
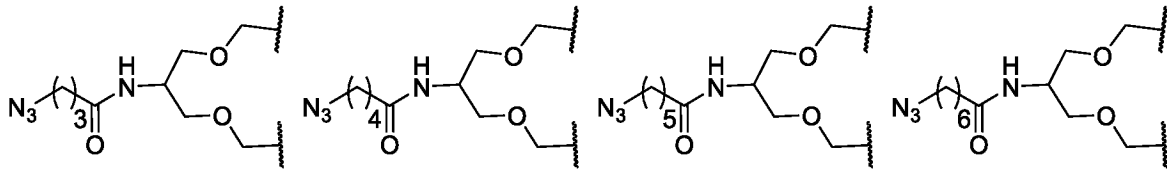
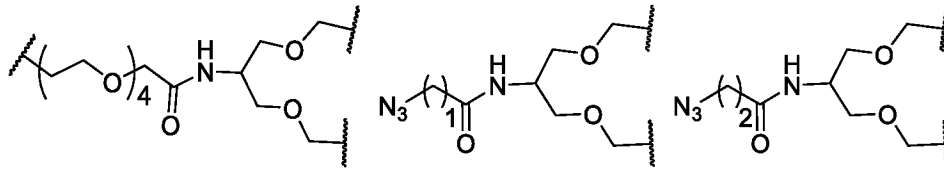
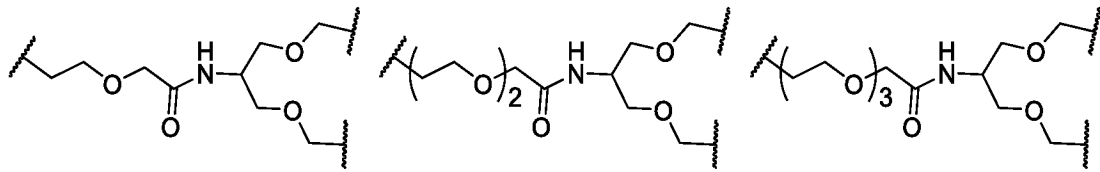
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

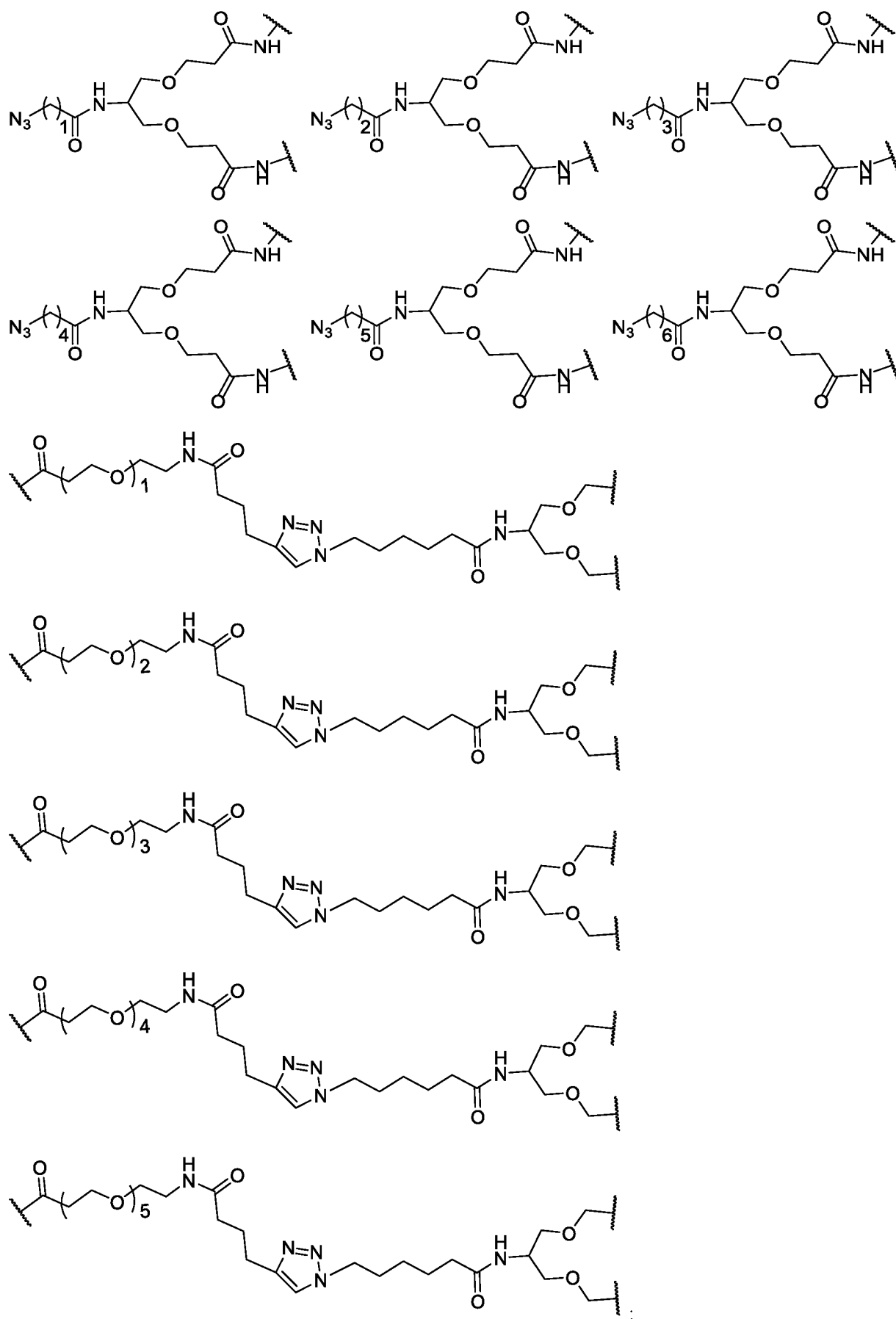




и

Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

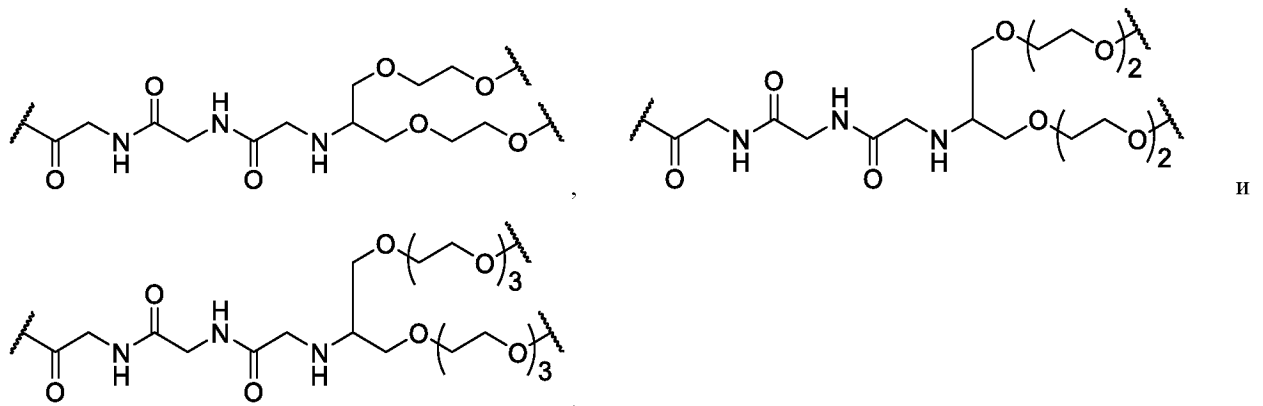




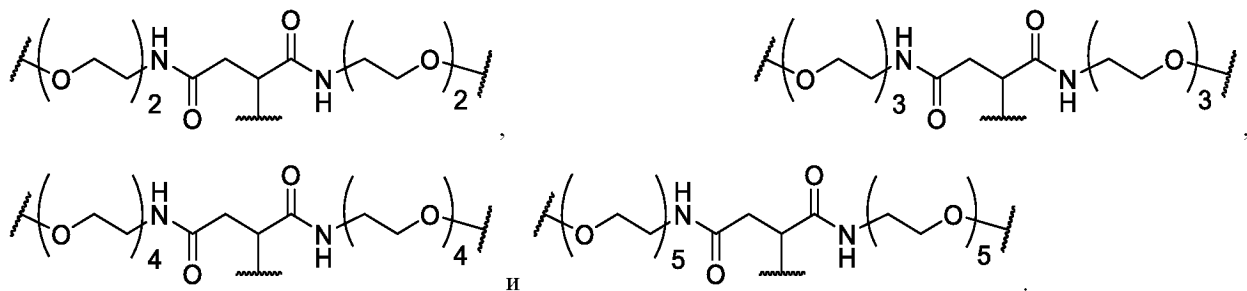
и

причем каждая группа обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R²¹.

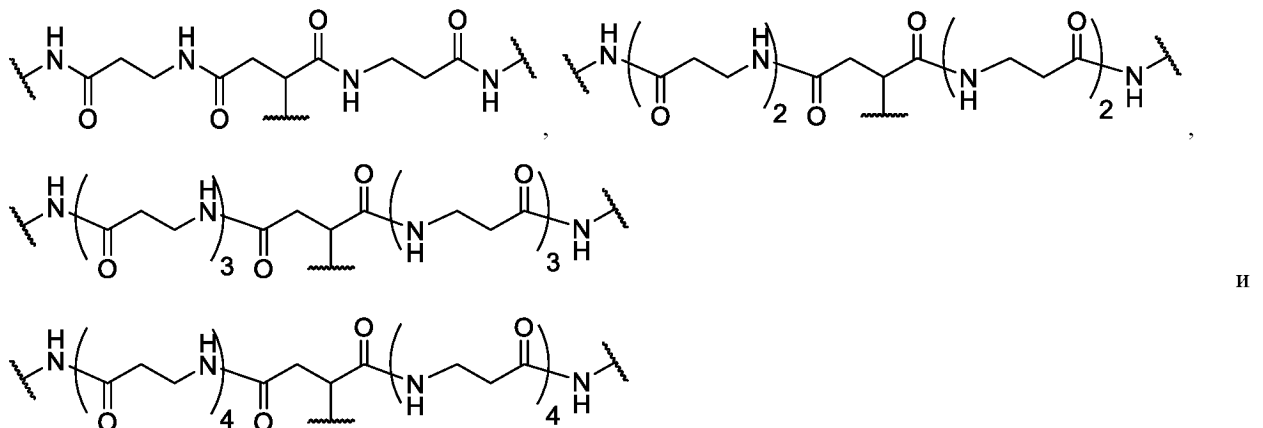
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:



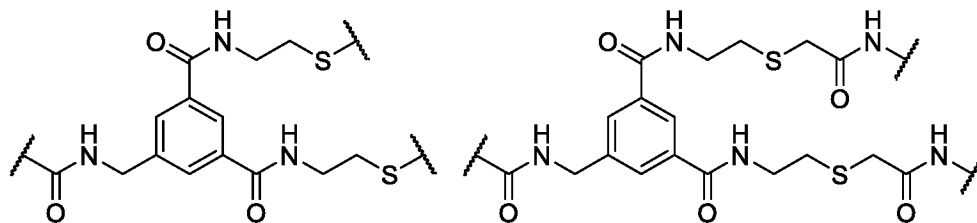
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

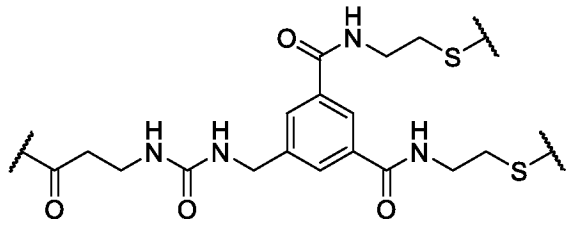


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

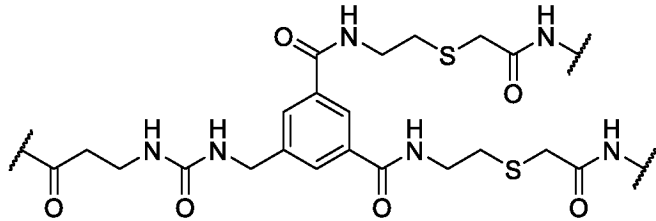


Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа С выбрана из следующих групп:

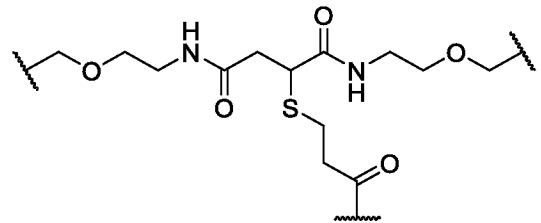




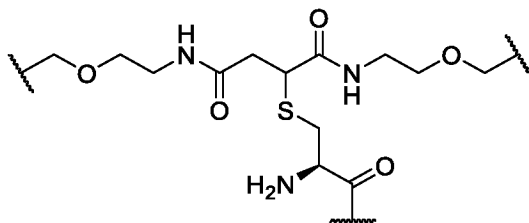
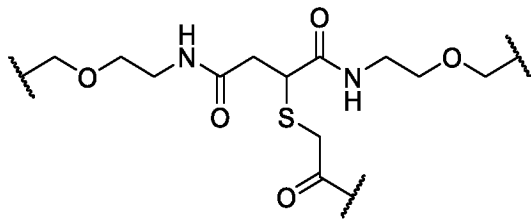
и



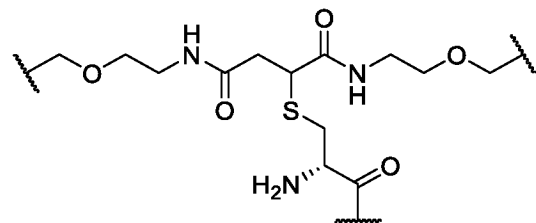
Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы С и двух



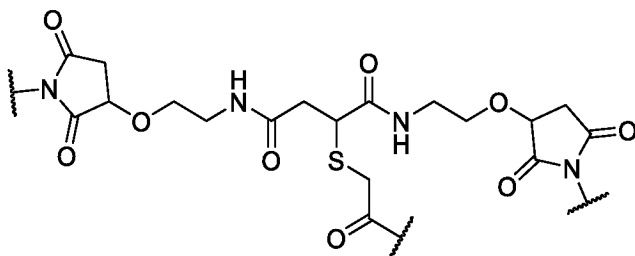
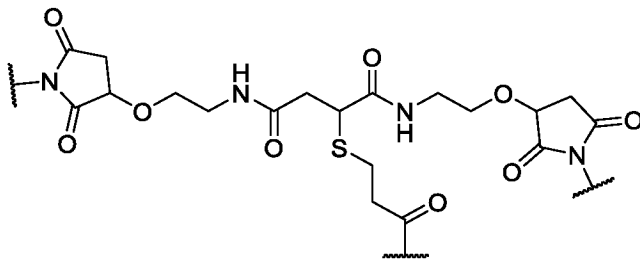
соединительных групп А выбрана из следующих групп:

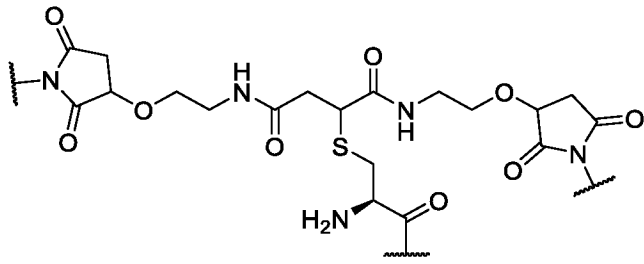


и

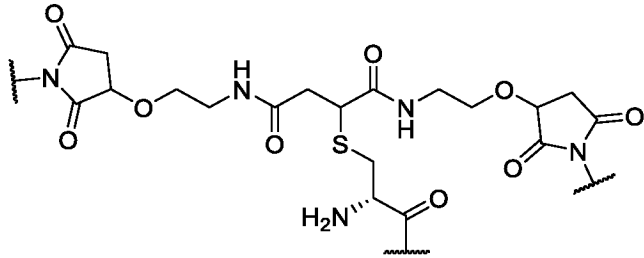


Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы С и двух соединительных групп А выбрана из следующих групп:

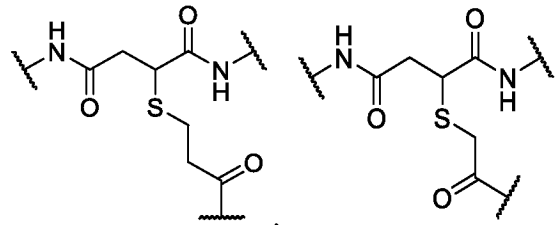




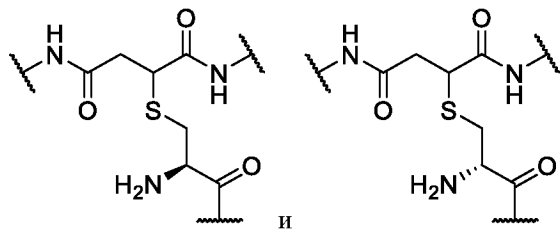
И



Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы С и двух

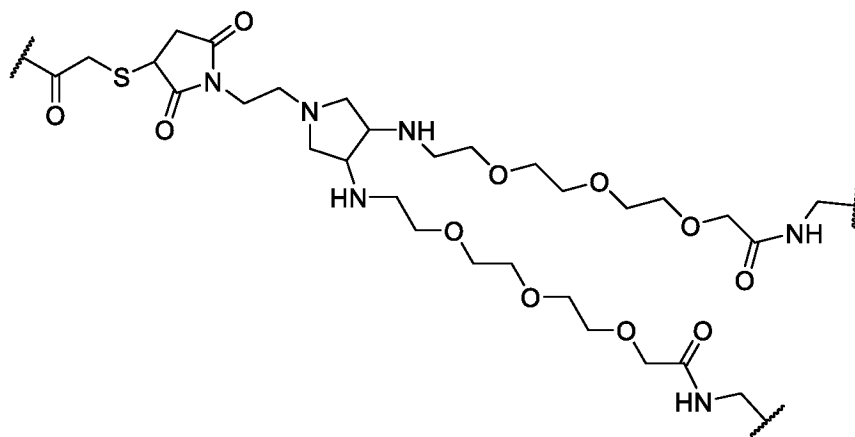


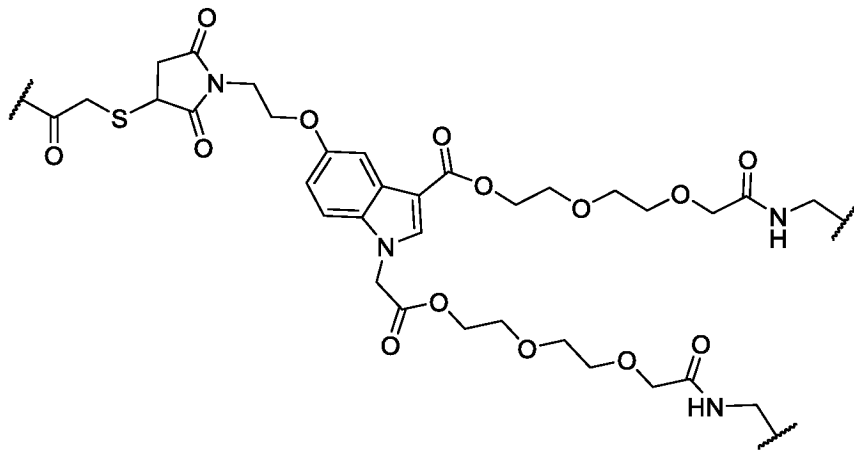
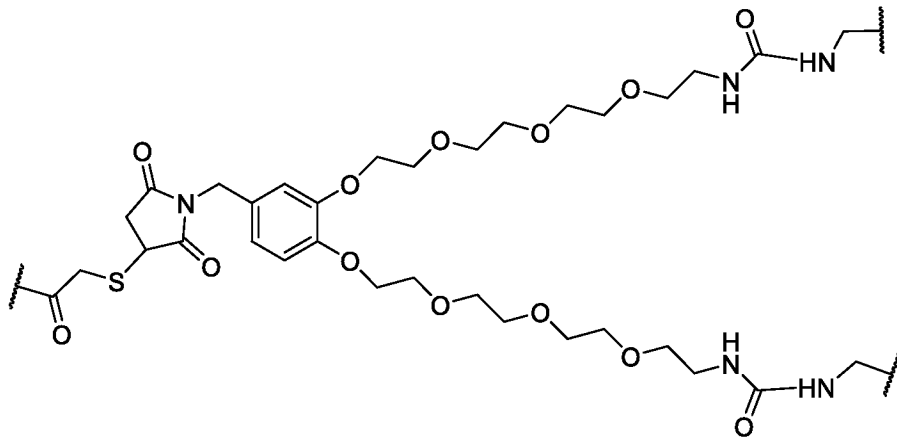
соединительных групп А выбрана из следующих групп:



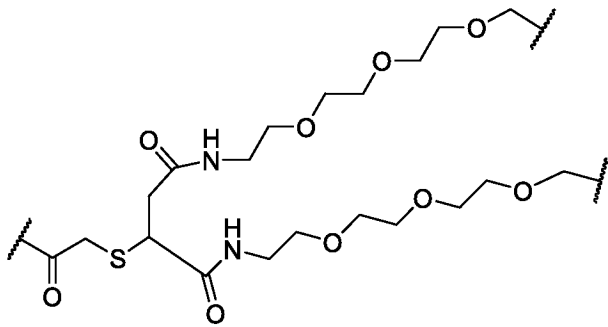
И

Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы С и двух соединительных групп А выбрана из следующих групп:

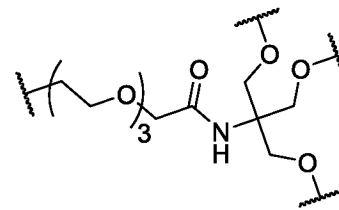
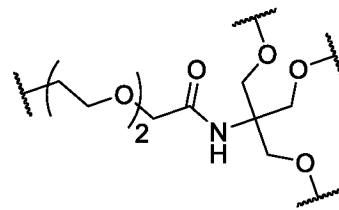
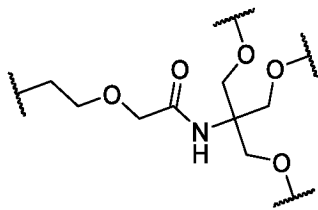




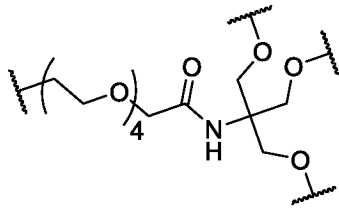
и



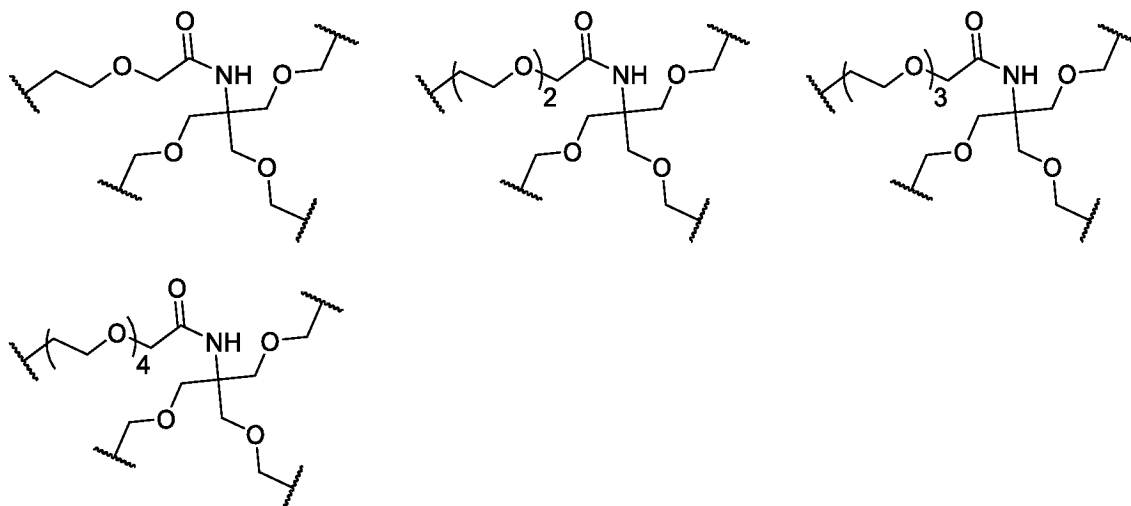
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:



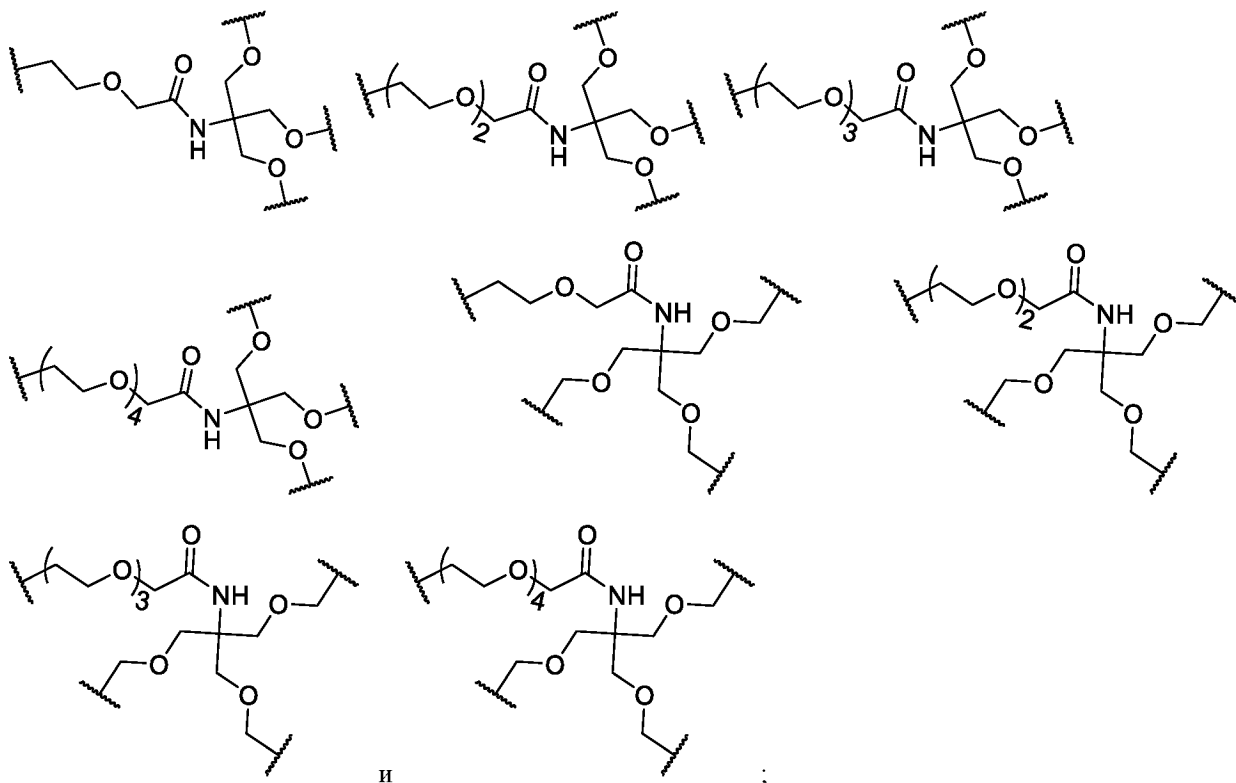
и



Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:

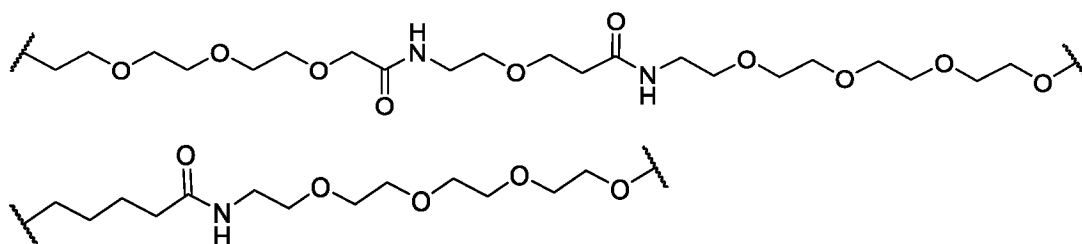


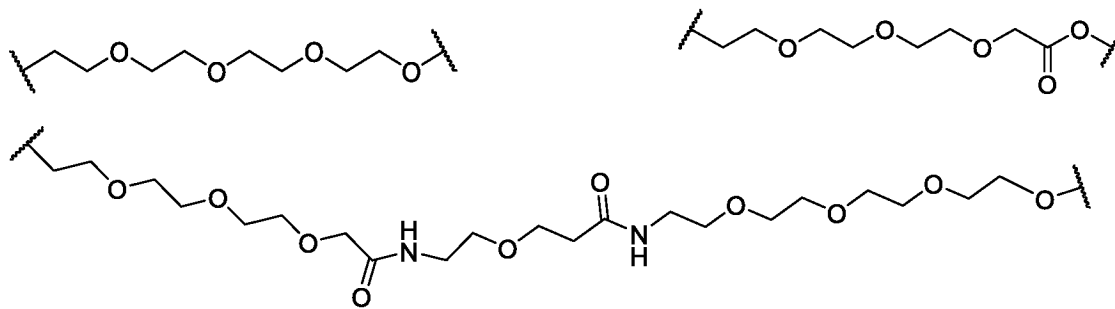
Согласно определенным вариантам осуществления соединительная группа D выбрана из следующих групп:



причем каждая группа обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R²¹.

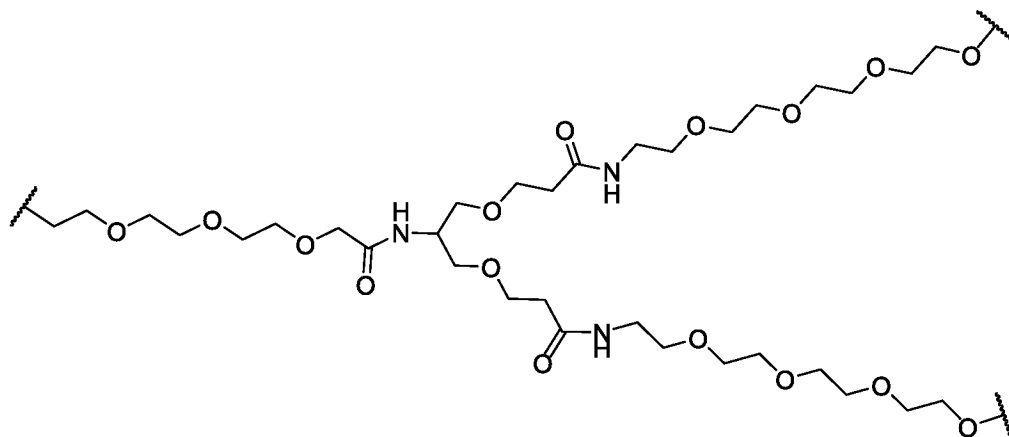
Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы В и соединительной группы А выбрана из следующих групп:

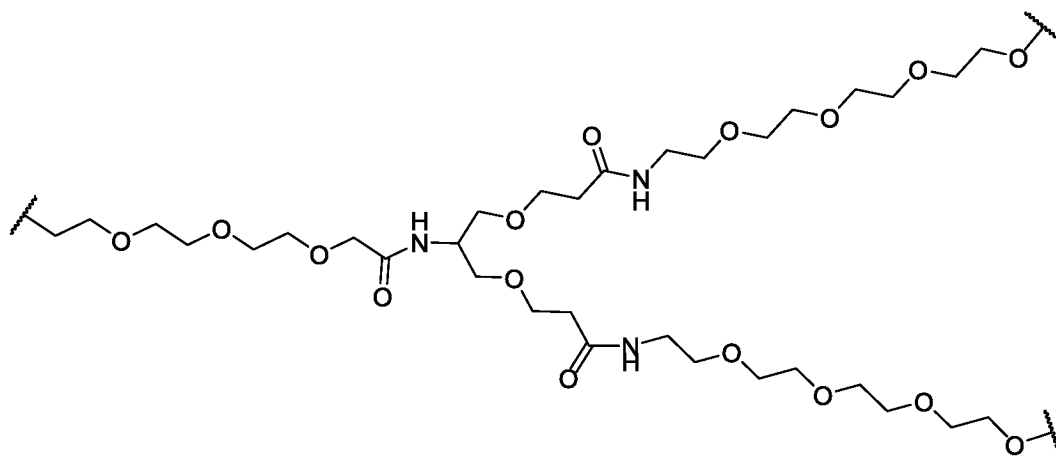




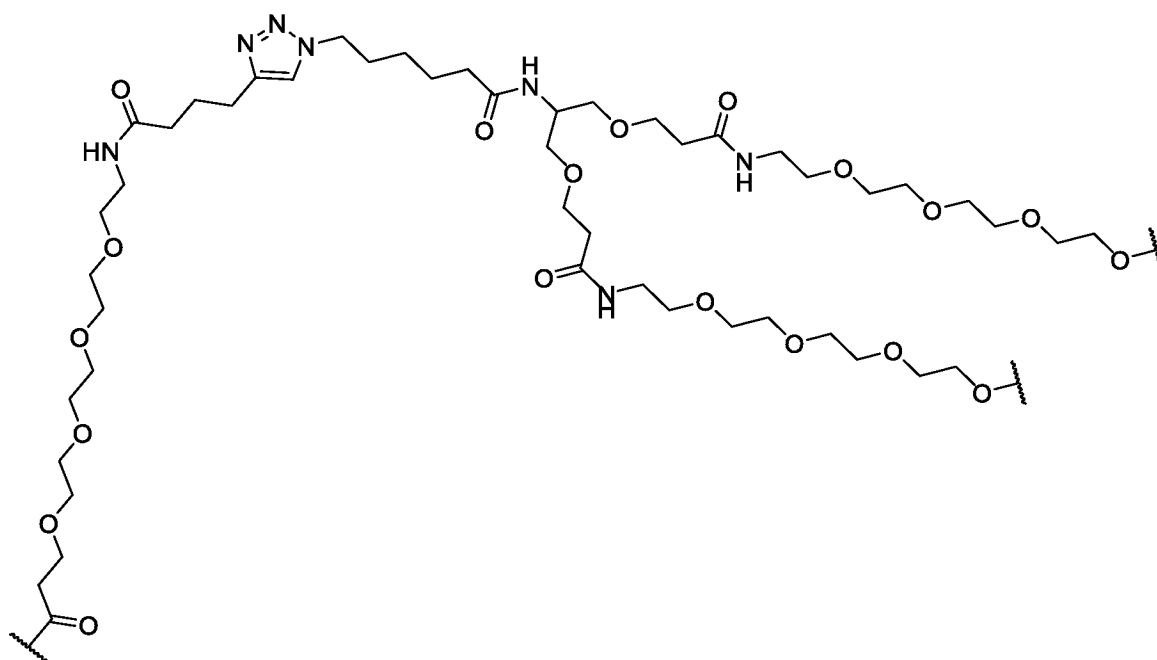
и

Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы С и соединительной группы А выбрана из следующих групп:

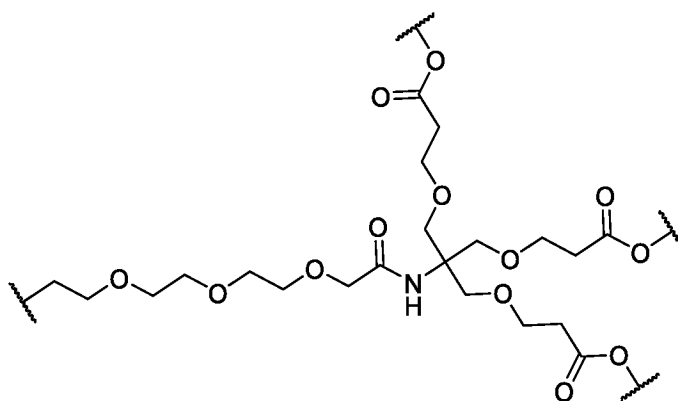




И

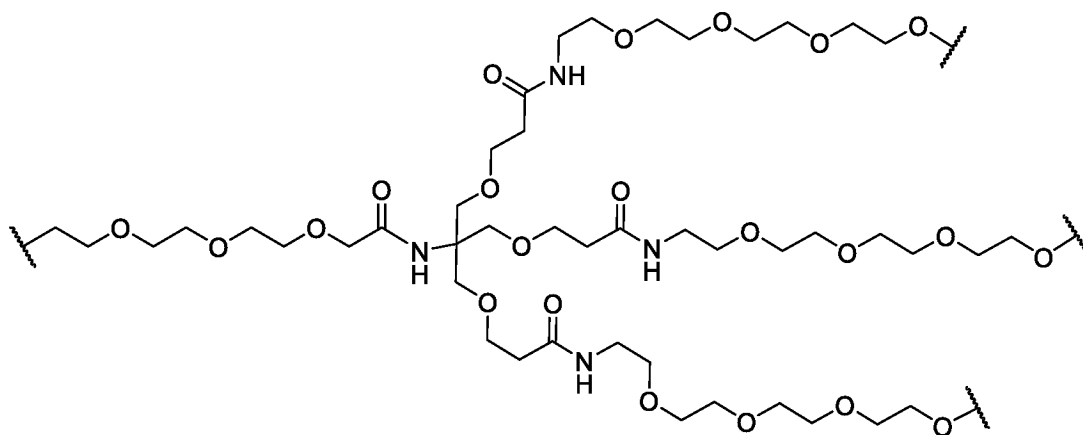


Согласно определенным вариантам осуществления комбинация соединительной группы D и соединительной



группы А выбрана из следующих групп:

И



V. Терминология соединений

Соединения описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное условие, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимает специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Согласно отдельным вариантам осуществления соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, представляют собой энантимеры, диастереомеры, таутомеры, рацематы, ротамеры или их смеси, как если бы каждый из них был конкретно описан, если не указано иное условие, или данное условие иным образом не исключено из контекста.

Грамматические формы единственного числа не обозначают ограничение количества, а скорее обозначают присутствие по меньшей мере одного из указанных элементов. Термин «или» означает «и/или». Перечисление диапазонов значений просто предназначено для использования в качестве сокращенного метода ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если здесь не указано иное условие, и каждое отдельное значение включено в описание настоящего изобретения, как если бы оно было указано отдельно в настоящем документе. Конечные точки каждого из диапазонов включены в соответствующий диапазон и могут быть скомбинированы независимо друг от друга. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в соответствующей последовательности, если иное условие не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование примеров или иллюстративных выражений (например, «такой как») предназначено исключительно для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное условие. Если не указано иное условие, технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие значения, которые обычно понимает специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Настоящее изобретение распространяется на соединения, имеющие по меньшей мере одно желательное изотопное замещение атома в количестве, превышающем естественное содержание изотопа, т.е. на соединения, обогащенные изотопами.

Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, представляют собой изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Согласно одному варианту осуществления соединения, меченные изотопами, могут быть использованы в метаболических исследованиях (например, соединения, меченные ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, соединения, меченные ^2H или ^3H), в

методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однократная фотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. Например, соединение, меченное ^{18}F , может оказаться желательным для исследований методами ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению и соответствующие пролекарственные соединения, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и препаративных примерах, которые описаны ниже, посредством замены реагента, не меченого изотопом, легкодоступным реагентом, меченым изотопом.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например дейтерий (^2H) и тритий (^3H), могут быть необязательно использованы в любом положении в описанных структурах, что позволяет достичь желаемого результата. В качестве альтернативы или в качестве дополнения могут быть использованы изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C . Согласно одному варианту осуществления изотопное замещение представляет собой замену водорода на дейтерий в одном или более положениях молекулы для улучшения действия лекарственного средства, например, фармакодинамики, фармакокинетики, биораспределения, периода полувыведения, стабильности, АУС, T_{max} , C_{max} и других параметров. Например, дейтерий может быть связан с углеродом в месте разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект дейтерия в α -положении) или рядом с местом разрыва связи или рядом с ним (кинетический изотопный эффект дейтерия в β -дейтерии).

Изотопные заместители, например дейтериевые заместители, могут быть частичными или полными. Частичное дейтериевое замещение означает, что по меньшей мере один водород замещен дейтерием. В определенных вариантах осуществления, изотоп является на 80, 85, 90, 95 или 99% или более обогащенным изотопом в любом интересующем положении. В определенных вариантах осуществления, дейтерий является на 80, 85, 90, 95 или 99% обогащенным в желательном положении. Если не указано иное, обогащение в любом месте является выше естественной распространенности, и в варинате осуществления является достаточным, чтобы изменить детектируемое свойство лекарственного средства в человеке.

В одном варианте осуществления, замещение атома водорода на атом дейтерия происходит в пределах любой переменной группы. Например, когда любая переменная группа представляет собой или содержит, например, посредством замещения метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерированным (согласно неограничительным вариантам осуществления CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCH_2D , CH_2CD_3 , CHDCHD_2 , OCDH_2 , OCD_2H или OCD_3 и т. д.). Согласно определенным другим вариантам переменная группа имеет обозначение «'» или «а», и согласно одному варианту осуществления она может быть дейтерированной. Согласно определенным другим вариантам осуществления, когда два заместителя центрального кольца объединяются с образованием циклопропильного кольца, незамещенный метиленовый атом углерода может быть дейтерированным.

Соединение согласно настоящему изобретению может образовывать сольват с растворителями (в том числе с водой). Таким образом, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предусмотрена сольватированная форма активного соединения. Термином «сольват» обозначен молекулярный комплекс соединения согласно настоящему изобретению (в том числе соответствующая соль) с одной или более молекулами растворителя. Неограничительные примеры растворителей представляют собой вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие распространенные органические растворители. Термином «гидрат» обозначен молекулярный комплекс, содержащий соединение согласно настоящему изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением

представляют собой сольваты, в которых кристаллизационный растворитель может содержать изотопное замещение, т. е. представлять собой D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO. Сольват может присутствовать в жидкой или твердой форме.

Дефис («-»), который не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения положения присоединения заместителя. Например, заместитель -(C=O)NH₂ присоединен через углерод кетонной группы (C=O).

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что какой-либо один или более атомов водорода в указанном атоме или группе замещен фрагментом, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и полученное соединение является устойчивым. Например, когда заместитель представляет собой оксо (то есть = O), то на атоме вытесняются два атома водорода. Например, пиридинная группа, замещенная оксогруппой, представляет собой пиридон. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимы, только если такие комбинации приводят к устойчивым соединениям или полезным синтетическим промежуточным продуктам.

«Алкил» представляет собой разветвленную, неразветвленную или циклическую насыщенную алифатическую углеводородную группу. Согласно одному варианту осуществления алкил содержит от 1 до около 12 атомов углерода, в более общем случае от 1 до около 6 атомов углерода, от 1 до около 4 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода. Согласно одному варианту алкил содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅ или. Определенные диапазоны, используемые в настоящем документе, указывают на алкильную группу, которая, как считается, явно раскрывает в качестве отдельных примеров каждый член диапазона, описанный как конкретный пример. Например, термин C₁-C₆-алкил, используемый в настоящем документе, означает прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, а также карбоциклическую алкильную группу, содержащую 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. атомов углерода и означает, что каждая из них описана в качестве независимого примера. Например, используемый в настоящем документе термин C₁-C₄-алкил указывает на линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, и предназначен для обозначения того, что каждая из них описана как независимый пример. Когда термин C₀-C_n- алкил используется в настоящем документе в сочетании с другой группой, например, такой как -(C₃-C₇-циклоалкил)-C₀-C₄-алкил или -C₀-C₄алкил-(C₃-C₇-циклоалкил), указанная группа, в данном случае циклоалкил, либо непосредственно связана одинарной ковалентной связью (C₀-алкил), либо присоединена алкильной цепью, содержащей в данном случае 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Алкильные группы также могут быть присоединены через другие группы, такие как гетероатомы, как в случае -O-C₀-C₄алкил-(C₃-C₇-циклоалкил). Примерные алкильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан, 2,3-диметилбутан и гексил.

При использовании термина, включающего «алк», следует понимать, что термин «циклоалкил» или «карбоциклический» можно рассматривать как часть определения, за исключением случаев, когда это однозначно исключено контекстом. Например, но не ограничиваясь этим, термины алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алканоил, алкенилокси, галогеналкил и аналогичные термины могут рассматриваться как включающие циклические формы алкильных групп, если и только это однозначно не исключено контекстом.

«Алкенил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или прямой цепью, содержащую одну или более двойных связей между атомами углерода, которые могут занимать

устойчивое положение в цепи. Неограничительные примеры представляют собой C₂-C₈-алкенил, C₂-C₇-алкенил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₅-алкенил и C₂-C₄-алкенил. Определенные диапазоны, используемые в настоящем документе, указывают на алкенильную группу, охватывая каждый пример в диапазоне, представленный как независимый пример, как описано выше для алкильного фрагмента. Примерные алкенильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, этенил и пропенил.

«Алкинил» представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или прямой цепью, содержащую одну или более тройных связей между атомами углерода, которые могут занимать устойчивое положение в цепи, например, C₂-C₈-алкинил или C₂-C₆-алкинил. Определенные диапазоны, используемые в настоящем документе, указывают на алкинильную группу, охватывая каждый пример в диапазоне, представленный как независимый пример, как описано выше для алкильного фрагмента. Примерные алкинильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, этинил, пропирил, 1-бутирил, 2-бутирил, 3-бутирил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 4-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 4-гексил и 5-гексил.

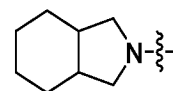
«Алкокси» представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через кислородный мостик (-O-). Примерные алкоксильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, изопентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Аналогичным образом группа «алкилтио» или «тиоалкил» представляет собой алкильную группу, определенную выше, с указанным числом атомов углерода, ковалентно связанных через серный мостик (-S-). Согласно одному варианту осуществления алкоксигруппа необязательно является замещенной, как описано выше.

«Галогеналкил» означает алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одним или более атомами галогена, вплоть до максимально допустимого числа атомов галогена. Примерные галогеналкильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, трифторметил, монофторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

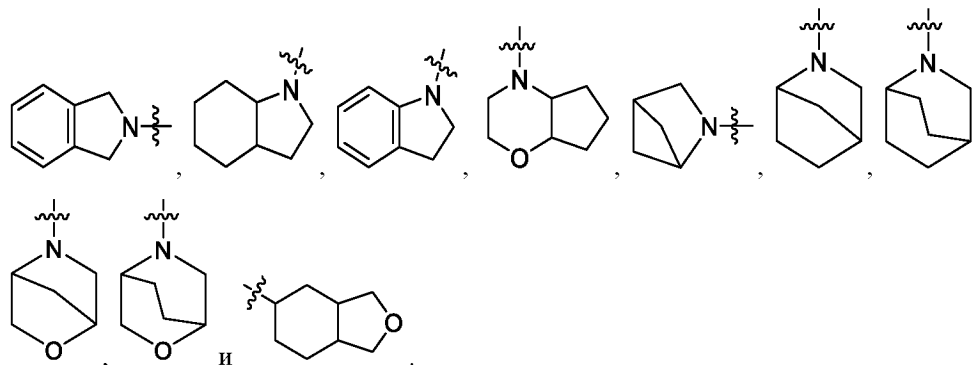
«Арил» означает ароматическую группу, содержащую только атомы углерода в ароматическом кольце или кольцах. Согласно одному варианту осуществления арильная группа содержит от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и содержит от 6 до 14 или 18 атомов в кольце без гетероатомов в качестве членов кольца. Термин «арил» означает группы, в которых насыщенная или частично ненасыщенная карбоциклическая группа конденсируется с ароматическим кольцом. Термин «арил» также означает группы, в которых насыщенная или частично ненасыщенная гетероциклическая группа конденсируется с ароматическим кольцом, при том условии, что положение присоединения представляет собой ароматическое кольцо. Такие соединения могут содержать арильные кольца, конденсированные с 4-7-членной или 5-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной циклической группой, которая необязательно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B, P, Si и S, с образованием, например, 3,4-метилendioксифенильной группы. Арильные группы представляют собой, например, фенил и нафтил, в том числе 1-нафтил и 2-нафтил. Согласно одному варианту осуществления арильные группы являются боковыми. Примерное боковое кольцо представляет собой фенильная группа, содержащая в качестве заместителя другую фенильную группу.

Термин «гетероцикл» относится к насыщенным и частично насыщенным содержащим гетероатомы кольцевым радикалам, в которых гетероатомы могут быть выбраны из N, S и O. Термин «гетероцикл» распространяется на моноциклические 3-12-членные кольца, а также бициклические 5-16-членные кольцевые системы (которые могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спиробициклические

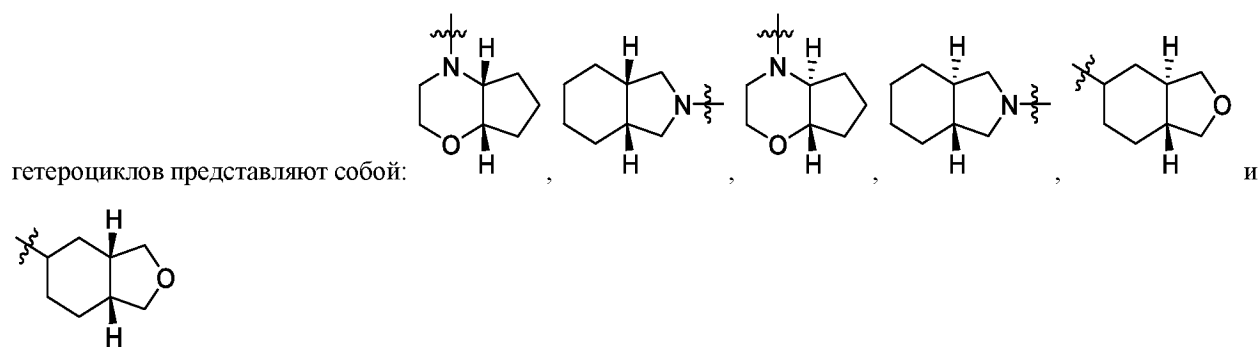
кольцевые системы). Данный термин не распространяется на кольца, содержащие фрагменты -O-O- или -S-S-. Примерные насыщенные гетероциклические группы представляют собой насыщенные 4-7-членные моноциклические группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота (например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, азетидинил, пиперазинил и пиразолидинил); насыщенные 4-6-членные моноциклические группы, содержащие от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота (например, морфолинил); насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота (например, тиазолидинил). Примерные частично насыщенные гетероциклические радикалы представляют собой, но не ограничиваются ими, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил. Примерные частично насыщенные и насыщенные гетероциклические группы представляют собой, но не ограничиваются ими, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, дигидротиенил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксанил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензотиенил, дигидробензофурил, изохроманил, хроманил, 1,2-дигидрохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 2,3,4,4а,9,9а-гексагидро-1Н-3-аза-флуоренил, 5,6,7-тригидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]изохинолил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазинил, бензо[1,4]диоксанил, 2,3-дигидро-1Н-1λ'-бензо[д]изотиазол-6-ил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил. Термин «бициклический гетероцикл» означает группы, в которых гетероциклический радикал является конденсированным с арильным радикалом, причем положение присоединения представляет собой гетероциклическое кольцо. Термин «бициклический гетероцикл» также распространяется на гетероциклические радикалы, которые являются конденсированными или соединяются мостиком с карбоциклическим радикалом. Примеры представляют собой частично ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например, индолин или изоиндолин, частично ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, частично ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота, и насыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода или серы.



Неограничительные примеры бициклических гетероциклов представляют собой:



Если иное условие не представлено или не следует из контекста, термин «бициклический гетероцикл» распространяется на цис- и транс-диастереомеры. Неограничительные примеры хиральных бициклических



Согласно определенным альтернативным вариантам осуществления термин «гетероцикл» означает насыщенные и частично насыщенные радикалы, содержащие гетероатомы, причем гетероатомы могут быть выбраны из N, S, O, B, Si, и P.

«Гетероарил» означает устойчивую моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая содержит от 1 до 3, или согласно некоторым вариантам осуществления от 1, 2 или 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B, и P (и, как правило, выбранных из N, O и S), причем остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, или устойчивую бициклическую или трициклическую систему, содержащую по меньшей мере одно 5-членное, 6-членное или 7-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3, или согласно некоторым вариантам осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P, причем остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом азота. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом кислорода. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом серы. Моноциклические гетероарильные группы, как правило, содержат от 5 или 6 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклические гетероарильные группы представляют собой 8-10-членные гетероарильные группы, то есть группы, содержащие от 8 до 10 кольцевых атомов, причем одно 5-членное, 6-членное или 7-членное ароматическое кольцо является конденсированным со вторым ароматическим или неароматическим кольцом, и при этом положение присоединения представляет собой ароматическое кольцо. Когда полное число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, указанные гетероатомы не являются соседними друг с другом. Согласно одному варианту осуществления полное число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. Согласно следующему варианту осуществления полное число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более чем 1. Примерные гетероарильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, пиридинил (в том числе, например, 2-гидроксипиридинил), имидазол, имидазопиридинил, пиримидинил (в том числе, например, 4-гидроксиимидинил), пиразол, триазол, пиразинил, фурил, тиенил, изоксазол, триазол, оксадиазол, оксазол, изотриазол, пиррол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, индол, бензимидазол, бензофуранил, циннллил, индазол, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндол, птеридинил, пурилин, оксадиазол, триазол, триадиазол, триадиазол, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотриазол, бензоксазол, хиназолин, хиноксалин, нафтиридинил, тетрагидрофуранил и фуропиридин. Гетероарильные группы необязательно являются замещенными и независимо содержат один или более заместителей, которые описаны в настоящем документе. «Гетероарилокси» представляет собой гетероарильную группу, которая описана выше, связанную в качестве заместителя с группой через соединительный атом кислорода -O-.

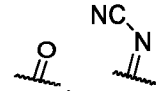
«Гетероарилалкил» представляет собой алкильную группу, которая описана в настоящем документе, и которая является замещенной гетероарильной группой, которая описана в настоящем документе.

«Арилалкил» представляет собой алкильную группу, которая описана в настоящем документе, и которая является замещенной арильной группой, которая описана в настоящем документе.


«Гетероциклоалкил» представляет собой алкильную группу, которая описана в настоящем документе, и которая является замещенной гетероциклической группой, которая описанной в настоящем документе.

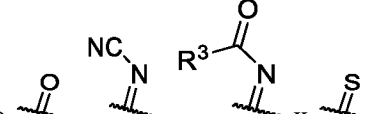
Термин «гетероалкил» означает алкильный, алкенильный, алкинильный или галогеналкильный фрагмент, который определен в настоящем документе, в котором группа CH_2 замещена гетероатомом, или атом углерода замещен гетероатомом, представляющим собой, например, амин, карбонил, карбокси, оксо, тио, фосфат, фосфонат, азот, фосфор, кремний или бор. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом азота. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом кислорода. Согласно одному варианту осуществления единственный гетероатом представляет собой атом серы. Согласно одному варианту осуществления «гетероалкил» распространяется на гетероалифатические группы (циклические, ациклические, замещенные, незамещенные, разветвленные или неразветвленные), содержащие 1-20 атомов углерода. Неограничительные примеры гетероалкильных фрагментов представляют собой полиэтиленгликоль, полиалкиленгликоль, амид, полиамид, полилактид, полигликолид, простой тиоэфир, простой эфир, алкил-гетероцикл-алкил, -О-алкил-О-алкил, алкил-О-галогеналкил и т. д.

Когда соединение содержит «необязательно замещенный» фрагмент, он может быть замещенным, насколько допускает валентность, одной или более группами, выбранными из следующих: алкил (в том числе C_1 - C_4 -алкил), алкенил (в том числе C_2 - C_4 -алкенил), алкинил (в том числе C_2 - C_4 -алкинил), галогеналкил (в том

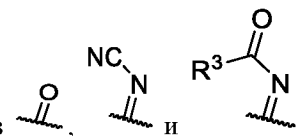
числе C_1 - C_4 -галогеналкил), $-\text{OR}^6$, F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, гетероалкил, циано, нитро, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, ,

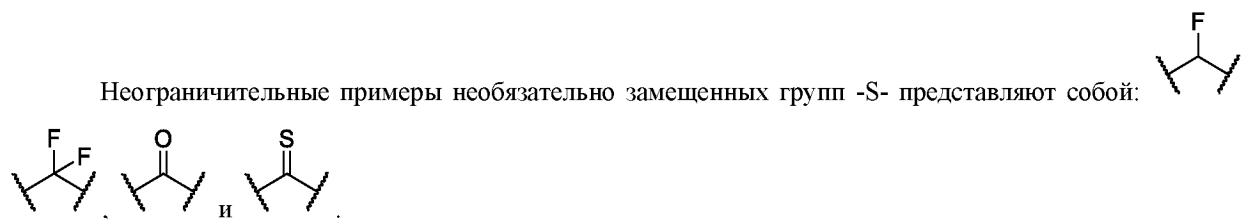
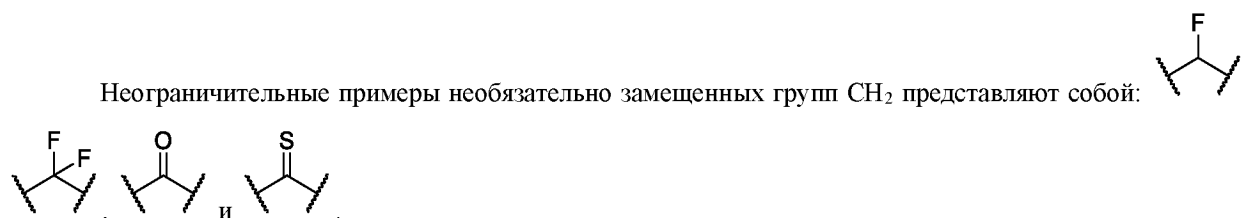
, при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается

устойчивое соединение. Например, фрагмент  может быть замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, $-\text{OR}^6$, F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, гетероалкил, циано, нитро, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, при том условии, что в результате получается устойчивое соединение, но только одна

группа выбрана из , при том условии, что в результате получается устойчивое

соединение. С другой стороны фрагмент  может быть замещенным только 1 или 2 группами,

выбранными из .



«Дозированная форма» означает единицу введения активного вещества. Примерные дозированные формы представляют собой таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, имплантаты, частицы, шарики, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы, буккальные, сублингвальные, местные, гелевые, слизистые, подкожные, внутримышечные, парентеральные системные, внутривенные и другие формы. «Дозированная форма» также может представлять собой имплантат для контролируемой доставки.

«Фармацевтические композиции» представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере одно активное вещество и по меньшей мере еще одно вещество, такое как носитель. Настоящее изобретение распространяется на фармацевтические композиции из описанных соединений.

«Фармацевтические комбинации» представляют собой комбинации по меньшей мере двух активных веществ, которые могут быть объединены в одну дозированную форму или поставяться вместе в отдельных дозированных формах с инструкциями о том, что активные вещества должны быть использованы совместно для лечения любого нарушения, описанного в настоящем документе.

«Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой производное описанного соединения, в котором исходное соединение модифицировано посредством получения его неорганической или органической фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания. Соли соединений согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью обычных химических методов. Как правило, такие соли могут быть получены в результате реакции свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (представляющего собой, например, гидроксид, карбонат или бикарбонат натрия, кальция, магния или калия и подобное соединение) или в результате реакции свободного основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Кроме того, соли соединений согласно настоящему изобретению представляют собой сольваты соединений и солей соединений.

Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных соединений, таких как амины; соли щелочных металлов или органических соединений и кислот, таких как карбоновые кислоты, и подобные соединения. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, приемлемые для введения человеку, в том числе соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из неорганических или органических кислот. Примеры таких солей представляют собой соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и другие

кислоты, и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзиловая, безиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоная, метансульфоная, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{COOH}$ и другие кислоты, или с использованием другой кислоты, которая образует тот же самый противоион. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в справочнике Remington «Фармацевтические науки», 17 издание, издательство Mack Publishing Company (Истон, штат Пенсильвания, США), 1985 г., страница 1418.

Термин «носитель», применяемый к фармацевтическим композициям/комбинациям по изобретению, означает разбавитель, вспомогательное вещество или наполнитель, с которым поставляется активное соединение.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое может быть использовано для изготовления фармацевтической композиции/комбинации, и которое в целом является безопасным, приемлемым для потребления человеком и является в биологическом и ином отношении соответствующим для введения реципиенту, как правило, человеку. Согласно одному варианту осуществления используется вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения.

«Пациент», или «реципиент», или «субъект» представляет собой человека или животное, не представляющее собой человека, нуждающееся в лечении или предотвращении какого-либо из нарушений, которые конкретно описаны в настоящем документе. Как правило, реципиент представляет собой человека. В качестве «пациента», или «реципиента», или «субъекта» также может присутствовать, например, млекопитающее, примат (например, человек), корова, овца, коза, лошадь, собака, кошка, кролик, крыса, мышь, птица и другое животное.

«Терапевтически эффективное количество» соединения, фармацевтической композиции или комбинации согласно настоящему изобретению представляет собой количество, эффективное при введении реципиенту, которое обеспечивает терапевтический полезный эффект, такой как облегчение симптомов или уменьшение или ослабление самого заболевания. Согласно другому аспекту может быть введено профилактическое количество, которое предотвращает или сокращает до минимума риск заболевания, опосредованного внеклеточным белком-мишенью.

Варианты осуществления «алкила»

Согласно одному варианту осуществления «алкил» представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_9 -алкил, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_7 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_5 -алкил, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_2 -алкил.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит один атом углерода.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит два атома углерода.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит три атома углерода.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «алкил» содержит шесть атомов углерода.

Неограничительные примеры «алкила» представляют собой: метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: изопропил, изобутил, изопентил и изогексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: втор-бутил, втор-пентил и втор-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: трет-бутил, трет-пентил и трет-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: неопентил, 3-пентил и активный пентил.

Согласно альтернативному варианту осуществления «алкильная» группа является необязательно замещенной.

Согласно альтернативному варианту осуществления «алкенильная» группа является необязательно замещенной.

Согласно альтернативному варианту осуществления «алкинильная» группа является необязательно замещенной.

Варианты осуществления «галогеналкила»

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» представляет собой C₁-C₁₀-галогеналкил, C₁-C₉-галогеналкил, C₁-C₈-галогеналкил, C₁-C₇-галогеналкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₅-галогеналкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₃-галогеналкил или C₁-C₂-галогеналкил.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и один атом галогена.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и два атома галогена.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и три атома галогена.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит два атома углерода.

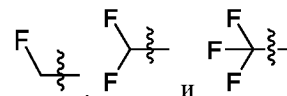
Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит три атома углерода.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит четыре атома углерода.

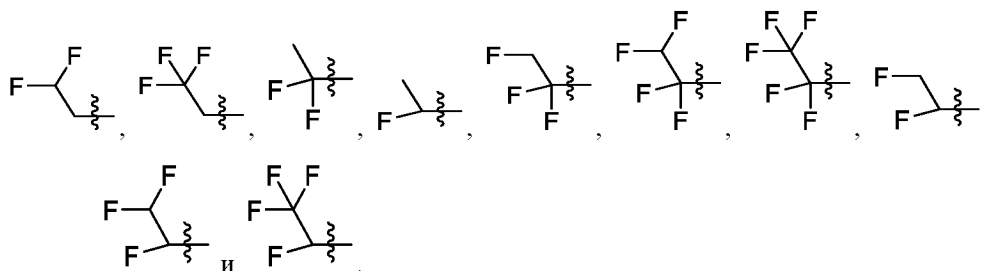
Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «галогеналкил» содержит шесть атомов углерода.

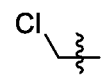
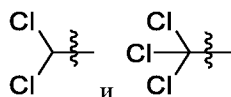
Неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



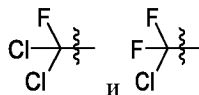
Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



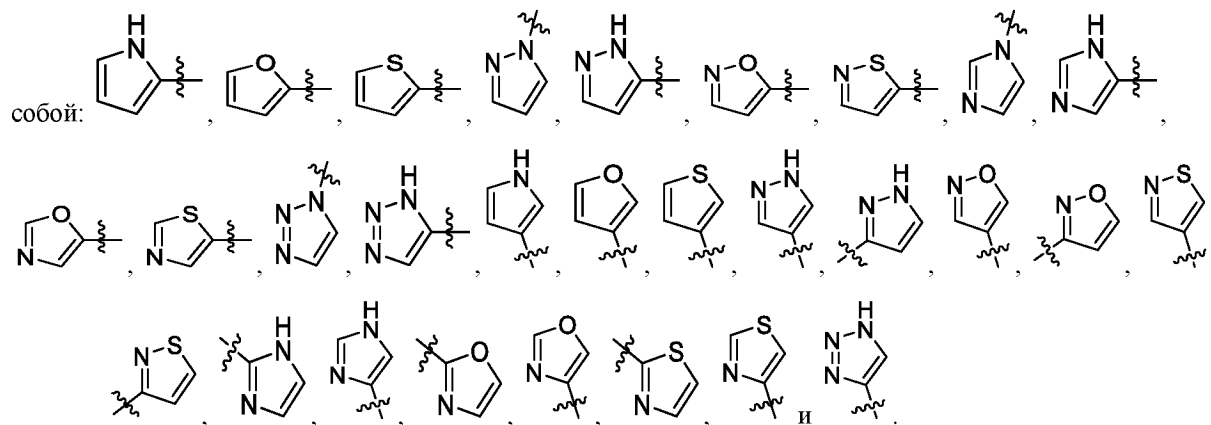
Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



Варианты осуществления «гетероарила»

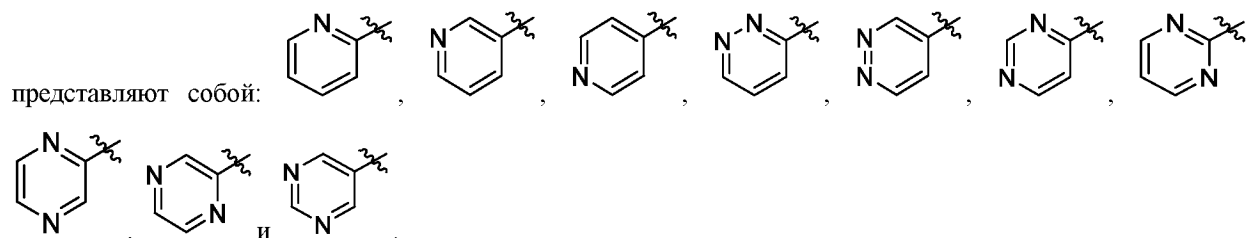
Неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп представляют собой пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, триазол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, оксатриазол, изотиазол, тиазол, тиадиазол и тиатриазол.

Дополнительные неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп представляют



Согласно одному варианту осуществления «гетероарил» представляет собой 6-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 атома азота (т.е. пиридирил, пиридазинил, триазинил, пиримидинил и пиазинил).

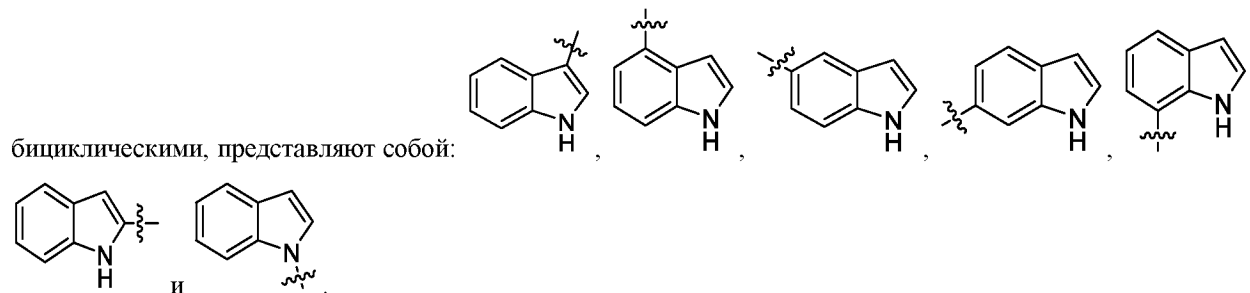
Неограничительные примеры 6-членных «гетероарильных» групп, содержащих 1 или 2 атома азота,



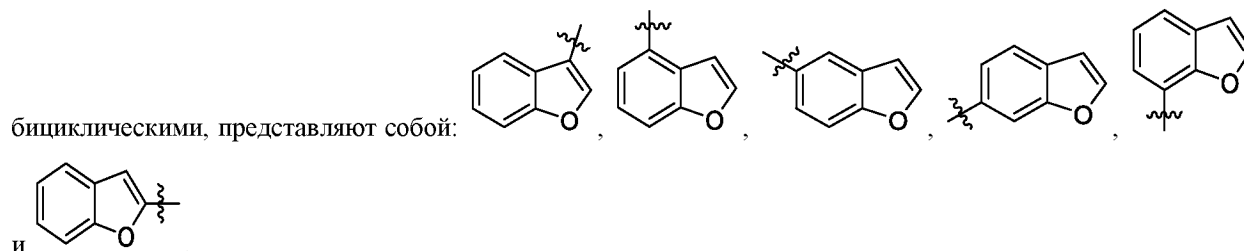
Согласно одному варианту осуществления «гетероарил» представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляют собой индол, бензофуран, изоиндол, индазол, бензимидазол, азаиндол, азаиндазол, пурин, изобензофуран, бензотиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, бензооксазол и бензотиазол.

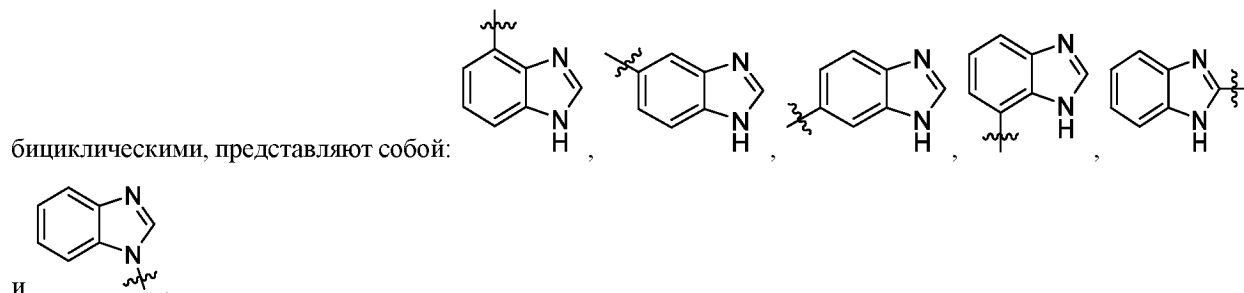
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются



Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются



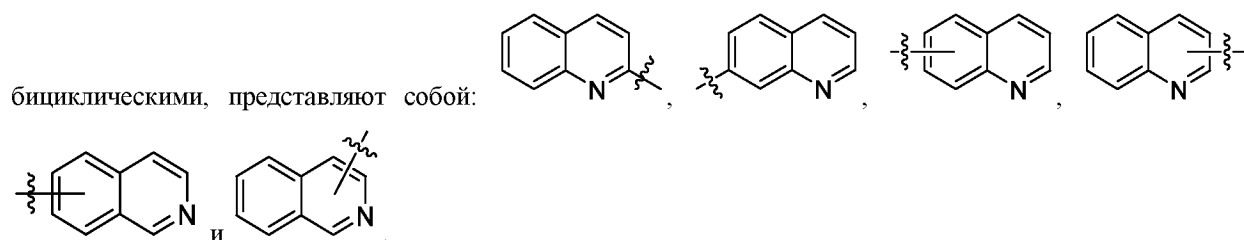
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются



Согласно одному варианту осуществления «гетероарил» представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из атомов азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляют собой хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин и нафтиридин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются



Варианты осуществления «гетероцикла»

Согласно одному варианту осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота, один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее два атома азот и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно одному варианту осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом серы и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой азиридин, оксиран, тиран, азетидин, 1,3-дiazетидин, оксетан и тиетан.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пирролидин, 3-пирролин, 2-пирролин, пиразолидин и имидазолидин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, тетрагидротиофен, 1,2-оксатиолан и 1,3-оксатиолан.

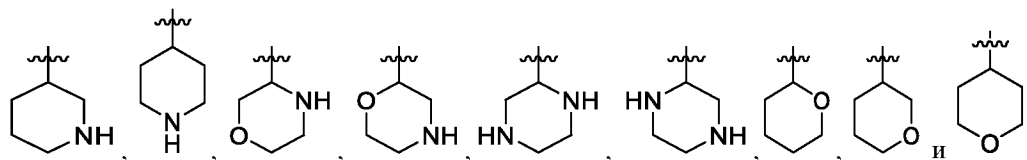
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, морфолин и тиоморфолин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой индолин, тетрагидрохиолин, тетрагидроизохиолин и дигидробензофуран, причем положение присоединения каждой группы находится на гетероциклическом кольце.

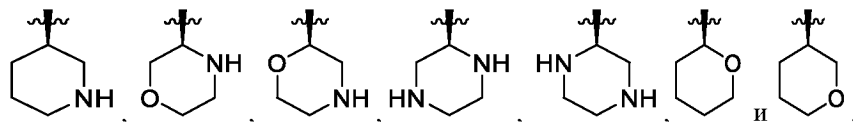
Например,  представляет собой «гетероциклическую» группу.

Однако  представляет собой «арильную» группу.

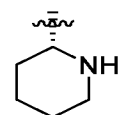
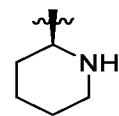
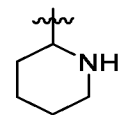
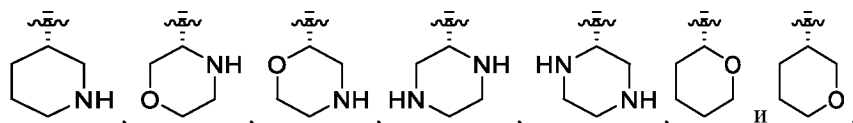
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:

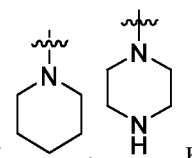


Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:

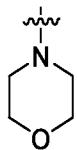


Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:

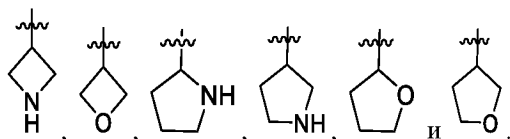
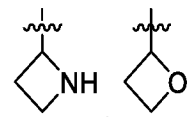




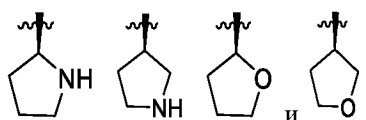
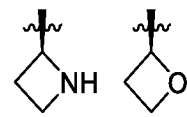
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



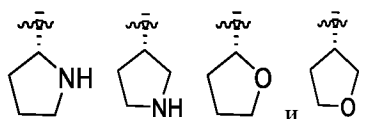
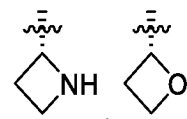
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



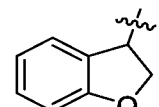
Арил

Согласно одному варианту осуществления «арил» представляет собой ароматическую группу, содержащую 6 атомов углерода (фенил).

Согласно одному варианту осуществления «арил» представляет собой ароматическую группу, содержащую 10 атомов углерода (нафтил).

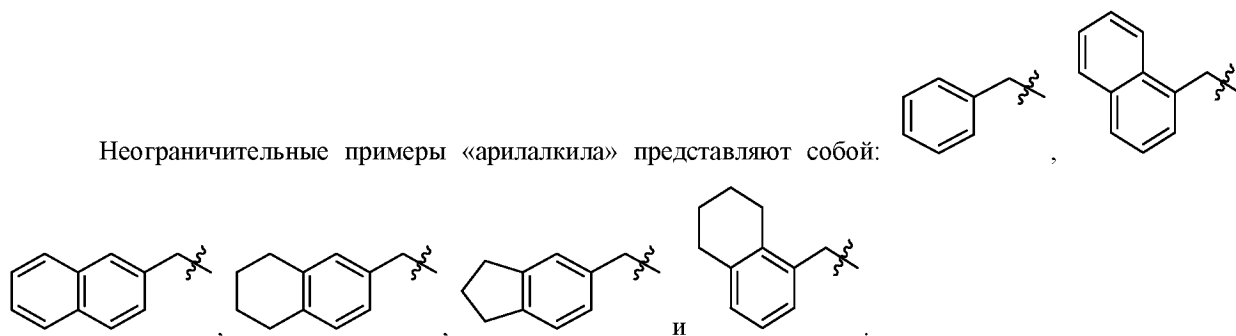
Согласно одному варианту осуществления «арил» представляет собой ароматическую группу, содержащую 6 атомов углерода и конденсированную с гетероциклом, причем положение присоединения представляет собой арильное кольцо. Неограничительные примеры «арила» представляют собой индолин, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин и дигидробензофуран, причем положение присоединения для каждой группы находится на арильном кольце.

Например,  представляет собой «арильную» группу

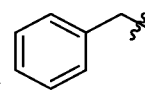
Однако  представляет собой «гетероциклическую» группу.

Варианты осуществления «арилалкила»

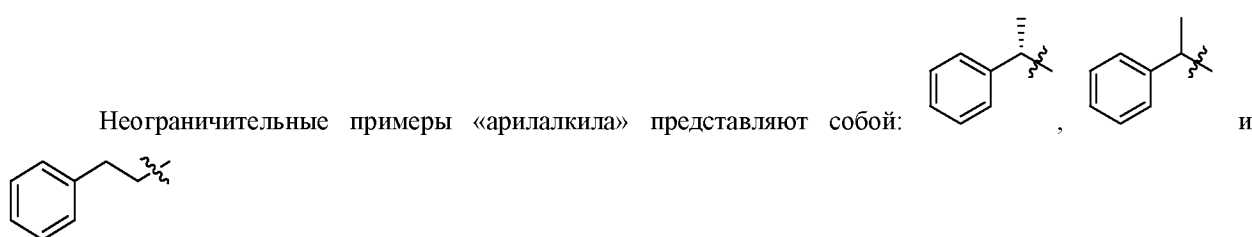
Неограничительные примеры «арилалкила» представляют собой:



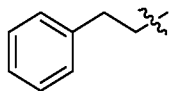
Согласно одному варианту осуществления «арилалкил» представляет собой



Согласно одному варианту осуществления «арилалкил» представляет собой алкильную группу, содержащую 2 атома углерода и содержащую в качестве заместителя арильную группу.



Неограничительные примеры «арилалкила» представляют собой:



VI. Внеклеточные белки и нацеливающие лиганды

Широкое разнообразие хорошо известных и охарактеризованных внеклеточных белков в условиях организма может вызывать, модулировать или усиливать заболевания, такие как аномальная клеточная пролиферация, такая как опухоли и рак, аутоиммунные нарушения, воспаления и заболевания, связанные со старением. Например, внеклеточные белки, такие как факторы роста, цитокины и хемокины, связываются с рецепторами клеточной поверхности, часто инициируя aberrantную передачу сигналов при множественных заболеваниях, таких как рак и воспаление.

Соединение, вызывающее деградацию внеклеточного белка, которое описано в настоящем документе, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль и/или соответствующие фармацевтически приемлемые композиции могут быть использованы для лечения нарушения, опосредованного выбранным белком-мишенью, который связывается с нацеливающим лигандом. Описанные соединения, вызывающие деградацию, способны нацеливаться на специфические внеклеточные белки-мишени, которые опосредуют патологические нарушения для лизосомальной деградации. Выбранный внеклеточный белок-мишень может модулировать расстройство у человека посредством механизма действия, такого как модификация биологического пути, патогенная передача сигналов или модулирование сигнального каскада или входа в клетку. Согласно одному варианту осуществления белок-мишень представляет собой белок, который не поддается лекарственному воздействию в классическом смысле, поскольку он не имеет связывающего кармана или активного центра, который можно ингибировать или связывать иным образом, и который нельзя легко контролировать аллостерически. Согласно следующему варианту осуществления белок-мишень представляет собой белок, который поддается лекарственному воздействию в классическом смысле, однако для терапевтических целей деградация белка является более предпочтительной, чем ингибирование. Внеклеточный белок-мишень рекрутируется с нацеливающим лигандом, который представляет собой лиганд для внеклеточного белка-мишени. Как правило, нацеливающий лиганд связывает целевой белок

нековалентным образом. Согласно альтернативному варианту осуществления целевой белок ковалентно связан с нацеливающим лигандом таким образом, который может быть необратимым или обратимым.

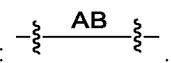
Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения реципиента с нарушением, опосредованным внеклеточным белком-мишенью, причем способ включает введение реципиенту, как правило, человеку, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию и нацеленного на внеклеточный белок, или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, необязательно в составе фармацевтически приемлемой композиции.

Внеклеточный белок-мишень может представлять собой любую аминокислотную последовательность, с которой может быть связано соединение, вызывающее деградацию и содержащее нацеливающий лиганд, и в результате деградации белка производится полезный терапевтический эффект. Согласно одному варианту осуществления белок-мишень представляет собой неэндогенный пептид, такой как пептид патогена или токсина. Согласно следующему варианту осуществления белок-мишень может представлять собой эндогенный белок, который опосредует нарушение. Эндогенный белок может представлять собой либо нормальную форму белка, либо aberrantную форму. Например, белок-мишень может представлять собой внеклеточный мутантный белок или, например, белок, в котором частичное или полное приобретение или потеря функции кодируется полиморфизмом нуклеотидов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, вызывающее деградацию, нацелено на aberrantную форму белка, а не на нормальную форму белка.

Нацеливающий лиганд представляет собой лиганд, который образует ковалентную или нековалентную связь с белком-мишенью, который был выбран для лизосомальной деградации. В качестве нацеливающего лиганда может присутствовать низкомолекулярное соединение или фрагмент (например, пептид, нуклеотид, фрагмент антитела, аптамер, биомолекула или другая химическая структура), посредством которого образуется связь с белком-мишенью, и при этом белком-мишенью опосредовано заболевание реципиента, как подробно описано ниже. Примерные нацеливающие лиганды представлены на фиг. 1.

Якорная связь

Лиганд внеклеточного белка-мишени («EPTL») образует ковалентную связь с соединительной группой в соединении, связывающем ASGPR и вызывающем деградацию внеклеточного белка, через якорную связь, которая представляет собой химическую связь между EPTL и соединительной группой В, соединительной группой С или соединительной группой D. Эта связь может находиться в любом положении молекулы лиганда, в котором отсутствует неприемлемое снижение способности EPTL связываться с внеклеточным белком-мишенью. Якорная связь проиллюстрирована в неограниченных примерах лигандов внеклеточного белка-мишени на фиг. 1 следующим условным обозначением:



В отношении ряда типичных внеклеточных белков, предназначенных для медицинской терапии и описанных ниже, характеристическая структурная информация содержится в хорошо известном банке белковых данных («PDB»), который представляет собой базу данных трехмерной структурной информации для больших биологических молекул, таких как белки и нуклеиновые кислоты. Банк PDB содержит рентгеновские кристаллографические данные и другие сведения, представленные учеными со всего мира, и находится в свободном доступе. См., например, www.rcsb.org; www.wwpdb.org и www.uniprot.org. Используя коды PDB, например, представленные в разделе ** или в самом банке данных, а также ссылки на технические документы, которые представлены в настоящем документе или являются образом общедоступными, специалист в данной области техники может определить подходящие положения, в которых EPTL может быть

присоединен через якорную связь с соединительной группой В, соединительной группой С или соединительной группой D к фрагменту, связывающему ASGPR. Для многих из этих белков в опубликованных цитируемых документах описано, как ряд лигандов связывается с белками-мишенями, и на основе этой информации могут быть определены обоснованные положения якорных связей.

Например, специалист в данной области техники может использовать доступные инструменты визуализации, в том числе доступные на веб-сайте PDB, чтобы определить, где нацеливающий лиганд. Например, специалист в данной области техники может использовать доступные инструменты визуализации, в том числе доступные на веб-сайте PDB, чтобы определить, где внеклеточный нацеливающий лиганд белок, стыкуется с внеклеточным белком. Специалист в данной области также может импортировать кристаллическую структуру и выбранный нацеливающий лиганд внеклеточного белка, в программное обеспечение для моделирования (включая, например, PyMOL, Glide, Maestro, RasMol, Visual Molecular Dynamics, Jmol и AutoDock), чтобы определить, какая часть нацеливающего лиганда внеклеточного белка связана с внеклеточным белком. Затем лиганд ASGPR связывается через соединительную группу и якорную связь в таком положении, что при этом не производится нежелательное отрицательное воздействие на связывание с внеклеточным белком.

Неограничительные примеры внеклеточных белков-мишеней

Иммуноглобулин А (IgA)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой иммуноглобулин А (IgA) человека. IgA представляет собой антитело, которое играет решающую роль в иммунной функции слизистых оболочек. Количество IgA, продуцируемого в ассоциации со слизистыми оболочками, составляет более чем количество всех других типов антител вместе взятых. Для IgA существуют два подкласса (IgA1 и IgA2), и он может быть получен как в мономерной, так и в димерной форме. Димерная форма IgA является наиболее распространенной. В крови IgA взаимодействует с рецептором Fc, называемым FcαRI (или CD89), который экспрессируется на иммунных эффекторных клетках, инициируя воспалительные реакции. Лигирование FcαRI иммунными комплексами, содержащими IgA, вызывает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), дегрануляцию эозинофилов и базофилов, фагоцитоз моноцитами, макрофагами и нейтрофилами и запуск активности респираторного взрыва полиморфноядерными лейкоцитами. С aberrантной экспрессией IgA связаны некоторые аутоиммунные и иммуноопосредованные заболевания, в том числе IgA-нефропатия, глютеновая болезнь, пурпура Геноха-Шенлейна (HSP), линейный IgA-буллезный дерматоз и IgA-пузырчатка.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IgA, а также кристаллическая структура IgA, связанного с различными соединениями, доступными для поиска с помощью 5E8E (Т. Р. Baglin и др., J. Thromb. Haemost., 2016, 14: 137-142) и 2QTJ (А. Bonner и др., J. Immunol., 2008, 180: 1008-1018). Кроме того, в статье Т. Hatanaka и др. (J. Biol. Chem., 2012, 287(51), 43126-43136) представлена всесторонняя информация в отношении специфичности и высокой аффинности связывания IgA с пептидами OPT-1.

Представительные нацеливающие лиганды IgA проиллюстрированы на фиг. 1.

Дополнительные представительные нацеливающие лиганды IgA включают:

MLKKIE (Jernstrom и др., Infect. Immun. 1996 Jul; 64(7): 2787-2793; SEQ ID NO: 1;

Opt-1 - HNVCLAYRGRPVCFAL (Hatanaka и др., J. Biol. Chem., том 287, № 51, стр. 43126-43136, 14 декабря 2012 г.), SEQ ID NO: 2;

Opt-2 - H MVCLSYRGRPVCFSL (Hatanaka и др., J. Biol. Chem., том 287, № 51, стр. 43126-43136, 14 декабря 2012 г.), SEQ ID NO: 3;

Opt-3 - H QVCLSYRGRPVCFST (Hatanaka и др., J. Biol. Chem., том 287, № 51, стр. 43126-43136, 14 декабря 2012 г.), SEQ ID NO: 4;

QMRCLSYKGRRVCLWL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 5;

KRLCLQYKGSKVCFRL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 6;

RMRLTYRGRRVCLEL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 7;

SMRCLQYRGSRVCLTL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 8;

HLRCLRYKGTRVCFSL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 9;

HVRCLSYKGREVCVQL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 10;

PRMCLFIYKGRVCIPY (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 11;

HMRCLHYKGRVCFLL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 12;

HKRCLHYRGRMVCFLI (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 13;

QKRCLKYKGSRVCFLL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 14;

HVRCLRYRGNVCVCFLL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 15;

SDVCLRYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 16;

RDVCLRYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 17;

HDVCLRYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 18;

SMVCLRYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 19;

SAVCLRYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 20;

SDVCLNYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 21;

SDVCLHYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 22;

SDVCLAYRGRPVCFQV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 23;

SDVCLRYRGRPVCFAV (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 24;

SDVCLRYRGRPVCFQL (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 25;

SDVCLRYRGRPVCFQA (патент США № 9593147), SEQ ID NO: 26;

H MVCLSYRGRPVCF (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 27;

H MVCLSYRGRPVCFS (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 28;

H QVCLSYRGQPVCFSL (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 29;

H QVCLSYRGRPTCFSL (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 30;

H QVCLSYRGRPVCYSL (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 31;

H QVCLSYRGQPVCFST (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 32;

H QVCLSYRGRPTCFST (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 33;

H QVCLSYRGQPVCFST (патентная публикация США № 20150044701), SEQ ID NO: 34;

Иммуноглобулин G (IgG)

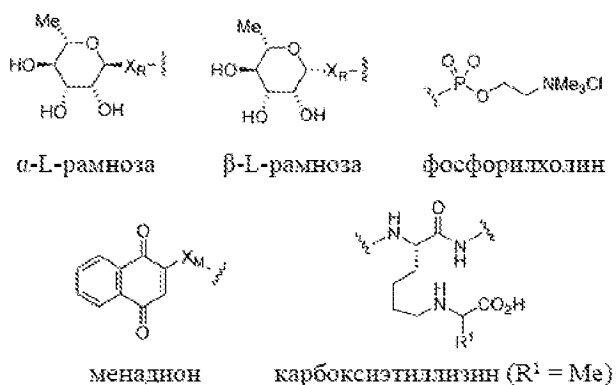
Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой иммуноглобулин G (IgG) человека. IgG составляет приблизительно 75% сывороточных антител человека. IgG представляет собой наиболее распространенный тип антител, обнаруживаемых в системе кровообращения. Антитела IgG представляют собой крупные глобулярные белки с молекулярной массой около 150 кДа, состоящие из четырех пептидных цепей [6]. Этот белок содержит две идентичные тяжелые цепи γ (гамма) массой около 50 кДа и две идентичные легкие цепи массой около 25 кДа, и, таким образом, его характеризует тетрамерная четвертичная структура. Каждая из двух тяжелых цепей связана друг с другом и с легкой цепью

дисульфидными связями. Полученный тетрамер имеет две одинаковые половины, которые вместе образуют Y-образную форму. Каждый конец вилки содержит идентичный сайт связывания антигена. Различные области и домены типичного IgG изображены на рисунке слева. Fc-области IgG несут высококонсервативный сайт N-гликозилирования по аспарагину 297 в константной области тяжелой цепи. N-гликаны, прикрепленные к этому сайту, представляют собой преимущественно фукозилированные в сердцевине биантеннарные структуры сложного типа. Кроме того, небольшие количества этих N-гликанов также несут разделенные пополам GlcNAc и α -2,6-связанные остатки сиаловой кислоты. Состав N-гликанов в IgG был связан с несколькими аутоиммунными, инфекционными и метаболическими заболеваниями. Кроме того, сверхэкспрессия IgG4 связана с заболеваниями, связанными с IgG4, которые обычно поражают несколько органов, включая аутоиммунный панкреатит первого типа, интерстициальный нефрит, тиреоидит Риделя, болезнь Микулича, опухоль Кюттнера, воспалительные псевдоопухоли (в различных частях организма), медиастинальный фиброз и в некоторых случаях ретроперитонеальный фиброз, аортит, ретроперитонеальный фиброз, проксимальные билиарные стриктуры, тубулоинтерстициальный нефрит, пахименингит, увеличение поджелудочной железы и перикардит.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IgG, доступная для поиска по 1H3X (S. Krapp и др., *J. Mol. Biol.*, 2003, 325: 979); и 5V43 (C. H. Lee и др., *Nat. Immunol.*, 2017, 18: 889-898); а также кристаллическая структура IgG, связанного с различными соединениями, доступными для поиска с помощью 5YC5 (M. Kiyoshi и др., *Sci. Rep.*, 2018, 8: 3955-3955); 5XJE (Y. Sakae и др., *Sci. Rep.*, 2017, 7: 13780-13780); 5GSQ (C. L. Chen и др., *ACS Chem. Biol.*, 2017, 12: 1335-1345); и 1HZN (E. O. Saphire и др., *Science*, 2001, 293: 1155-1159). Кроме того, в статье M. Kiyoshi и др. (*Nat. Commun.*, 2015, 6, 6866) дано представление о структурной основе связывания IgG1 человека с соответствующим высокоаффинным рецептором Fc γ RI человека.

Представительные нацеливающие лиганды IgG проиллюстрированы на фиг. 1.

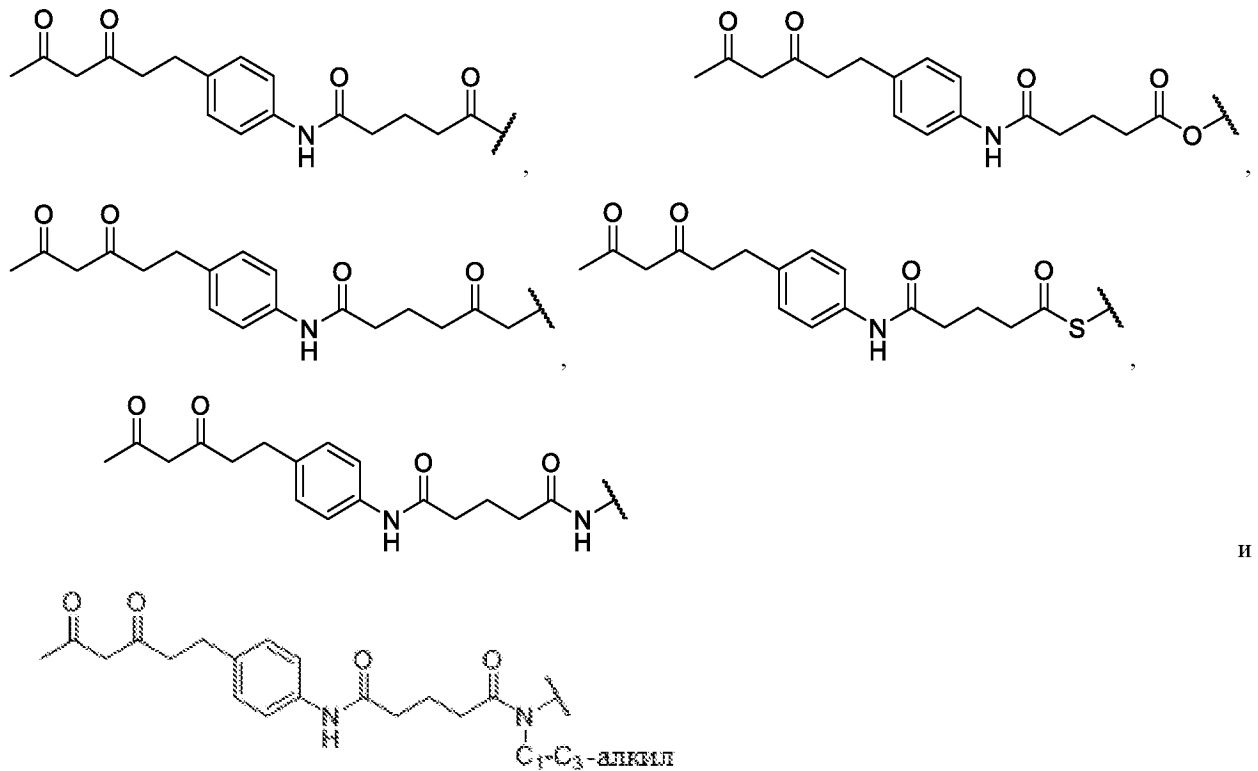
Дополнительные представительные IgG нацеливающие лиганды включают:



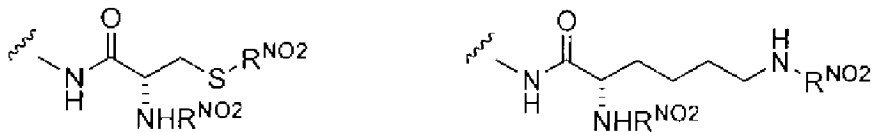
причем X_R представляет собой O, S, NH или N-C₁-C₃-алкил; и

X_M представляет собой O, S, NH или N-C₁-C₃-алкил.

Согласно другим вариантам осуществления нацеливающий лиганд IgG выбран из следующих:

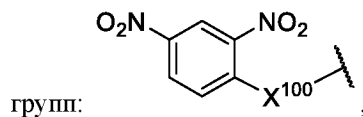


Согласно некоторым вариантам осуществления нацеливающий лиганд IgG представляет собой группу, имеющую следующую химическую структуру:



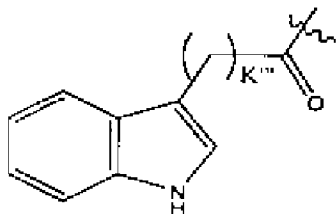
в которой R^{NO_2} представляет собой динитрофенильную группу, необязательно связанную через CH_2 , $S(O)$, $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$ или $OS(O)_2O$.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд IgG выбран из следующих

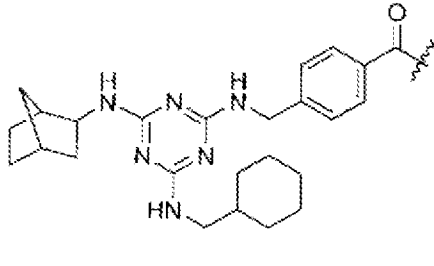


причем X^{100} выбран из следующих групп: O, CH_2 , NH, N- C_1 - C_3 -алкил, NC(O) C_1 - C_3 -алкил, S(O), S(O) $_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$ или $OS(O)_2O$.

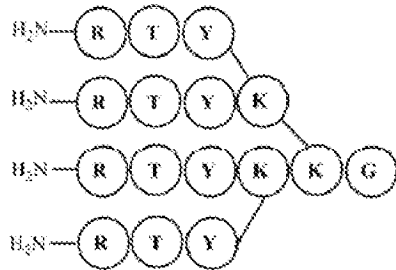
Согласно некоторым вариантам осуществления нацеливающий лиганд IgG представляет собой группу 3-индолуксусной кислоты, которая имеет следующую химическую структуру:



где $k^{'''}$ составляет 1-4 (предпочтительно 2-3, наиболее часто 3), или присутствует группа



Согласно некоторым вариантам осуществления нацеливающий лиганд IgG представляет собой пептид. Неограничительные примеры пептидных нацеливающих лигандов IgG представляют собой:



PAM; K_d 0.3 мкМ

PAM (RTY)₄K₂KG (Fassina и др., J. Mol. Recognit., 1996, 9, 564-569), SEQ ID NO: 35;

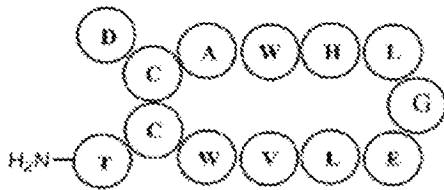
D-PAM, причем все аминокислоты последовательности PAM представляют собой D-аминокислоты (Verdoliva и др., J. Immunol. Methods, 2002, 271, 77-88), (RTY)₄K₂KG, SEQ ID NO: 36;

D-PAM-Ф, причем все аминокислоты последовательности PAM представляют собой D-аминокислоты с дополнительными модификациями, и при этом четыре N-концевых аргининовых остатка ацетилированы фенилмолочной кислотой (Dinon и др., J. Mol. Recognit., 2011, 24, 1087-1094), (RTY)₄K₂KG, SEQ ID NO: 37;

TWKTSRISIF (Krook и др., J. Immunol. Methods, 1998, 221, 151-157), SEQ ID NO: 38;

FGRLVSSIRY (Krook и др. J. Immunol. Methods, 1998, 221, 151-157), SEQ ID NO: 39;

Fc-III (DCAWHLGELVWCT-NH₂) (DeLano и др., Science, 2000, 287, 1279-1283), SEQ ID NO: 40



Fc-III; K_d 16 нМ

FCBP-Ser DSAWHLGELWST (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 41;

DCHKRSFWADNCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 42;

DCRTQFRPNQTCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 43;

DCQLCDFWRTRCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 44;

DCFEDFNEQRTCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 45;

DCLAKFLKGKDCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 46;

DCWHRRTHTKTFCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 47;

DCRTIQTR SCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 48;

DCIKLAQLHSVCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 49;

DCWRHRNATEWCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 50;

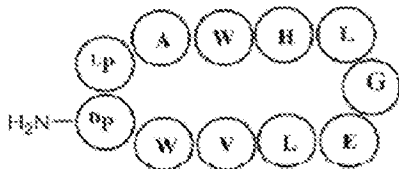
DCQNWKIDVHKCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 51;

DCAWHLGELVWCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 52;

DCAFHLGELVWCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 53;

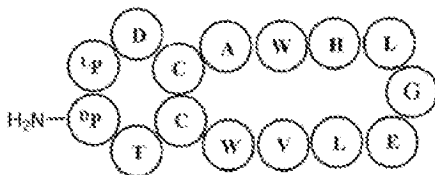
DCAYHLGELVWCT (см. WO2014010813), SEQ ID NO: 54;

FcBP-1 PAWHLGELVWP (Kang и др., J. Chromatogr., 2016, 1466, 105-1 12), SEQ ID NO: 55



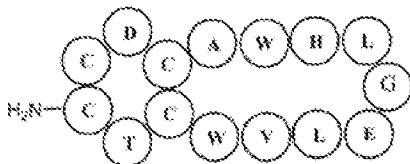
FcBP-1; K_d 14 мкМ ;

FcBP-2 PDCAWHLGELVWCTP (Dias и др., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 2726-2732), SEQ ID NO: 56;



FcBP-2; K_d 1.8 нМ ;

Fc-III-4c CDCAWHLGELVWCTC (Gong и др., Bioconjug. Chem., 2016, 27, 1569-1573), SEQ ID NO: 57

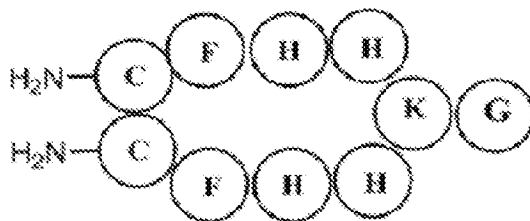


Fc-III-4C; K_d 2.45 мкМ ;

EPIHRSTLTALL (Ehrlich и др., J. Biochem. Biophys. Method, 2001, 49, 443-454), SEQ ID NO: 58;

APAR (Camperi и др., Biotechnol. Lett., 2003, 25, 1545-1548), SEQ ID NO: 59;

FcRM (CFHH)2KG (Миметик рецептора Fc, Verdoliva и др., ChemBioChem., 2005, 6, 1242-1253), SEQ ID NO: 60



FcRM; K_d 20 мкМ ;

HWRGWV (Yang и др., J. Peptide Res., 2006, 66, 110-137), SEQ ID NO: 61;

HYFKFD (Yang и др., J. Chromatogr., 2009, 1216, 910-918), SEQ ID NO: 62;
 HFRRHL (Menegatti и др., J. Chromatogr., 2016, 1445, 93-104) SEQ IDNO: 63;
 HWCitGWV (Menegatti и др., J. Chromatogr., 2016, 1445, 93-104), SEQ ID NO: 64;
 HWmetCitGWmetV (патент США № 10,266,566), SEQ ID NO: 65;
 D2AAG (Низкомолекулярный синтетический пептидный лиганд, Lund и др., J. Chromatogr., 2012, 1225, 158-167), SEQ ID NO: 66;
 DAAG (Низкомолекулярный синтетический пептидный лиганд, Lund и др., J. Chromatogr., 2012, 1225, 158-167), SEQ ID NO: 67;
 цикло[(N α -Ac) S(A)-RWHYFK-Lact-E] (Menegatti и др., Anal. Chem., 2013, 85, 9229-9237), SEQ ID NO: 68;
 цикло[(N α -Ac)-Dap(A)-RWHYFK-Lact-E] (Menegatti и др., Anal. Chem., 2013, 85, 9229-9237), SEQ ID NO: 69;
 цикло[Link M-WFRHYK] (Menegatti и др., Biotechnol. Bioeng., 2013, 110, 857-870), SEQ ID NO: 70;
 NKFRGKYK (Sugita и др., Biochem. Eng. J., 2013, 79, 33-40), SEQ ID NO: 71;
 NARKFYKG (Sugita и др., Biochem. Eng. J., 2013, 79, 33-40), SEQ ID NO: 72;
 FYWHCLDE (Zhao и др., Biochem. Eng. J., 2014, 88, 1-11), SEQ ID NO: 73;
 FYCHWALE (Zhao и др., J. Chromatogr., 2014, 1355, 107-114), SEQ ID NO: 74;
 FYCHTIDE (Zhao и др., J. Chromatogr., 2014, 1359, 100-111), SEQ ID NO: 75;
 Dual 1/3 (FYWHCLDE-FYCHTIDE) (Zhao и др., J. Chromatogr., 2014, 1369, 64-72), SEQ ID NO: 76;
 RRGW (Tsai и др., Anal. Chem., 2014, 86, 293 1-2938), SEQ ID NO: 77;
 KHRFNKD (Yoo и Choi, BioChip J., 2015, 10, 88-94), SEQ ID NO: 78;
 CPSTHWK (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 79;
 NVQYFAV (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 80;
 ASHTQKS (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 81;
 QPQMSHM (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 82;
 TNIESLK (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 83;
 NCHKCWN (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 84;
 SHLSKNF (Sun и др., Polymers, 2018, 10, 778), SEQ. ID NO: 85.

Иммуноглобулин E (IgE)

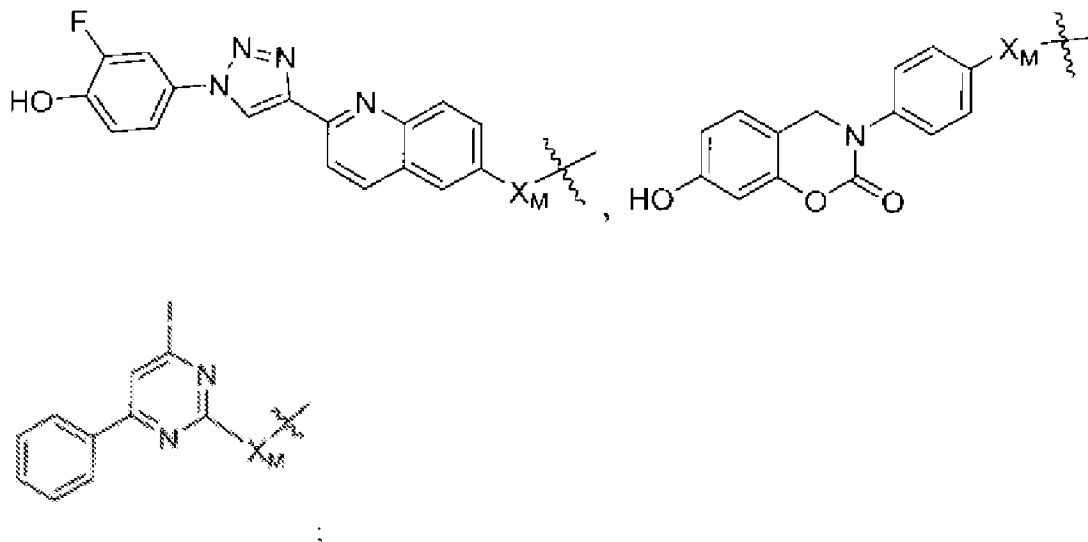
Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой иммуноглобулин E (IgE) человека. IgE представляет собой тип иммуноглобулина, который играет важную роль в развитии гиперчувствительности первого типа, которая может проявляться в виде различных аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, большинство типов синуситов, аллергический ринит, пищевая аллергия и определенные типы хронической крапивницы и атопического дерматита. IgE также играет ключевую роль в реакциях на аллергены, такие как анафилактические препараты, укусы пчел и антигенные препараты, используемые в десенсибилизирующей иммунотерапии.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IgE, доступную для поиска с помощью 1F2Q (S. C. Garman, J. P. Kinet, T. S. Jardetzky, Cell, 1998, 95: 951-961); а также кристаллическая структура IgE, связанного с различными соединениями, доступная для поиска с помощью 1F6A (S. C. Garman и др., Nature, 2000, 406, 259-266); 1RPQ (J. Stamos и др., Structure, 2004, 12, 1289-1301); 2Y7Q (M. D. Holdom и др., Nat. Struct. Mol. Biol., 2011, 18, 571); и 4GRG (B. Kim и др., Nature, 2012, 491: 613-617). Кроме того, в статье Wan и др. (Nat. Immunol., 2002, 3(7), 681-6) дано представление о кристаллической

структуре IgE Fc, в которой обнаружена асимметрично изогнутая конформация; и в статье Dhaliwal и др. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109(31), 12686-91) дано представление о кристаллической структуре IgE, связанного с соответствующим В-клеточным рецептором CD23 и раскрыт механизм взаимного аллостерического ингибирования высокоаффинным рецептором FcεRI.

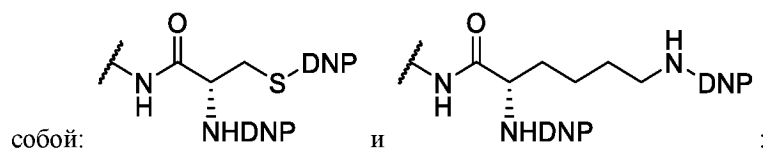
Дополнительные нацеливающие иммуноглобулиновые лиганды

Дополнительные неограничительные примеры внеклеточных нацеливающих лигандов представляют собой:

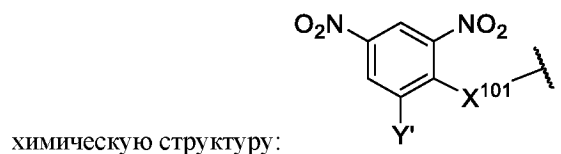


причем X_M представляет собой $-(CH_2)_{0-6}$, $-O-(CH_2)_{0-6}$, $S-(CH_2)_{0-6}$, $NR_M-(CH_2)_{0-6}$, $C(O)-(CH_2)_{0-6}$, группу PEG, содержащую от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4 остатков этиленгликоля, или группу $-C(O)(CH_2)_{0-6}NR_M$; R_M представляет собой H или C_1-C_3 -алкильную группу, которая необязательно является замещенной одной или двумя гидроксильными группами, где 0-6 составляет предпочтительно 1, 2, 3 или 4, предпочтительнее 1.

Дополнительные неограничительные примеры внеклеточных нацеливающих лигандов представляют



причем DNP представляет собой 2,4-динитрофенильную группу; или группу, имеющую следующую

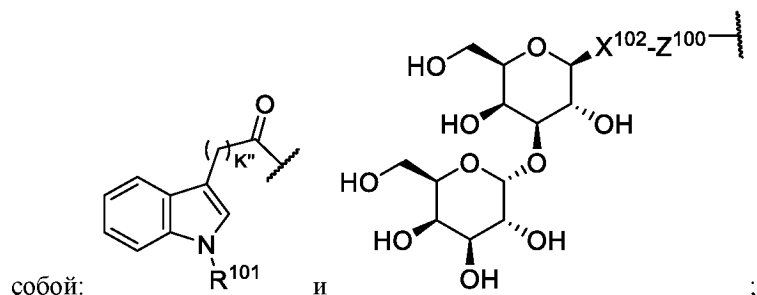


в которой Y' представляет собой H или NO_2 (предпочтительно H);

X^{101} представляет собой O, CH_2 , S, NR^{101} , S(O), S(O)₂, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$ или $OS(O)_2O$; и

R^{101} представляет собой H, C_1-C_3 -алкильную группу или группу $-C(O)(C_1-C_3\text{-алкил})$.

Дополнительные неограничительные примеры внеклеточных нацеливающих лигандов представляют



причем X^{102} представляет собой CH , O , N-R^{101} или S , предпочтительно O ;

R^{101} представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил; и

Z представляет собой связь, моносахарид, дисахарид, олигосахарид, более предпочтительно сахарную группу, выбранную из моносахаридов, включая альдозы и кетозы, и дисахаридов, включая дисахариды, описанные в настоящем документе. Моносахаридные альдозы представляют собой моносахариды, такие как альдотриоза (в том числе *D*-глицеральдегид), альдотетрозы (в том числе *D*-эритроза и *D*-треоза), альдопентозы (*D*-рибоза, *D*-арабиноза, *D*-ксилоза, *D*-ликсоза и др.), альдогексозы (в том числе *D*-аллоза, *D*-альтроза, *D*-глюкоза, *D*-манноза, *D*-гулоза, *D*-идоза, *D*-галактоза и *D*-галактоза), и моносахаридные кетозы представляют собой моносахариды, такие как кетотриозы (в том числе дигидроксиацетон), кетотетроза (в том числе *D*-эритрулоза), кетопентозы (в том числе *D*-рибулоза и *D*-ксилулоза), кетогексозы (в том числе *D*-псикоза, *D*-фруктоза, *D*-сорбоза, *D*-тагатаза), аминсахара, в том числе галактозамин, сиаловая кислота, *N*-ацетилглюкозамин, а также сульфосахара, в том числе сульфохиноза. Примерные дисахариды, которые находят применение в настоящем изобретении, представляют собой в том числе сахароза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированная глюкоза), лактоза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированная галактоза и/или глюкоза), мальтоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), трегалоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), целлобиоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), коджибиоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), нигероза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), изомальтоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), *b,b*-трегалоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), софороза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), ламинарибиоза (которая может иметь один или оба остатка глюкозы, необязательно *N*-ацетилированные), гентибиоза (в которой могут содержаться необязательно *N*-ацетилированные один или оба остатка глюкозы), тураноза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), мальтулоза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), палатиноза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), гентибилуоза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), маннобиоза, мелибиоза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы и/или остаток галактозы), мелибиулоза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), рутиноза (в которой может содержаться необязательно *N*-ацетилированный остаток глюкозы), рутинулоза и ксилобиоза.

TNF- α

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой TNF- α человека (UniProtKB - P01375 (TNF- α человека)). TNF- α представляет собой провоспалительный цитокин, который проявляет активность в иммунном ответе организма и серьезных воспалительных заболеваниях. TNF- α принимает участие в ряде заболеваний, которые представляют собой, помимо прочих, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакцию «трансплантат против реципиента», анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, гнойный гидраденит, рефрактерную астму, системную красную волчанку, диабет и индукцию кахексии.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура TNF- α с возможностью поиска по 6RMJ (B. Valentinis и др., *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20); 5UUI (Carrington и др., *Biophys. J.*, 2017, 113 371-380); 6OOY, 6OOZ и 6OPO (J. O'Connell и др., *Nat. Commun.*, 2019, 10, 5795-5795); и 5TSW (S. S. Cha, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 2153-2160); а также кристаллическая структура TNF- α , связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5YOY (Ono и др., *Protein Sci.*, 2018, 27, 1038-1046); 2AZ5 (M. M. He и др., *Science*, 2005, 310: 1022-1025); 5WUX (J. U. Lee, *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18); 5MU8 (Blevitt и др., *J. Med. Chem.*, 2017, 60 3511-3517); 4Y6O (J. L. Feldman и др., *Biochemistry*, 2015, 54 3037-3050); 3WD5 (S. Hu и др., *J. Biol. Chem.*, 2013, 288 27059-27067); и 4G3Y (S. Y. Liang, *J. Biol. Chem.*, 2013, 288 13799-13807).

Представительные нацеливающие лиганды TNF- α проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды TNF- α можно найти, например, в патенте США № 8541572; *J. Chem. Inf. Model.*, 22 мая 2017 г.; 57(5): 1101-1111; причем каждый документ включен в настоящий документ посредством ссылки.

IL-1

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-1 (IL-1) человека (UniProtKB - P01584 (IL1B человека)). IL-1 представляет собой эффективный провоспалительный цитокин. Первоначально обнаруженный как основной эндогенный пироген, он индуцирует синтез простагландинов, приток и активацию нейтрофилов, активацию Т-клеток и продукцию цитокинов, активацию В-клеток и продукцию антител, а также пролиферацию фибробластов и выработку коллагена. IL-1 способствует Th17-дифференциации Т-клеток и взаимодействует с интерлейкином-12 (IL-12), индуцируя синтез IFNG из Т-хелперов 1 (Th1) клеток. IL-1 принимает участие в ряде аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, синдром Блау, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейную средиземноморскую лихорадку, синдром Маджида; синдром дефицита мевалонаткиназы, синдром гнойного артрита-гангренозной пиодермии-акне, периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, подагра и хондрокальциноз, периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и синдром шейного аденита (или PFAPA), ревматоидный артрит, сахарный диабет второго типа, острый перикардит, хронические интерстициальные заболевания легких (ILD), болезнь Стилла.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-1 с возможностью поиска по 9ILB (B. Yu и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96 103-108); 1I1B (B. C. Finzel и др., *J. Mol. Biol.*, 1989, 209, 779-791); и 3O4O (Wang и др., *Nat. Immunol.*, 2010, 11: 905-911); а также кристаллическая структура IL-1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4G6J (M. Blech и др., *J. Mol. Biol.*, 2013, 425 94-111); 5BVP (Rondeau и др., *MAbs*, 2015, 7, 1151-1160); и 3LTQ (K. Barthelmes и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133 808-819). Кроме того, в статье Guy и др. (Guy и др., *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275, 36927-36933) представлено обсуждение кристаллической структуры низкомолекулярного пептида-антагониста, связанного с рецептором типа 1 интерлейкина-1.

Эффективные прямые или косвенные ингибиторы 1 IL-1 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-1 можно найти, например, в патенте США № 9694015, причем в каждом случае он включен в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные связывающие лиганды представляют собой рилонацепт или соответствующий связывающий фрагмент (J. Rheumatol., 2012, 39:720-727 (2012); и канакинумаб или соответствующий связывающий фрагмент (J. Rheumatol., 2004, 31:1103-1111).

IL-2

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-2 (IL-2) человека (UniProtKB - P60568 (IL2 человека)). IL-2 представляет собой эффективный провоспалительный цитокин. IL-2 принимает участие в реакции отторжения «реципиент против трансплантата» и в других аутоиммунных нарушениях.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-2 с возможностью поиска по 1M4C и 1M47 (M. R. Arkin и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100: 1603-1608); а также кристаллическая структура IL-2, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4NEJ и 4NEM (R. Brenke и др.); 1QVN (Thanos, C. D. и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 15422-15427); 1PW6 и 1PY2 (C. D. Thanos и др., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15280-15281); 1NBP (J. Hyde и др., Biochemistry, 2003, 42, 6475-6483); и 1M48, 1M49, 1M4A, 1M4B, и 1M4C (M. R. Arkin и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 1603-1608). Кроме того, в статье Stauber, D. J. и др. (PNAS, 2006, 103(8), 2788-2793) представлено обсуждение кристаллической структуры сигнального комплекса IL-2 в качестве парадигмы для гетеротримерного цитокинового рецептора.

Представительные нацеливающие лиганды IL-2 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-2 можно найти, например, в следующих документах: патент США № 8802721; патент США № 9682976, патент США № 9708268; Eur. J. Med. Chem., 83: 294-306 (2014), J. Med. Chem., 60: 6249-6272 (2017); Nature, 450: 1001-1009 (2007); причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

IL-6

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-6 (IL-6) человека (UniProtKB - P05231 (IL6 человека)). IL-6 представляет собой цитокин с широким разнообразием биологических функций. IL-6 является мощным индуктором острофазового ответа и играет важную роль в окончательной дифференцировке В-клеток в Ig-секретирующие клетки. IL-6 также принимает участие в дифференцировке лимфоцитов и моноцитов. IL-6 также воздействует на В-клетки, Т-клетки, гепатоциты, гемопоэтические клетки-предшественники и клетки центральной нервной системы и необходим для образования клеток Т(Н)17. IL-6 принимает участие в ряде воспалительных заболеваний и рака, таких как, помимо прочего, болезнь Кастлемана, метастатический рак предстательной железы, связанный с кастрацией, почечно-клеточный рак, крупноклеточный рак легкого, рак яичников, ревматоидный артрит, астма.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-6 с возможностью поиска по 1P9M (M. J. Boulanger и др., Science, 2003, 300: 2101-2104); 1ALU (Somers и др., EMBO J., 1997, 16, 989-997); 1IL6 и 2IL6 (G. Y. Xu и др., J. Mol. Biol., 1997, 268, 468-481) и 1N26 (Varghese и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2002, 99, 15959-15964); а также кристаллическая структура IL-6, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4CNI (S. Shaw и др., Mabs, 2014, 6: 773); и 4NI7 и 4NI9 (Gelinas и др., J. Biol. Chem., 2014, 289(12), 8720-8734). Кроме того, в статье Gelinas и др. (J. Biol. Chem., 2014, 289(12), 8720-8734) представлено обсуждение кристаллической структуры интерлейкина-6 в комплексе с

модифицированным лигандом нуклеиновой кислоты; и в статье Somers и др. представлено обсуждение кристаллической структуры интерлейкина 6, принимающего участие в новом режиме рецепторной димеризации и передачи сигналов.

Потенциальные прямые или косвенные ингибиторы IL-6 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные потенциальные прямые или косвенные ингибиторы IL-6 можно найти, например, в следующих документах: патент США № 8901310; патент США № 10189796; патент США № 9694015, причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки. Согласно следующему варианту осуществления IL-6 Внеклеточный нацеливающий лиганд представляет собой AvimarC326 или соответствующий связывающий фрагмент, который описан в статье Nat. Biotechnol., 23, 1556-1561 (2005).

IFN- γ

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерферон-гамма (IFN- γ) человека (UniProtKB - Q14609 (Q14609 человека)). IFN- γ принимает участие в ряде аутоиммунных заболеваний, таких как, помимо прочих, ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата роговицы и разнообразные аутоиммунные заболевания кожи, такие как псориаз, очаговая алопеция, витилиго, обыкновенные угри и другие заболевания.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IFN- γ с возможностью поиска по 1HIG (S. E. Ealick и др., Science, 252, 1991, 698-702); а также кристаллическая структура IFN- γ , связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6E3K и 6E3L (J. L. Mendoza и др., Nature, 2019, 567, 56-60). Кроме того, в статье Randal и др. (Structure, 2001, 9(2), 155-163) представлено обсуждение структуры и активности мономерного интерферона- γ в отношении сигнального комплекса рецептора α -цепи.

Представительные нацеливающие лиганды IFN- γ проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IFN- γ можно найти, например, в следующем документе: J. Med. Chem., 57: 4511-20 (2014), который включен посредством ссылки в настоящем документе.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) человека (UniProtKB - P15692 (VEGFA человека)). VEGF представляет собой фактор роста, который проявляет активность в ангиогенезе, васкулогенезе и росте эндотелиальных клеток. VEGF индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует миграции клеток, ингибирует апоптоз и индуцирует пермеабиллизацию кровеносных сосудов. VEGF принимает участие в васкуляризации и ангиогенезе опухолей.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура VEGF с возможностью поиска по 3QTK (K. Mandal и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2011, 50 8029-8033); и 4KZN (Shen и др.); а также кристаллическая структура VEGF, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5O4E (E. Lobner и др., MAbs, 2017, 9, 1088-1104); 4QAF (T. Giese и др.); 5DN2 (Y. C. I. Tsai и др., FEBS, 2017, J 283, 1921-1934); 4GLS (K. Mandal и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 14779-14784); и 1KMX (M. E. Stauffer и др., J. Biomol. NMR, 2002, 23, 57-61). Кроме того, в статье Y. A. Mueller и др. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 08 июля 1997 г.; 94(14): 7192-7197) представлено обсуждение кристаллической структуры и функциональной карты связывающего рецептор домена киназы VEGF.,

Представительные нацеливающие лиганды VEGF проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды VEGF представляют собой, но не ограничиваются ими (все цитированные документы включены в настоящий документ посредством ссылки) пептид VEPNCDIHVMWEWECFERL-NH₂

(Biochemistry, 1998, 37, 17754-177764). Дополнительные нацеливающие лиганды VEGF представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 57: 3011-29 (2014), патент США № 9884843, патент США № 9446026, J. Med. Chem., 53: 1686-99 (2010), J. Med. Chem., 48: 8229-36 (2005), J. Nat. Prod., 76: 29-35 (2013), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой человека трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1) (UniProtKB - P01137 (TGFβ1 человека)). TGF-β1 представляет собой многофункциональный белок, который регулирует рост и дифференцировку различных типов клеток и принимает участие в различных процессах, таких как нормальное развитие, иммунная функция, функция микроглии и ответы на нейродегенерацию. TGF-β1 может способствовать дифференцировке линии Т-хелперов 17 (Th17) или регуляторных Т-клеток (Treg) в зависимости от концентрации. Экспрессия TGF-β1 в микроокружении опухоли связана с плохим прогнозом и принимает участие в опосредованном TGF-β1 подавлении опухоли путем исключения Т-клеток. Экспрессия TGF-β1 также связана с гематологическими злокачественными новообразованиями и фиброзом.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура TGF-β1 с возможностью поиска по 5E8S, 5E8T и 5E8U (A. J. Tebben и др., Acta Crystallogr. D Struct. Biol., 2016, 72, 658-674); 2L5S (J. E. Zuniga и др., J. Mol. Biol., 2011, 412, 601-618); и 2PJY (J. Groppе и др., Mol. Cell, 2008, 29 157-168); а также кристаллическая структура TGF-β1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5QIK, 5QIL и 5QIM (Y. Zhang и др., ACS Med. Chem. Lett., 2018, 9 1117-1122); 6B8Y (L. S. Narikrishnan и др., Bioorg. Med. Chem., 2018, 26, 1026-1034); 5E8W, 5E8X, 5E8Z и 5E90 (A. J. Tebben и др., Acta Crystallogr. D Struct. Biol., 2016, 72, 658-674); 3TZM (A. A. Ogunjimi и др., Cell Signal, 2012, 24, 476-483); 2X7O (G. J. Roth и др., J. Med. Chem., 2010, 53, 7287); 3KCF (K. Guckian и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 326-329); 3FAA (D. Bonafoux и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, 912-916); 1VJY (F. J. Gellibert и др., J. Med. Chem., 2004, 47, 4494-4506); и 1PY5 (J. S. Sawyer и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3581-3584). Кроме того, в статье Hinck и др. (FEBS, 2012, 586(14), 1860-1870) представлено обсуждение структурных исследований TGF-β и соответствующих рецепторов и дополнительное обсуждение эволюции суперсемейства TGF-β.

Представительные нацеливающие лиганды TGF-β1 проиллюстрированы на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления нацеливающий лиганд TGF-β1 представляет собой пептид KRFFK (J. Biol. Chem., том 274, № 19, страницы 13586-13593 (1999) (данная статья включена в настоящий документ посредством ссылки). Дополнительные нацеливающие лиганды TGF-β1 представлены, например, в статье Bioorg. Med. Chem. Lett., 21: 5642-5 (2011), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) человека (UniProtKB - Q8NBP7 (PCSK9 человека)). PCSK-9 играет важную роль в регуляции гомеостаза холестерина в плазме. PCSK-9 связывается с членами семейства рецепторов липидов низкой плотности, такими как рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), рецептор липопротеинов очень низкой плотности (VLDLR), рецептор аполипопротеина E (LRP1/APOER) и рецептор аполипопротеина 2 (LRP8/APOER2), и способствует их деградации во внутриклеточных кислых компартментах. Он действует через непротеолитический механизм, усиливая деградацию печеночных LDLR через клатриновый LDLRAP1/ARH-опосредованный путь, и может предотвращать рециркуляцию LDLR из эндосом на клеточную поверхность или направлять его в лизосомы для деградации. PCSK-9 связан с высоким уровнем холестерина в крови и развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PCSK-9 с возможностью поиска по 2P4E (D. Cunningham и др., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2007, 14 413-419); а также кристаллическая структура PCSK-9, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3BPS (H. J. Kwon и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 1820-1825); 6U26, 6U2N, 6U2P, 6U36, 6U38 и 6U3X (W. L. Petrilli и др., *Cell Chem. Biol.*, 2019, 27, 32-40.e3); 5OCA (C. Gustafsen и др., *Nat. Commun.*, 2017, 8, 503-503); 4NE9 (C. I. Schroeder и др., *Chem. Biol.*, 2014, 21, 284-294); 4OV6 (T. Mitchell и др., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2014, 350, 412-424); и 4NMX (Y. Zhang и др., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289, 942-955). Кроме того, в статье Piper и др. (*Structure*, 2007, 15(5), 545-52) представлено обсуждение кристаллической структуры PCSK9.

Представительные нацеливающие лиганды PCSK-9 проиллюстрированы на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления нацеливающий лиганд PCSK-9 представляет собой пептид TVFTSWEEYLDWV (*J. Biol. Chem.*, январь 2014 г., 289(2): 942-955, причем данная статья включена в настоящий документ посредством ссылки). Дополнительные нацеливающие лиганды PCSK-9 представлены, например, в патенте США № 9227956 и в статье (*J. Biol. Chem.*, 289: 942-55 (2014)), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

IL-21

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-21 (IL-21) человека (UniProtKB - Q9HBE4 (IL21 человека)). IL-21 представляет собой иммунорегуляторный цитокин. IL-21 принимает участие в ряде аутоиммунных заболеваний, включая синдром Шегрена, системную красную волчанку, диабет первого типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-21 с возможностью поиска по 2OQP (K. Bondensgaard и др., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282 23326-23336); и 4NZD (Hamming и др.); а также кристаллическая структура IL-21, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3TGX (O. J. Hamming и др., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287(12), 9454-9460).

Представительные нацеливающие лиганды IL-21 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-21 можно найти, например, в следующем документе: патент США № 9701663, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

IL-22

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-22 человека (IL-22) (UniProtKB - Q9GZX6 (IL22 человека)). IL-22 является представителем семейства цитокинов IL-10, который продуцируется многими различными типами лимфоцитов, включая как врожденную, так и адаптивную иммунную систему. IL-22 принимает участие в ряде аутоиммунных нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, реакцию «трансплантат против реципиента» (GVHD), псориаз, ревматоидный артрит, атопический дерматит и астму.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-22 с возможностью поиска по 1M4R (R. A. P. Nagem и др., *Structure*, 2002, 10, 1051-1062); а также кристаллическая структура IL-22, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3DGC (B. C. Jones и др., *Structure*, 2008, 16, 1333-1344).

Представительные IL-22 нацеливающие лиганды проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-22 можно найти, например, в следующем документе: патент США № 9,701,663, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

IL-10

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-10 (IL-10) человека (UniProtKB - P22301 (IL10 человека)). IL-10 представляет собой воспалительный цитокин. ИЛ-10 принимает участие в выживании опухоли и защите от цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-10 с возможностью поиска по 2ILK (A. Zdanov и др., *Protein Sci.*, 1996, 5, 1955-1962); 1ILK (A. Zdanov и др., *Structure*, 1995, 3, 591-601); 2H24 (S. I. Yoon и др., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281 35088-35096) и 3LQM (Yoon, S. I. и др., *Structure*, 2010, 18, 638-648). Кроме того, в статье A. Zdanov и др. (*Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 3873-3884), представлено обсуждение кристаллической структуры IL-10.

Представительные нацеливающие лиганды IL-10 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-10 можно найти, например, в статье *ACS Chem. Biol.*, 11: 2105-11 (2016), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

IL-5

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-5 (IL-5) человека (UniProtKB - P05113 (IL5 человека)). IL-5 представляет собой цитокин, который регулирует созревание, рекрутирование и выживание эозинофилов. IL-5 принимает участие в ряде аллергических заболеваний, включая, помимо прочего, астму, назальный полипоз, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, гиперэозинофильный синдром и синдром Черджа-Стросс.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-5 с возможностью поиска по 1HUL (M. V. Milburn, *Nature*, 1993, 363, 172-176) и 3VA2 (Kusano и др., *Protein Sci.*, 2012, 21(6), 850-864); а также кристаллическая структура IL-5, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1OBX и 1OBZ (B. S. Kang и др., *Structure*, 2003, 11, 845).

Представительные нацеливающие лиганды IL-5 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-5 можно найти, например, в статьях *Bioorg. Med. Chem.* 18: 4441-5 (2010); *Bioorg. Med. Chem.*, 18: 4625-9 (2011); *Bioorg. Med. Chem.*, 21: 2543-50 (2013); *Eur. J. Med. Chem.*, 59: 31-8 (2013); *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 2498-504 (2015); *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 5757-62 (2012); причем в каждом случае статья включена посредством ссылки в настоящий документ.

IL8

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой интерлейкин-8 (IL-8) человека (UniProtKB - P10145 (IL8 человека)). IL-8 представляет собой хемотаксический фактор, привлекающий нейтрофилы, базофилы и Т-клетки, но не моноциты. Он также принимает участие в активации нейтрофилов. Он высвобождается из нескольких типов клеток в ответ на воспалительный стимул. IL-8 принимает участие в стимуляции опухолевой прогрессии, ускользании от иммунного ответа, эпителиально-мезенхимальном переходе и привлечении супрессорных клеток миелоидного происхождения. Исследования показали, что высокие уровни IL-8 в сыворотке находятся в корреляции с неблагоприятным прогнозом при многих злокачественных опухолях. Доклинические исследования показали, что блокада IL-8 может уменьшать мезенхимальные свойства опухолевых клеток, делая их менее устойчивыми к лечению.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура IL-8 с возможностью поиска по 3IL8 (E. T. Baldwin и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 502-506); и 1IL8 и 2IL8 (G. M. Clore и др., *Biochemistry*, 1990, 29, 1689-1696); а также кристаллическая структура IL-8, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1ILP и 1ILQ (N. J. Skelton и др., *Structure*, 1999, 7, 157-168); и 1ROD

(H. Sticht и др., Eur. J. Biochem., 1996, 235, 26-35); 4XDX (Ostrov и др.) и 5WDZ (S. Beckamp, J. Biomol. NMR, 2017, 69, 111-121).

Представительные нацеливающие лиганды IL-8 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды IL-8 можно найти, например, в статье Bioorg. Med. Chem. Lett., 19: 4026-30 (2009), которая включена посредством ссылки в настоящий документ.

Холинэстераза

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой холинэстеразу человека (UniProtKB - P06276 (CHLE человека)). Холинэстераза способствует инактивации нейротрансмиттера ацетилхолина. Ингибирование холинэстеразы приводит к повышению уровня ацетилхолина в синаптической щели (пространстве между двумя нервными окончаниями). Ингибиторы холинэстеразы в основном используются для лечения деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера. У людей с болезнью Альцгеймера снижен уровень ацетилхолина в головном мозге. Было показано, что ингибиторы холинэстеразы влияют на такие симптомы деменции, как когнитивные функции.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура холинэстеразы с возможностью поиска по 1P0I и 1P0Q (Y. Nicolet и др., J. Biol. Chem., 2003, 278, 41141-41147);, а также кристаллическая структура холинэстеразы, связанной с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1P0M и 1P0P (Y. Nicolet и др., J. Biol. Chem., 2003, 278, 41141-41147); 2J4C (M. F. Frasco и др., FEBS J., 2007, 274, 1849); 4BDT, 4BDS (F. Nachon и др., Biochem. J., 2013, 453, 393-399); 1GQR и 1GQS (P. Bar-on и др., Biochemistry, 2002, 41, 3555); 3DJY и 3DKK (E. Carletti и др., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 16011-16020); 4AXB, 4B0O, 4B0P и 4BBZ (M. Wandhammer и др., Chem. Biol. Interact., 2013, 203, 19); 1DX6 (H. M. Greenblatt и др., FEBS Lett., 1999, 463 321); 1GPK и 1GPN (H. Dvir и др., Biochemistry, 2002, 41, 10810); 6CQY (S. M. Bester и др., Chem. Res. Toxicol., 2018, 31, 1405-1417); 1XLV и 1XLW (F. Nachon и др., Biochemistry, 2005, 44, 1154-1162); 2Y1K (E. Carletti и др., Chem. Res. Toxicol., 2011, 24, 797); и 2WIG, 2WIJ, 2WIK, 2WIL и 2WSL (E. Carletti и др., BioChem. J., 2009, 421, 97-106). Кроме того, в статье Ahmad и др. (Journal of Pharmaceutical Biology, 2016, 55(1), 680-686) представлено обсуждение выделения и определения кристаллической структуры холинэстеразы, а также ингибирующего потенциала гидрата изоталатизидина из дельфиниума кашмирского.

Представительные нацеливающие лиганды холинэстеразы проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды можно найти, например, в следующих документах: ACS Med. Chem. Lett., 4: 1178-82 (2013); J. Med. Chem., 49: 3421-5 (2006); Eur. J. Med. Chem., 55: 23-31 (2012); J. Med. Chem., 51: 3154-70 (2008); J. Med. Chem., 46: 1-4 (2002); Eur. J. Med. Chem., 126: 652-668 (2017); Biochemistry 52: 7486-99 (2013); Bioorg. Med. Chem., 23: 1321-40 (2015), из которых каждый включен в настоящий документ посредством ссылки.

Лиганд хемокина мотива C-C 2 (CCL2)

В статье T. L. Grygiel и др. (Biopolymers, 2010, 94(3), 350-9) представлено обсуждение синтеза посредством нативного химического лигирования и кристаллической структуры CCL2 человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой лиганд хемокина мотива C-C 2 (CCL2) человека (UniProtKB - P13500 (CCL2 человека)). CCL2 действует как лиганд для хемокинового рецептора C-C CCR2. CCL2 передает сигналы посредством связывания и активации CCR2 и вызывает сильный хемотаксический ответ и мобилизацию внутриклеточных ионов кальция. CCL2 проявляет хемотаксическую активность в отношении моноцитов и базофилов, но не в отношении нейтрофилов или

эозинофилов. CCL2 принимает участие в рекрутировании моноцитов в артериальную стенку во время болезненного процесса атеросклероза.

Представительные CCL2 нацеливающие лиганды проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды CCL2 можно найти, например, в статье *J. Med. Chem.*, 56: 7706-14 (2013), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Карбоксипептидаза B2

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой карбоксипептидазу B2 человека (UniProtKB - Q961Y4 (CBPB2 человека)). Карбоксипептидаза B2, также известная как активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), отщепляет С-концевые остатки аргинина или лизина от биологически активных пептидов, таких как кинины или анафилатоксины, в кровотоке, тем самым регулируя их активность. Он подавляет фибринолиз, удаляя С-концевые остатки лизина из фибрина, который уже частично расщеплен плазмином. Карбоксипептидаза B2 принимает участие и показана в ингибировании тромбоза.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура карбоксипептидазы B2 (также известной как активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI) с возможностью поиска по 3D66 (P. F. Marx и др., *Blood*, 2008, 112, 2803-2809); 3DGV (K. Anand и др., *JBC*, 2008, 283, 29416-29423); и 1KWM (P. J. Barbosa Pereira и др., *J. Mol. Biol.*, 2002, 321, 537-547); а также кристаллическая структура TAFI, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3D67 (P. F. Marx и др., *Blood*, 2008, 112, 2803-2809); 5HVF, 5HVG, 5HVN (X. Zhou и др., *J. Thromb. Haemost.*, 2016, 14, 1629-1638); и 3LMS (L. Sanglas и др., *J. Thromb. Haemost.*, 2010, 8, 1056-1065). Кроме того, в статье Н. Schreuder и др. (*Sci. Rep.*, 2016, 6, 32958) представлено обсуждение взаимодействия TAFI и анабенопептина, высокоэффективного ингибитора TAFI.

Представительные нацеливающие лиганды карбоксипептидазы B2 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды карбоксипептидазы B2 можно найти, например, в следующих документах: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 92-6 (2010), *J. Med. Chem.*, 50: 6095-103 (2007), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 2141-5 (2004), *J. Med. Chem.*, 58: 4839-44 (2015), *J. Med. Chem.*, 55: 7696-705 (2012), *J. Med. Chem.*, 59: 9567-9573 (2016), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 1349-54 (2007), патент США № 9662310, патент США № 8609710, патент США № 9688645, *J. Med. Chem.*, 46: 5294-7 (2003), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Нейтрофильная эластаза

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой нейтрофильную эластазу человека (UniProtKB - P08246 (ELNE человека)). Нейтрофильная эластаза модифицирует функции естественных киллеров, моноцитов и гранулоцитов, а также ингибирует высвобождение и хемотаксис C5a-зависимого фермента нейтрофилов.

Нейтрофильная эластаза принимает участие в ряде нарушений, включая заболевания легких, хроническую обструктивную болезнь легких, пневмонию, респираторный дистресс и острое повреждение легких (ALI), муковисцидоз, а также хроническое заболевание почек.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура нейтрофильной эластазы человека, связанной с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3Q76 и 3Q77 (G. Hansen и др., *J. Mol. Biol.*, 2011, 409, 681-691); 5ABW (F. Von Nussbaum и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 4370-4381); 1B0F (R. J. Cregge и др., *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2461-2480); 1H1B (S. J. F. Macdonald и др., *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 3878); 2Z7F (M. Koizumi и др., *J. Synchrotron Radiat.*, 2008, 15 308-311); 5A09, 5A0A, 5A0B, и

5A0C (F. Von Nussbaum и др., Chem. Med. Chem., 2015, 10, 1163-1173); 5A8X, 5A8Y и 5A8Z (F. Von Nussbaum и др., Chem. Med. Chem., 2016, 11, 199-206); IHNE (M. A. Navia и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 7-11); 6F5M (J. Hochscherf и др., Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun., 2018, 74, 480-489); и 4WVP (B. C. Lechtenberg и др., ACS Chem. Biol., 2015, 10, 945-951).

Представительные нацеливающие лиганды нейтрофильной эластазы проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды нейтрофильной эластазы можно найти, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 53: 241-53 (2010), J. Med. Chem., 38: 739-44 (1995), J. Med. Chem., 37: 2623-6 (1994), J. Med. Chem., 38: 4687-92 (1995), J. Med. Chem., 45: 3878-90 (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett., 5: 105-109 (1995), Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 243-6 (2001), J. Med. Chem., 40: 1906-18 (1997), Bioorg. Med. Chem. Lett., 25: 4370-81 (2015), патент США № 8569314, патент США № 9174997, патент США № 9290457, причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор Ха

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор Ха человека (UniProtKB - P00742 (FA10 человека)). Фактор Ха представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин, который превращает протромбин в тромбин в присутствии фактора Va, кальция и фосфолипидов во время свертывания крови. Фактор Ха принимает участие в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также повышает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора Ха, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1G2L и 1G2M (H. Nag и др., Structure, 2001, 9, 29-38); 2PR3 (C. A. Nan Huis и др., Chem. Biol. Drug Des., 2007, 69, 444-450); 2UWP (R. J. Young и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 2927); 2VVC, 2VVV, 2VVU, 2VWL, 2VWM, 2VWN и 2VWO (K. G. Zbinden и др., Eur. J. Med. Chem., 2009, 44, 2787); 4Y6D, 4Y71, 4Y7A, 4Y7B, 4zh8, 4ZHA (M. A. Convery и др.); 4Y76, 4Y79, 2J94 и 2J95 (C. Chan и др., J. Med. Chem., 2007, 50 1546-1557); 1FAX (H. Brandstetter и др., J. Biol. Chem., 1996, 271, 29988-29992); 2JKH (L. M. Salonen и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2009, 48, 811); 2PHB (J. T. Kohrt и др., Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70, 100-112); 2W26 (S. Roehrig и др., J. Med. Chem., 2005, 48, 5900); 2Y5F, 2Y5G и 2Y5H (L. M. Salonen и др., Chemistry, 2012, 18, 213); 3Q3K (K. Yoshikawa и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 2133-2140); 2BMG (K. Matter и др., J. Med. Chem., 2005, 48, 3290); 2BOH, 2BQ6 2BQ7 и 2BQW (M. Nazare и др., J. Med. Chem., 2005, 48, 4511); 2CJI (N. S. Watson и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 3784); 2J2U, 2J34, 2J38, 2J41 (S. Senger и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16 5731); 3IIT (K. Yoshikawa и др., Bioorg. Med. Chem., 2009, 17 8221-8233); 1EZQ, 1F0R и 1F0S (S. Maignan и др., J. Med. Chem., 2000, 43, 3226-3232); 1FJS (M. Adler и др., Biochemistry, 2000, 39, 12534-12542); 1KSN (K. R. Guertin и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 1671-1674); 1NFU, 1NFW, 1NFX и 1NFY (S. Maignan и др., J. Med. Chem., 2003, 46, 685-690); 2XBV, 2XBW, 2XBX, 2XBY, 2XC0, 2XC4 и 2XC5 (L. Anselm и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 5313); 4A7I (M. Nazare и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2012, 51, 905); 4BTI, 4BTT и 4BTU (L. Meneyrol и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 9441); 3FFG, 3KQB, 3KQC, 3KQD и 3KQE (M. L. Quan и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 1373-1377); 2P93, 2P94 и 2P95 (J. X. Qiao и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 4419-4427); 1V3X (N. Haginoya и др., J. Med. Chem., 2004, 47, 5167-5182); 2P16 (D. J. P. Pinto и др., J. Med. Chem., 2007, 50, 5339-5356); 2RA0 (Y. K. Lee и др., J. Med. Chem., 2008, 51, 282-297); 3SW2 (Y. Shi и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 7516-7521); 2VH6 (R. J. Young и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 23); 2WYG и 2WYJ (S. Kleanthous и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 618); 2Y7X (N. S. Watson и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 1588); 2Y7Z, 2Y80, 2Y81 и 2Y82 (R. J. Young и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 1582); 3KL6

(Т. Fujimoto и др., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3517-3531); 3LIW (М. М. Meuller и др., *Biol. Chem.*, 2003, 383, 1185); 5K0H (А. Schweinitz и др., *Med. Chem.*, 2006, 2, 349-361); 1XKA и 1XKB (К. Kamata и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 6630-6635); 2EI6 и 2EI7 (Т. Nagata и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 4683-4688); 2P3T (В. Ye и др., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2967-2980); 1MQ5 и 1MQ6 (М. Adler и др., *Biochemistry*, 2002, 41, 15514-15523); 3K9X и 3HPT (Y. Shi и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 6882-6889); 3CEN (J. R. Corte и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 2845-2849); 2W3I и 2W3K (С. А. Van Huis и др., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 2501); 2H9E (М. Т. Murakami и др., *J. Mol. Biol.*, 2007, 366, 602-610); 1WU1 и 2D1J (S. Komoriya и др., *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 3927-3954); 2G00 (D. J. P. Pinto и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 5584-5589); 3M36 и 3M37 (J. R. Pruitt и др., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 5298-5315); 3CS7 (J. X. Qiao и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 4118-4123); 1Z6E (М. L. Quan и др., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1729-1744); 2FZZ (D. J. P. Pinto и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 4141-4147); и 3ENS (Y. Shi и др., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 7541-7551).

Представительные нацеливающие лиганды проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора Ха можно найти, например, в следующих документах: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 5313-9 (2010), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 679-83 (2003), *J. Med. Chem.*, 44: 566-78 (2001), *J. Med. Chem.*, 50: 2967-80 (2007), *J. Med. Chem.*, 38: 1511-22 (1995), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 2845-9 (2008), *J. Med. Chem.*, 53: 6243-74 (2010), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 2845-9 (2008), *Bioorg. Med. Chem.* 16: 1562-95 (2008), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор XI

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор XI человека UniProtKB - P03951 (FA11 человека). Фактор XI инициирует среднюю фазу внутреннего пути свертывания крови, активируя фактор IX. Фактор XI принимает участие в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора XI, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1ZSL, 1ZTJ, 1ZTK и 1ZTL (P. Nagafuji и др.); 1ZOM (J. Lin и др., *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 7781-7791); 5EOK и 5EOD (S. S. Wong и др., *Blood*, 2016, 127, 2915-2923); 1ZHM, 1ZHP и 1ZHR (L. Jin и др., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 2005, 61, 1418-1425); 1ZMJ, 1ZLR, 1ZML и 1ZMN (Т. I. Lazarova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 5022-5027); 1ZRK, 1ZSJ и 1ZSK (Z. Guo и др.); 4CRA, 4CRB, 4CRC, 4CRD, 4CRE, 4CRF и 4CRG (O. Fjellstrom и др., *PLoS One*, 2015, 10, 13705); 3SOR и 3SOS (X. Fradera и др., *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2012, 68, 404-408); 1ZPB, 1ZPC, 2FDA (H. Deng и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 3049-3054); 5WB6 (C. Wang и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 4056-4060); 4NA7 и 4NA8 (M. L. Quan и др., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 955-969); 4WXI (J. R. Corte и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 925-930); 5QTV, 5QTW, 5QTX и 5QTY (Т. Fang и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, 126949-126949); 6C0S (Z. Hu и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28, 987-992); 5QQP и 5QQO (C. G. Clark и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, 29, 126604-126604); 5Q0D, 5Q0E, 5Q0F, 5Q0G и 5Q0H (J. R. Corte и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 3833-3839); 5QCK, 5QCL, 5QCM и 5QCN (D. J. P. Pinto и др., *J. Med. Chem.*, 2017, 60, 9703-9723); 5TKS и 5TKU (J. R. Corte и др., *J. Med. Chem.*, 2017, 60, 1060-1075); 1XXD и 1XX9 (L. Jin и др., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 4704-4712); 5QTT и 5QTU (J. R. Corte и др., *J. Med. Chem.*, 2019, 63, 784-803); 4TY6, 4TY7 (J. J. Hangeland и др., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 9915-9932); 4X6M, 4X6N, 4X6O и 4X6P (D. J. P. Pinto и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 1635-1642); и 5EXM (J. R. Corte и др., *Bioorg.*

Med. Chem., 2016, 24, 2257-2272). Кроме того, в статье Al-Horani и др. (Expert Opin. Ther. Pat., 2016; 26(3), 323-345) представлен подробный обзор патентной литературы в отношении ингибиторов фактора XI.

Представительные нацеливающие лиганды фактора XI проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора XI можно найти, например, в следующих документах: патент США № 9783530, патент США № 10143681, патент США № 10214512, ACS Med. Chem. Lett., 6: 590-5 (2015), J. Med. Chem., 60: 9703-9723 (2017), J. Med. Chem., 60: 9703-9723 (2017), патент США № 9453018 (2016), J. Med. Chem., 60: 1060-1075 (2017), J. Med. Chem., 57: 955-69 (2014), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор XII

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор XII человека (UniProtKB - P00748 (FA12 человека)). Фактор XII представляет собой сывороточный гликопротеин, участвующий в инициации свертывания крови, фибринолиза и образования брадикинина и ангиотензина. Прекалликреин расщепляется фактором XII с образованием калликреина, который затем расщепляет фактор XII сначала до альфа-фактора XIIa, а затем трипсин расщепляет его до бета-фактора XIIa. Альфа-фактор XIIa активирует фактор XI до фактора XIa. Фактор XII принимает участие в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора XII, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4XDE и 4XE4 (M. Pathak и др., J. Thromb. Haemost., 2015, 13(4), 580-591); 6GT6 и 6QF7 (M. Pathak и др., Acta Crystallogr. D Struct. Biol., 2019, 75, 578-591); и 6B74 и 6B77 (A. A. Dementiev и др., Blood Adv., 2018, 2, 549-558). Кроме того, в статье Pathak и др. (J. Thromb. Haemost., 2015, 13(4), 580-591) представлено обсуждение кристаллической структуры фактора XII.

Представительные нацеливающие лиганды фактора XII проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора XII можно найти, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 60: 1151-1158 (2017), J. Med. Chem., 48: 2906-15 (2005), J. Med. Chem., 50: 5727-34 (2007), J. Med. Chem., 50: 1876-85 (2007), ChemBioChem, 18: 387-395 (2017), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор XIII

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор XIII человека UniProtKB - P00488 (F13A человека)). Фактор XIII активируется тромбином и ионами кальция до транслугтаминазы, которая катализирует образование гамма-глутамил-эпсилон-лизиновых поперечных связей между цепями фибрина, тем самым стабилизируя фибриновый сгусток. Кроме того, фактор XIII сшивает ингибитор альфа-2-плазмина, или фибронектин, с альфа-цепями фибрина. Фактор XIII принимает участие в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора XIII с возможностью поиска по 1FIE (V. C. Yee и др., Thromb. Res., 1995, 78, 389-397); и 1F13 (M. S. Weiss и др., FEBS Lett., 1998, 423, 291-296); а также кристаллическая структура фактора XIII, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1DE7 (C. Sadasivan и др., J. Biol. Chem., 2000, 275, 36942-36948); и 5MHL, 5MHM, 5MHN и 5MHO (M. Stieler и др.). Кроме того, в статье Gupta и др. (Sci. Rep., 2016; 6, 30105) представлено обсуждение механизма активации и регуляции коагуляционного фактора XIII со

структурной/функциональной точки зрения; и в статье Z. Komaromi и др. (J. Thromb. Haemost., 2011, 9, 9-20) представлено обсуждение нового структурного и функционального аспекта фактора XIII.

Представительные нацеливающие лиганды фактора XIII проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора XIII можно найти, например, в следующих документах: Eur. J. Med. Chem., 98: 49-53 (2015), J. Med. Chem., 55: 1021-46 (2012), J. Med. Chem., 48: 2266-9 (2005), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Протромбин

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой человека протромбин (UniProtKB - P00734 (THRB человека)). Тромбин, расщепляющий связи после Arg и Lys, превращает фибриноген в фибрин и активирует факторы V, VII, VIII, XIII и в комплексе с тромбомодулином протеин C. Он функционирует в гомеостазе крови, воспалении и заживлении ран. Тромбин принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбоэмболиях, связанных с мерцательной аритмией.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура протромбина с возможностью поиска по 3NXP (Z. Chen и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 19278-19283); а также кристаллическая структура протромбина, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 2HPP и 2HPQ (R. K. Arni и др., Biochemistry, 1993, 32, 4727-4737); 6BJR, 6C2W (M. Chinnaraj и др., Sci. Rep., 2018, 8, 2945-2945); 5EDK, 5EDM (N. Pozzi и др., J. Biol. Chem., 2016, 291, 6071-6082); 3K65 (T. E. Adams и др., Biochimie, 2016, 122, 235-242); и 6BJR и 6C2W (M. Chinnaraj, Sci. Rep., 2018, 8, 2945-2945). Кроме того, в статье N. Pozzi и др. (J. Biol. Chem., 2013, 288(31), 22734-22744), представлено обсуждение механизма и конформационной гибкости для кристаллической структуры протромбина; и в статье C. Zhiwei и др. (PNAS, 2010, 107(45), 19278-19283) представлено обсуждение кристаллической структуры протромбина-1.

Протромбин превращается в тромбин, и на веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура тромбина, связанного с разнообразными соединениями с возможностью поиска по 1XMN (W. J. Carter и др., J. Biol. Chem., 2005, 280, 2745-2749); 4CH2 и 4CH8 (B. C. Lechtenberg и др., J. Mol. Biol., 2014, 426, 881); 3PO1 (M. Karle и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22, 4839-4843); 3DA9 (M. Nilsson и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 2708-2715); 2H9T и 3BF6 (L. M. T. R. Lima и др., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1794, 873-881); 3BEF и 3BEI (P. S. Gandhi и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105, 1832-1837); 3BV9 (M. T. Nieman и др., J. Thromb. Haemost., 2008, 6, 837-845); 2HWL (A. O. Pineda и др., Biophys. Chem., 2007, 125, 556-559); 2AFQ (D. J. D. Johnson и др., Biochem. J., 2005, 392, 21-28); 1SHH (A. O. Pineda и др., J. Biol. Chem., 2004, 279, 31842-31853); 1JWT (S. Levesque и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 3161-3164); 1G37 (B. Bachand и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 287-290); 1EOJ и 1EOL (J. J. Slon-Usakiewicz и др., Biochemistry, 2000, 39, 2384-2391); 1AWH (M. P. Weir и др., Biochemistry, 1998, 37, 6645-6657); 1DIT (R. Krishnan и др., Protein Sci., 1996, 5, 422-433); 1HAO и 1HAP (K. Padmanabhan и др., Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr., 1996, 52, 272-282); и 1HBT (P. H. Rehse и др., Biochemistry, 1995, 34, 11537-11544).

Представительные нацеливающие лиганды протромбина проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды протромбина можно найти, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 46: 3612-22 (2003), Bioorg. Med. Chem. Lett., 12: 1017-22 (2002), J. Med. Chem., 40: 830-2 (1997), Bioorg. Med. Chem. Lett., 15: 2771-5 (2005), J. Med. Chem., 42: 3109-15 (1999), J. Med. Chem., 47: 2995-3008 (2004), Bioorg. Med. Chem. 16: 1562-95 (2008), J. Med. Chem., 42: 3109-15 (1999), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Коагуляционный фактор VII

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой коагуляционный фактор VII человека (UniProtKB - P08709 (FA7 человека)). Фактор VII инициирует внешний путь свертывания крови. Он представляет собой сериновую протеазу, которая циркулирует в крови в форме зимогена. Фактор VII превращается в фактор VIIa с помощью фактора Ха, фактора XIIa, фактора IXa или тромбина путем незначительного протеолиза. Затем в присутствии тканевого фактора и ионов кальция фактор VIIa превращает фактор X в фактор Xa посредством ограниченного протеолиза. Фактор VIIa также преобразует фактор IX в фактор IXa в присутствии тканевого фактора и кальция. Фактор VII принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбоэмболиях, связанных с мерцательной аритмией.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора VII, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 2F9B (R. Rai и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 2270-2273); 5U6J (N. R. Wurtz и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 2650-2654); 5L2Y, 5L2Z и 5L30 (U. Ladziata и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 5051-5057); 5I46 (P. W. Glunz и др., *J. Med. Chem.*, 2016, 59, 4007-4018); 4YLQ, 4Z6A и 4ZMA (A. B. Sorensen и др., *J. Biol. Chem.*, 2016, 291, 4671-4683); 4YT6 и 4YT7 (P. W. Glunz и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 2169-2173); 4NA9 (M. L. Quan и др., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 955-969); 4NG9 (X. Hang и др., *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5, 188-192); 4JZD, 4JZE и 4JZF (S. A. Bolton и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 5239-5243); 4JYU и 4JYV (P. W. Glunz и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 5244-5248); 4ISH (E. S. Priestley и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 2432-2435); 4ISI (X. Zhang и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 1604-1607); 2ZZU (T. Shiraishi и др., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2010, 58, 38-44); 1WV7 и 1WUN (S. Kadono и др., *BioChem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 327, 589-596); 2ZWL, 2ZP0, (S. Kadono и др.); 2EC9 (R. Krishan и др., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 2007, 63, 689-697); 2PUQ (K. S. Larsen и др., *BioChem. J.*, 2007, 405, 429-438); 2FLR (J. R. Riggs и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 3197-3200); 2C4F (Kohrt, J.T. и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 1060); 2AEI (J. T. Kohrt и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 4752-4756); 1WTG (S. Kadono и др., *BioChem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 326, 859-865); 1WSS (S. Kadono и др., *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2005, 61, 169-173); 1W7X и 1W8B (K. G. Zbinden и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 5344); 1WQV (S. Kadono и др., *BioChem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 324, 1227-1233); 1Z6J (B. A. Schweitzer и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 3006-3011); 1YGC (A. G. Olivero и др., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 9160-9169); 6R2W (A. B. Sorensen и др., *J. Biol. Chem.*, 2019, 295, 517-528); 5PA8, 5PA9, 5PAA, 5PAB, 5PAC, 5PAE, 5PAF, 5PAG, 5PAI, 5PAJ, 5PAK, 5PAM, 5PAN, 5PAO, 5PAQ, 5PAR, 5PAS, 5PAT, 5PAU, 5PABV, 5PAW, 5PAX, 5PAY, 5PB0, 5PB1, 5PB2, 5PB3, 5PB4, 5PB5 и 5PB6 (A. V. Mayweg и др.); и 5L0S (Z. Li и др., *Nat. Commun.*, 2017, 8, 185-185). Кроме того, в статье G. Kemball-Cook и др. (*J. Struct. Biol.*, 1999, 127(3), 213-23) представлено обсуждение кристаллической структуры фактора VIIa с ингибированным активным центром.

Представительные нацеливающие лиганды фактора VIIa проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора VIIa можно найти, например, в следующих документах: патент США № 9174974, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26: 5051-5057 (2016), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 2253-6 (2001), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 3006-11 (2005), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12: 2883-6 (2002), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Коагуляционный фактор IX

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой коагуляционный фактор IX человека (UniProtKB - P00740 (FA9 человека)). Фактор IX представляет собой витамин К-зависимый белок плазмы, который принимает участие во внутреннем пути свертывания крови, превращая

фактор X в его активную форму в присутствии ионов Ca^{2+} , фосфолипидов и фактора VIIIa. Фактор IX принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбоэмболиях, связанных с мерцательной аритмией.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора IX, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6MV4 (K. Vadivel и др., *J. Thromb. Haemost.*, 2019, 17, 574-584); 4ZAE (T. Zhang и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 4945-4949); 4YZU и 4Z0K (D. L. Parker и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 2321-2325); 5TNO и 5TNT (I. Sakurada и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 2622-2628); 5JB8, 5JB9, 5JBA, 5JBB и 5JBC (L. H. Kristensen и др., *BioChem. J.*, 2016, 473, 2395-2411); 3LC3 (S. Wang и др., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 1465-1472); 3LC5 (S. Wang и др., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 1473-1482); 3KCG (D. J. D. Johnson и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 645-650); 1NL0 (M. Huang и др., *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 14338-14346); 1RFN (K. P. Hopfner и др., *Structure*, 1999, 7, 989-996); и 6RFK (T. J. Sendall и др.).

Представительные нацеливающие лиганды фактора IX проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора IX можно найти, например, в следующих документах: патент США № 9409908, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25: 5437-43 (2015), патент США № 10189819, причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор роста фибробластов 1 (FGF1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор роста фибробластов 1 (FGF1) человека (UniProtKB - P05230 (FGF1 человека)). FGF1 играет важную роль в регуляции выживания клеток, клеточного деления, ангиогенеза, клеточной дифференцировки и клеточной миграции. FGF1 действует в качестве лиганда для FGFR1 и интегринов и связывается с FGFR1 в присутствии гепарина, что приводит к димеризации и активации FGFR1 посредством последовательного аутофосфорилирования остатков тирозина, которые действуют как сайты стыковки для взаимодействующих белков, что приводит к активации нескольких сигнальных каскадов. FGF1 индуцирует фосфорилирование и активацию FGFR1, FRS2, MAPK3/ERK1, MAPK1/ERK2 и AKT1. FGF1 может индуцировать ангиогенез. FGF1 принимает участие в онкогенезе, пролиферации раковых клеток, устойчивости к противоопухолевой терапии и неоангиогенезе.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура FGF1 с возможностью поиска по 2AFG (M. Blaber и др., *Biochemistry*, 1996, 35, 2086-2094); и 1BAR (X. Zhu и др., *Science*, 1991, 251, 90-93); а также кристаллическая структура FGF1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1AFC (X. Zhu и др., *Structure*, 1993, 1, 27-34); 1AXM и 2AXM (A. D. DiGabriele и др., *Nature*, 1998, 393, 812-817); 1EVT (A. N. Plotnikov и др., *Cell*, 2000, 101, 413-424); 1E0O (L. Pellegrini и др., *Nature*, 2000, 407, 1029); и 2ERM (A. Canales и др., *FEBS J.*, 2006, 273, 4716-4727).

Представительные нацеливающие лиганды FGF1 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды FGF1 можно найти, например, в следующих документах: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 344-9 (2008), *ChemBioChem*, 6: 1882-90 (2005), *J. Med. Chem.*, 55: 3804-13 (2012), *J. Med. Chem.*, 47: 1683-93 (2004), *J. Med. Chem.*, 53: 1686-99 (2010), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор роста фибробластов 2 (FGF2)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор роста фибробластов 2 (FGF2) человека (UniProtKB - P09038 (FGF2 человека)). FGF2 действует в качестве лиганда для FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. FGF2 также действует в качестве интегринового лиганда, который

необходим для передачи сигналов FGF2, и играет важную роль в регуляции выживания клеток, клеточного деления, клеточной дифференцировки и клеточной миграции. FGF2 также индуцирует ангиогенез. FGF2 принимает участие в онкогенезе, пролиферации раковых клеток, устойчивости к противоопухолевой терапии и неоангиогенезе.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура FGF2, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4OEE, 4OEF и 4OEG (Y. C. Li и др., ACS Chem. Biol., 2014, 9, 1712-1717); 1EV2 (A. N. Plotnikov и др., Cell, 2000, 101, 413-424); и 5X1O (Y. H. Tsao).

Представительные нацеливающие лиганды FGF2 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды FGF2 можно найти, например, в следующих документах: патент США № 8933099, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12: 3287-90 (2002), Chem. Biol. Drug Des 86: 1323-9 (2015), Bioorg. Med. Chem. Lett., 25: 1552-5 (2015), причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Фибронектин-1

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фибронектин 1 (FN1) человека (UniProtKB - P02751 (FN1 человека)). Полимеризация фибронектина (FN) необходима для отложения коллагенового матрикса и является ключевым фактором увеличения количества сердечных миофибробластов (MF) после повреждения сердца. Вмешательство в полимеризацию FN может ослабить MF и фиброз и улучшить сердечную функцию после поражения типа ишемии/реперфузии (I/R).

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фибронектина-1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3M7P (M. Graille и др., Structure, 2010, 18, 710-718); 3MQL (M. C. Erat и др., J. Biol. Chem., 2010, 285, 33764-33770); и 3EJH (M. C. Erat и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106, 4195-4200).

Представительные нацеливающие лиганды FN проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды FN можно найти, например, в следующих документах: Bioorg. Med. Chem. Lett., 18: 2499-504 (2008), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Калликреин-1 (KLK1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой калликреин-1 человека (UniProtKB - P06870 (KLK1 человека)). Железистые калликреины расщепляют связи Met-Lys и Arg-Ser в кининогене с высвобождением Lys-брадикинина. Калликреин принимает участие в побочных реакциях при наследственном ангионевротическом отеке (HAE).

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура KLK1 с возможностью поиска по 1SPJ (G. Laxmikanthan и др., Proteins, 2005, 58, 802-814); а также кристаллическая структура KLK1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5F8Z, 5F8T, 5F8X (M. Xu и др.); и 6A8O (M. Xu и др., FEBS Lett., 2018, 592, 2658-2667). Кроме того, в статье В. А. Katz и др. (Protein Sci., 1998, 7(4), 875-85) представлено обсуждение кристаллической структуры калликреина.

Представительные нацеливающие лиганды калликреина проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды калликреина можно найти, например, в следующих документах: патент США № 9783530, J. Med. Chem., 38: 2521-3 (1995), патент США № 9234000, патент США № 10221161, патент США № 9687479, патент США № 9670157, патент США № 9834513, J. Med. Chem., 38: 1511-22 (1995), патент США № 10214512, причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Плазменный калликреин

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой плазменный калликреин (KLKB1) человека (UniProtKB - P03952 человека). Плазменный калликреин расщепляет связи Lys-Arg и Arg-Ser. Он активирует в ответной реакции фактор XII после его связывания с отрицательно заряженной поверхностью. Кроме того, он высвобождает брадикинин из высокомолекулярного кининогена, а также может играть роль в системе ренин-ангиотензин, превращая проренин в ренин. Плазменный калликреин принимает участие в дисфункции сетчатки, развитии диабетического макулярного отека и наследственного ангионевротического отека (НАЕ)).

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура плазменного калликреина, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5TJX (Z. Li и др., ACS Med. Chem. Lett., 2017, 8, 185-190); 6O1G и 6O1S (J. R. Patridge и др., J. Struct. Biol., 2019, 206, 170-182); 4OGX и 4OGY (J. A. Kenniston и др., J. Biol. Chem., 2014, 289, 23596-23608); и 5F8T, 5F8X, и 5F8Z (M. Xu и др.).

Представительные нацеливающие лиганды плазменного калликреина проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды плазменного калликреина можно найти, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 61: 2823-2836 (2018), J. Med. Chem., 55: 1171-80 (2012), патент США № 8598206, патент США № 9738655, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16: 2034-6 (2006), патент США № 9409908, патент США № 10144746, патент США № 9290485, причем каждый из этих документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

Липопротеинлипаза

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой липопротеинлипазу (LIPL) человека (UniProtKB - P06858 человека). Липопротеинлипаза представляет собой ключевой фермент в метаболизме триглицеридов. Липопротеинлипаза катализирует гидролиз триглицеридов из циркулирующих хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) и, таким образом, играет важную роль в клиренсе липидов из системы кровообращения, использовании и хранении липидов. Липопротеинлипаза опосредует маргинацию богатых триглицеридами липопротеиновых частиц в капиллярах. Липопротеинлипаза принимает участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура липопротеинлипазы, связанной с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6E7K (G. Birrane и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2018 116 1723-1732).

Представительные нацеливающие лиганды липопротеинлипазы проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды липопротеинлипазы можно найти, например, в следующем документе: J. Med. Chem., 47: 400-10 (2004), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Матричная металлопептидаза 1 (MMP-1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой матричную металлопептидазу 1 (MMP-1) человека (UniProtKB - P03956 человека). MMP-1 расщепляет коллагены типов I, II и III в одном месте спирального домена. Кроме того, MMP-1 расщепляет коллагены типов VII и X. MMP-1 принимает участие в сердечно-сосудистых заболеваниях.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура MMP-1 с возможностью поиска по 3SHI (I. Bertini и др., FEBS Lett., 2012, 586, 557-567); а также кристаллическая структура MMP-1, связанной с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4AUO (S. W. Manka и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 12461); 3MA2 (M. Grossman, Biochemistry, 2010, 49, 6184-6192); и 2J0T (S. Iyer и др., J. Biol. Chem., 2007, 282, 364). Кроме того, в статье S. Iyer и др. (J. Mol. Biol., 2006, 362(1), 78-88)

представлено обсуждение кристаллической структуры активной формы MMP-1; и в статье (B. Lovejoy и др., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 1999, 6, 217-221) представлено обсуждение кристаллической структуры MMP1 и селективности ингибиторов коллагеназы

Представительные нацеливающие лиганды MMP-1 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды MMP-1 можно найти, например, в следующих документах: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5: 1415-1420 (1995), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 2632-6 (2006), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 837-42 (1999), *Eur. J. Med. Chem.*, 60: 89-100 (2013), *J. Med. Chem.*, 54: 4350-64 (2011), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 3251-6 (1999), *J. Med. Chem.*, 42: 4547-62 (1999), *J. Med. Chem.*, 61: 2166-2210 (2018), *J. Med. Chem.*, 41: 1209-17 (1998), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) человека (UniProtKB - P14174 человека). MIF представляет собой провоспалительный цитокин, который принимает участие во врожденном иммунном ответе на бактериальные патогены. Экспрессия MIF в очагах воспаления предполагает роль медиатора в регуляции функции макрофагов в защите хозяина. MIF противодействует противовоспалительной активности глюкокортикоидов. MIF принимает участие в прогрессировании опухоли; системном воспалении; атеросклерозе; ревматоидном артрите; и системной красной волчанке, помимо прочего.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура MIF с возможностью поиска по 1MIF (H-W. Sun и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 5191-5196); а также кристаллическая структура MIF, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6PEG (P. F. Cirillo и др.); 5XEJ (K. Fukushima); 6FVE и 6FVH (A. V. Sokolov и др., *Biochemistry (Moscow)*, 2018, 83, 701-707); 6CB5, 6CBF, 6CBG и 6CBH (V. Trivedi-Parmar и др., *Chem. Med. Chem.*, 2018, 13, 1092-1097); 6B1C, 6B1K, 6B2C (T. K. Dawson и др., *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, 8, 1287-1291); 4Z15, 4Z1T и 4Z1U (A. K. Singh и др., *J. Cell Mol. Med.*, 2017, 21, 142-153); 5HVS и 5HVT (J.A. Cisneros и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 8630-8638); 4PKK (G. Pantouris и др.); 5J7P и 5J7Q (J. A. Cisneros и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 2764-2767); 5B4O (H. Kimura и др., *Chem. Biol.*, 2010, 17, 1282-1294); 4PLU, 4TRF, 4P0H и 4P0I (G. Pantouris и др., *Chem. Biol.*, 2015, 22, 1197-1205); 4WR8 и 4WRB (P. Dziedzic и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137 2996-3003); 4K9G (K. Ioannou и др., *Int. J. Oncol.*, 2014, 45, 1457-1468); 4OSF, 3WNR, 3WNS и 3WNT (E. S. Spencer и др., *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 93, 501-510); 4OYQ (E. S. Spencer и др.); 3SMB и 3SMC (G. V. Crichlow и др., *Biochemistry*, 2012, 51, 7506-7514); 3U18 (F. Bai и др., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287, 30653-30663); 4F2K (J. D. A. Tyndall и др., *Acta Crystallogr. Sect F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2012, 68, 999-1002); 3IJG и 3IJJ (Y. Cho и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 11313-11318); 3L5P, 3L5R, 3L5S, 3L5T, 3L5U и 3L5V (L. R. McLean и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 1821-1824); 3JSF, 3JSG и 3JTU (L. R. McLean и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 6717); 3HOF (L. Crawley и др.); 3CE4 и 3DJI (G. V. Crichlow и др., *Biochemistry*, 2009, 48, 132-139); 3B9S (M. Winner и др., *Cancer Res.*, 2008, 68, 7253-7257); 2OON, 2OOW и 2OOZ (G. V. Crichlow и др., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 23089-23095); 1GCZ и 1GD0 (M. Orita и др., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 540-547); и 1CA7, 1CGQ и 1PIG (J. B. Lubetsky и др., *Biochemistry*, 1999, 38, 7346-7354). Кроме того, в статье Sun и др. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1996, 28; 93(11), 5191-6) представлено обсуждение кристаллической структуры MIF.

Представительные нацеливающие лиганды MIF проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды MIF можно найти, например, в следующих документах: *ACS Med. Chem. Lett.*, 8: 124-127 (2017), *J. Med. Chem.*, 44: 540-7 (2001), *J. Med. Chem.*, 52: 416-24 (2009), *J. Med. Chem.*, 50: 1993-7 (2007), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Трансформирующий фактор роста-β2 (TGF-β2)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой трансформирующий фактор роста-β2 (TGF-β2) человека (UniProtKB - P61812 человека). TGF-β2 представляет собой многофункциональный белок, который регулирует различные процессы, такие как ангиогенез и развитие сердца. После активации после высвобождения LAP TGF-β2 действует путем связывания с рецепторами TGF-β (TGFBR1 и TGFBR2), которые передают сигнал. Экспрессия TGF-β2 в микроокружении опухоли связана с плохим прогнозом и принимает участие в опосредованном TGF-β2 подавлении опухоли посредством исключения Т-клеток. Экспрессия TGF-β2 также связана с гематологическими злокачественными новообразованиями и фиброзом.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура TGF-β2 с возможностью поиска по 6I9J (L. Del Amo-Maestro и др., *Sci. Rep.*, 2019, 9, 8660-8660); а также кристаллическая структура TGF-β2, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1M9Z (C. C. Boesen и др. *Structure*, 2002, 10, 913-919); 5QIN (Y. Zhang и др., *ACS Med. Chem. Lett.*, 2018, 9, 1117-1122); 5E8V, 5E8Y, 5E91 и 5E92 (A. J. Tebben и др., *Acta Crystallogr. D Struct. Biol.*, 2016, 72, 658-674); 4P7U (K. Wangkanont и др., *Protein Expr. Purif.*, 2015, 115, 19-25); 4XJJ (Wangkanont и др.); и 1KTZ (P. J. Hart и др., *Nat. Struct. Biol.*, 2002, 9, 203-208).

Представительные нацеливающие лиганды TGF-β2 проиллюстрированы на фиг. 1.

Тромбоспондин-1 (TSP-1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой тромбоспондин-1 (TSP-1) человека (UniProtKB - P61812 человека). TSP1 действует в качестве ингибитора ангиогенеза, стимулируя апоптоз эндотелиальных клеток, ингибируя миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и регулируя биодоступность и активность сосудистого эндотелиального фактора роста. TSP1 влияет на иммунный ответ опухоли, поведение опухолевых клеток, включая адгезию, инвазию, миграцию, апоптоз и пролиферацию. Экспрессия TSP-1 связана с рядом заболеваний, в том числе с развитием некоторых видов рака, таких как рак молочной железы, рак предстательной железы, меланома, SCLC, остеосаркома, плоскоклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак полости рта, папиллярная карцинома щитовидной железы, рак щитовидной железы, медуллобластома, и фиброзные нарушения, такие как диабет, фиброз печени и множественная миелома.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура TSP-1 с возможностью поиска по 1LSL (K. Tan и др., *J. Cell Biol.*, 2002, 159, 373-382); 2ES3 (K. Tan и др., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283, 3932-3941); 1Z78 и 2ERF (K. Tan и др., *Structure*, 2006, 14, 33-42); и 3R6B (P. A. Klenotic и др., *Protein Expr. Purif.*, 2011, 80, 253-259); а также кристаллическая структура TSP-1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 2OUI и 2OUJ (K. Tan и др., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283, 3932-3941); и 1ZA4 (K. Tan и др., *Structure*, 2006, 14, 33-42).

Представительные TSP-1 нацеливающие лиганды проиллюстрированы на фиг. 1.

Лиганд CD40 (CD40L)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой лиганд CD40 человека (CD40L) (UniProtKB - P29965 человека). CD40L представляет собой цитокин, который действует как лиганд для CD40/TNFRSF5. Он дополнительно стимулирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Его перекрестное связывание с Т-клетками генерирует дополнительный стимулирующий сигнал, который усиливает выработку IL4 и IL10 в сочетании с лигированием TCR/CD3 и дополнительной стимуляцией CD28. CD40L индуцирует активацию NF-каппа-В, а также киназ MAPK8 и PAK2 в Т-клетках.

Он также индуцирует фосфорилирование тирозина изоформы 3 CD28. CD40L опосредует пролиферацию В-клеток в отсутствие дополнительной стимуляции, а также продукцию IgE в присутствии IL4 и принимает участие в переключении класса иммуноглобулина. Экспрессия CD40L связана с ВИЧ-ассоциированными нейрокогнитивными расстройствами и сердечно-сосудистыми осложнениями.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура CD40L с возможностью поиска по 1ALY (M. Karpusas и др., Structure, 1995, 3, 1031-1039); а также кристаллическая структура CD40L, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 3QD6 (H. J. An и др., J. Biol. Chem., 2011, 286, 11226-11235); и 6BRB (J. L. Karnell и др., Sci. Transl. Med., 2019, 11(489), 6584).

Представительные CD40L нацеливающие лиганды проиллюстрированы на фиг. 1.

Активатор плазминогена урокиназного типа (UPA)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой активатор плазминогена урокиназного типа (UPA) человека (UniProtKB - P00749 (UROK человека)). Активатор плазминогена урокиназного типа (UPA) представляет собой сериновую протеазу, присутствующую в крови и во внеклеточном матриксе многих тканей. Первичным физиологическим субстратом этого фермента является плазминоген, который представляет собой неактивную форму (зимоген) сериновой протеазы плазмина. Активация плазмина запускает протеолитический каскад, который, в зависимости от физиологических условий, принимает участие в тромболлизисе или деградации внеклеточного матрикса. Этот каскад вовлечен в сосудистые заболевания и прогрессирование рака. Установлено, что повышенные уровни экспрессии урокиназы и некоторых других компонентов системы активации плазминогена находятся в корреляции со злокачественностью опухоли.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура UPA, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5ZA7, 5ZAJ, 5ZA8, 5ZA9, 5ZAE, 5ZAF, 5ZAG, 5ZAH и 5ZC5 (B. J. Buckley и др., J. Med. Chem., 2018, 61, 8299-8320); 5LHP, 5LHQ, 5LHR и 5LHS (T. Kromann-Hansen и др., Sci. Rep., 2017, 7, 3385-3385); 2VNT (P. V. Fish и др. J. Med. Chem., 2007, 50, 2341); 1OWD, 1OWE, 1OWH, 1OWI, 1OWJ и 1OWK (M. D. Wendt и др., J. Med. Chem., 2004, 47, 303-324); 1SQA, 1SQO и 1SQT (M. D. Wendt и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3063-3068); 1U6Q (M. Bruncko и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 93-98); 3OX7, 3OY5 и 3OY6 (L. G. Jiang и др., J. Mol. Biol., 2011, 412, 235-250); 4OS1, 4OS2, 4OS4, 4OS5, 4OS6 и 4OS7 (S. Chen и др., Nat. Chem., 2014, 6, 1009-1016); 3IG6 (C. W. West и др., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, 5712-5715); 4X0W и 4X1P (L. Jiang и др., Int. J. BioChem. Cell Biol., 2015, 62, 88-92); 4X1N, 4X1Q, 4X1R и 4X1S (B. Zhao и др., PLoS One, 2014, 9, e115872-e115872); 5WXO и 5WXP (L. Jiang и др., Biochim. Biophys. Acta, 2018, 1862, 2017-2023); 4MNV, 4MNV, 4MNX и 4MNY (S. Chen и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2014, 53, 1602-1606); 4GLY (Chen, S. и др., J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 6562-6569); 4JK5 и 4JK5 (S. Chen и др., ChemBioChem., 2013, 14, 1316-1322); 3QN7 (A. Angelini и др., ACS Chem. Biol., 2012, 7, 817-821); 2NWN (G. Zhao и др., J. Struct. Biol., 2007, 160, 1-10); 6NMB (G. Wu и др., Blood Adv., 2019, 3, 729-733); 1W0Z, 1W10, 1W11, 1W12, 1W13 и 1W14 (E. Zeslawska и др., J. Mol. Biol., 2003, 328, 109); 4DVA (L. Jiang и др., BioChem. J., 2013, 449, 161-166); 6A8G 6A8N (D. Wang и др., J. Med. Chem., 2019, 62, 2172-2183); 2VIN, 2VIO, 2VIP, 2VIQ, 2VIV и 2VIW (M. Frederickson и др., J. Med. Chem., 2008, 51, 183); 1EJN (S. Speri и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 5113-5118); 3PB1 (Z. Lin и др., J. Biol. Chem., 2011, 286, 7027-7032); 3U73 (X. Xu и др., J. Mol. Biol., 2012, 416, 629-641); 1C5W, 1C5X, 1C5Y и 1C5Z (B. A. Katz и др., Chem. Biol., 2000, 7, 299-312); 5XG4 (G. Xue и др., Food Funct., 2017, 8, 2437-2443); 5WXF (L. Jiang и др., Biochim. Biophys. Acta, 2018, 1862, 2017-2023); 5WXS, 4ZKS, 5WXQ, 5WXT, 5YC6, 5YC7, 5Z1C (L. Jiang и др.); 4H42 (H. Y. Yu и др.); 6AG3 и 6AG9 (B. Buckley и др.); 3KGP, 3KHV, 3KID, 3M61, 3MHW и 3MWI (L. G. Jiang и др.); 4ZKN,

4ZKO и 4ZKR (L. Jiang и др.); 2O8T, 2O8U, 2O8W (G. Zhao и др.); и 4FU7, 4FU8, 4FU9, 4FUB, 4FUC, 4FUD, 4FUE, 4FUF, 4FUG, 4FUH, 4FUI и 4FUJ (Y. N. Kang и др.).

Представительные нацеливающие лиганды UPA проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды UPA представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 38: 1511-22 (1995), Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 2253-6 (2001), Bioorg. Med. Chem. Lett., 14: 3063-8 (2004), J. Med. Chem., 52: 3159-65 (2009), CSAR 1: (2012), Bioorg. Med. Chem., 22: 3187-203 (2014), J. Med. Chem., 50: 2341-51 (2007), J Mol Biol. 329: 93-120 (2003), Bioorg. Med. Chem. Lett. 2: 1399-1404 (1992), J. Med. Chem., 35: 4297-305 (1992), J. Med. Chem., 35: 4150-9 (1992), J. Med. Chem., 49: 5785-93 (2006), Bioorg. Med. Chem., 23: 3696-704 (2015), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10: 983-7 (2000), J. Med. Chem., 49: 5785-93 (2006), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Активатор плазминогена тканевого типа (TPA)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой человека активатор плазминогена тканевого типа (TPA) (UniProtKB - P00750 человека). TPA превращает обильный, но неактивный зимоген плазминоген в плазмин путем гидролиза одиночной связи Arg-Val в плазминогене. Контролируя опосредованный плазмином протеолиз, TPA играет важную роль в ремоделировании и деградации тканей, миграции клеток и многих других физиопатологических явлениях. TPA играет непосредственную роль в облегчении миграции нейронов. Было показано, что PLA активируется при различных видах рака, включая злокачественные новообразования полости рта.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура TPA с возможностью поиска по 1VR1 (R. J. Dekker и др., J. Mol. Biol., 1999, 293, 613-627); а также кристаллическая структура TPA, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1RTF (D. Lamba и др., J. Mol. Biol., 1996, 258, 117-135); 1A5H (M. Renatus и др., J. Biol. Chem., 1997, 272, 21713-21719); и 1BDA (M. Renatus и др., EMBO J., 1997, 16, 4797-4805).

Представительные нацеливающие лиганды TPA проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды TPA представлены, например, в следующих документах: Bioorg. Med. Chem. Lett., 15: 4411-6 (2005), Bioorg. Med. Chem. Lett., 13: 2781-4 (2003), Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2913-2918 (1996), J. Med. Chem., 44: 2753-71 (2001), J. Med. Chem., 41: 5445-56 (1999), Bioorg. Med. Chem. Lett., 12: 3183-6 (2002), патент США № 10118930, J. Biol. Chem., 285: 7892-902 (2010), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Плазминоген (PLG)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой плазминоген (PLG) человека (UniProtKB - P00747 PLMN человека). PLG растворяет фибрин тромбов и действует как протеолитический фактор во множестве других процессов, включая эмбриональное развитие, ремоделирование тканей, инвазию опухоли и воспаление. PLG активирует активатор плазминогена урокиназного типа, коллагеназы и некоторые зимогены системы комплемента, такие как C1 и C5. Роль PLG в ремоделировании тканей и инвазии опухоли может регулироваться CSPG4.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PLG с возможностью поиска по 1DDJ (X. Wang и др., J. Mol. Biol., 2000, 295, 903-914); и 4DUR и 4DUU (R. H. P. Law и др., Cell Rep., 2012, 1, 185-190).

Представительные нацеливающие лиганды PLG проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды PLG представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 35: 4297-305 (1992), J. Med. Chem., 38: 1511-22 (1995), J. Med. Chem., 56: 820-31 (2013), патент США № 8598206, патент

США № 8921319, *J. Med. Chem.*, 55: 1171-80 (2012), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12: 3183-6 (2002), *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 3696-704 (2015), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 723-8 (2003), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 331-336 (1997), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) человека (UniProtKB - P05121 человека). PAI-1 представляет собой ингибитор сериновой протеазы и первичный ингибитор активатора плазминогена тканевого типа (PLAT) и активатора плазминогена урокиназного типа (PLAU). В качестве ингибитора PLAT PAI-1 необходим для подавления фибринолиза и отвечает за контролируруемую деградацию тромба. В качестве ингибитора PLAU PAI-1 принимает участие в регуляции клеточной адгезии и распространения и действует как регулятор миграции клеток, независимо от его роли в качестве ингибитора протеазы. Сверхэкспрессия PAI-1 способствует ангиогенезу, метастазированию и плохому прогнозу при опухолях, включая, помимо прочего, рак полости рта и рак молочной железы.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PAI-1 с возможностью поиска по 3Q02 и 3Q03 (J. K. Jensen и др., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286, 29709-29717); 1B3K (A. M. Sharp и др., *Structure*, 1999, 7, 111-118); 1C5G (H. M. Tucker и др., *Nat. Struct. Biol.*, 1995, 2, 442-445); 1DVM (T. J. Stout и др., *Biochemistry*, 2000, 39, 8460-8469); и 3UT3 (Z. H. Lin и др.); а также кристаллическая структура PAI-1, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 4AQH (O. Fjellstrom и др., *J. Biol. Chem.*, 2013, 288, 873); 3R4L (J. Jankun и др., *Int. J. Mol. Med.*, 2012, 29 61-64); 1A7C (Y. Xue и др., *Structure*, 1998, 6, 627-636); 1OC0 (A. Zhou и др., *Nat. Struct. Biol.*, 2003, 10, 541); 6I8S (K. A. Vousden и др., *Sci. Rep.*, 2019, 9, 1605-1605); 4G8O и 4G8R (Li, S.H. и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110, E4941-E4949); 6GWQ, 6GWN и 6GWP (M. Sillen и др., *J. Thromb. Haemost.*, 2019); и 4IC0 (Z. B. Hong и др.).

Представительные нацеливающие лиганды PAI-1 проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды PAI-1 представлены, например, в следующих документах: *J. Biol. Chem.*, 285: 7892-902 (2010), патент США № 9120744, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 3361-5 (2003), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12: 1063-6 (2002), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 1705-8 (2003), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 2589-92 (2001), патент США № 9718760, причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Плацентарный фактор роста (PLGF)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой плацентарный фактор роста (PLGF) человека (UniProtKB - P49763 человека). PLGF представляет собой фактор роста, который проявляет активность в ангиогенезе и росте эндотелиальных клеток, стимулируя их пролиферацию и миграцию. PLGF связывается с рецептором FLT1/VEGFR-1. Изоформа PLGF-2 связывает NRP1/нейропилин-1 и NRP2/нейропилин-2 гепаринзависимым образом. PLGF также способствует росту клеточных опухолей и принимает участие в возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) и хориоидальной неоваскуляризации (CNV).

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PLGF с возможностью поиска по 1FZV (S. Iyer и др., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 12153-12161); а также кристаллическая структура PLGF, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 1RV6 (H. W. Christinger, *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 10382-10388). Кроме того, в статье De Falco (*Exp. Mol. Med.*, 2012, 44, 1-9) представлено обсуждение открытия и биологической активности плацентарного фактора роста.

Представительные нацеливающие лиганды PLGF проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды PLGF представлены, например, в следующих документах: *J. Med. Chem.*, 54: 1256-65

(2011), J Nat. Prod 76: 29-35 (2013), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Фосфолипаза A2 группы 1В (PA21В)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фосфолипазу A2 группы 1В (PA21В) человека (UniProtKB - P04054 человека). PA21В расщепляет фосфолипиды преимущественно в положении sn-2, высвобождая свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды. PA21В принимает участие в ряде заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, иммунные нарушения и рак.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PA21В с возможностью поиска по 3FVJ и 3FVI (Y. H. Pan и др., Biochim. Biophys. Acta, 2010, 1804, 1443-1448).

Представительные нацеливающие лиганды PA21В проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды PA21В представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 39: 3636-58 (1996), ChemBioChem. 4: 181-5 (2003), J. Med. Chem., 39: 5159-75 (1997), J. Med. Chem., 51: 4708-14 (2008), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Фосфолипаза A2 группы 2А (PA2GA)

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фосфолипазу A2 группы 2А (PA2GA) человека (UniProtKB - P04054 человека). PA2GA катализирует кальций-зависимый гидролиз 2-ацильных групп в 3-sn-фосфоглицеридах. Считается, что PA2GA принимает участие в регуляции метаболизма фосфолипидов в биомембранах, включая биосинтез эйкозаноидов. Независимо от каталитической активности PA2GA, он также действует в качестве лиганда для интегринов. PA2GA индуцирует пролиферацию клеток интегрин-зависимым образом. PA2GA принимает участие в ряде заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, иммунные нарушения и рак.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура PA2GA, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 2ARM и 1SV3 (N. Singh и др., Proteins, 2006, 64, 89-100); 5G3M и 5G3N (F. Giordanetto и др., ACS Med. Chem. Lett., 2016, 7, 884); 1KQU (K. A. Jansford и др., ChemBioChem., 2003, 4, 181-185); и 1ZYX (N. Singh и др.). Кроме того, в статье N. Singh и др. (Proteins, 2006, 64(1):89-100) представлено обсуждение кристаллической структуры комплексов фосфолипазы A2 группы 2А с двумя природными противовоспалительными веществами (анисовой кислотой и атропином), где обнаружен аналогичный способ связывания (Singh и др., Proteins; и в статье K. Kitadokoro (J. Biochem., 1998, 123(4), 619-23) также представлено обсуждение кристаллической структуры комплекса секреторной фосфолипазы A2-2А человека с эффективным индолизиновым ингибитором.

Представительные нацеливающие лиганды PA2GA проиллюстрированы на фиг. 1. Дополнительные нацеливающие лиганды PA2GA представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 48: 893-6 (2005), J. Med. Chem., 39: 5159-75 (1997), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Фактор В

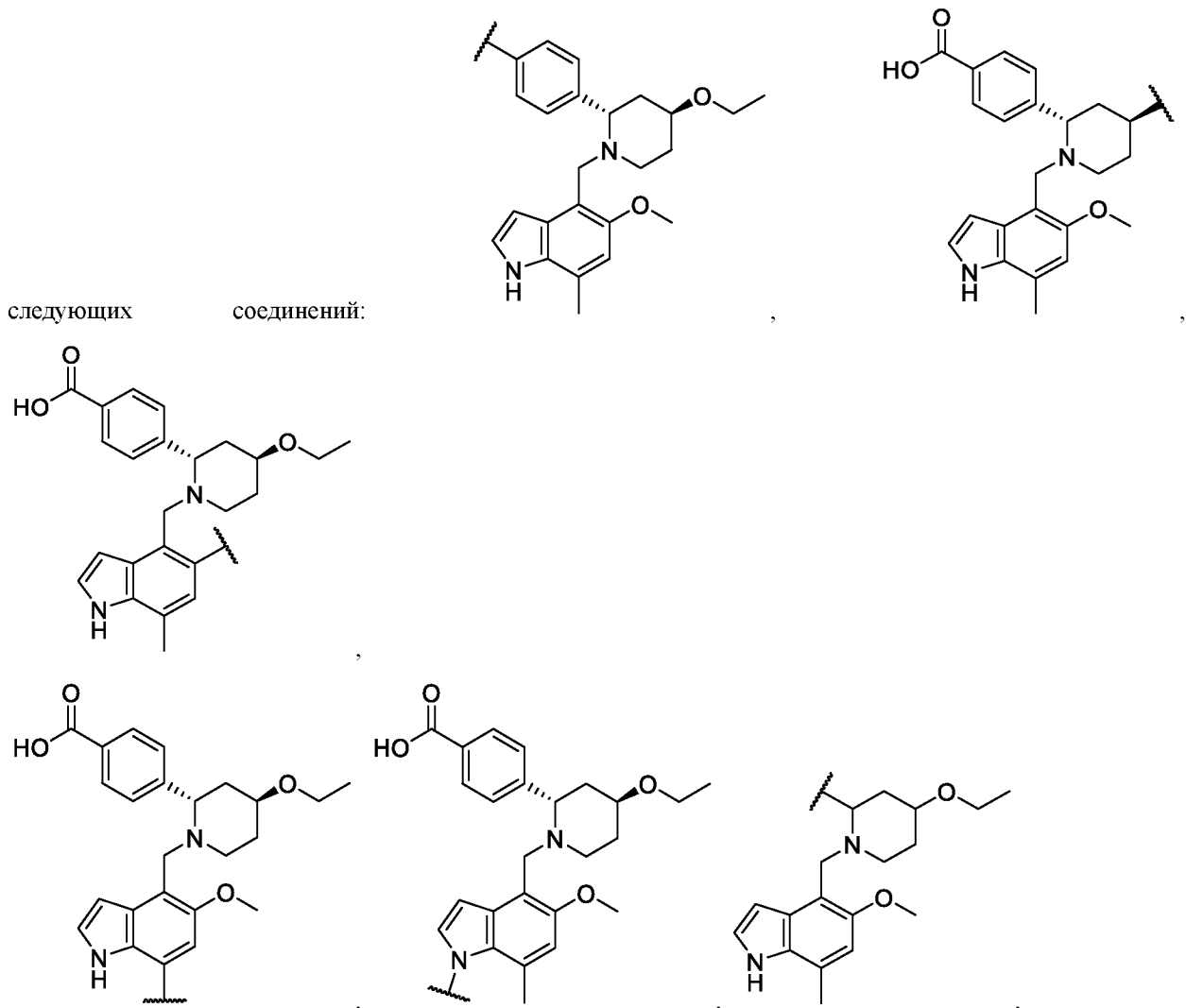
Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор комплемента В (CFAB) человека (UniProtKB - P00751 человека). Фактор комплемента В, который составляет часть альтернативного пути системы комплемента, расщепляется фактором D на 2 фрагмента: Va и Vb. Сериновая протеаза Vb затем соединяется с фактором комплемента 3b, образуя конвертазу C3 или C5. Vb также принимает участие в пролиферации и дифференцировке предварительно активированных В-лимфоцитов, быстром распространении моноцитов периферической крови, стимуляции бластогенеза

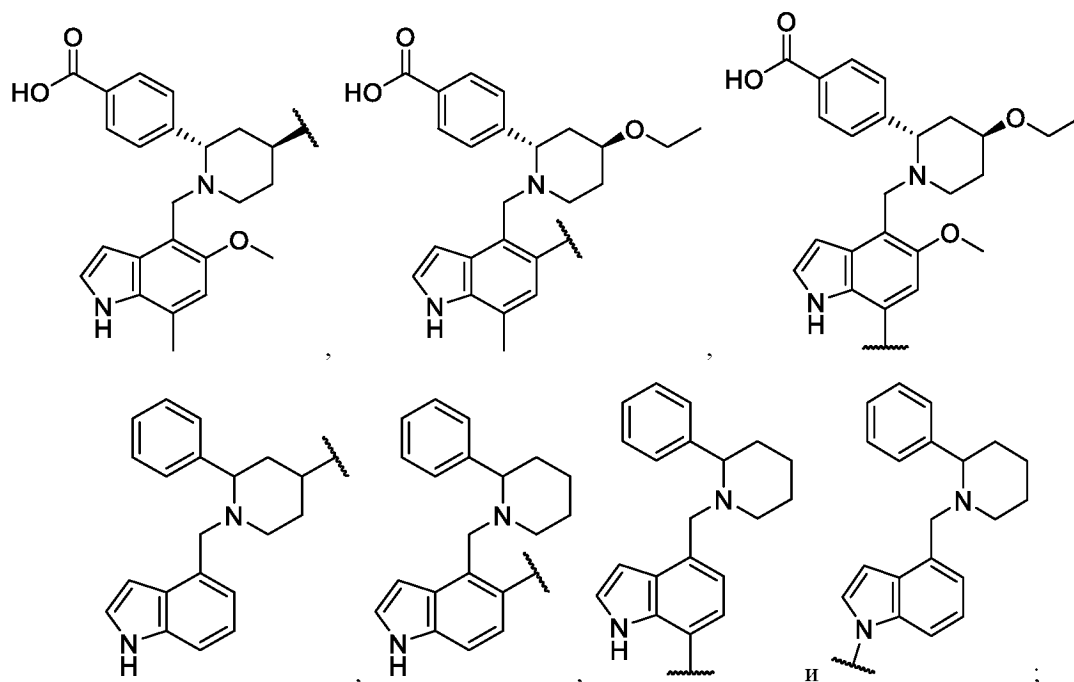
лимфоцитов и лизисе эритроцитов. Ва ингибирует пролиферацию предварительно активированных В-лимфоцитов.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора комплемента В с возможностью поиска по 2OK5 (F. J. Milder и др., *Nat. Struct. Mol. Bio.*, 2007, 14, 224-228); а также кристаллическая структура фактора комплемента В, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6QSW, 6QSX и 6RAV (A. Schubart и др., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2019, 116, 7926-7931); 6T8U, 6T8W и 6T8V (N. Mainolfi и др., *J. Med. Chem.*, 2020, 63, 5697-5722); и 7JTN (X. Xu и др., *J. Immunol.*, 2021, 206, doi:10.4049/jimmunol.2001260).

Представительные нацеливающие лиганды фактора комплемента В проиллюстрированы на фиг. 5. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора комплемента В представлены, например, в следующих документах: патент США № 9682968B2, патент США № 9475806B2, патент США № 9452990B2, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116: 7926-7931 (2019), *J. Med. Chem.*, 52: 6042-6052 (2009), и *J. Med. Chem.*, 63: 5697-5722 (2020), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из

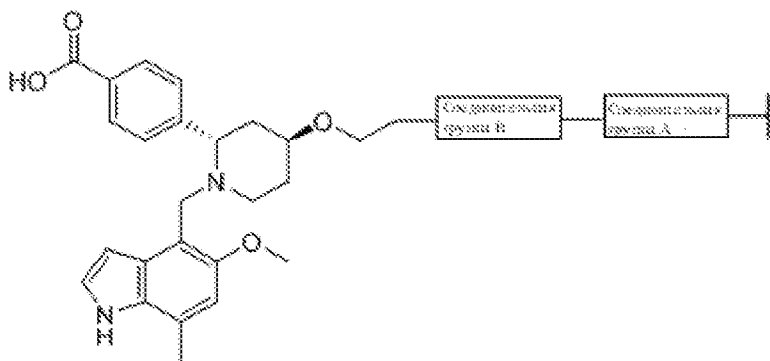


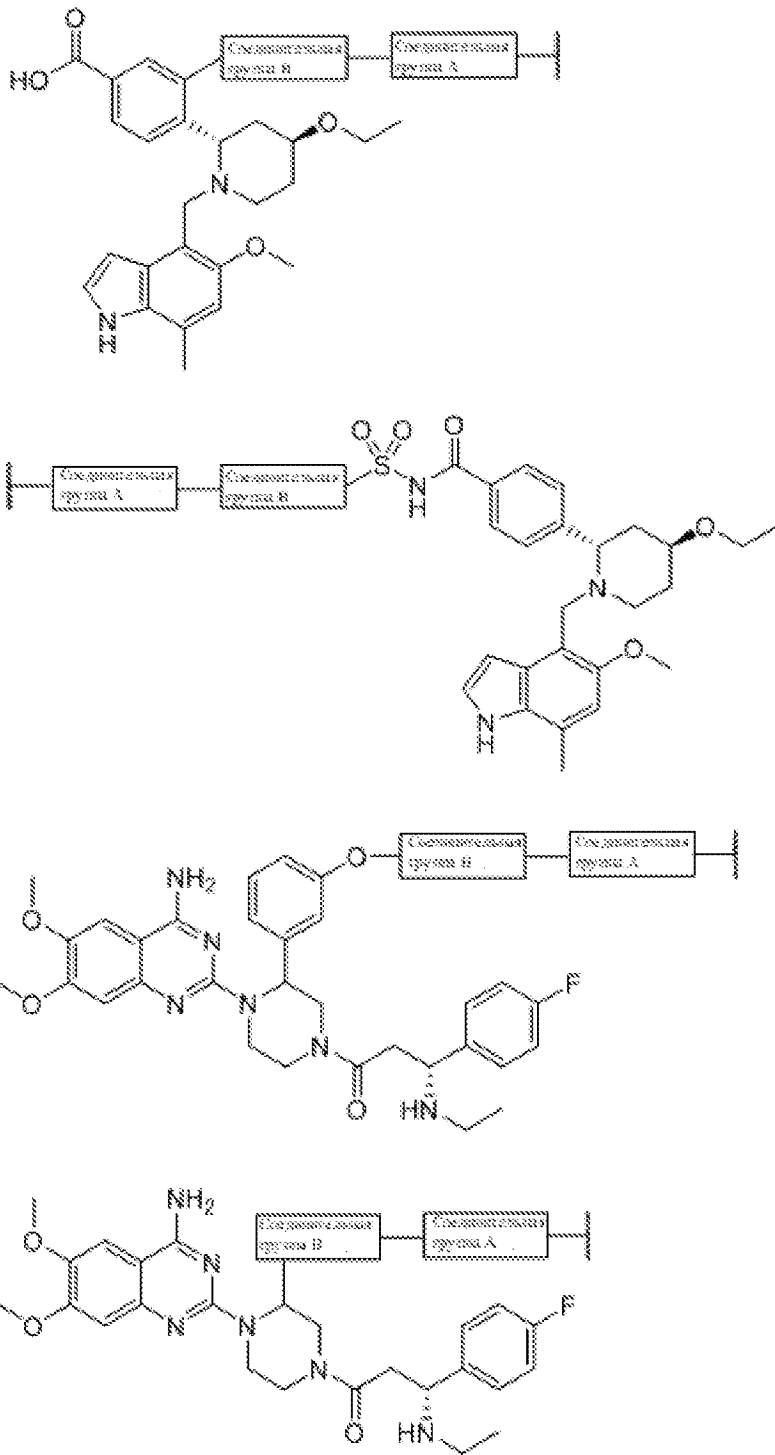


каждое из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹.

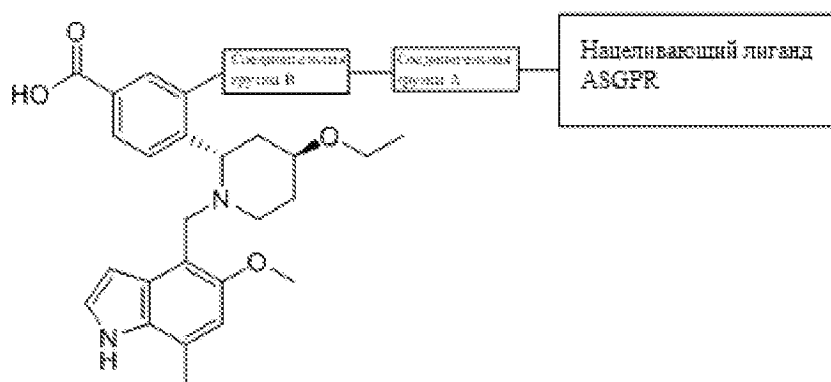
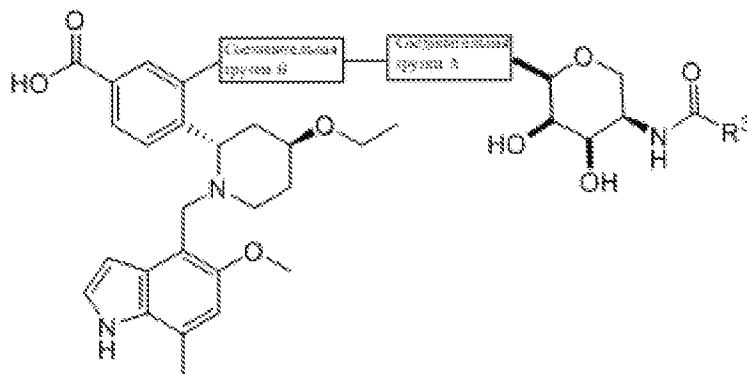
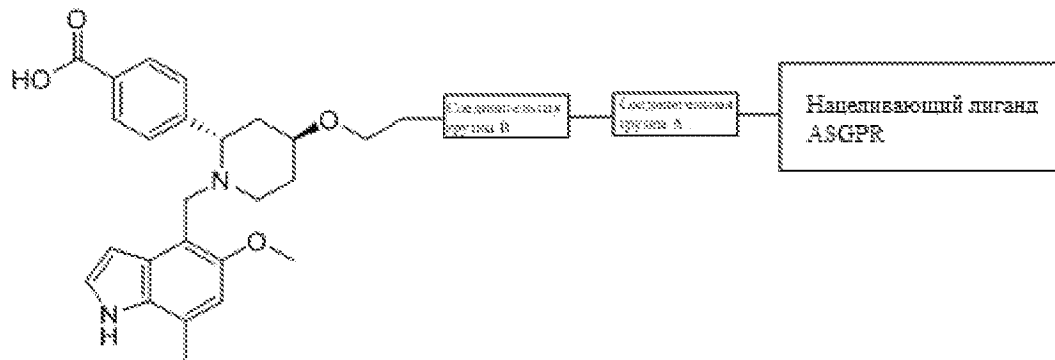
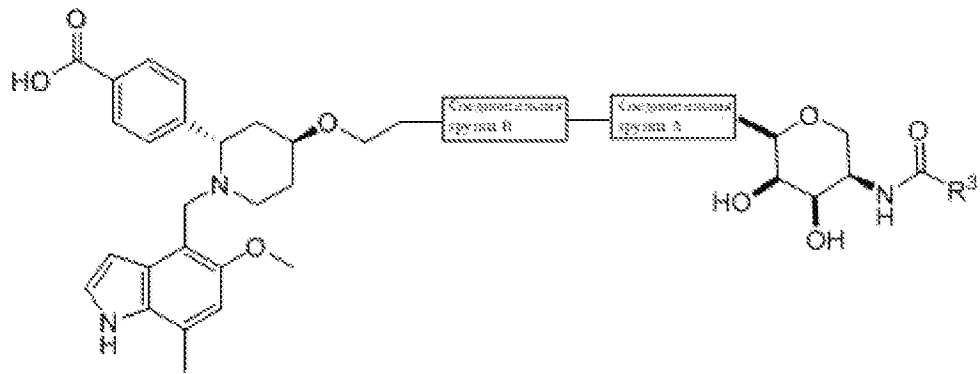
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд фактора В выбранный из лигандов, описанных в следующих документах N. Mainolfi и др., «Открытие 4-((2S,4S)-4-этокси-1-((5-метокси-7-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперидин-2-ил)бензойной кислоты (LNP023), ингибитора фактора В, специально разработанного для применения в лечении различных заболеваний, опосредованных компонентом», J. Med. Chem., 2020, 63 (11), 5697-5722; WO2020/016749; WO2018/005552; WO2013/192345; или WO2015009616.

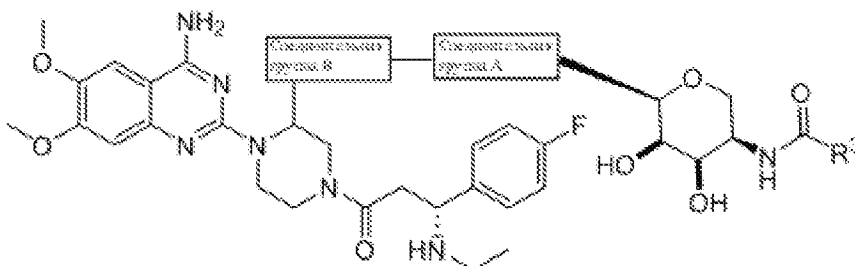
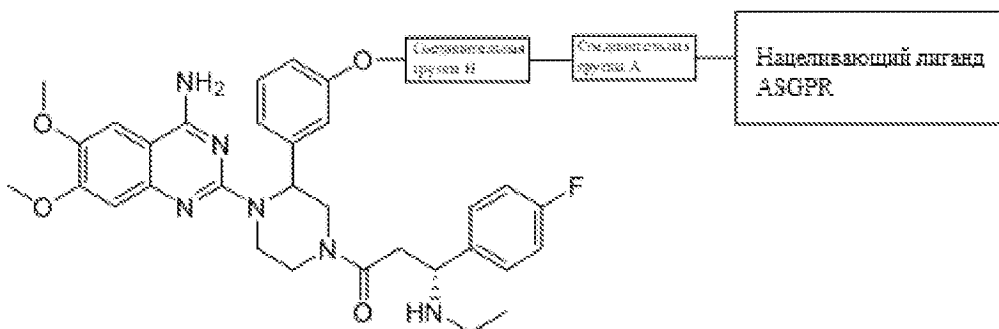
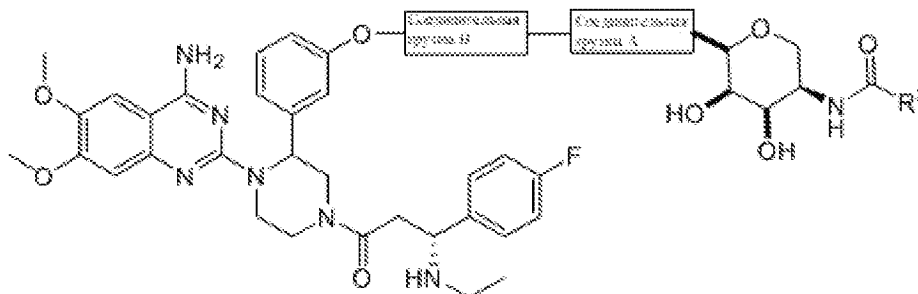
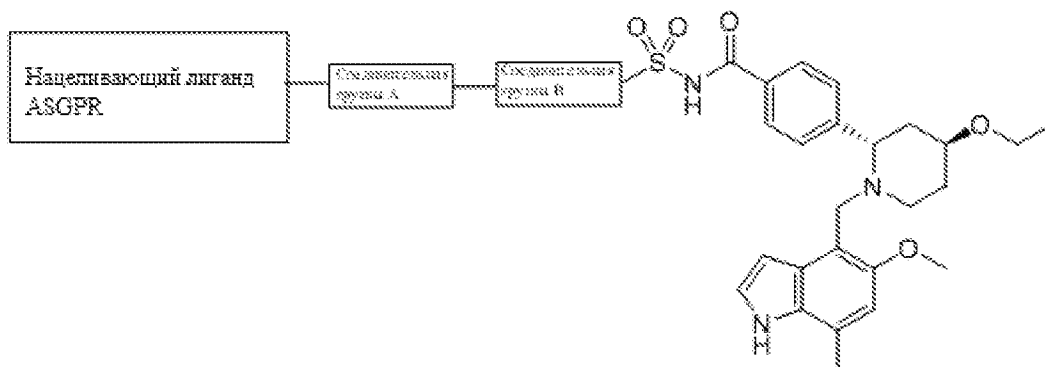
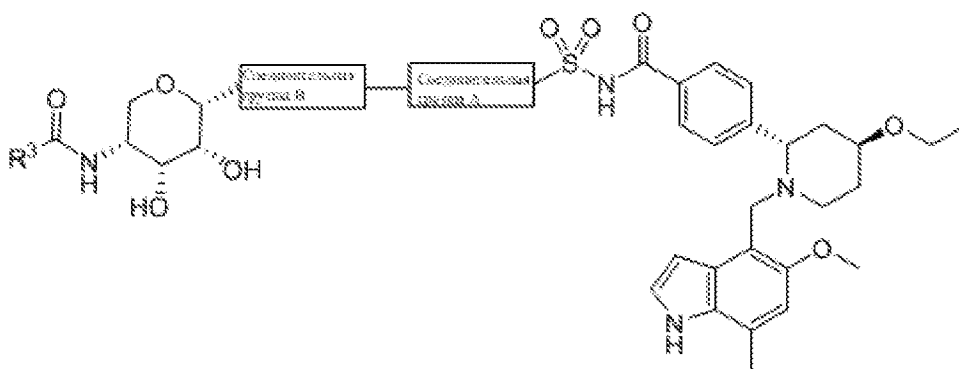
Согласно определенным вариантам осуществления комплекс нацеливающий лиганд фактора В-соединительная группа выбран из следующих:

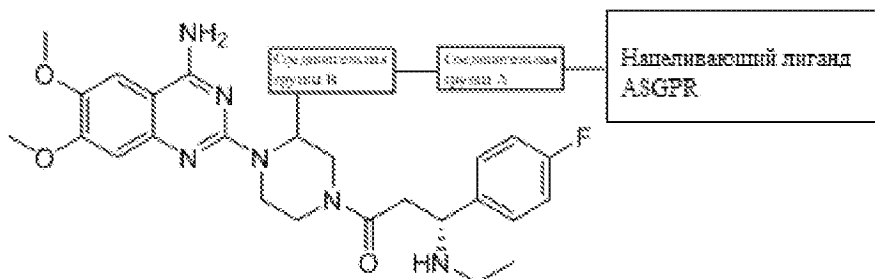




Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих соединений или соответствующих бидентатных или тридентатных модификаций:







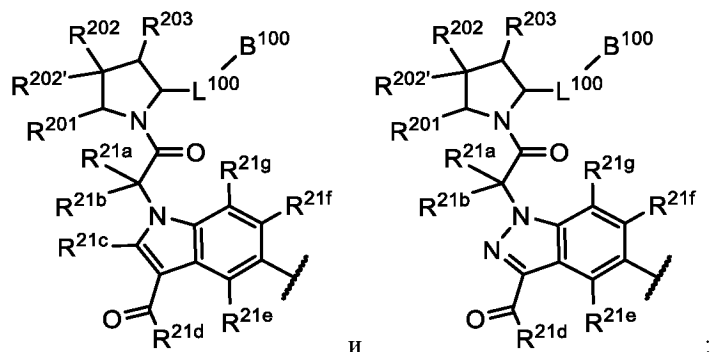
Фактор D

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор комплемента D (CFAD человека (UniProtKB - P00746 человека). Фактор D расщепляет фактор В, когда последний образует комплекс с фактором С3b, активируя комплекс С3bbb, который затем становится конвертазой С3 альтернативного пути. Его функция гомологична функции С1 в классическом пути.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура фактора комплемента D, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 6FTZ, 6FUT, 6FUH, 6FUG, 6FUJ и 6FUI (A. Vulpetti и др., ACS Med. Chem. Lett., 2018, 9, 490-495); 5TCA и 5TCC (C. Y. Yang и др., ACS Med. Chem. Lett., 2016, 7, 1092-1096); 5MT4 (A. Vulpetti и др., J. Med. Chem., 2017, 60, 1946-1958); 1DFP (L. B. Cole и др., Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 1997, 53, 143-150); 1DIC (Cole, L. B. и др., Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 1998, 54, 711-717); 6QMR и 6QMT (R. G. Karki и др., J. Med. Chem., 2019, 62, 4656-4668).

Представительные нацеливающие лиганды фактора комплемента D проиллюстрированы на фиг. 6. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора комплемента D представлены, например, в следующих документах: J. Med. Chem., 60: 5717-5735 (2017), Nat. Chem. Biol. 12: 1105-1110 (2016), патент США № 9598446B2, патент США № 9643986B2, патент США № US9663543B2 патент США № US9695205B2, патент США № 9732103B2, патент США № 9732104B2, патент США № 9758537B2, патент США № 9796741B2, патент США № 9828396B2, патент США № 10000516B2, патент США № 10005802B2, патент США № 10011612B2, патент США № 10081645B2, патент США № 10087203B2, патент США № 10092584B2, патент США № 10100072B2, патент США № 10106563B2, патент США № 10138225B2, патент США № 10189869B2, патент США № 10253053B2, патент США № 10287301B2, патент США № 10301336B2, патент США № 10370394B2, патент США № 10385097B2, патент США № 10428094B2, патент США № 10428095B2, патент США № 10464956B2, патент США № 10550140B2, патент США № 10660876B2, патент США № 10662175B2, патент США № 10689409B2, патент США № 10807952B2, патент США № 10822352B2, патент США № 9464081B2, и Haematologica 102: 466-475 (2017), причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из следующих:



причем:

R^{21a} , R^{21b} , R^{21c} , R^{21d} , R^{21e} , R^{21f} и R^{21g} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, амина, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-SR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^6NR^7$, $-OR^3$ и гетероцикл;

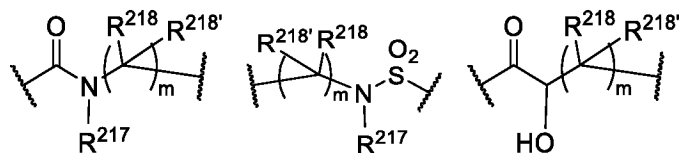
R^{201} , R^{202} , $R^{202'}$ и R^{203} независимо выбраны из следующих групп: водород, галоген, гидроксил, нитро, циано, амина, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкинил, C_2 - C_6 -алканойл, C_1 - C_6 -тиоалкил, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил, амина- C_1 - C_6 -алкил, $-C_0$ - C_4 -алкил- NR^9R^{10} , $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-O$ (гетероарил), $-NR^9C(O)OR^{10}$, C_1 - C_2 -галогеналкил, $-C_0$ - C_4 -алкил-(C_3 - C_7 -циклоалкил) и $-O$ - C_0 - C_4 -алкил-(C_3 - C_7 -циклоалкил) и C_1 - C_2 -галогеналкокси, причем R^{209} и R^{210} независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, C_1 - C_6 -алкил и (C_3 - C_7 -циклоалкил)- C_0 - C_4 -алкил;

или R^{202} и $R^{202'}$, вместе взятые, могут образовывать 3-6-членное спирокольцо, необязательно замещенное 1 или более заместителями, независимо выбранными из следующих групп: галоген, гидроксил, циано, $-COOH$, C_1 - C_4 -алкил (в том числе, в частности, метил), C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_4 -алканойл, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил, (моно- и ди- C_1 - C_4 -алкиламина)- C_0 - C_4 -алкил, $-C_0$ - C_4 -алкил-(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-O$ - C_0 - C_4 -алкил-(C_3 - C_7 -циклоалкил), C_1 - C_2 -галогеналкил и C_1 - C_2 -галогеналкокси;

или R^{201} и R^{202} , вместе взятые, могут образовывать 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{21} ;

или R^{201} и R^{202} , вместе взятые, могут образовывать 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{21} ;

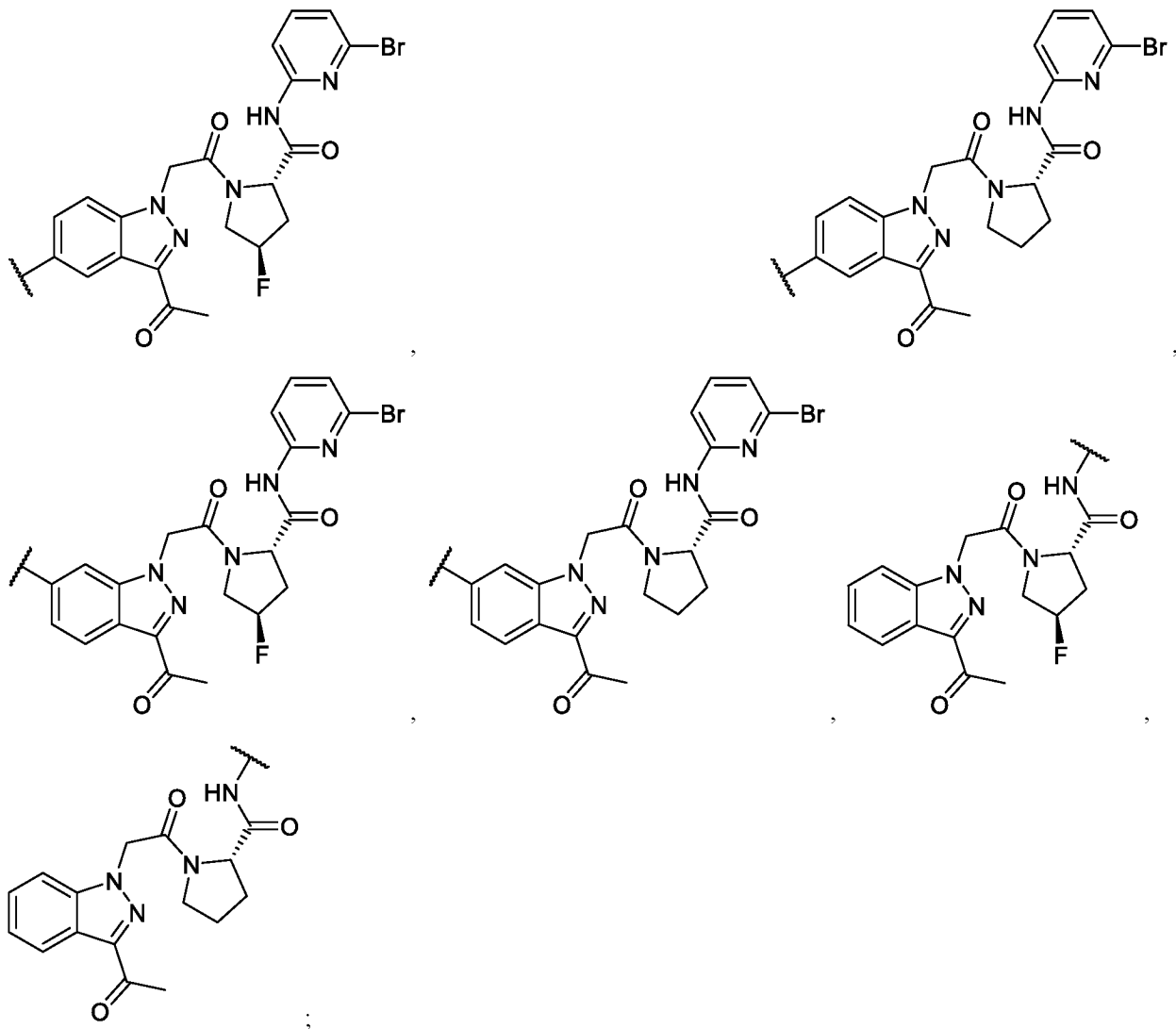
R^{202} и R^{203} , вместе взятые, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из R^{21} ;



L^{100} выбран из , , , причем R^{217} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, и R^{218} и $R^{218'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m составляет 0, 1, 2 или 3;

V^{100} представляет собой циклоалкильную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинильную группу, $-(C_0$ - C_4 -алкил)(арил), $-(C_0$ - C_4 -алкил)(гетероарил), или $-(C_0$ - C_4 -алкил)(бифенил), причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

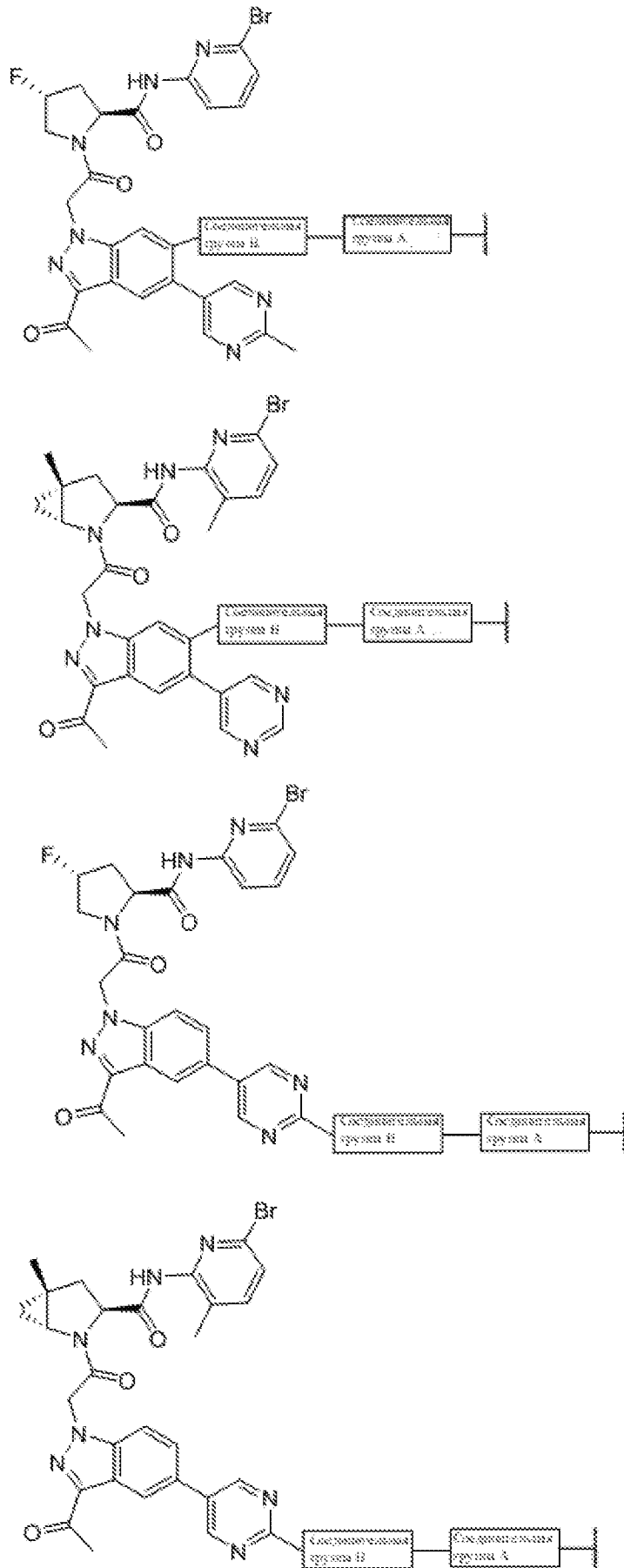
Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из следующих соединений:

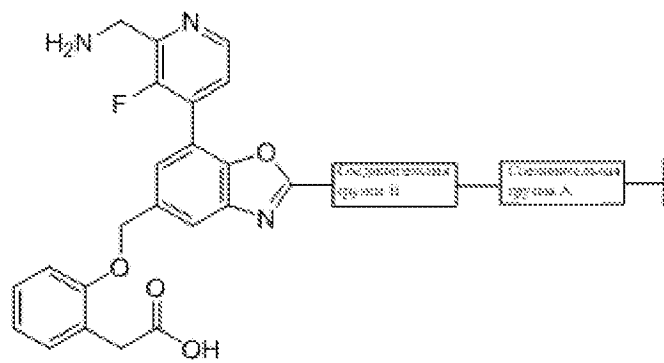
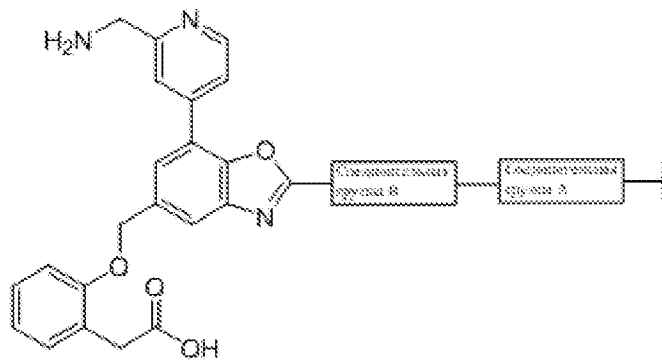
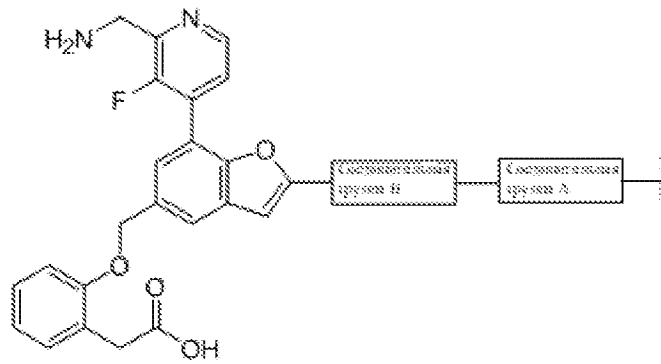
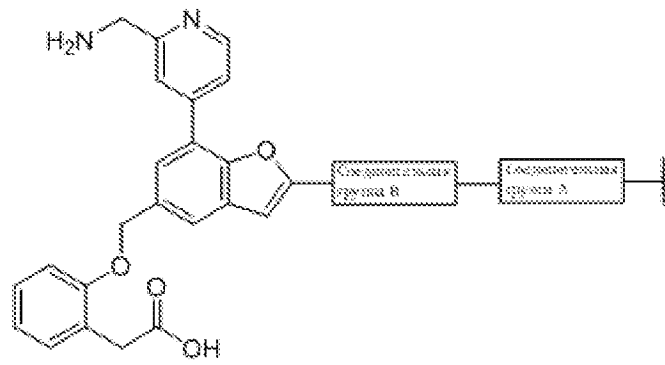


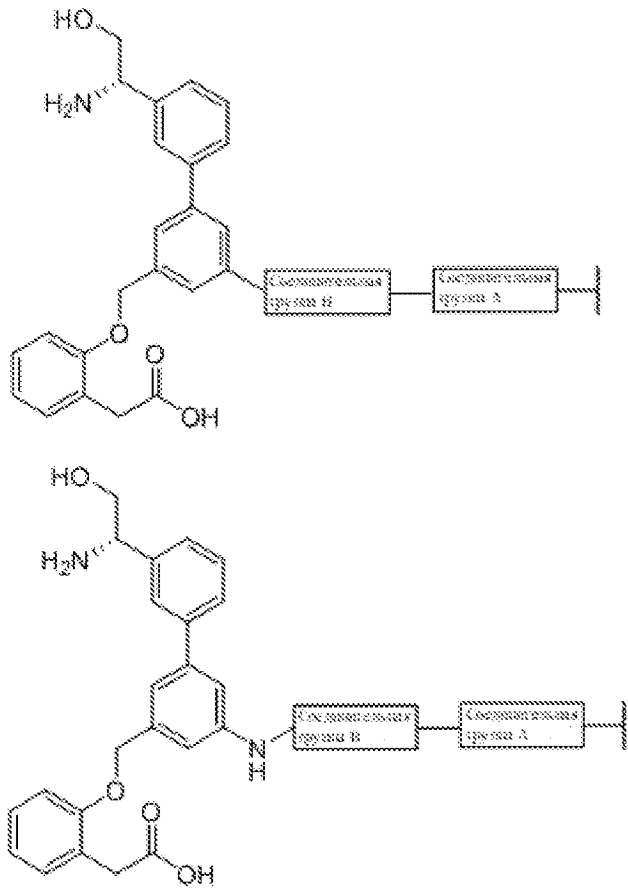
каждое из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд фактора D выбран из лигандов, описанных в следующих документах: патент США 9,796,74; патент США 10,011,612; международные патентные заявки WO2018/160889; WO2019/195720; WO2019/057946; статья R. G. Karki и др., «Дизайн, синтез и доклиническая характеристика селективных ингибиторов фактора D, нацеленных на альтернативный путь комплемента», J. Med. Chem., 2019, 62 (9), 4656-4668; или статья Belanger, D. B. и др.; WO2015/009977.

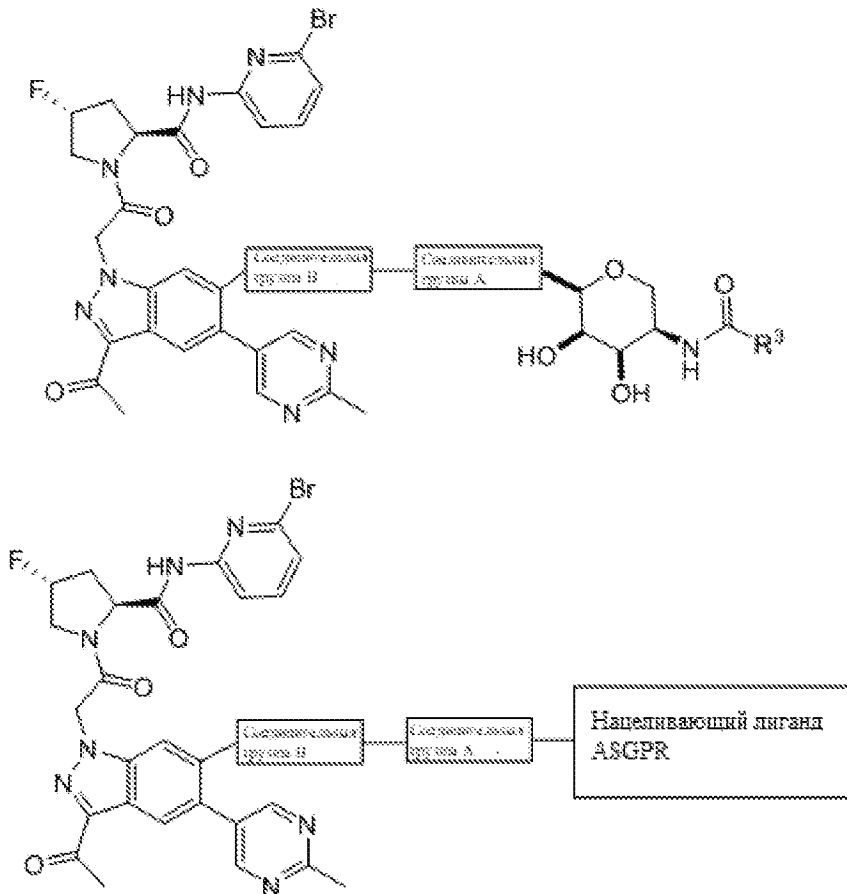
Согласно определенным вариантам осуществления комплекс нацеливающий лиганд фактора комплемента D - соединительная группа выбран из следующих:

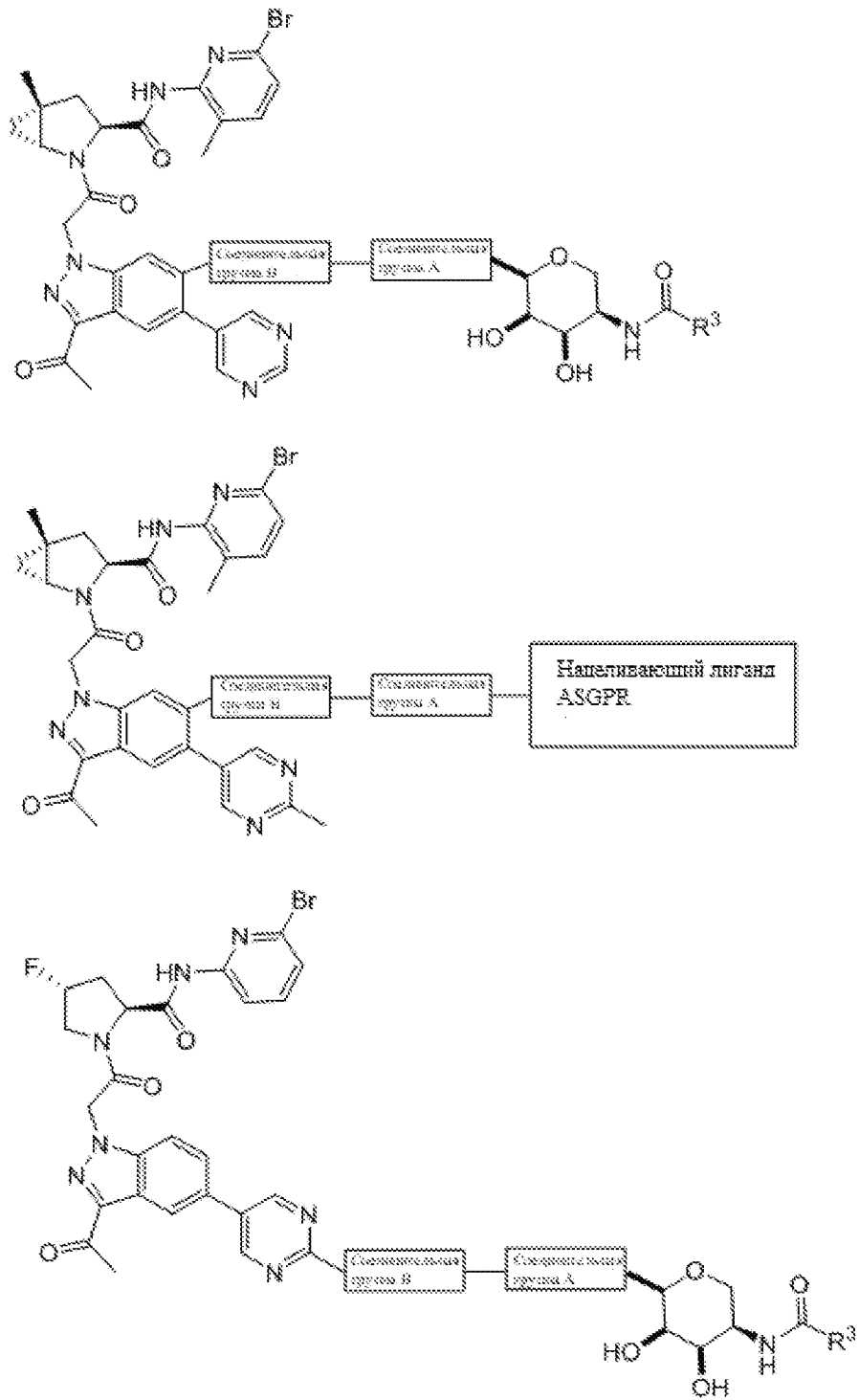


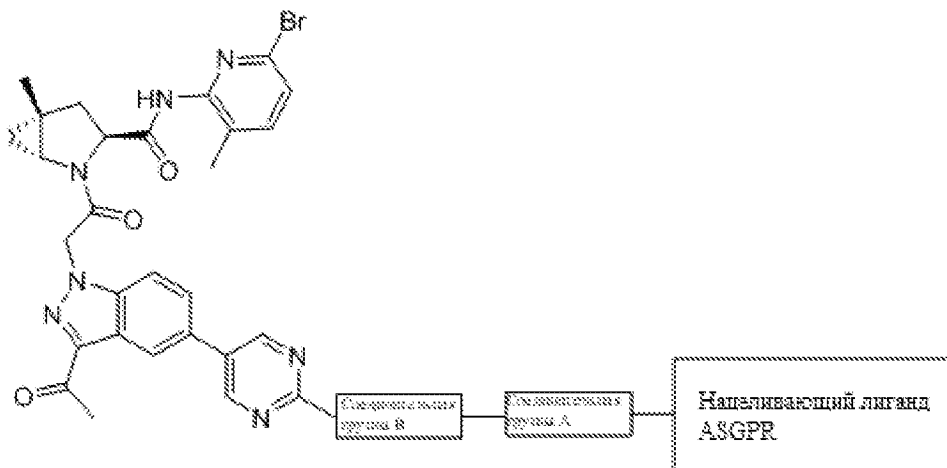
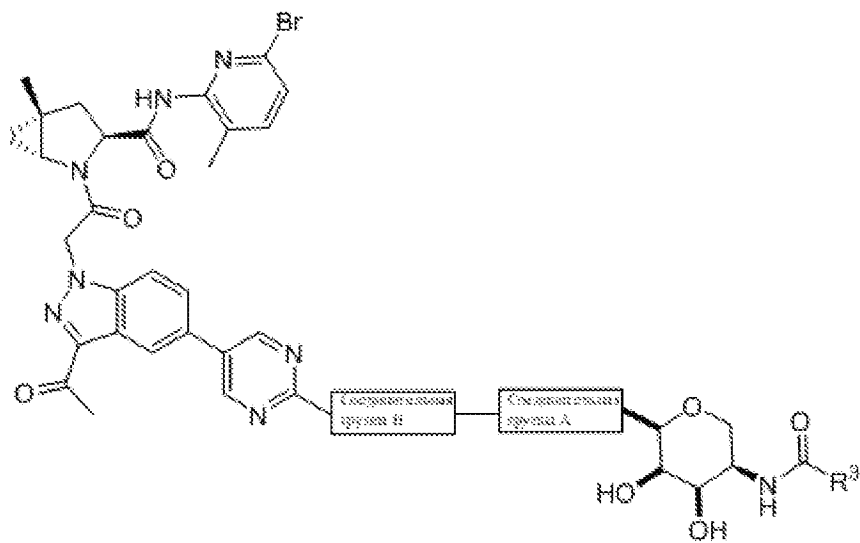
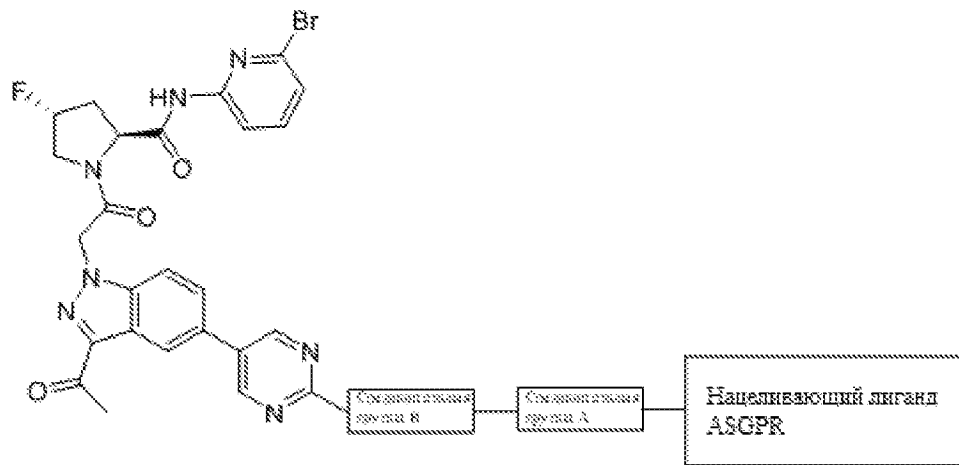


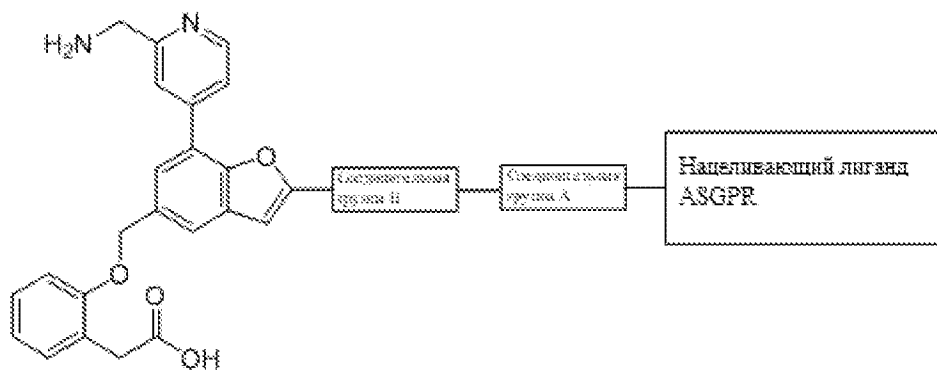
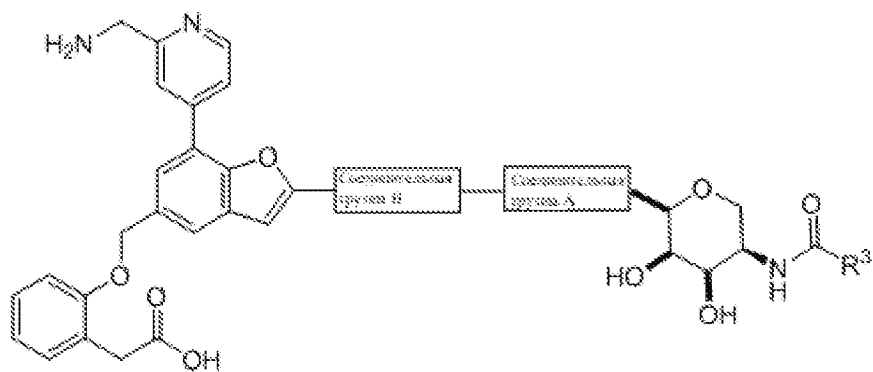
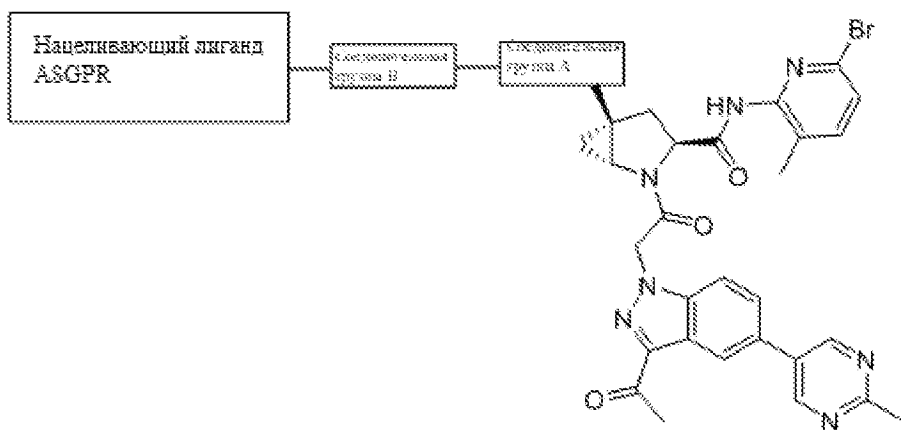
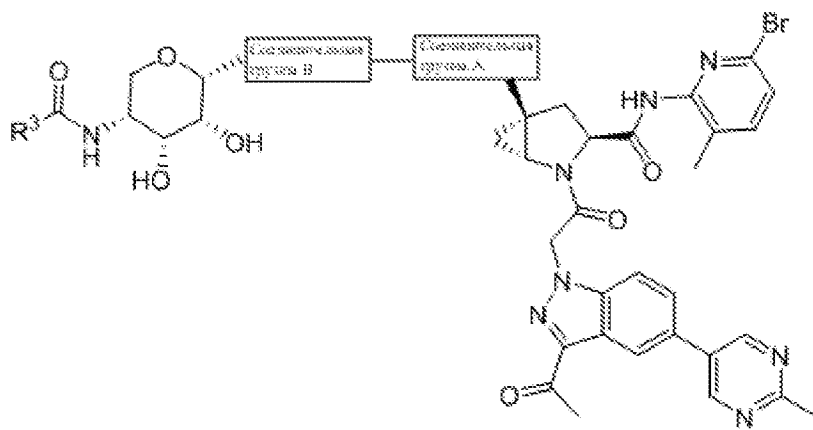


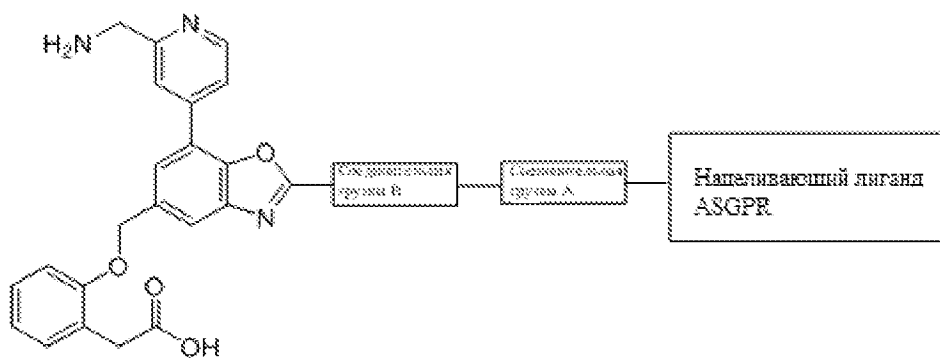
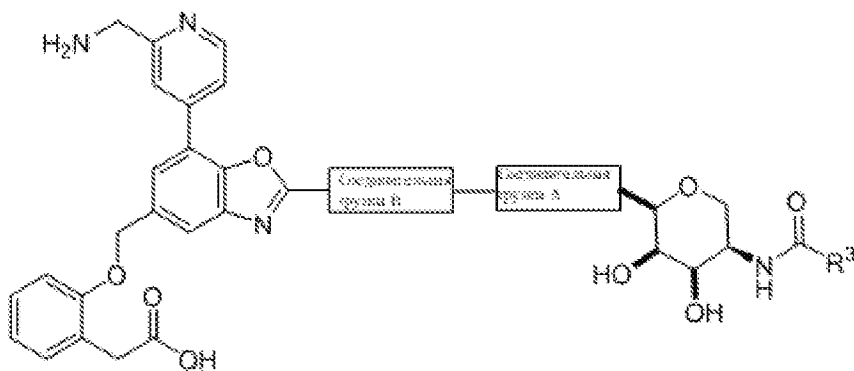
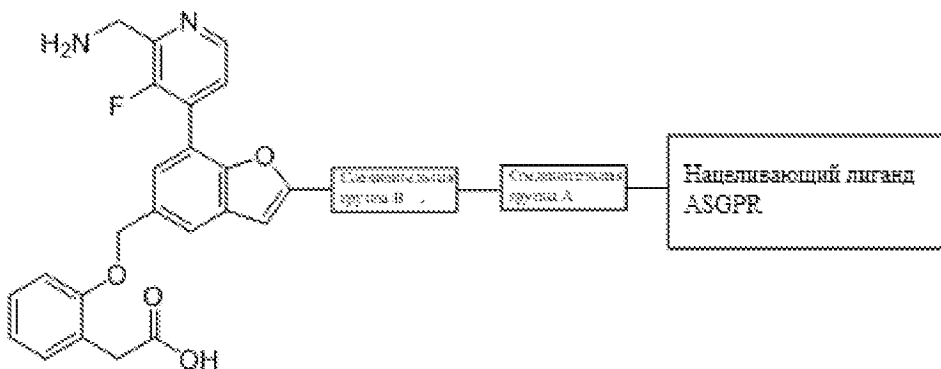
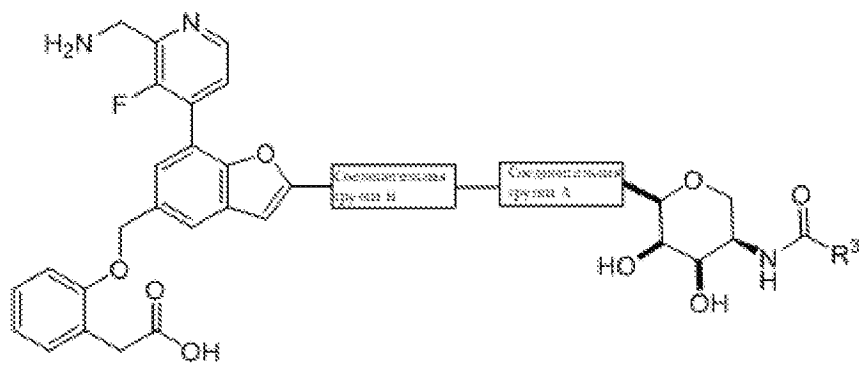
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих соединений или их бидентатных или тридентатных модификаций:

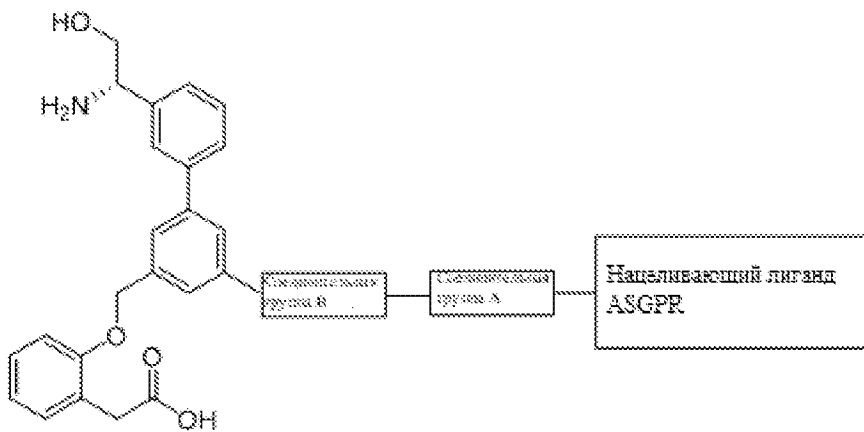
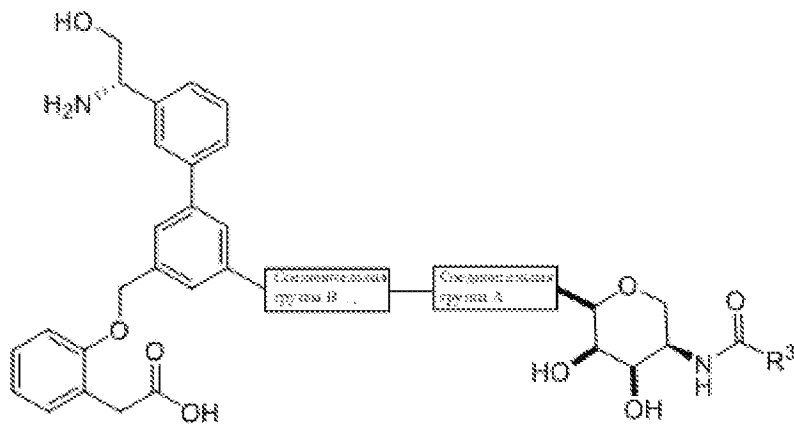
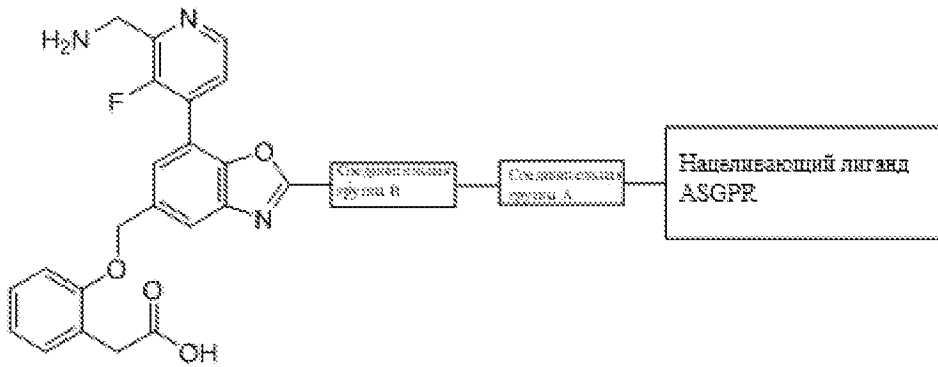
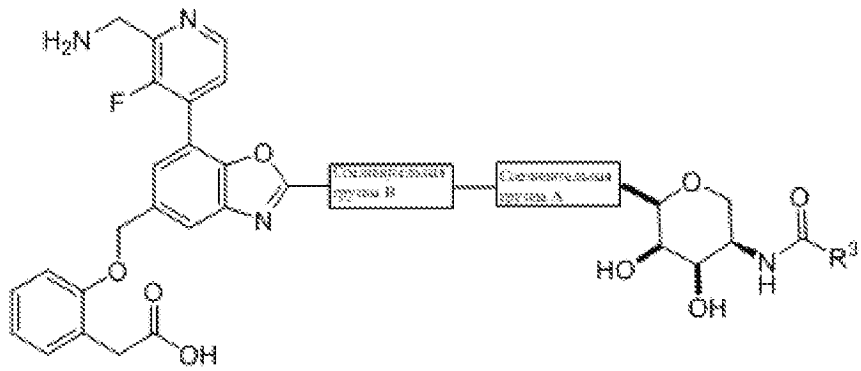


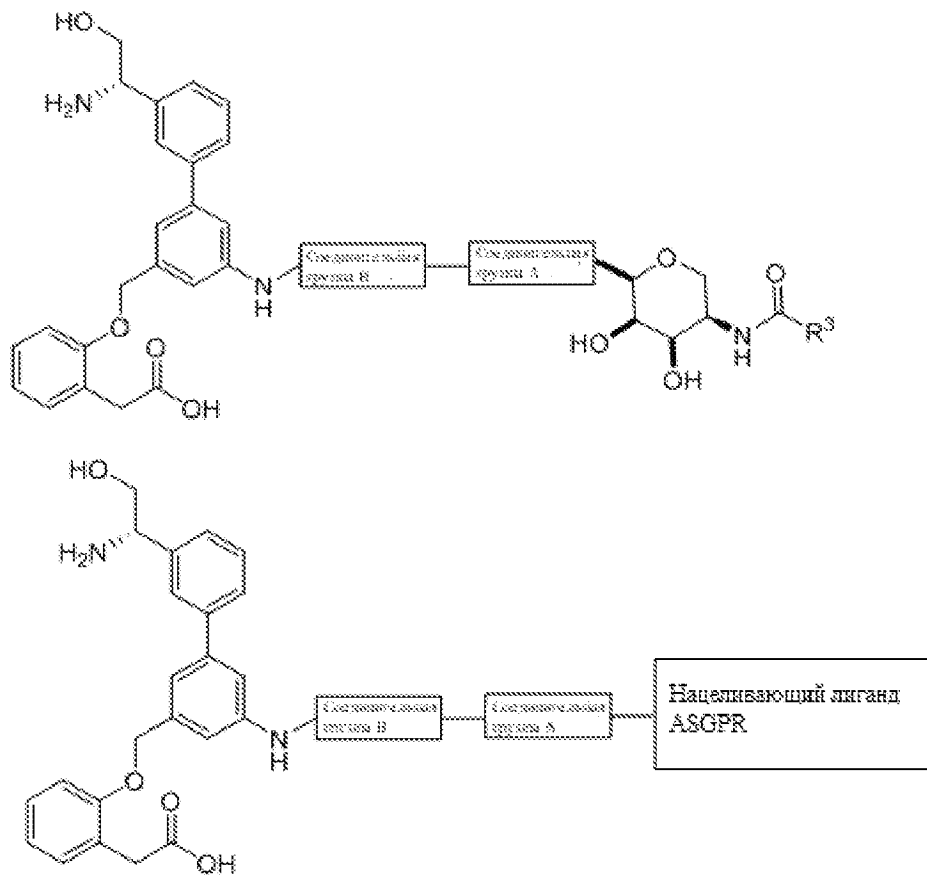












Фактор Н

Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой фактор комплемента Н (CFАН) человека (UniProtKB - P08603 человека). Фактор комплемента Н представляет собой гликопротеин, который играет важную роль в поддержании хорошо сбалансированного иммунного ответа путем модулирования активации комплемента. Фактор комплемента Н действует в качестве растворимого ингибитора комплемента, причем его связывание с самомаркерами, такими как гликановые структуры, предотвращает активацию и амплификацию комплемента на клеточных поверхностях. Фактор комплемента Н ускоряет распад С3-конвертазы С3bBb альтернативного пути комплемента (AP), тем самым предотвращая локальное образование большего количества С3b, центрального участника петли амплификации комплемента. В качестве кофактора фактора I сериновой протеазы CFH также регулирует протеолитическую деградацию уже депонированного С3b. Кроме того, фактор комплемента Н опосредует несколько клеточных ответов посредством взаимодействия со специфическими рецепторами. Например, CFH взаимодействует с рецептором CR3/ITGAM и тем самым опосредует адгезию нейтрофилов человека к различным патогенам. В свою очередь, эти возбудители фагоцитируются и уничтожаются.

На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура аналогичных в высокой степени мутантов фактора комплемента Н с возможностью поиска по 3KXV и 3KZJ (A. Bhattacharjee и др., *Mol. Immunol.*, 2010, 47, 1686-1691); а также кристаллическая структура фактора комплемента Н дикого типа, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 2UWN (B. E. Prosser и др., *J. Exp. Med.*, 2007, 204, 2277); 5WTV (Y. Zhang и др., *BioChem. J.*, 2017, 474, 1619-1631); 5O32 и 5O35 (X. Xue и др., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2017, 24, 643-651); 4ONT (B. S. Blaum и др., *Nat. Chem. Biol.*, 2015, 11, 77-82); и 4ZH1 (B. S. Blaum и др., *Glycobiology* 2016, 26, 532-539).

Представительные нацеливающие лиганды фактора комплемента Н проиллюстрированы на фиг. 7. Дополнительные нацеливающие лиганды фактора комплемента Н представлены, например, в следующих документах: J. Immunol., 182: 6394-6400 (2009), PLoS Pathogens 4: e1000250 (2008), PLoS Pathogens 6: e1001027 (2010), патент США № 10865238B1, патент США № 8962795B2, патентная заявка США № 20160317573A1 и патентная заявка США № 20190315842A1, причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ.

Компонент комплемента 5 (C5)

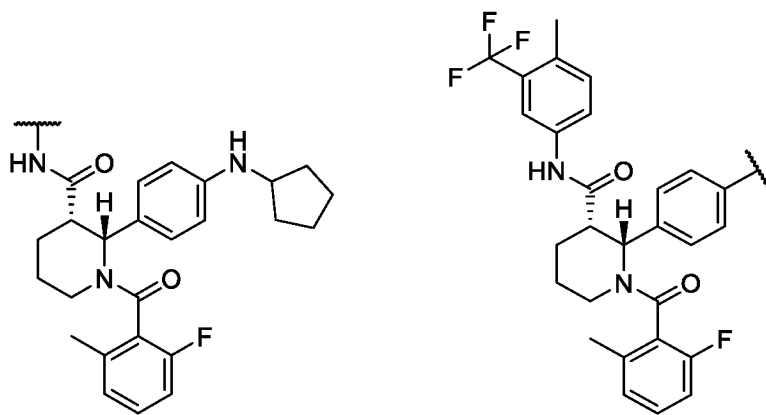
Согласно некоторым вариантам осуществления белок-мишень представляет собой компонент комплемента 5 (C5) человека (UniProtKB - P01031 человека). Активация C5 конвертазой C5 инициирует спонтанную сборку поздних компонентов комплемента, C5-C9, в мембраноатакующий комплекс. C5b содержит временный сайт связывания с C6. Комплекс C5b-C6 представляет собой основу, на которой собирается литический комплекс.

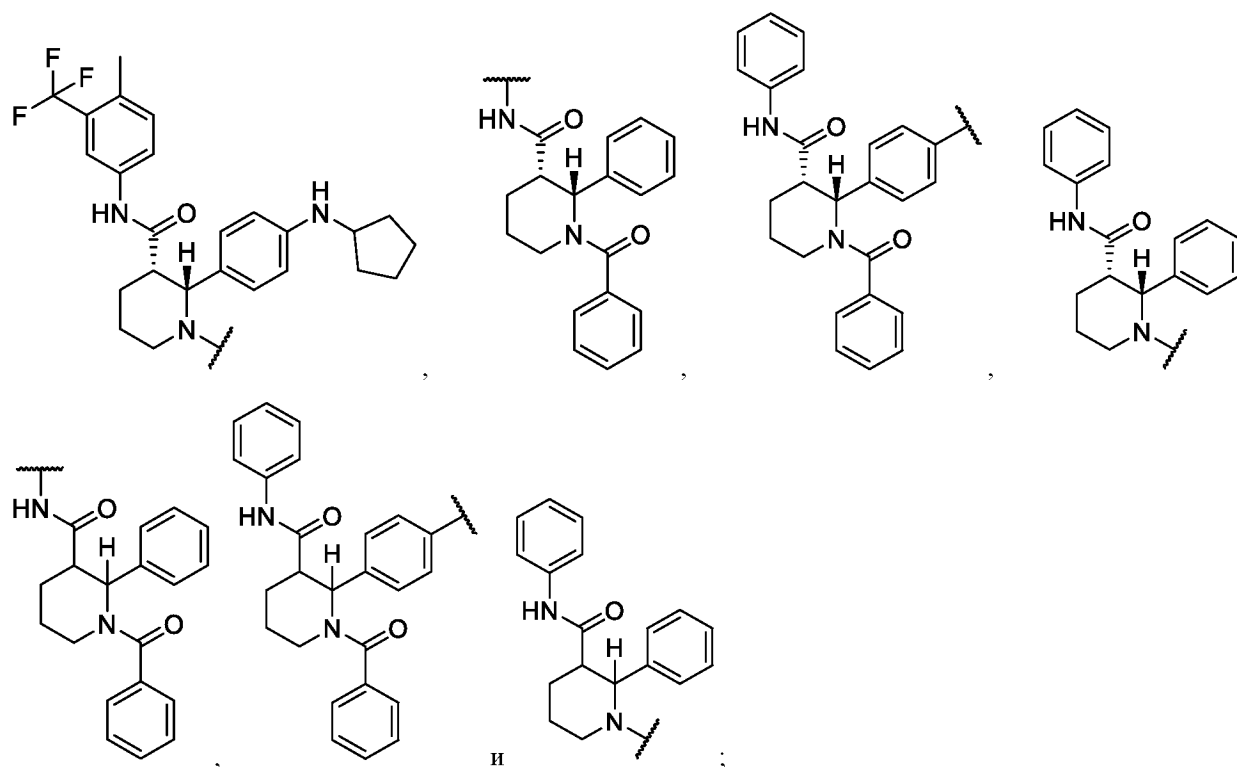
На веб-сайте банка данных белков представлена кристаллическая структура компонента комплемента 5 с возможностью поиска по 3CU7 (F. Fredslund, Nat. Immunol., 2008, 9, 753-760); а также кристаллическая структура компонента комплемента 5, связанного с разнообразными соединениями, с возможностью поиска по 5I5K (J. A. Schatz-Jakobsen и др., J. Immunol., 2016, 197, 337-344); 3PVM и 3PRX (N. S. Laursen и др., EMBO J., 2011, 30, 606-616); и 3KLS (N. S. Laursen и др., Proc. Natl. Acad. Sci., 2010, 107, 3681-3686).

Представительные нацеливающие лиганды компонента комплемента 5 проиллюстрированы на фиг. 8. Дополнительные нацеливающие лиганды компонента комплемента 5 представлены, например, в следующих документах: J. Immunol., 197: 337-344 (2016); Ther. Adv. Hematol., 10: 1-11 (2019); BioDrugs 34: 149-158 (2020); Blood, 135: 884-885 (2020); патентная заявка США № 20170342139A1 и патентная заявка США № 20200095307A1, причем в каждом случае документ включен посредством ссылки в настоящий документ. Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из

следующих

соединений:

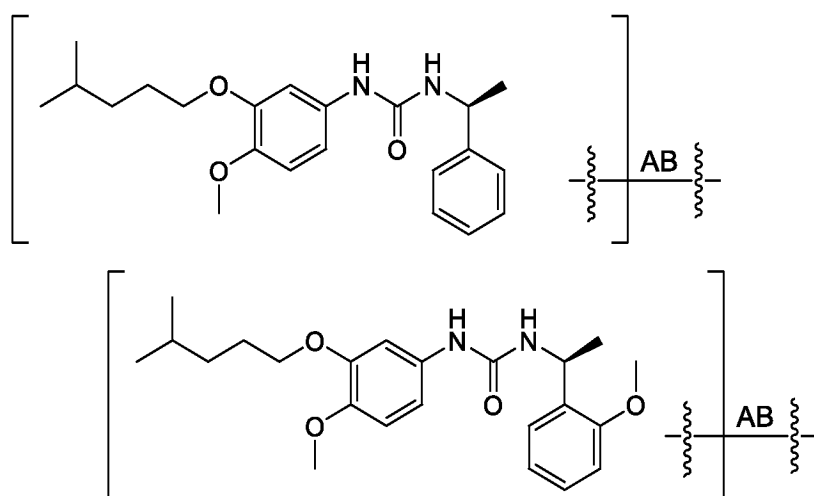




каждое из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R²¹.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд комплемента C5, выбранный из лигандов, описанных в следующих документах: Jendza, K. и др., «Низкомолекулярный ингибитор белка комплемента C5», *Nat. Chem. Biol.*, 2019, 15 (7), 666-668; или M. Zhang, X.-Y. Yang, W. Tang, T. W. L. Groeneveld, P.-L. He, F.-H. Zhu, J. Li., W. Lu, A. M. Blom, J.-P. Zuo, F.-J. Nan, «Открытие и структурная модификация производных 1-фенил-3-(1-фенилэтил)мочевины как ингибиторов комплемента», *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3 (4), 317-321.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд C5 выбран из следующих соединений:

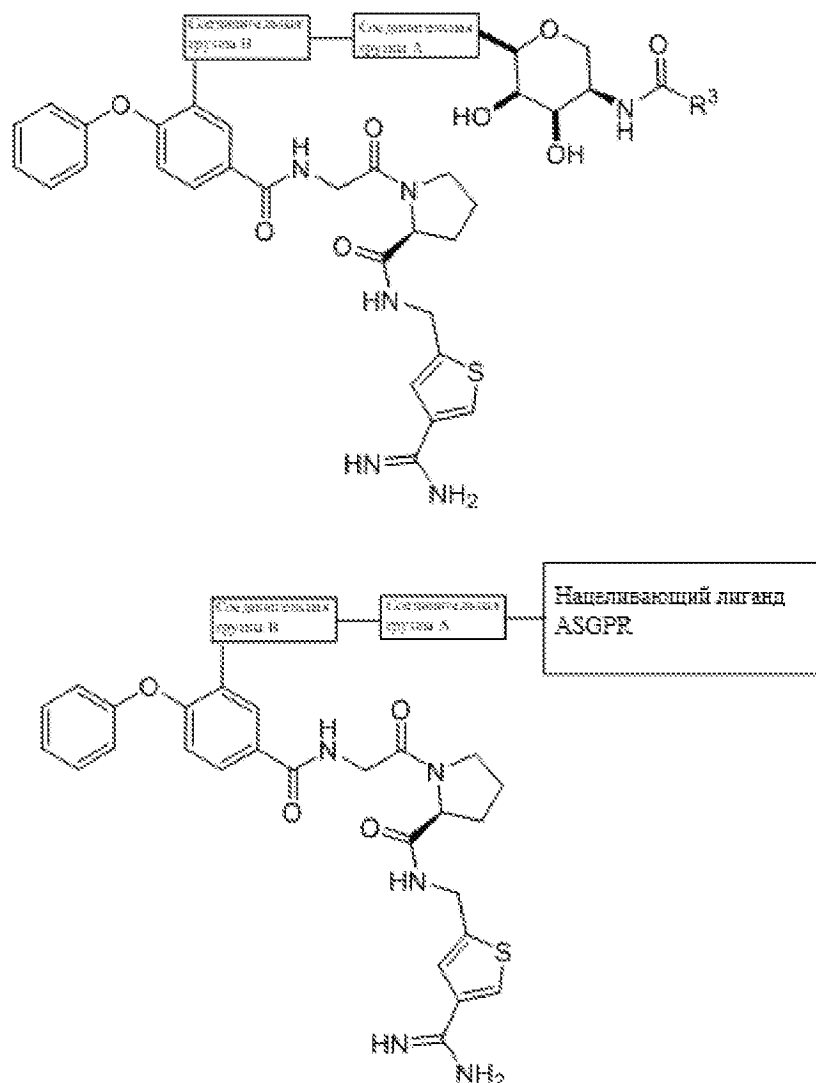


Комплемент C1s

Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд представляет собой нацеливающий лиганд C1s.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд комплемента C1s выбран из лигандов, описанных в международной патентной заявке WO2020/198062 или в патенте США 6,683,055.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих соединений или их бидентатных или тридентатных модификаций:



MASP

Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд представляет собой нацеливающий лиганд MASP.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд MASP выбран из лигандов, описанных в статье D. Héja и др., «Моноспецифические ингибиторы показывают, что маннан-связывающие лектин-ассоциированная сериновая протеазы типов 1 (MASP-1) и 2 (MASP-2) необходимы для активации лектинового пути, и выявляют структурную пластичность MASP-2», *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287 (24), 20290-20300; в статье J. Dobó, A. Dobó, P. Gál, «Попасть в цель: стратегии нацеливания на компоненты альтернативного и лектинового путей при заболеваниях, опосредованных комплементом», *Front. Immunol.*, 2018, 9, 1851; или в международной патентной заявке WO 2014/144542.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд MASP-1 представляет собой пептид SGMI-1, связанный через конец N или C.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд MASP-1 представляет собой пептид SGMI-2, связанный через конец N или C.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд MASP-1 представляет собой пептид TFMI-3, связанный через конец N или C.

Фактор XIa

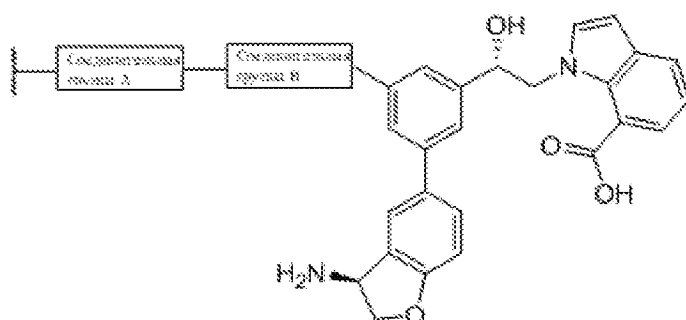
Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд is нацеливающий лиганд фактора XIa.

Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд фактора XIa выбран из лигандов, описанных в статье E. Lorthiois и др., «Структурно-ориентированный дизайн и доклиническая характеристика селективных и перорально биодоступных ингибиторов фактора XIa: демонстрация эффективности интегрированного подхода семейства протеаз S1», J. Med. Chem., 2020, 63 (15), 8088-8113.

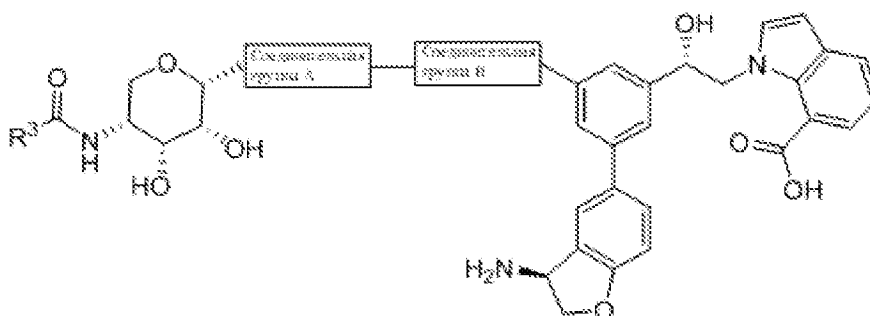
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд фактора XIa выбран из лигандов, описанных в статье M. L. Quan и др., «Ингибиторы фактора XIa как новые антикоагулянты», J. Med. Chem., 2018, 61 (17), 7425-7447.

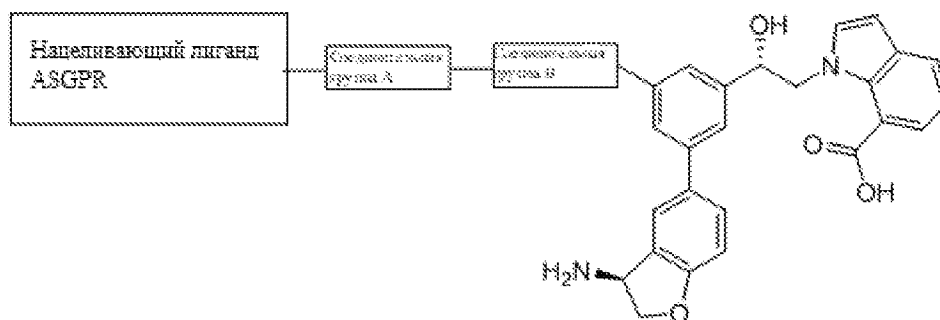
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд фактора XIa выбран из лигандов, описанных в статье W. Yang и др., «Открытие высокоаффинного перорально биодоступного макроциклического ингибитора FXIa с антитромботической активностью в доклинических исследованиях», J. Med. Chem., 2020, 63 (13), 7226-7242.

Согласно определенным вариантам осуществления комплекс нацеливающий лиганд фактора XIa-соединительная группа представляет собой:

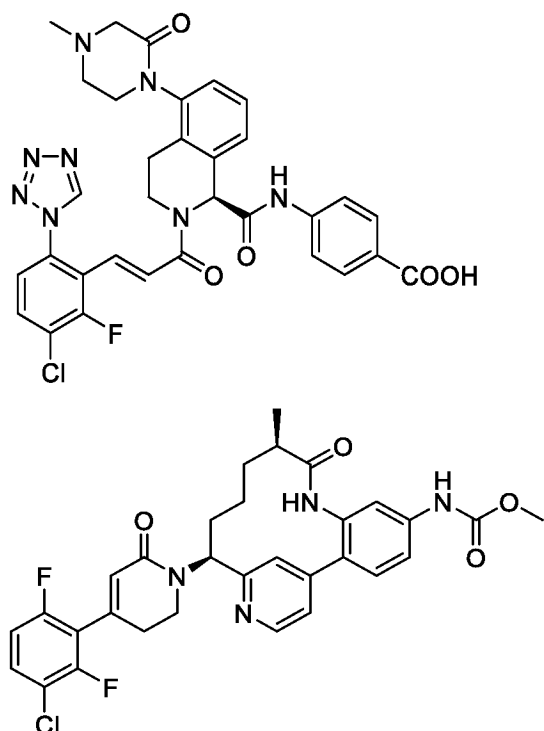


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих соединений или их бидентатных или тридентатных модификаций:





Согласно определенным вариантам осуществления выбран нацеливающий лиганд фактора XIa, в котором якорная связь находится в любом подходящем положении с функционализацией или без функционализации



Дополнительные внеклеточные нацеливающие лиганды компонентов

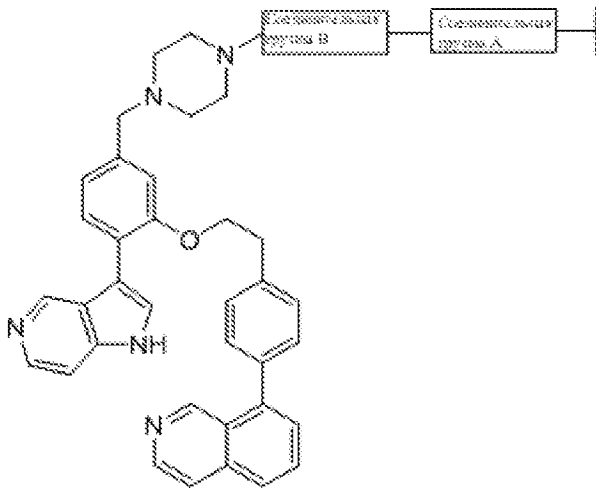
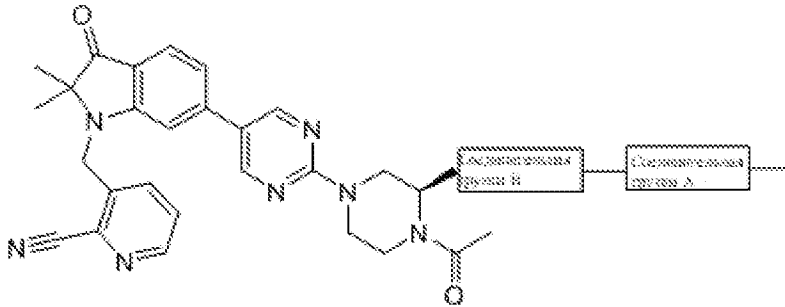
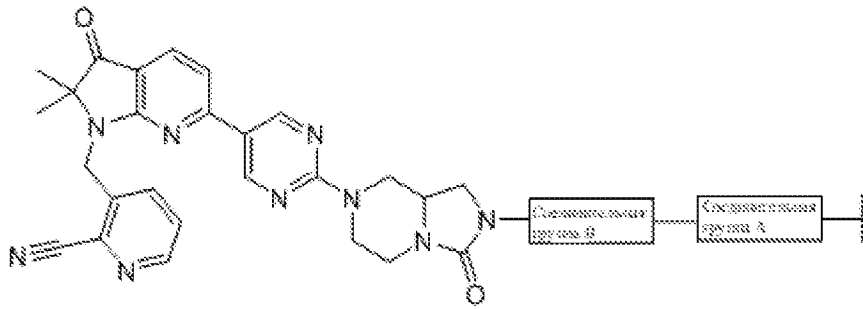
Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из следующих: OMS721, Amy 101, APL2, ACH-4471, LNP023, экулизумаб и авакопан. Согласно другим вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из следующих: C1-INH, рущин, TP10, CAB-2, экулизумаб, пекселизумаб, офатумумаб, компстатин, PMX-53 и ghMBL. Согласно другим вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд выбран из следующих: BCX1470, TP-20, мирокоцепт, TNX-234, TNX-558, TA106, нейтразумаб, антипропердин, HuMax-CD38, ARC1905 и JPE-1375.

TNF-альфа

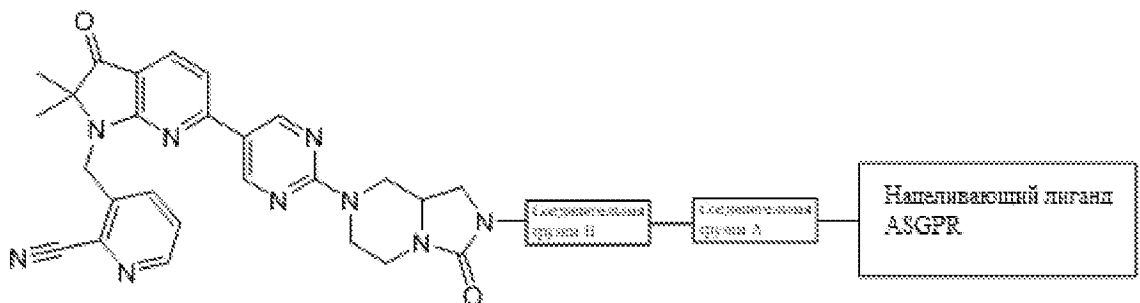
Согласно определенным вариантам осуществления внеклеточный нацеливающий лиганд представляет собой нацеливающий лиганд TNF-альфа.

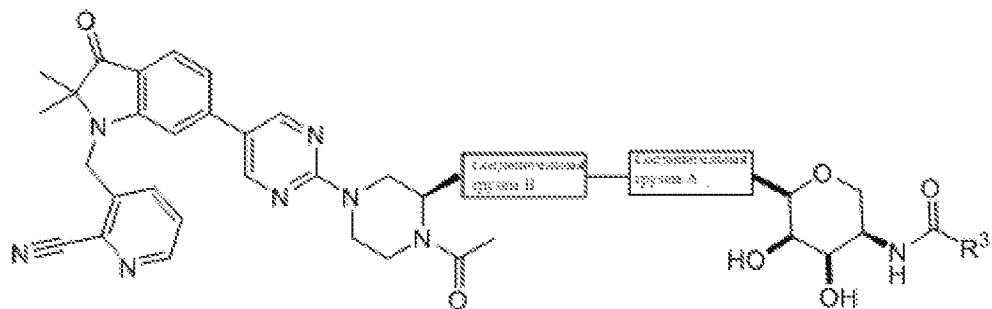
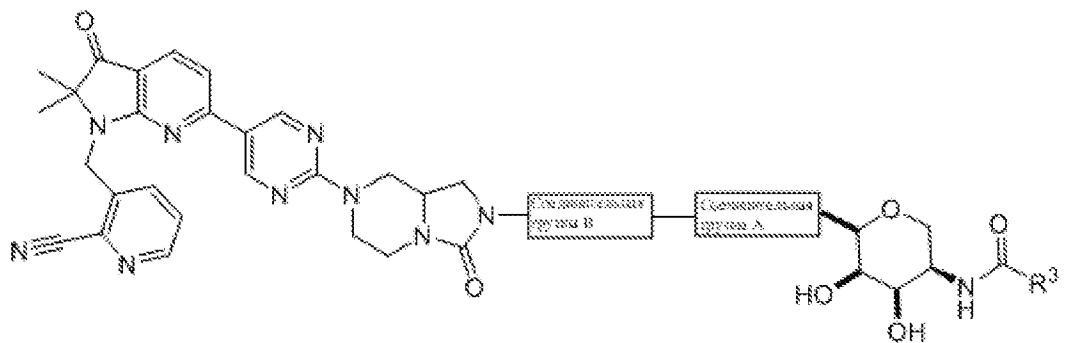
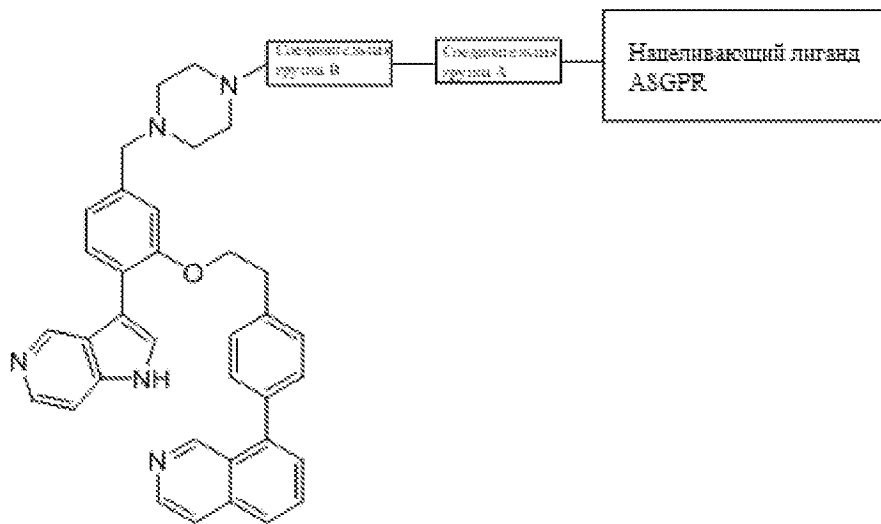
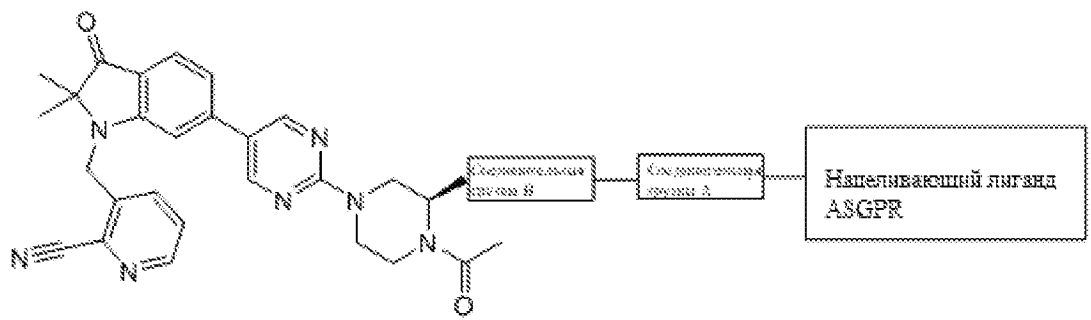
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд TNF-альфа выбран из лигандов, описанных в статье J. D. Dietrich и др., «Разработка перорально эффективных аллостерических ингибиторов TNF α с помощью дизайна лекарственных средств на основе фрагментов», J. Med. Chem., 2021, 64 (1), 417-429.

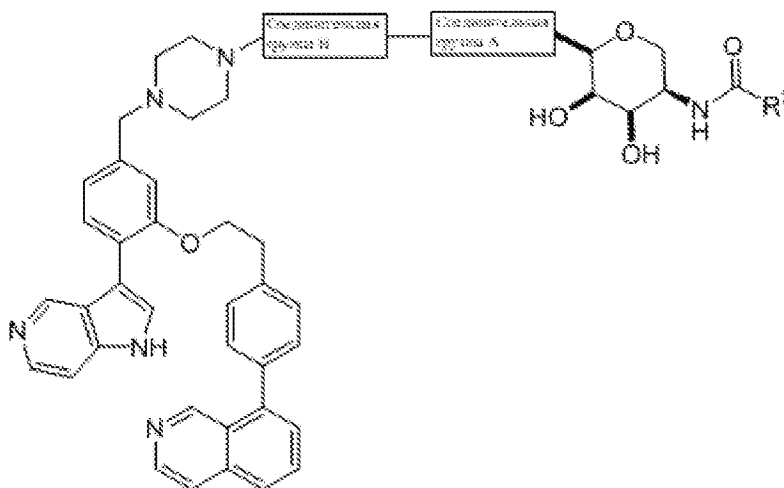
Согласно определенным вариантам осуществления комплекс нацеливающий лиганд TNF-альфа-соединительная группа выбран из следующих:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из следующих соединений или их бидентатных или тридентатных модификаций:

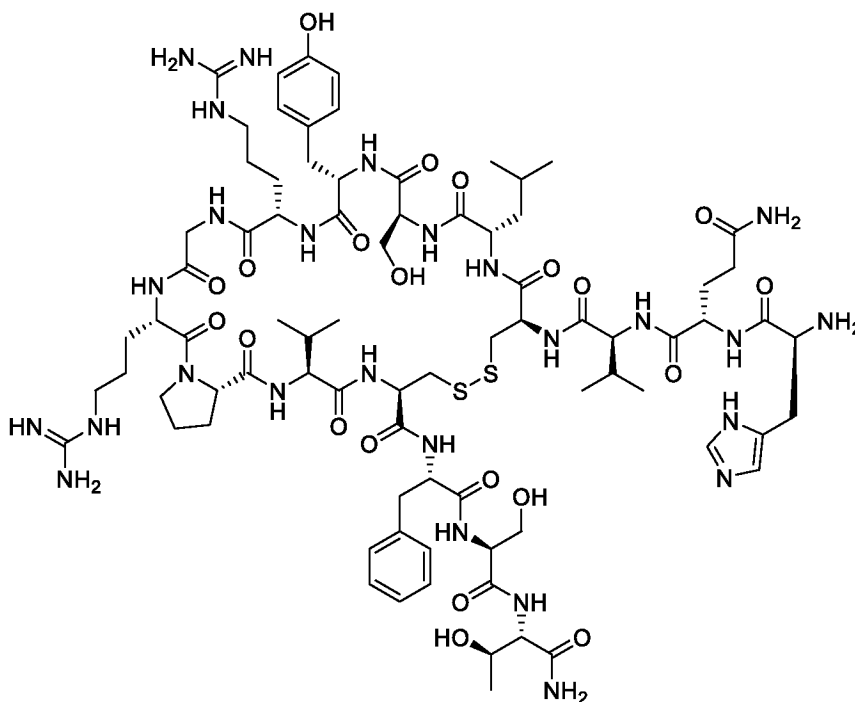




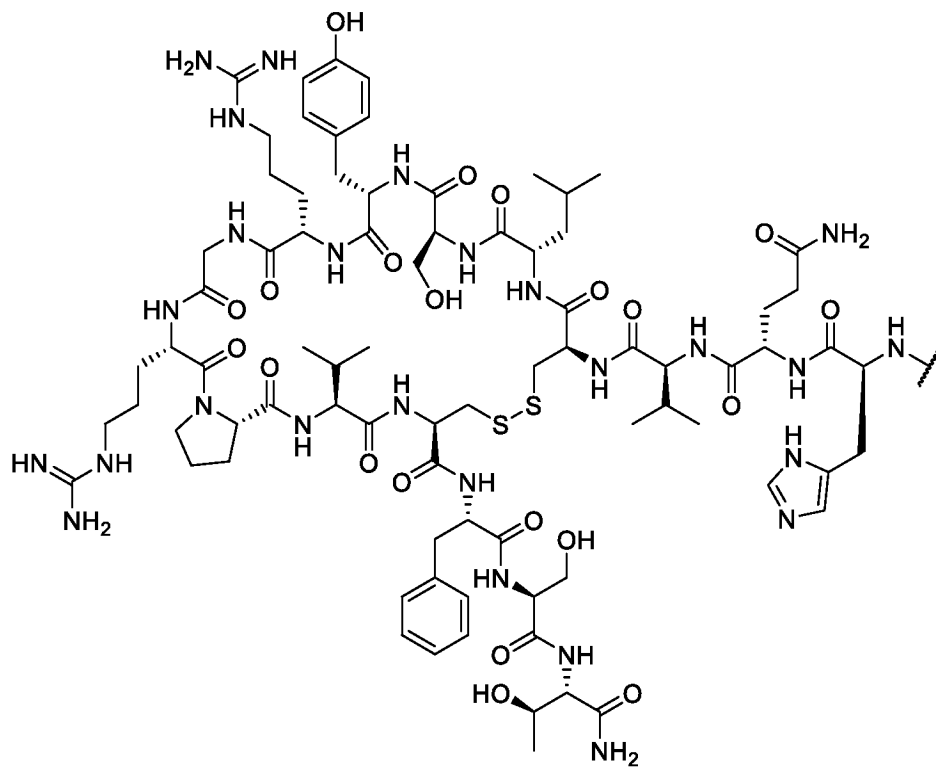


Специфические внеклеточные нацеливающие лиганды

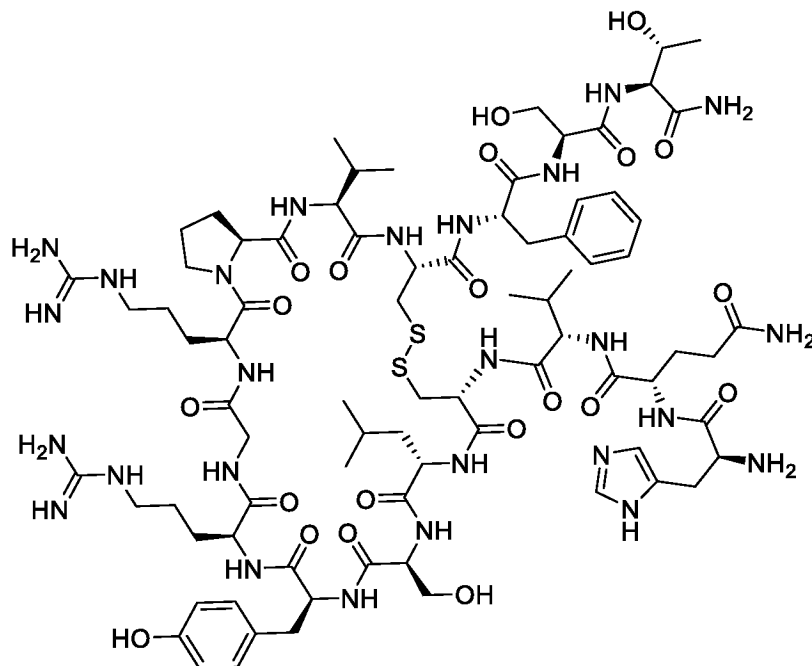
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой OPT-3. OPT-3 имеет следующую структуру. Он может быть связан с соединительной группой в любом доступном положении с использованием стандартных химических методов связывания.



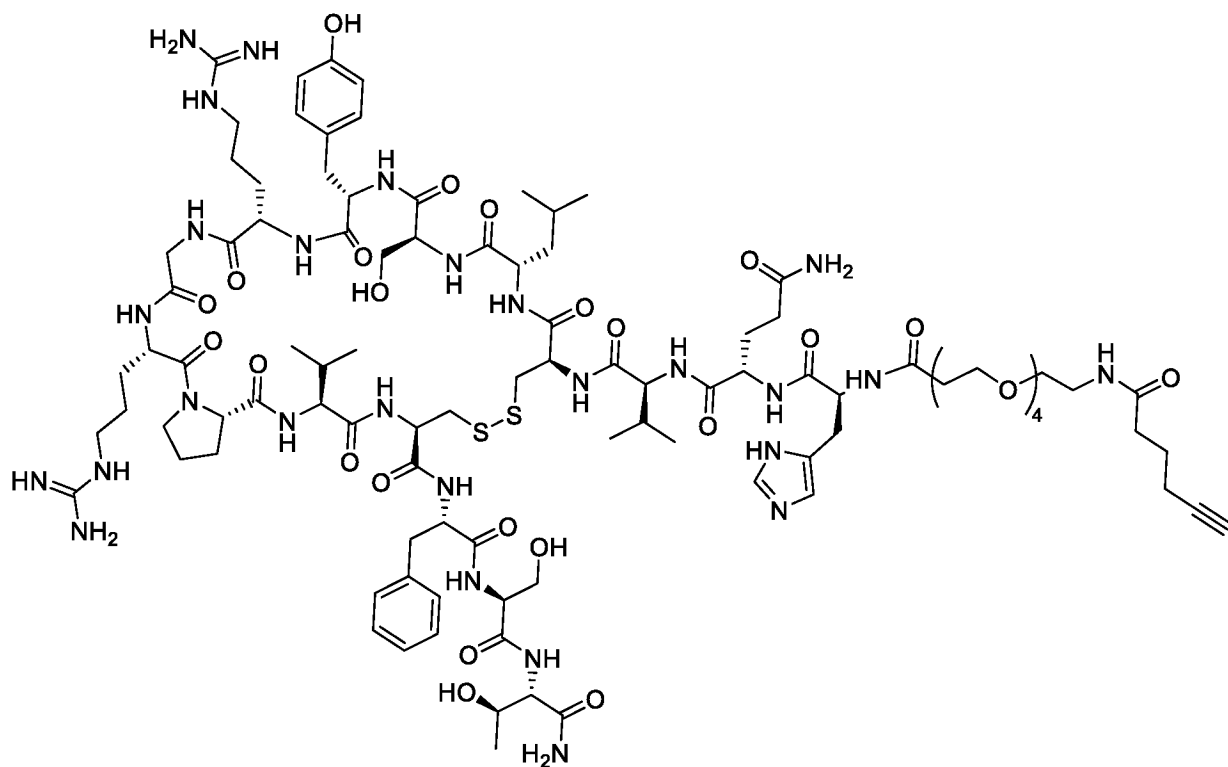
Согласно определенным вариантам осуществления OPT-3 присоединен к соединительной группе через первичную аминогруппу гистидина, как представлено ниже.



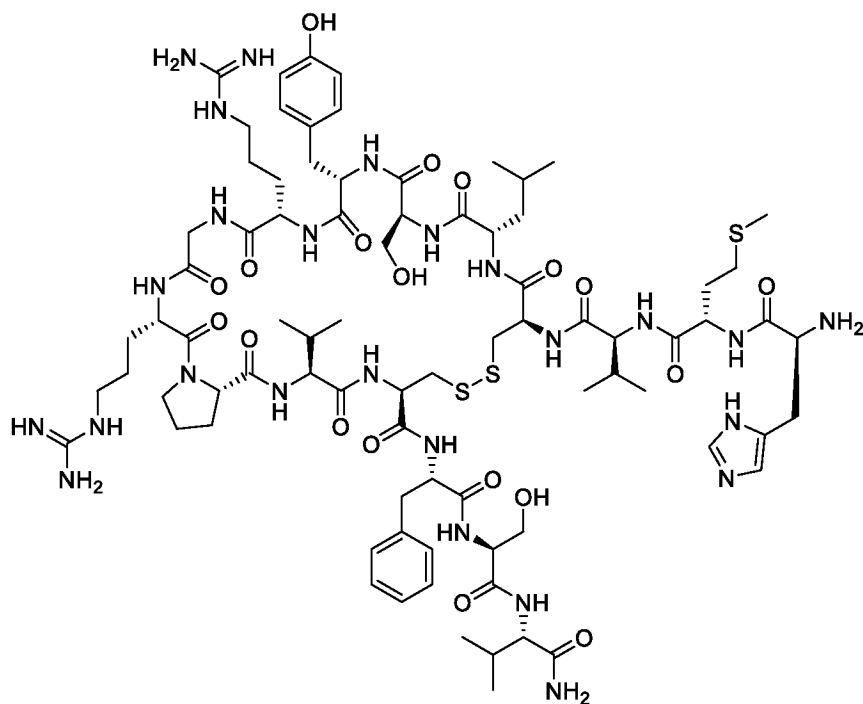
OPT-NH₂ имеет структуру, которая представлена ниже.



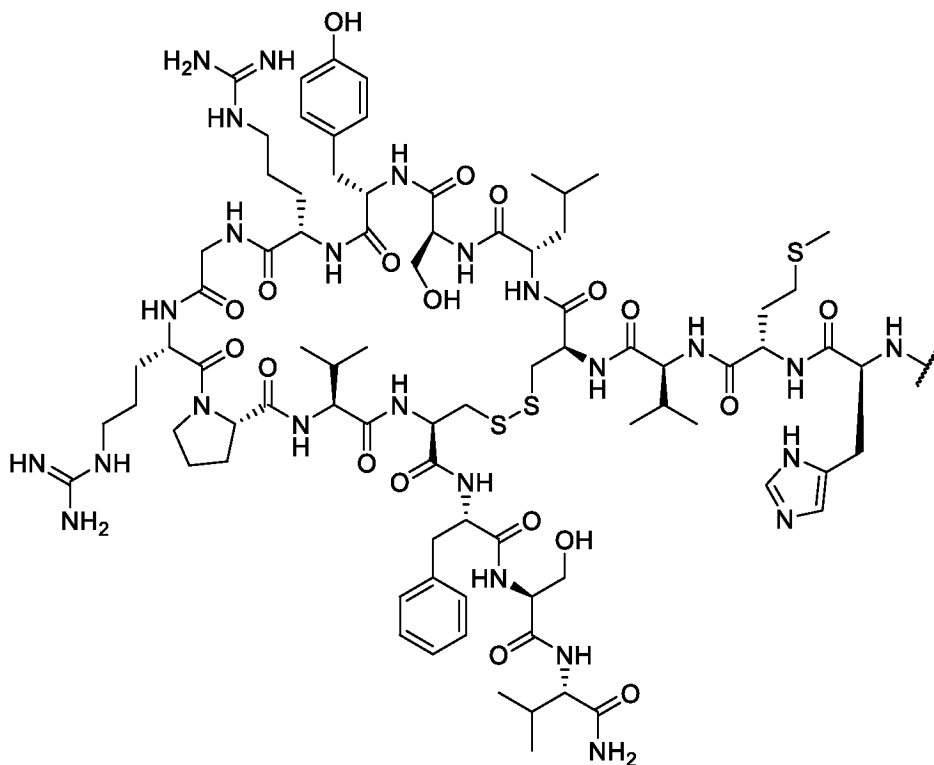
Согласно определенным вариантам осуществления OPT-3 присоединен к соединительной группе посредством алкин-азидной клик-реакции. OPT-алкин имеет следующую структуру.



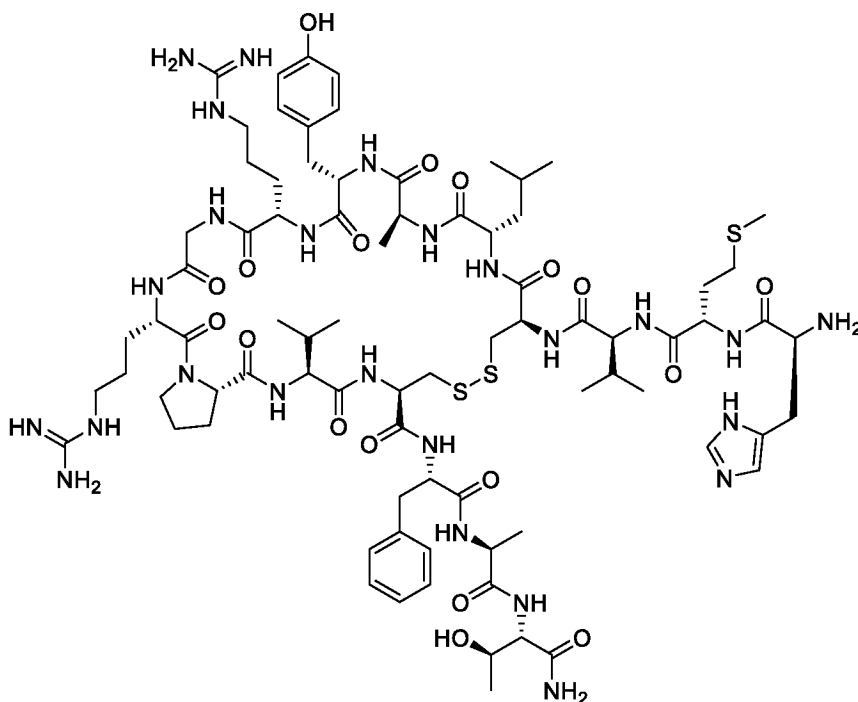
Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой OPT-2. OPT-2 имеет следующую структуру.



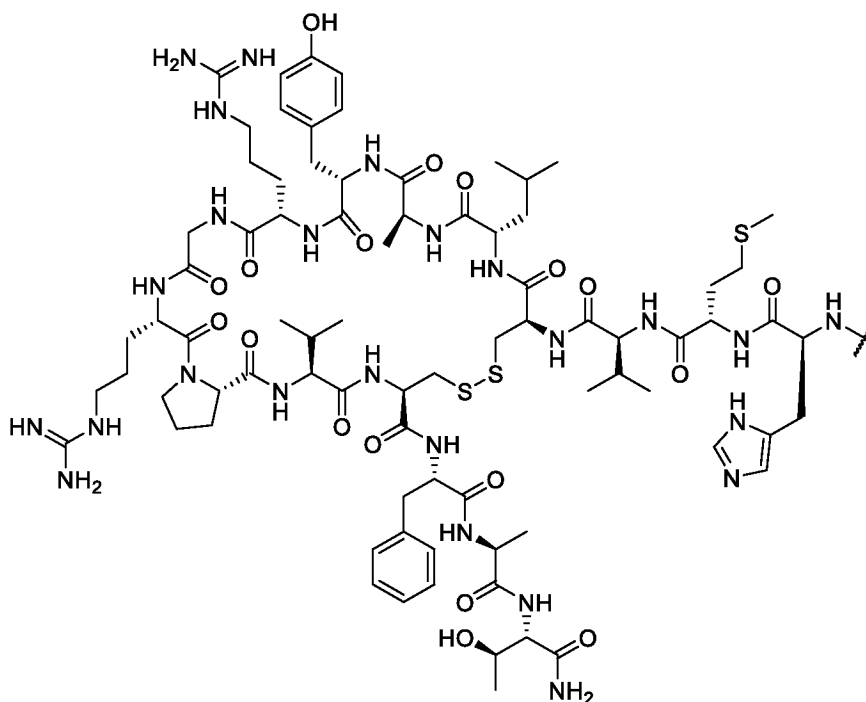
Согласно определенным вариантам осуществления OPT-2 присоединен к соединительной группе через первичную аминогруппу гистидина, как представлено ниже.



Согласно определенным вариантам осуществления нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой OPT-1. OPT-1 имеет следующую структуру.



Согласно определенным вариантам осуществления OPT-1 присоединен к соединительной группе через первичную аминогруппу гистидина, как представлено ниже.



IV. Фармацевтические композиции и дозированные формы для деградации внеклеточного соединения согласно настоящему изобретению

Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарственное вещество, которое раскрыто в настоящем документе, можно вводить в виде чистого химического вещества, но чаще осуществляют введение в виде фармацевтической композиции, которая содержит эффективное количество для реципиента, обычно человека, нуждающегося в таком лечении, для устранения нарушения, опосредованного внеклеточным белком-мишенью, которое описано в настоящем документе или иным образом хорошо известно для данного внеклеточного белка.

Согласно настоящему изобретению соединения, вызывающие деструкцию внеклеточного белка и связывающиеся с ASGPR, могут быть введены любым способом, который позволяет соединению, вызывающему деструкцию, связываться с внеклеточным белком, обычно в системе кровообращения, и доставлять его к клеткам-гепатоцитам, содержащим ASGPR, в печени для эндоцитоза и деградации. Таким образом, согласно настоящему изобретению примерные способы доставки соединений, вызывающих деструкцию, представляют собой, но не ограничиваются ими, пероральную, внутривенную, подъязычную, подкожную, парентеральную, трансбуккальную, ректальную, интрааортальную, внутричерепную, подкожную, чрескожную, внутримышечную или трансанальную или иную контролируемую доставку лекарственного средства, в стандартных лекарственных формах, содержащих один или более обычных фармацевтически приемлемых носителей, в зависимости от ситуации. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, вызывающее деструкцию, присутствует в виде жидкой дозированной формы, твердой дозированной формы, геля, частицы и т. д.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят подкожным способом. Как правило, соединение изготавливают в виде жидкой дозированной формы для подкожной инъекции, такой как буферный раствор. Неограничительные примеры растворов для подкожной инъекции представляют собой фосфатный буферный раствор и солевой буферный раствор. Согласно некоторым вариантам осуществления буферный раствор содержит несколько солей.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят внутривенным способом. Как правило, соединение изготавливают в виде жидкой дозированной формы для внутривенной инъекции, такой как буферный раствор. Неограничительные примеры растворов для подкожной инъекции представляют собой фосфатный буферный раствор и солевой буферный раствор. Согласно некоторым вариантам осуществления буферный раствор содержит несколько солей.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, вызывающего деструкцию, или его фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем для любого соответствующего применения. Фармацевтическая композиция может содержать соединение или соль в качестве единственного активного вещества или, согласно альтернативному варианту осуществления, соединение и по меньшей мере одно дополнительное активное вещество.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» при использовании в настоящем документе, относится к соли описываемого соединения, которая, в рамках здравого медицинского заключения, является пригодной для введения реципиенту, такому как человек, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобной реакции, в соответствии с разумным соотношением пользы и риска, и эффективной для соответствующего предполагаемого применения. Таким образом, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот соединений, раскрытых в настоящем документе. Эти соли могут быть получены в процессе окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в соответствующей свободной форме с подходящей органической или неорганической кислотой с последующим выделением образованной таким образом соли. Основные соединения способны образовывать самые разнообразные соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Соли присоединения кислот для основных соединений получают введением в контакт формы свободного основания с достаточным количеством соответствующей кислоты для получения соли обычным способом. Форма свободного основания может быть регенерирована посредством введения формы соли в контакт с основанием и выделения свободного основания обычным способом. Формы свободного основания могут отличаться от форм соответствующих солей определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с металлом или амином, таким как гидроксид щелочного и щелочноземельного металла, или органическим амином. Примеры металлов, используемых в качестве катионов, представляют собой, но не ограничиваются ими, натрий, калий, магний, кальций и подобные металлы. Примеры подходящих аминов представляют собой, но не ограничиваются ими, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин. Соли присоединения оснований кислых соединений получают посредством введения формы свободной кислоты в контакт с достаточным количеством соответствующего основания для получения соли обычным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована посредством введения формы соли в контакт с кислотой и выделения свободной кислоты обычным способом. Формы свободных кислот могут несколько отличаться от форм соответствующих солей определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Соли неорганических кислот могут быть получены как сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды с применением азотной, фосфорной, серной, бромистоводородной,

йодистоводородной, фосфористой и других кислот. Примерные соли представляют собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, изетионат и другие соли. Кроме того, соли могут быть получены из органических кислот, таких как алифатические монокарбоновые и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и подобные кислоты. Типичные соли представляют собой ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и подобные соли. Фармацевтически приемлемые соли могут содержать катионы на основе щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и подобные металлы, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, в том числе, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и подобные катионы. Кроме того, предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и подобные соли. См., например, статью Berge и др., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Любая дозированная форма может быть использована для достижения желательных результатов. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция присутствует в дозированной форме, которая содержит от около 0,1 мг до около 1500 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг или от около 200 мг до около 600 мг активного соединения и необязательно от около 0,1 мг до около 1500 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг или от около 200 мг до около 600 мг дополнительного активного соединения в единичной дозированной форме. Примеры представляют собой дозированные формы, содержащие по меньшей мере 0,1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг активного соединения или его соли.

Согласно определенным вариантам осуществления доза находится в диапазоне, составляющем около 0,01-100 мг/кг по отношению к массе тела пациента, и составляет, например, около 0,01 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 3,5 мг/кг, около 4 мг/кг, около 4,5 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг или около 100 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе или используются в соответствии с описанием, вводят один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе или используются в соответствии с описанием, вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 1 суток, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 8 суток, по меньшей мере 9 суток, по меньшей мере 10 суток, по меньшей мере 11 суток, по меньшей мере 12 суток, по меньшей мере 13 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 15 суток, по меньшей мере 16 суток, по меньшей мере 17 суток, по меньшей мере 18 суток, по меньшей мере 19 суток, по меньшей мере 20 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 22 суток, по меньшей мере 23 суток, по меньшей мере 24

суток, по меньшей мере 25 суток, по меньшей мере 26 суток, по меньшей мере 27 суток, по меньшей мере 28 суток, по меньшей мере 29 суток, по меньшей мере 30 суток, по меньшей мере 31 суток, по меньшей мере 35 суток, по меньшей мере 45 суток, по меньшей мере 60 суток, по меньшей мере 75 суток, по меньшей мере 90 суток, по меньшей мере 120 суток, по меньшей мере 150 суток, по меньшей мере 180 суток в течение более продолжительного периода.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в любой фармацевтически пригодной форме, например, в виде пилюли, капсулы, таблетки, раствора для инъекций или инфузий, сиропа, ингаляционного состава, суппозитория, буккального или сублингвального состава, парентерального состава или в виде медицинского устройства. Некоторые дозированные формы, такие как таблетки и капсулы, могут быть разделены на единичные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, эффективное количество для достижения желательной цели.

Носители содержат вспомогательные вещества и разбавители и должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы сделать их пригодными для введения пациенту, проходящему лечение. Носитель может быть инертным или может обладать собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, используемого в сочетании с соединением, должно быть достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единицу дозы соединения. Если носитель присутствует в виде жидкости, он может представлять собой раствор или суспензию.

Представительные носители содержат фосфатный буферный физиологический раствор, воду, один или более растворителей, разбавители, вещества, регулирующие значение pH, консерванты, антиоксиданты, суспендирующие вещества, смачивающие вещества, повышающие вязкость вещества, повышающие тоничность вещества, стабилизаторы и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления носитель представляет собой водный носитель. Примерные водные носители представляют собой, но не ограничиваются ими, водный раствор или суспензию, в том числе физиологический раствор, плазма, аспират костного мозга, буферные растворы, такие как буферный солевой раствор Хэнка (HBSS), HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), буферный раствор Рингера, ProVisc®, разведенный ProVisc®, Provisc®, разведенный буферный солевой раствор (PBS), буферный раствор Кребса, PBS Дульбекко, нормальный PBS, раствор гиалуроната натрия (HA, 5 мг/мл в PBS), цитратный буферный раствор, имитационные текучие среды организма, концентрат тромбоцитов плазмы и культуральную среду ткани или водный раствор или суспензию, содержащую органический растворитель. Приемлемые растворы содержат, например, воду, раствор Рингера и изотонические растворы хлорида натрия. Композиция также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном разбавителе или растворителе, таком как 1,3-бутандиол.

Повышающие вязкость вещества могут быть добавлены к фармацевтической композиции для увеличения вязкости композиции до желательного уровня. Примерные подходящие повышающие вязкость вещества представляют собой, но не ограничиваются ими, гиалуроновую кислоту, гиалуронат натрия, карбомеры, полиакриловую кислоту, производные целлюлозы, поликарбофил, поливинилпирролидон, желатин, декстрин, полисахариды, полиакриламид, поливиниловый спирт (в том числе частично гидролизованный поливинилацетат), поливинилацетат, соответствующие производные и их смеси.

Растворы, суспензии или эмульсии для введения могут быть содержать буферный раствор в эффективном количестве, которое является необходимым для поддержания значения pH, подходящего для выбранного способа введения. Подходящие буферные растворы хорошо известны специалистам в данной области. Некоторые примеры пригодных для применения буферных растворов представляют собой ацетатные, боратные, карбонатные, цитратные и фосфатные буферные растворы. Растворы, суспензии или эмульсии для местного, например, глазного введения, могут также содержать одно или более повышающих тоничность веществ для регулирования изотонического диапазона композиции. Подходящие повышающие тоничность вещества хорошо известны в данной области техники. Некоторые примеры представляют собой глицерин, маннит, сорбит, хлорид натрия и другие электролиты.

Классы носителей представляют собой, но не ограничиваются ими, связующие вещества, буферные вещества, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, вещества, улучшающие скольжение, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, таблетлирующие вещества и смачивающие вещества. Некоторые носители могут быть отнесены более чем к одному классу, например, растительное масло может быть использовано в качестве смазочного вещества в одних композициях и в качестве разбавителя в других композициях. Примерные фармацевтически приемлемые носители представляют собой сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк и растительные масла. Фармацевтическая композиция может содержать необязательные активные вещества, которые существенно не влияют на активность соединения согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции/комбинации могут быть предназначены для перорального введения. Указанные композиции могут содержать любое количество активного соединения, которое обеспечивает достижение желательного результата, составляющее, например, от 0,1 до 99 массовых процентов (мас.%) соединения и обычно по меньшей мере около 5 мас.% соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание соединения составляет от около 25 мас.% до около 50 мас.% или от около 5 мас.% до около 75 мас.%. Пероральные таблетки с кишечнорастворимым покрытием также могут быть использованы для повышения биодоступности соединений при пероральном способе введения.

Композиции, подходящие для ректального введения, как правило, присутствуют в виде суппозиториев, содержащих единичную дозу. Указанные суппозитории могут быть изготовлены посредством смешивания активного соединения с одним или более традиционными твердыми носителями, представляющими собой, например, масло какао, и последующего формования полученной в результате смеси.

VII. Лечение заболеваний с применением раскрытых соединений, связывающих ASGPR и вызывающих деградацию внеклеточного белка

Белки-мишени согласно настоящему изобретению могут представлять собой включать, но не ограничиваться ими, иммуноглобулины, цитокины, хемокины, факторы роста, факторы свертывания крови, белки внеклеточного матрикса и белки, участвующие в формировании и/или деградации внеклеточного матрикса, эстеразы, липазы, пептидазы, конвертазы и другие белки. Указанные белки опосредуют ряд заболеваний, которые можно лечить с помощью эффективного количества раскрытых соединений, связывающих ASGPR и вызывающих деструкцию внеклеточных белков, которые описаны в настоящем документе.

Иммуноглобулины

1) Аберрантная экспрессия иммуноглобулина А (IgA) опосредует ряд аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний, в том числе, такие как IgA-нефропатия (также известная как болезнь Бергера), глотеновая болезнь, болезнь Крона, пурпура Геноха- Шенлейна (HSP) (также известная как IgA- васкулит), линейный буллезный дерматоз IgA, IgA-пузырчатка, герпетиформный дерматит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром Шегрена, болезнь Бехтерева, алкогольный цирроз печени, синдром приобретенного иммунодефицита, множественная миелома IgA, болезнь α -цепи, моноклональная гаммапатия IgA, моноклональная гаммапатия печени неопределенной значимости (MGUS) и линейный буллезный дерматоз IgA, помимо прочих заболеваний.

2) Иммуноглобулин G (IgG) опосредует ряд аутоиммунных, инфекционных и метаболических заболеваний, в том числе системное фибровоспалительное заболевание. Кроме того, сверхэкспрессия IgG4 связана с заболеваниями, связанными с IgG4, которые обычно поражают несколько органов, в том числе такими как аутоиммунный панкреатит первого типа, интерстициальный нефрит, тиреоидит Риделя, сториформный фиброз, болезнь Микулеча, опухоль Кюттнера, воспалительные псевдоопухоли (в различных местах тела), медиастинальный фиброз, забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда), аортит и периаортит, проксимальные билиарные стриктуры, идиопатический гипокплементарный тубулоинтерстициальный нефрит, мультифокальный фибросклероз, пахименингит, увеличение поджелудочной железы, опухолевидные поражения, перикардит, ревматоидный артрит (RA), воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, тяжелая миастения, анкилозирующий спондилит, первичный синдром Шегрена, псориатический артрит и системная красная волчанка (SLE), склерозирующий холангит и моноклональная гаммапатия IgG, моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), помимо прочих заболеваний.

3) Иммуноглобулин E (IgE) является сильным медиатором аллергических заболеваний, в том числе таких как атопическая астма, аллергический ринит, атопический дерматит, IgE-опосредованная пищевая аллергия, IgE-опосредованная аллергия на животных, аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница, анафилактический шок, полипоз носа, кератоконъюнктивит, мастоцитоз и эозинофильное заболевание желудочно-кишечного тракта, буллезный пемфигоид, реакция гиперчувствительности, вызванная химиотерапией, сезонный аллергический ринит, интерстициальный цистит, эозинофильный эзофагит, ангионевротический отек, острый интерстициальный нефрит, атопическая экзема, эозинофильный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэнтерит, синдром гипер-IgE (синдром Джоба), моноклональная гаммапатия IgE и моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS), помимо прочих заболеваний.

Цитокины/хемокины

1) TNF- α опосредует ряд заболеваний, представляющих собой, но без ограничения ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакцию «трансплантат против реципиента», анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, гнойный гидраденит, рефрактерную астму, системную красную волчанку, диабет и индукцию кахексии.

2) IL-2 опосредует отторжение трансплантата при трансплантации и аутоиммунных заболеваниях, представляющих собой, но без ограничения, рассеянный склероз, идиопатический артрит, ирит, передний увеит, индуцированную IL-2 гипотензию, псориаз и другие аутоиммунные заболевания.

3) IL-1 опосредует ряд аутовоспалительных и аутоиммунных нарушений, представляющих собой, но без ограничения, синдром Блау, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, семейную средиземноморскую лихорадку, синдром Маджида, синдром дефицита мевалонаткиназы, синдром гнойного артрита-гангренозной пиодермии-акне, периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза

опухоли, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, подагру и хондрокальциноз, периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и синдром шейного аденита (или PFAPA), ревматоидный артрит, сахарный диабет второго типа, острый перикардит, хронические интерстициальные заболевания легких (ILD) и болезнь Стилла, помимо прочих заболеваний.

4) IFN- γ опосредует широкое разнообразие аутоиммунных заболеваний, представляющих собой, но без ограничения, ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата роговицы и различные аутоиммунные заболевания кожи, такие как псориаз, очаговая алопеция, витилиго, обыкновенные угри и другие заболевания.

5) IL-21 опосредует ряд аутоиммунных заболеваний, в том числе синдром Шегрена, системную красную волчанку, диабет первого типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и воспалительное заболевание кишечника.

6) IL-22 опосредует ряд аутоиммунных нарушений, представляющих собой, но без ограничения, реакцию «трансплантат против реципиента» (GVHD), псориаз, ревматоидный артрит, атопический дерматит и астму.

7) IL-10 принимает участие в выживании опухоли и защите от цитотоксических химиотерапевтических лекарственных средств.

8) IL-5 принимает участие в ряде аллергических заболеваний, представляющих собой, но без ограничения, астму, назальный полипоз, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, гиперэозинофильный синдром и синдром Чарджа-Стросс.

9) IL-6 принимает участие в ряде воспалительных заболеваний и онкологических заболеваний, представляющих собой, но без ограничения, болезнь Кастлемана, метастатический рак предстательной железы, связанный с кастрацией, почечно-клеточный рак, крупноклеточный рак легкого, рак яичника, ревматоидный артрит, астму.

10) IL-8 принимает участие в стимуляции опухолевой прогрессии, ускользании от иммунного ответа, эпителиально-мезенхимальном переходе и привлечении супрессорных клеток миелоидного происхождения. Исследования показали, что высокие уровни IL-8 в сыворотке находятся в корреляции с неблагоприятным прогнозом при многих злокачественных опухолях. Доклинические исследования показали, что блокада IL-8 может уменьшать мезенхимальные свойства опухолевых клеток, делая их менее устойчивыми к лечению.

11) Лиганд хемокина мотива C-C 2 (CCL2) принимает участие в рекрутировании моноцитов в артериальную стенку во время болезненного процесса атеросклероза.

12) Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) представляет собой медиатор опухолевой прогрессии, системного воспаления, атеросклероза, ревматоидного артрита и системной красной волчанки, помимо прочих заболеваний.

Факторы роста

1) Фактор роста фибробластов 1 (FGF1) может индуцировать ангиогенез. FGF1 принимает участие в онкогенезе, пролиферации раковых клеток, устойчивости к противоопухолевой терапии и неоангиогенезе.

2) Фактор роста фибробластов 2 (FGF2) принимает участие в онкогенезе, пролиферации раковых клеток, устойчивости к противоопухолевой терапии и неоангиогенезе.

3) Фактор роста эпителия сосудов (VEGF-A) принимает участие в васкуляризации и ангиогенезе опухолей.

4) Экспрессия трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) в микроокружении опухоли связана с плохим прогнозом и вовлечена в опосредованное TGF- β 1 подавление опухоли посредством исключения Т-

клеток. Экспрессия TGF- β 1 также связана с гематологическими злокачественными новообразованиями и фиброзом.

5) Экспрессия трансформирующего фактора роста- β 2 (TGF- β 2) в микроокружении опухоли связана с плохим прогнозом и вовлечена в опосредованное TGF- β 2 подавление опухоли посредством исключения T-клеток. Экспрессия TGF- β 2 также связана с гематологическими злокачественными новообразованиями и фиброзом.

6) Плацентарный фактор роста (PLGF) способствует росту клеточных опухолей и принимает участие в возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) и хориоидальной неоваскуляризации (CNV).

Эстераза

1) Холинэстераза принимает участие в когнитивных нарушениях, таких как деменция и болезнь Альцгеймера.

Коагуляционные факторы

1) Карбоксипептидаза B2 принимает участие в тромбозе и представляет собой мишень для его ингибирования.

2) Коагуляционный фактор Ха представляет собой медиатор в развитии тромбоза глубоких вен и острой эмболии легочной артерии, а также риска инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

3) Коагуляционный фактор XI представляет собой медиатор в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

4) Коагуляционный фактор XII представляет собой медиатор в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

5) Коагуляционный фактор XIII представляет собой медиатор в развитии тромбоза глубоких вен и острой легочной эмболии, а также усиливает риск инсульта и эмболии у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий.

6) Протромбин принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбозах, связанных с мерцательной аритмией.

7) Коагуляционный фактор VII принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбозах, связанных с мерцательной аритмией.

8) Коагуляционный фактор IX принимает участие в образовании тромбов, артериальных и венозных тромбозах и тромбозах, связанных с мерцательной аритмией.

Белки внеклеточного матрикса

1) Нейтрофильная эластаза - Нейтрофильная эластаза принимает участие в ряде заболеваний, представляющих собой заболевания легких, хроническую обструктивную болезнь легких, пневмонию, респираторный дистресс и острую легочную травму (ALI), кистозный фиброз, а также хроническую болезнь почек.

2) Фибронектин-1 - Вмешательство в полимеризацию FN может ослаблять миофибробласты и фиброз и улучшать сердечную функцию после поражения, вызванного ишемией/реперфузией (I/R).

3) Тромбоспондин-1 - TSP-1 принимает участие в ряде заболеваний, в том числе в развитии некоторых видов рака, таких как рак молочной железы, рак предстательной железы, меланома, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), остеосаркома, плоскоклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак

полости рта, папиллярная карцинома щитовидной железы, рак щитовидной железы, медуллобластома и фиброзные нарушения, такие как диабет, фиброз печени, а также во множественной миеломе.

4) Активатор плазминогена урокиназного типа (UPA) - UPA принимает участие в сосудистых заболеваниях и прогрессировании рака. Установлено, что повышенные уровни экспрессии урокиназы и некоторых других компонентов системы активации плазминогена находятся в корреляции со злокачественностью опухоли.

5) Активатор плазминогена тканевого типа (TPA) - Было показано, что PLA активируется при различных видах рака, включая злокачественные новообразования полости рта.

6) Плазминоген (PLG) - PLG принимает участие в инвазии опухоли и воспалении

7) Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) - PAI-1 принимает участие в ангиогенезе, метастазировании и опухолях с неблагоприятным прогнозом, включая, но без ограничения, рак полости рта и рак молочной железы.

Пептидаза

1) Калликреин-1 - Калликреин принимает участие в неблагоприятных реакциях при наследственном ангионевротическом отеке (НАЕ).

2) Плазменный калликреин - Плазменный калликреин принимает участие в дисфункции сетчатки, развитии диабетического макулярного отека и наследственного ангионевротического отека (НАЕ).

3) Матричная металлопептидаза - 1 - MMP-1 принимает участие в сердечно-сосудистых заболеваниях, развитии фиброза и определенных онкологических заболеваний, таких как рак мочевого пузыря.

4) Фосфолипаза A2 группы IIА (PA2GA) - PA2GA принимает участие в ряде заболеваний, представляющих собой сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, иммунные нарушения и рак.

Липаза

1) Липопротеинлипаза - Липопротеинлипаза принимает участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваниях и ожирения.

2) Фосфолипаза A2 группы IIВ (PA21B) - PA21B принимает участие в ряде заболеваний, представляющих собой сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, иммунные нарушения и рак.

Конвертаза

1) Пропротениновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) - PCSK-9 принимает участие в повышении уровня холестерина в крови и развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Определенные внеклеточные белковые мишени представляют собой, но не ограничиваются ими, следующие: SAA (сывороточный амилоид А), легкие цепи амилоида, антитела к белку дипептидазы клебсиеллы; Ig-антитела к анионным фосфолипидам и бета-2-гликопротеину-I; IL-13; MIF; транстретин (неправильно свернутый), аутоантитела IgG к тиреопероксидазе, рецепторам тиреоглобулина и TSH; TNF- α ; протеинаргининдезиминая (PAD, PAD4); антитела к цитруллиновому белку антитела (ACPA); антитела против ДНК; IL-17; лизилоксидаза 2 (LOXL2); IL-18; стимулятор В-лимфоцитов (BLyS); фактор активации В-клеток (BAFF); CD40 (растворимый); CXCL12; растворимый PSMA; матричная металлопротеиназа IX (MMP-9); гормончувствительная липаза; липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; фактор Ха; DPP4; тромбин; PCSK9; ApoB-100; компонент комплемента C3b; PKK (прекалликреин); фактор XI; PF4; антитела против vWF; антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт; FGF23 (фактор роста фибробластов 23); ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1); внеклеточная миелопероксидаза (MPO); миостатин; бета2-м; suPAR (растворимый рецептор активатора урокиназы плазминогена);

антиганглиозидный IgG; бета-амилоид; тау-белок; CJD-ассоциированный прион; антиганглиозидный IgG; хантингтин (НТТ); антиганглиозидный IgG; синуклеин; эластаза; РАВА (защитный антиген возбудителя сибирской язвы); вызывающий отек фактор; ботулинический токсин; токсин В клостридиум диффициле; гемолизин; столбнячный токсин; IL-2; гормон роста и адренокортикотропный гормон (АСТН).

VIII. Примерные способы лечения заболеваний, опосредованных внеклеточными белками

Настоящее изобретение может быть использовано для лечения любого нарушения, опосредованного выбранным целевым внеклеточным белком, опосредующим заболевание. Неограничительные примеры показаний представляют собой аутоиммунные и другие иммунные дисфункции, комплемент-опосредованные нарушения, аномальная клеточная пролиферация, рак, опухоли, гематологические нарушения, почечные нарушения и заболевания печени.

Согласно определенным вариантам осуществления, соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются для лечения аутоиммунного расстройства. Согласно некоторым аспектам внеклеточный белок представляет собой Ig, такой как IgA или IgG. Деградация IgG может находить применение в лечении, например, заболевания щитовидной железы, тяжелой миастении, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и тепловой аутоиммунной гемолитической анемии.

Неограничительные примеры аутоиммунных заболеваний представляют собой: волчанка, отторжение аллотрансплантата, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (такие как болезнь Грейвса и тиреоидит Хасимото), аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, воспалительные заболевания кишечника (в том числе болезнь Крона, язвенный колит, регионарный энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, регионарный илеит и терминальный илеит), диабет, рассеянный склероз, пернициозная анемия, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз и склеродермия.

Согласно варианту осуществления, соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются для лечения волчанки. Неограничительные примеры волчанки представляют собой красная волчанка, кожная волчанка, дискоидная красная волчанка, обмороженная красная волчанка или синдром перекрытия красной волчанки-плоского лишая. Красная волчанка представляет собой общую категорию заболеваний, в которую входят как системные, так и кожные заболевания. Системная форма заболевания может иметь как кожные, так и системные проявления. Однако существуют также формы заболевания, которые являются только кожными без системного поражения. Например, системная красная волчанка (SLE) представляет собой воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое встречается преимущественно у женщин и характеризуется суставными симптомами, бабочкообразной эритемой, рецидивирующим плевритом, перикардитом, генерализованной аденопатией, спленоомегалией, а также поражением центральной нервной системы и прогрессирующей почечной недостаточностью. Сыворотки крови большинства больных (более 98%) содержат антинуклеарные антитела, в том числе антитела к ДНК. Высокие титры антител к ДНК являются существенно специфичными для SLE. Традиционным лечением этого заболевания представляет собой введение кортикостероидов или иммунодепрессантов.

Существует три формы кожной волчанки: хроническая кожная волчанка (также известная как дискоидная красная волчанка или DLE), подострая кожная волчанка и острая кожная волчанка. DLE представляет собой уродующее хроническое заболевание, в первую очередь поражающее кожу с четко очерченными пятнами и бляшками, которые демонстрируют эритему, закупорку фолликулов, чешуйки, телеангиэктазии и атрофию. Это состояние часто провоцируется воздействием солнечных лучей, а ранние

поражения представляют собой эритематозные круглые шелушащиеся папулы диаметром от 5 до 10 мм с закупоркой фолликулов. Поражения DLE чаще всего появляются на поверхности щека, носа, волосистой части головы и ушей, но они также могут распространяться на верхнюю часть туловища, разгибательные поверхности конечностей и на слизистые оболочки рта. Если не лечить, центральное поражение атрофируется и оставляет рубец. В отличие от SLE, антитела против двухцепочечной ДНК (например, тест на связывание ДНК) почти всегда отсутствуют при DLE.

Рассеянный склероз представляет собой аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое, как полагают, зависит от Т-лимфоцитов. Рассеянный склероз обычно имеет рецидивирующе-ремиттирующее течение или хроническое прогрессирующее течение. Этиология рассеянного склероза неизвестна, однако вирусные инфекции, генетическая предрасположенность, окружающая среда и аутоиммунитет, по-видимому, способствуют заболеванию. Поражения у пациентов с рассеянным склерозом содержат инфильтраты преимущественно Т-лимфоцитарно-опосредованных микроглиальных клеток и инфильтрирующих макрофагов. CD4+ Т-лимфоциты представляют собой преобладающий тип клеток, которые присутствуют в этих поражениях. Отличительный признак поражения при рассеянном склерозе представляет собой бляшка, область демиелинизации, резко отграниченная от обычного белого вещества, видимая на МРТ. Гистологический вид бляшек рассеянного склероза различается на разных стадиях заболевания. При активных поражениях гематоэнцефалический барьер повреждается, что позволяет белкам сыворотки проникать во внеклеточное пространство. Воспалительные клетки можно увидеть в периваскулярных манжетах и по всему белому веществу. CD4+ Т-клетки, в частности, клетки Th1, скапливаются вокруг посткапиллярных венул по краю бляшки, а также рассеяны в белом веществе. При активных поражениях также наблюдается активация молекул адгезии и маркеров активации лимфоцитов и моноцитов, таких как IL2-R и CD26. Демиелинизация при активных поражениях не сопровождается разрушением олигодендроцитов. Напротив, во время хронических фаз заболевания поражения характеризуются потерей олигодендроцитов и, следовательно, наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (MOG) в крови.

Диабет может представлять собой диабет первого или второго типа. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются в эффективной дозе для лечения пациента с диабетом первого типа. Согласно одному аспекту соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются в эффективной дозе для лечения пациента с диабетом второго типа.

Диабет первого типа представляет собой аутоиммунное заболевание. Аутоиммунное заболевание возникает, когда система организма для борьбы с инфекцией (иммунная система) действует против части организма. В результате этого поджелудочная железа вырабатывает недостаточное количество инсулина или вообще не производит его.

Например, соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, являются применимыми для лечения или предотвращения заболевания, выбранного из следующих: аутоиммунный оофорит, эндометриоз, аутоиммунный орхит, тиреоидит Орда, аутоиммунная энтеропатия, глютеновая болезнь, энцефалопатия Хасимото, антифосфолипидный синдром (APLS) (синдром Хьюза), апластическая анемия, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Канале-Смита), аутоиммунная нейтропения, синдром Эванса, пернициозная анемия, чистая эритроцитарная аплазия, тромбоцитопения, адипозная болезнь (болезнь Деркума), болезнь Стилла с началом во взрослом возрасте,

анкилозирующий спондилоартрит, системная склеродермия (CREST-синдром), лекарственная волчанка, эозинофильный фасциит (синдром Шульмана), синдром Фелти, заболевание, связанное с IgG4, смешанное заболевание соединительной ткани (UCTD), палиндромный ревматизм (синдром Хенча-Розенберга), синдром Парри-Ромберга, синдром Парсонажа-Тернера, рецидивирующий полихондрит (синдром Мейенбурга-Альтерра-Улингера), ретроперитонеальный фиброз, ревматизм, синдром Шницлера, фиброзомиалгия, нейромиотония (болезнь Исаака), паранеопластическая дегенерация, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, болезнь Меньера, интерстициальный цистит, аутоиммунный панкреатит, заболевания, связанные с вирусом Зика, заболевания, связанные с вирусом чикунгунья, подострый бактериальный эндокардит (SBE), IgA-нефропатия, IgA-васкулит, Ревматическая полимиалгия, ревматоидный васкулит, очаговая алопеция, аутоиммунный прогестероновый дерматит, герпетиформный дерматит, узловатая эритема, гестационный пемфигоид, гнойный гидраденит, склерозирующий лишай, линейная болезнь IgA (LAD), морфея, миозит, лишеноидный отрубевидный лишай и вариолиформный пост-микрофарктный инфаркт миокарда, витилигоформный инфаркт синдром (синдром Дресслера), постперикардотомический синдром, аутоиммунная ретинопатия, синдром Когана, офтальмопатия Грейвса, деревянистый конъюнктивит, язва Мурена, опсоклонус-миоклонус-синдром, неврит зрительного нерва, ретинокохлеоцеребральная васкулопатия (синдром Сусака), симпатическая офтальмия, синдром Толоса-Ханта, интерстициальное легкое болезнь, антисинтеазы синдром, болезнь Аддисона, аутоиммунный полиэндокринный синдром (APS) первого типа, аутоиммунный полиэндокринный синдром (APS) второго типа, аутоиммунный полиэндокринный синдром (APS) третьего типа, рассеянный склероз (рассеянный склероз второго типа), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN), ювенильный ревматоидный артрит, артрит, связанный с энтезитом, реактивный артрит (синдром Рейтера), аутоиммунный гепатит или волчаночный гепатит, первичный билиарный цирроз (PBS), первичный склерозирующий холангит, микроскопический колит, латентная волчанка (недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD)), острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острая моторная аксональная невропатия, анти-п-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит, концентрический склероз Бало (болезнь Шильдерса), энцефалит Бикерстаффа, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, идиопатическая воспалительная демиелинизирующая болезнь, миастенический синдром Ламберта-Итона, синдром Ошторана, детское аутоиммунное нервно-психическое расстройство, связанное со стрептококком (PANDAS), прогрессирующая воспалительная невропатия, синдром беспокойных ног, синдром ригидности, синдром Сиденхема, поперечный миелит, волчаночный васкулит, лейкоцитокластический васкулит, микроскопический полиангиит, полимиозит или ишемически-реперфузионное повреждение глаза.

Согласно определенным аспектам соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются в эффективном количестве для лечения медицинского расстройства, опосредованного целевым внеклеточным белком. Например, когда целевым внеклеточным белком является белок комплемента, например, фактор комплемента В, фактор D, фактор Н, C1s, C3 или C5, тогда заболевание, подлежащее лечению, может быть воспалительным или иммунным состоянием, расстройством, опосредованным каскадом комплемента (включая дисфункциональный каскад) или нарушением, связанным с альтернативным путем комплемента, нарушением или аномалией клетки, которая неблагоприятно влияет на способность клетки участвовать в нормальной активности комплемента или реагировать на нее, или нежелательным опосредованным компонентом реакция на медицинское лечение, такое как хирургическое вмешательство или другая медицинская процедура, введение

фармацевтических или биофармацевтических препаратов, переливание крови или введение других аллогенных тканей или текучих сред.

Согласно некоторым аспектам нарушение, подлежащее лечению с применением соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе, выбрано из жировой дистрофии печени и состояний, обусловленных жировой дистрофией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз и печеночная недостаточность.

Согласно другим вариантам осуществления соединение, вызывающее деградацию, или его соль или композиция, которые описаны в настоящем документе, используются для модулирования иммунного ответа до или во время операции или другой медицинской процедуры. Неограничительные примеры представляют собой применение в связи с острой или хронической болезнью «трансплантат против реципиента», которая является частым осложнением в результате трансплантации аллогенной ткани, а также может возникать в результате переливания крови.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики дерматомиозита посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения бокового амиотрофического склероза посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения аневризмы брюшной аорты, осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам посредством введения эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе, цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение фармацевтических или биотерапевтических препаратов (например, терапия CAR T-клетками или терапия моноклональными антителами) у реципиента посредством введения эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Цитокиновые или воспалительные реакции разнообразных типов могут возникать в ответ на ряд факторов, таких как введение биотерапевтических препаратов. Согласно одному аспекту цитокиновая или воспалительная реакция представляет собой синдром высвобождения цитокинов. Согласно одному варианту осуществления цитокиновая или воспалительная реакция представляет собой синдром лизиса опухоли (который также приводит к высвобождению цитокинов). Симптомы синдрома высвобождения цитокинов варьируются от лихорадки, головной боли и кожной сыпи до бронхоспазма, гипотензии и даже остановки сердца. Тяжелый синдром высвобождения цитокинов описывается как цитокиновый шторм и может привести к летальному исходу.

Согласно другому варианту осуществления нарушение представляет собой эписклерит, идиопатический эписклерит, передний эписклерит или задний эписклерит. Согласно одному варианту осуществления нарушение представляет собой идиопатический передний увеит, увеит, связанный с HLA-B27,

герпетический кератоувеит, синдром Познера-Шлоссмана, гетерохромный иридоциклит Фукса или цитомегаловирусный передний увеит.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения гломерулопатии С3 посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления нарушение выбрано из болезни плотного осадка (DDD) и гломерулонефрита С3 (С3GN).

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения иммунокомплексного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (IC-MPGN) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения пароксизмальной ночной гемоглинурии (PNH) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения возрастной макулодистрофии (AMD) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения ревматоидного артрита посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рассеянного склероза посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения тяжелой миастении посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения оптиконевромиелита (NMO) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно следующим вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения нарушения, которое описано ниже, посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции,

которые описаны в настоящем документе, в том числе, например, следующих заболеваний: витрит, саркоидоз, сифилис, туберкулез или болезнь Лайма; васкулит сетчатки, болезнь Илса, туберкулез, сифилис или токсоплазмоз; нейроретинит, вирусный ретинит или острый некроз сетчатки; вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, красный плоский лишай или заболевание, связанное с Денге (например, геморрагическая лихорадка Денге); синдром маскарада, контактный дерматит, воспаление, вызванное травмой, воспаление, вызванное ультрафиолетовым излучением в диапазоне В, экзема, кольцевидная гранулема или акне.

Согласно дополнительным вариантам осуществления нарушение выбрано из следующих: острый инфаркт миокарда, аневризма, искусственное кровообращение, дилатационная кардиомиопатия, активация комплемента во время операций искусственного кровообращения, ишемическая болезнь сердца, рестеноз после установки стента или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (PTCA); опосредованное антителами отторжение трансплантата, анафилактический шок, анафилаксия, аллогенный трансплантат, отторжение гуморального и сосудистого трансплантата, дисфункция трансплантата, реакция «трансплантат против реципиента», болезнь Грейвса, побочные реакции на лекарственные средства или хроническая васкулопатия трансплантата; аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический неврит, лекарственная аллергия, радиационно-индуцированное поражение легких, эозинофильная пневмония, аллергия на рентгенографические контрастные вещества, облитерирующий бронхит или интерстициальная пневмония; комплекс паркинсонизм-деменция, спорадическая лобно-височная деменция, лобно-височная деменция с паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17, лобно-височная долевая дегенерация, клубочковая деменция, церебральная амилоидная ангиопатия, цереброваскулярные нарушения, некоторые формы лобно-височной деменции, хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ), болезнь Паркинсона с деменцией (PDD), аргирофильная зерновая деменция, кулачная деменция, деменция с тельцами Леви (DLB) или мультиинфарктная деменция; болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Хантингтона, мультифокальная моторная невропатия (MMN), церебральная амилоидная ангиопатия с прионным белком, полимиозит, постэнцефалитический паркинсонизм, подострый склерозирующий панэнцефалит, негуамское заболевание двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками, регенерацией нейронов или диффузными нейрофибриллярными клубками с кальцификацией.

Согласно следующим вариантам осуществления нарушение выбрано из следующих: атопический дерматит, дерматит, буллезный пемфигоидный дерматомиозит, склеродермия, склеродерматомиозит, псориазический артрит, вульгарная пузырчатка, дискоидная красная волчанка, кожная волчанка, обморожение красной волчанки или синдром перекрытия красной волчанки-плоского лишая; криоглобулинемический васкулит, мезентериальное/кишечное сосудистое заболевание, заболевание периферических сосудов, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), IL-2-индуцированный синдром просачивания сосудов или иммунный комплексный васкулит; ангионевротический отек, синдром низкого уровня тромбоцитов (HELLP), серповидно-клеточная анемия болезнь, рефрактерность тромбоцитов, эритроцитарные цилиндры или типичный или инфекционный гемолитико-уремический синдром (tHUS); гематурия, геморрагический шок, лекарственная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИНА), азотемия, воспаление кровеносных и/или лимфатических сосудов, ротационная атерэктомия или отсроченная гемолитическая трансфузионная реакция; амилоидная ангиопатия британского типа, болезнь Бюргера, буллезный пемфигоид, нефропатия C1q, рак или катастрофический антифосфолипидный синдром.

Согласно другим вариантам осуществления нарушение выбрано из следующих: влажная (экссудативная) возрастная макулодегенерация (AMD), сухая (неэкссудативная) AMD, хориоретинальная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация (CNV), хориоидит, потеря функции пигментного эпителия сетчатки (RPE), потеря зрения (в том числе потеря остроты зрения или поля зрения), потеря зрения из-за AMD, повреждение сетчатки в ответ на воздействие света, дегенерация сетчатки, отслойка сетчатки, дисфункция сетчатки, неоваскуляризация сетчатки (RNV), ретинопатия недоношенных, патологическая миопия или дегенерация RPE; псевдофакичная буллезная кератопатия, симптоматическое заболевание, связанное с дегенерацией желтого пятна, дегенерация зрительного нерва, дегенерация фоторецепторов, дегенерация колбочек, потеря клеток фоторецепторов, плоскостопие, склерит, пролиферативная витреоретинопатия или образование глазных друз; хроническая крапивница, синдром Чержда-Стросс, болезнь холодовых агглютининов (CAD), кортикобазальная дегенерация (CBD), криоглобулинемия, циклит, повреждение мембраны Бруха, болезнь Дегоса, диабетическая ангиопатия, повышение активности печеночных ферментов, эндотоксемия, буллезный эпидермолиз или приобретенный буллезный эпидермолиз; эссенциальная смешанная криоглобулинемия, избыточное содержание азота мочевины в крови, очаговый сегментарный гломерулосклероз, болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, гигантоклеточный артериит, подагра, болезнь Халлервордена-Шпатца, тиреоидит Хасимото, пурпура Геноха-Шенлейна или аномальные мочевые осадки; гепатит, гепатит А, гепатит В, гепатит С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусная инфекция в более общем смысле, например, выбранная из Flaviviridae, Retroviruses, Coronaviridae, Poxviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Caliciviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae или Hepadnaviridae; Neisseria meningitidis, гемолитико-уремический синдром, связанный с шига-токсином кишечной палочки (STEC-HUS), гемолитико-уремический синдром (HUS); стрептококковый или постстрептококковый гломерулонефрит.

Согласно следующим вариантам осуществления нарушение выбрано из следующих: гиперлипидемия, гипертензия, гипоальбуминемия, гипоболемический шок, синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита, гипофосфатаз, гиповолемический шок, синдром идиопатической пневмонии или идиопатический легочный фиброз; миозит с тельцами включения, ишемия кишечника, иридоциклит, ирит, ювенильный хронический артрит, болезнь Кавасаки (артериит) или липидурию; мембранопрлиферативный гломерулонефрит (MPGN) I, микроскопический полиангиит, смешанная криоглобулинемия, дефицит кофактора молибдена (MoCD) типа А, панкреатит, панникулит, болезнь Пика, узелковый полиартериит (PAN), прогрессирующий подкорковый глиоз, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации (GFR) или реноваскулярное расстройство; полиорганная недостаточность, множественная системная атрофия (MSA), миотоническая дистрофия, болезнь Нимана-Пика типа С, хронические демиелинизирующие заболевания или прогрессирующий надъядерный паралич; травма спинного мозга, спинальная мышечная атрофия, спондилоартропатии, синдром Рейтера, спонтанная потеря плода, рецидивирующая потеря плода, преэклампсия, синуклеинопатия, артериит Такаясу, послеродовой тиреоидит, тиреоидит, криоглобулинемия первого типа, смешанная криоглобулинемия второго типа, смешанная криоглобулинемия третьего типа, язвенный колит, уремия, крапивница, венозная газовая эмболия (VGE) или гранулематоз Вегенера; болезнь фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоз глаза, твердые друзы, мягкие друзы, скопление пигмента или потеря фоторецепторов и/или пигментного эпителия сетчатки (RPE)),

Примеры заболеваний глаз, которые можно лечить в соответствии с композициями и способами, раскрытыми в настоящем документе, представляют собой амебный кератит, грибковый кератит, бактериальный кератит, вирусный кератит, онхоцеркальный кератит, бактериальный кератоконъюнктивит,

вирусный кератоконъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы, эндотелиальную дистрофию Фукса, синдром Шегрена, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунные заболевания сухого глаза, экологические заболевания сухого глаза, болезни неоваскуляризации роговицы, профилактика и лечение постотторжения трансплантата роговицы, аутоиммунный увеит, инфекционный увеит, задний увеит (в т.ч. токсоплазмоз), панувеит, воспалительное заболевание роговицы стекловидное тело или сетчатка, профилактика и лечение эндофтальмита, отек желтого пятна, дегенерация желтого пятна, возрастная дегенерация желтого пятна, пролиферативная и непролиферативная диабетическая ретинопатия, гипертоническая ретинопатия, аутоиммунное заболевание сетчатки, первичная и метастатическая внутриглазная меланома, другие внутриглазные метастатические опухоли, открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома, пигментная глаукома и их комбинации.

Согласно другим вариантам осуществления нарушение выбрано из следующих: глаукома, диабетическая ретинопатия, пузырьчатые заболевания кожи (включая буллезный пемфигоид, пузырьчатку и буллезный эпидермолиз), глазной рубцовый пемфигоид, увеит, дегенерация желтого пятна у взрослых, пигментный диабетический ретинит ретинита, макулярный отек, диабетический макулярный отек, увеит Бехчета, многоочаговый хориоидит, синдром Фогта-Коянаги-Харада, промежуточный увеит, птичий ретинохориоидит, симпатическая офтальмия, глазной дикатриальный пемфигоид, глазная пузырьчатка, неартериальная ишемическая оптическая нейропатия, послеоперационное воспаление и окклюзия вен сетчатки или окклюзия центральной вены сетчатки (CVRO).

Нарушения, которые можно лечить или предотвращать с применением соединения, вызывающего деградацию, или его соль или композиции, которые описаны в настоящем документе, также представляют собой, но не ограничиваются ими, следующие: наследственный ангионевротический отек, синдром капиллярной утечки, гемолитико-уремический синдром (HUS), неврологические расстройства, синдром Гийена-Барре, заболевания центральной нервной системы и другие нейродегенеративные состояния, гломерулонефрит (включая мембранопротрофирующий гломерулонефрит), нефрит при системной красной волчанке, пролиферативный нефрит, фиброз печени, тканевой регенерация и нервная регенерация, или синдром Барракера-Симонса; воспалительные эффекты сепсиса, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), нарушения неадекватной или нежелательной активации комплемента, индуцированная интерлейкином-2 токсичность во время терапии IL-2, воспалительные заболевания, воспаление при аутоиммунных заболеваниях, системная красная волчанка (SLE), волчаночный нефрит, артрит, иммунные комплексные расстройства и аутоиммунные заболевания, системную красную волчанку или красную волчанку; ишемическое/реперфузионное (I/R) поражение, инфаркт миокарда, миокардит, постишемические реперфузионные состояния, баллонная ангиопластика, атеросклероз, постнасосный синдром при искусственном кровообращении или почечном шунтировании, ишемия почки, реперфузия брыжеечной артерии после реконструкции аорты, антифосфолипидный синдром, аутоиммунное заболевание сердца, ишемически-реперфузионные повреждения, ожирение или диабет; деменция, болезнь Альцгеймера, инсульт, шизофрения, черепно-мозговая травма, травма, болезнь Паркинсона, эпилепсия, отторжение трансплантата, профилактика потери плода, реакции биоматериала (например, при гемодиализе, имплантации), сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, трансплантация, псориаз, ожоговая травма, термическая травма, включая ожоги или обморожения, или размозжение; астма, аллергия, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), кистозный фиброз, респираторный дистресс-синдром взрослых, одышка, кровохарканье, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), эмфизема, легочная эмболия и инфаркты, пневмония, фиброгенные пылевые заболевания, инертная пыль и минеральные вещества

(например, кремний, угольная пыль, бериллий и асбест), легочный фиброз, органические пылевые заболевания, химическое повреждение (из-за раздражающих газов и химических веществ, например, хлора, фосгена, диоксида серы, сероводорода, диоксида азота, аммиака и хлористоводородной кислоты), дымовая травма, термическая травма (например, ожог, обморожение), бронхоконстрикция, гиперчувствительный пневмонит, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера (антигломерулярный нефрит базальной мембраны), легочный васкулит, пауки-иммунный васкулит или воспаление, связанное с иммунным комплексом.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения серповидноклеточной анемии у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ лечения иммунотромбоцитопенической пурпуры (ИТП), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения ANCA-васкулита у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения IgA-нефропатии у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита (RPGN), у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения нефрита при волчанке у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления предложен способ лечения геморрагической лихорадки денге у реципиента, причем способ включает введение эффективного количества соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Согласно следующему аспекту эффективное количество соединения, вызывающего деградацию, или его соли или композиции, которые описаны в настоящем документе, используется для лечения аномального пролиферативного нарушения, такого как опухоль или рак.

Неограничительные примеры онкологических заболеваний, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, представляют собой, но не ограничиваются ими, следующие: акустическая неврома, аденокарцинома, рак надпочечников, анальный рак, ангиосаркома (например, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, гемангиосаркома), рак аппендикса, доброкачественная моноклональная гаммапатия, рак желчевыводящих путей (например, холангиокарцинома), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарцинома молочной железы), папиллярная карцинома молочной железы, рак молочной железы, медуллярная карцинома молочной железы), рак головного мозга (например, менингиома, глиома, например, астроцитомы, олигодендроглиомы; медуллобластома), рак бронхов, карциноидная опухоль, рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки), хориокарцинома, хордома, краниофарингиома, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальная аденокарцинома), эпителиальная карцинома, эпендимомы, эндотелиосаркома (например, саркома Капоши, множественная

идиопатическая геморрагическая саркома), рак эндометрия (например, рак матки, саркома матки) рак пищевода (например, аденокарцинома пищевода, аденокарцинома Барретта), саркома Юинга, рак глаза (например, аденокарцинома Барретта), например, внутриглазная меланома, ретинобластома), семейная гиперэозинофилия, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарцинома желудка), гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротовой полости (например, плоскоклеточный рак полости рта (OSCC), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)), рак кроветворной системы (например, лейкемия, такая как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), также известный как острый лимфобластный лейкоз или острый лимфоидный лейкоз (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфолейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL; лимфома, такая как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL)), В-клеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), мантийно-клеточная лимфома (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (например, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмочитарная лимфома (например, «макроглобулинемия Вальденстрема»), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, предраковая В-лимфобластная лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) и Т-клеточная NHL, такая как предшествующая Т-лимфобластная лимфома/лейкоз, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома естественных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одного или более лейкозов/лимфом, как описано выше; и множественная миелома (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепи, болезнь гамма-цепи, болезнь мю-цепи), гемангиобластома, воспалительные миофибробластные опухоли, иммуноцитарный амилоидоз, рак почки (например, нефробластома, также известная как опухоль Вильмса, почечно-клеточная карцинома), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественная гепатома), рак легкого (например, бронхогенная карцинома, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарцинома легкого), лейомиосаркома (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиома, миелопролиферативное заболевание (MPD) (например, истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенная миелоидная метаплазия (AMM), также известная как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластома, нейрофиброма (например, нейрофиброматоз (NF) первого типа или второго типа, шванноматоз), нейроэндокринная рак (например, гастроэнтеропанкреатическая нейроэндокринная опухоль (GEP-NET), карциноидная опухоль), остеосаркома, рак яичников (например, цистаденокарцинома, эмбриональная карцинома яичников, аденокарцинома яичников), папиллярная аденокарцинома, рак поджелудочной железы (например, аденокарцинома поджелудочной железы, внутрипротоковое

папиллярное муцинозное новообразование (IPMN), опухоли островковых клеток), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинсалома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNT), рак простаты (например, аденокарцинома простаты), рак прямой кишки, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточный рак (SCC), кератоакантома (КА), меланома, базально-клеточный рак (BCC)), рак тонкой кишки (например, рак аппендикса), саркома мягких тканей (например, злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH), липосаркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркома, фибросаркома, миксосаркома), карцинома сальных желез, карцинома потовых желез, синовиома, рак яичка (например, семинома, эмбриональная карцинома яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярная карцинома щитовидной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы (PTC), медуллярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища и рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

Согласно следующему варианту осуществления нарушение представляет собой миелодиспластический синдром (MDS).

Согласно определенным вариантам осуществления рак представляет собой гематопэтический рак. Согласно определенным вариантам осуществления гематопэтический рак представляет собой лимфому. Согласно определенным вариантам осуществления гематопэтический рак представляет собой лейкоз. Согласно определенным вариантам осуществления, лейкоз представляет собой острый миелоцитарный лейкоз (AML).

Согласно определенным вариантам осуществления пролиферативное нарушение представляет собой миелопролиферативное новообразование. Согласно определенным вариантам осуществления миелопролиферативное новообразование (MPN) представляет собой первичный миелофиброз (PMF).

Согласно определенным вариантам осуществления рак представляет собой солидную опухоль. Сolidная опухоль при упоминании в настоящем документе относится к аномальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей. Различные типы солидных опухолей названы в честь типа клеток, которые их образуют. Примеры классов солидных опухолей представляют собой, но не ограничиваются ими, саркомы, карциномы и лимфомы, как описано здесь выше. Дополнительные примеры солидных опухолей представляют собой, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легких, рак печени, рак поджелудочной железы и меланому.

Аномальная клеточная пролиферация, особенно гиперпролиферация, может возникать в результате широкого спектра факторов, включая генетическую мутацию, инфекцию, воздействие токсинов, аутоиммунные заболевания и индукцию доброкачественной или злокачественной опухоли.

Существует ряд кожных заболеваний, связанных с клеточной гиперпролиферацией. Псориаз, например, представляет собой доброкачественное заболевание кожи человека, обычно характеризующееся бляшками, покрытыми утолщенными чешуйками. Заболевание вызвано повышенной пролиферацией эпидермальных клеток неизвестной причины. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Другие заболевания, вызванные гиперпролиферацией клеток кожи, представляют собой атопический дерматит, красный плоский лишай, бородавки, вульгарную пузырчатку, актинический кератоз, базально-клеточную карциному и плоскоклеточную карциному.

Другие гиперпролиферативные клеточные расстройства включают нарушения пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные расстройства, аутоиммунные расстройства, отторжение трансплантата против хозяина, опухоли и рак.

Пролиферативные нарушения кровеносных сосудов включают ангиогенные и васкулогенные нарушения. Пролиферация гладкомышечных клеток при развитии бляшек в сосудистой ткани вызывает, например, рестеноз, ретинопатию и атеросклероз. Как миграция клеток, так и пролиферация клеток играют роль в формировании атеросклеротических поражений.

Фиброзные нарушения часто связаны с аномальным формированием внеклеточного матрикса. Примеры фиброзных нарушений представляют собой цирроз печени и мезангиальные пролиферативные клеточные расстройства. Цирроз печени характеризуется увеличением содержания компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к образованию печеночного рубца. Цирроз печени может вызывать такие заболевания, как цирроз печени. Увеличение внеклеточного матрикса, приводящее к рубцу на печени, также может быть вызвано вирусной инфекцией, такой как гепатит. Липоциты, по-видимому, играют важную роль в развитии цирроза печени.

Мезангиальные расстройства вызываются аномальной пролиферацией мезангиальных клеток. Мезангиальные гиперпролиферативные клеточные нарушения представляют собой различные заболевания почек человека, такие как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, злокачественный нефросклероз, синдромы тромботической микроангиопатии, отторжение трансплантата и гломерулопатии.

Еще одно заболевание с пролиферативным компонентом представляет собой ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит обычно считается аутоиммунным заболеванием, которое, как считается, связано с активностью аутореактивных Т-клеток и вызывается аутоантителами, вырабатываемыми против коллагена и IgE.

Другие нарушения, которые могут включать аномальный клеточный пролиферативный компонент, представляют собой синдром Беше, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), ишемическую болезнь сердца, постдиализный синдром, лейкемию, синдром приобретенного иммунодефицита, васкулит, липидный гистиоцитоз, септический шок и воспаление в целом.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние связано с иммунным ответом.

Кожная контактная гиперчувствительность и астма представляют собой всего лишь два примера иммунных реакций, которые могут быть связаны со значительной заболеваемостью. Другие примеры представляют собой atopический дерматит, экзему, синдром Шегрена, включая сухой кератоконъюнктивит, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговую алопецию, аллергические реакции на укусы членистоногих, болезнь Крона, афтозную язву, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, кожную красную волчанку, склеродермию, вагинит, проктит и лекарственная сыпь. Эти состояния могут привести к одному или более из следующих симптомов или признаков: зуд, отек, покраснение, волдыри, образование корок, изъязвление, боль, шелушение, растрескивание, выпадение волос, рубцевание или выделение жидкости с кожи, глаз или слизистые оболочки.

При atopическом дерматите и экземе в целом иммунологически опосредованная лейкоцитарная инфильтрация (особенно инфильтрация мононуклеарных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) в кожу играет важную роль в патогенезе этих заболеваний. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Иммунологически опосредованная лейкоцитарная инфильтрация также происходит не на коже, а в дыхательных путях при астме и в слезопродуцирующей железе глаза при сухом кератоконъюнктивите.

Согласно другим неограничительным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения, вызывающее деграцию, используются в качестве местных лекарственных средств для лечения следующих заболеваний: контактный дерматит, atopический дерматит, экзематозный дерматит, псориаз,

синдром Шегрена, в том числе сухой кератоконъюнктивит, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговая алопеция, аллергические реакции на укусы членистоногих, болезнь Крона, афтозная язва, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, астма, аллергическая астма, кожная красная волчанка, склеродермия, вагинит, проктит и лекарственная сыпь. Новый метод также может быть пригоден для применения в целях уменьшения инфильтрации кожи злокачественными лейкоцитами при таких заболеваниях, как грибовидный микоз. Указанные соединения также могут быть использованы для лечения состояния сухости глаз с дефицитом жидкости (такого как иммуноопосредованный кератоконъюнктивит) у пациента, страдающего от него, путем местного введения соединения в глаза.

Примерные онкологические заболевания, которые можно лечить с применением соединений, описанных в настоящем документе и присутствующих индивидуально или в сочетании с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, представляют собой следующие: плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома и почечно-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, простаты, и желудок; лейкозы; доброкачественные и злокачественные лимфомы, особенно лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, в том числе саркома Юинга, гемангиосаркома, саркома Капоши, липосаркома, миосаркома, периферическая нейроэпителиома, синовиальная саркома, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, пинеально-клеточные опухоли, менингиофибромы и шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркома, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератоканциномы. Кроме того, онкологические заболевания, которые можно лечить с применением раскрытых соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой, например, следующие: острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), аденокарцинома, аденосаркома, рак надпочечников, адренокортикальная карцинома, анальный рак, анапластическая астроцитома, ангиосаркома, рак аппендикса, астроцитомы, базально-клеточная карцинома, В-клеточная лимфома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак костного мозга, рак кишечника, рак головного мозга, глиома ствола головного мозга, рак молочной железы, тройной (эстроген, прогестерон и HER-2) отрицательный рак молочной железы, двойной отрицательный рак молочной железы (два из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательные), одиночный отрицательный (один из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательный), эстроген-рецептор положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы, эстроген-рецептор-отрицательный рак молочной железы, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, люминальный рак молочной железы А, люминальный рак молочной железы В, Her2-отрицательный рак молочной железы В, Her2-положительный или отрицательный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-негативный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы, рецидивирующий рак молочной железы, карциноидные опухоли, рак шейки матки, холангиокарцинома, хондросаркома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, лимфома кожи, меланома кожи, диффузная астроцитома, протоковая внутриэпителиальная карцинома (DCIS), рак эндометрия, эпендимома, эпителиоидная саркома, рак пищевода, саркома Юинга, рак внепеченочных

желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фибросаркома, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), мультиформная герминогенная глиобластома (GBM), глиома, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиома, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, инфильтративная протоковая карцинома (IDC), инфильтрирующая дольковая карцинома (ILC), воспалительный рак молочной железы (IBC), рак кишечника, рак внутрипеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак молочной железы, рак островковых клеток, рак челюсти, саркома Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркома, лептоменингеальные метастазы, лейкемия, рак губы, липосаркома, печень рак, местная лобулярная карцинома, астроцитомы низкой степени злокачественности, рак легкого, рак лимфатических узлов, лимфома, рак молочной железы у мужчин, медуллярная карцинома, медуллобластома, меланома, менингиома, карцинома из клеток Меркеля, мезенхимальная хондросаркома, мезенхимозная, мезотелиома, метастатический рак молочной железы, метастатическая меланома метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, монодермальная тератома, рак ротовой полости, муцинозная карцинома, меланома слизистой оболочки, множественная миелома, грибковидный микоз, миелодиспластический синдром, рак полости носа, рак носоглотки, рак шеи, нейробластома, нейроэндокринные опухоли (NET, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), овсяноклеточный рак, рак глаза, меланома глаза, олигодендроглиома, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеогенная саркома, остеосаркома, рак яичников, эпителиальный рак яичника, герминогенная опухоль яичника, первичная перитонеальная карцинома яичников, опухоль стромы полового канатика яичников, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярная карцинома, рак придаточных пазух носа, рак паращитовидной железы, рак малого таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитомы, пилочитарная астроцитомы, опухоль пинеальной области, пинеобластома, рак гипофиза, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, саркома мягких тканей, саркома кости, саркома, рак придаточных пазух, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак тонкой кишки, рак позвоночника, рак позвоночника, рак спинного мозга, плоскоклеточный рак, рак желудка, синовиальная саркома, Т-клеточная лимфома, рак яичек, рак горла, тимомы/карциномы тимуса, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, переходно-клеточный рак, рак маточных труб, тубулярная карцинома, недиагностированный рак, рак мочеочника, рак уретры, аденокарцинома матки, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), Т-клеточная линия наследственная лимфобластная лимфома (T-LL), периферическая Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, Pre-B ALL, Pre-B лимфомы, большая В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, В-клеточный ALL, положительный по филадельфийской хромосоме ALL, с положительным по филадельфийской хромосоме CML, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный хронический лейкоз взрослых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома; ассоциированная со слизистой оболочкой лимфома лимфатической ткани (MALT), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, крупноклеточная В-клеточная лимфома средостения, узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны (NMZL); лимфома маргинальной зоны селезенки (SMZL); внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; селезеночная лимфома/лейкемия, неклассифицируемая диффузная красная пульпа селезенки, мелкоклеточная В-клеточная лимфома; лимфоплазмоцитарная лимфома;

заболевания тяжелых цепей, например, заболевание тяжелых альфа-цепей, заболевание тяжелых цепей гамма, заболевание тяжелых мю-цепей, плазмноклеточная миелома, солитарная плазмоцитома кости; внекостная плазмоцитома; первичная кожная лимфома фолликулярного центра, крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистоцитами, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL), связанная с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барр (EBV) + DLBCL пожилых людей; первичная медиастинальная (тимусная) крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная кожная DLBCL ножного типа, ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома; крупная В-клеточная лимфома, возникающая при ассоциированной с HHV8 мультицентрической болезни Кастанмана; В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или В-клеточной лимфомой, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

Неограниченные общие примеры нарушений, опосредованных внеклеточными белками, также представляют собой, но без ограничения, следующие: AMD, макулярный отек, DME, диабетическая ретинопатия, миопическая хориоидальная неоваскуляризация (mCNV); нейродегенеративные заболевания, метастатический колоректальный рак, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, глиобластома (GBM), метастатический почечно-клеточный рак, рак шейки матки, АА-амилоидоз, амилоидный амилоид легких цепей (AL), анкилозирующий спондилоартрит, синдром антифосфолипидных антител, астма, прогрессирующая паразитарная инфекция шистосома Мансона (IL-13), ATTR-амилоидоз, синдром Бехчета, сепсис, воспаление, ревматоидный артрит, атеросклероз, ишемия/реперфузионное повреждение; MGUS, некробиотическая ксантогранулема, ювенильный идиопатический артрит (JIA), псориатический артрит, бляшечный псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, гидраденит гнойный увеит; болезнь «трансплантат против реципиента» (GvH); болезнь Кастанмана, фиброз печени, болезнь Стилла; кожные заболевания кожи, включая атопический дерматит, отторжение трансплантата, множественную миелому, остеосклеротическую множественную миелому с периферической невропатией; опухоли поджелудочной железы; парапротеинемия (NR), рак предстательной железы, рак желудка; мультиформная глиобластома; острый коронарный синдром; гиперлипидемия (редкая/широкая), хроническая крапивница, склеродермия, склеромикседема, наследственный ангионевротический отек, нарушения свертывания крови, гепарин-индуцированная тромбоцитопения; приобретенная болезнь фон Виллебранда (AVWD), синдром антифосфолипидных антител (APS или APLS); криоглобулинемия; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) - подтип васкулита, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA); идиопатическое (иммунное) заболевание; тромбоцитопеническая пурпура; IgG4-RD; MGUS без IgM; сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемия; множественная системная атрофия (MSA), болезнь Паркинсона, кахексия, саркопения, спорадический миозит с включениями, мышечная дистрофия, COPD; рабдомиолиз; связанный с диализом амилоидоз; фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS); IgA-нефропатия (IgAN) и пурпура Геноха-Шенлейна (HSP); острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM); острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (AIDP); синдром Гийена-Барре; болезнь Альцгеймера и лобно-височная деменция (FTD); хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (CIDP); болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD); Болезнь Хантингтона; синдром Миллера-Фишера; расстройство спектра оптиконеуромиелита (NMOSD); опсоклонус-миоклонус синдром; синдром PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями); поперечный миелит; эмфизема легких, дыхательная недостаточность; сибирская язва; ботулизм; сепсис; синдром токсического шока от золотистого стафилококка; столбняк;

трансплантация; акромегалия; болезнь Кушинга; прионовая болезнь; вторичная мембранозная нефропатия; васкулит.

IX. Способ изготовления

Согласно настоящему изобретению соединения, вызывающие деструкцию внеклеточного белка, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в рабочих примерах, которые представлены ниже, или способами, известными в патентной или научной литературе, и, при необходимости, на основании знаний рядового специалиста или общеизвестных сведений.

Некоторые атомы углерода в соединениях, вызывающих деструкцию внеклеточного белка, которые описаны в настоящем документе, проиллюстрированы с обозначенной стереохимией. Остальные атомы углерода нарисованы без стереохимического обозначения. При изображении без указанной стереохимии этот углерод может иметь любую желаемую стереохимическую конфигурацию, которая позволяет достичь желательной цели. Специалисту в данной области техники будет понятно, что чистые энантимеры, энантимерно обогащенные соединения, рацематы и диастереомеры могут быть получены способами, известными в данной области техники, в соответствии с информацией, представленной в настоящем документе. Примерные способов получения оптически активных материалов представляют собой по меньшей мере следующие способы:

i) хиральная жидкостная хроматография, представляющая собой технологию, согласно которой диастереомеры разделяются в жидкой подвижной фазе благодаря их различному взаимодействию с неподвижной фазой (включая флаконную хиральную ВЭЖХ; неподвижная фаза может быть изготовлена из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, чтобы вызвать различные взаимодействия;

ii) нехиральная хроматография диастереомеров; часто диастереомеры могут быть разделены в условиях с использованием обычных нехиральных колонок;

iii) хиральная газовая хроматография, представляющая собой технологию, согласно которой рацемат улетучивается, а энантимеры разделяются благодаря их различному взаимодействию в газообразной подвижной фазе с колонкой, содержащей неподвижную фазу хирального нерацемического адсорбента;

iv) одновременная кристаллизация, представляющая собой технологию, согласно которой индивидуальные диастереомеры отдельно кристаллизуются из раствора;

v) ферментативное разделение, представляющая собой технологию, согласно которой частичное или полное разделение диастереомеров осуществляется в силу разной скорости реакции с ферментом;

vi) химический асимметричный синтез, представляющий собой технологию синтеза, согласно которой желательный диастереомер синтезируется из ахирального предшественника в условиях, создающих асимметрию (т.е. хиральность) в продукте, что может быть достигнуто с помощью хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

vii) разделение диастереомеров, представляющее собой технологию, согласно которой рацемическое соединение вступает в реакцию с энантимерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), и в результате этого индивидуальные отдельные энантимеры превращаются в диастереомеры; полученные диастереомеры затем разделяются посредством хроматографии или кристаллизации в силу их теперь более отчетливых структурных различий, хиральные вспомогательные вещества позже удаляются для получения желательного энантиомера; и

viii) экстракция хиральными растворителями, представляющая собой технологию, согласно которой диастереомеры разделяют за счет предпочтительного растворения одних по сравнению с другими в определенном хиральном растворителе.

Общие процедуры, используемые в рабочих примерах синтеза

Все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков (Sigma-Aldrich, Alfa, Across и др.) и использованы без дополнительной очистки, если не указано иное условие. Тетрагидрофуран (THF) непрерывно кипятили с обратным холодильником и использовали в свежем состоянии после дистилляции с применением из натрия и бензофенона в атмосфере азота, дихлорметан непрерывно кипятили с обратным холодильником и использовали в свежем состоянии после дистилляции с применением CaH_2 в атмосфере азота.

Реакции наблюдали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), используя перколированные пластины с силикагелем 60 HSGF254 (0,15-0,2 мм SiO_2) и визуализировали с помощью ультрафиолетового излучения (254 нм или 365 нм) и/или окрашивания раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле (10 г в 100 мл этанола) и последующим нагревом или наблюдением методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ЖХ-МС).

Исследования методом ЖХ-МС осуществляли, используя систему SHIMADZU LCMS-2010EV (Chromolith SpeedROD, RP-18e, $50 \times 4,6$ мм, подвижная фаза: растворитель А: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH} = 10/90/0,05$, растворитель В: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH} = 90/10/0,05$, 0,8 мин при 10% В, 2,7 мин градиент (10-95% В), затем 0,8 мин при 95% В, скорость потока: 3 мл/мин, температура: 40°C).

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) осуществляли, используя либо способ А: SHIMADZU LC-8A (колонка: YMC Pack ODS-A (150×30 мм, 10 мкм)) либо способ В: LC-6AD (колонка: Shim-Pack PREP-ODS-H (250×30 мм, 10 мкм)) 20 мм, 10 мкм)) с ультрафиолетовым детектором и управлением с применением программного обеспечения LC Solution Chemstation, и в качестве подвижной фазы при указанной скорости потока использовали H_2O (0,1% HCOOH) и MeOH (MeCN).

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли, используя систему SHIMADZU LC-2010A (Chromolith SpeedROD, RP-18e, $50 \times 4,6$ мм, подвижная фаза: растворитель А: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH} = 10/90/0,05$, растворитель В: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH} = 90/10/0,05$, 0,8 мин при 10% В, 2,7 мин градиент (10-95% В), затем 0,8 мин при 95% В, скорость потока: 3 мл/мин, температура: 40°C).

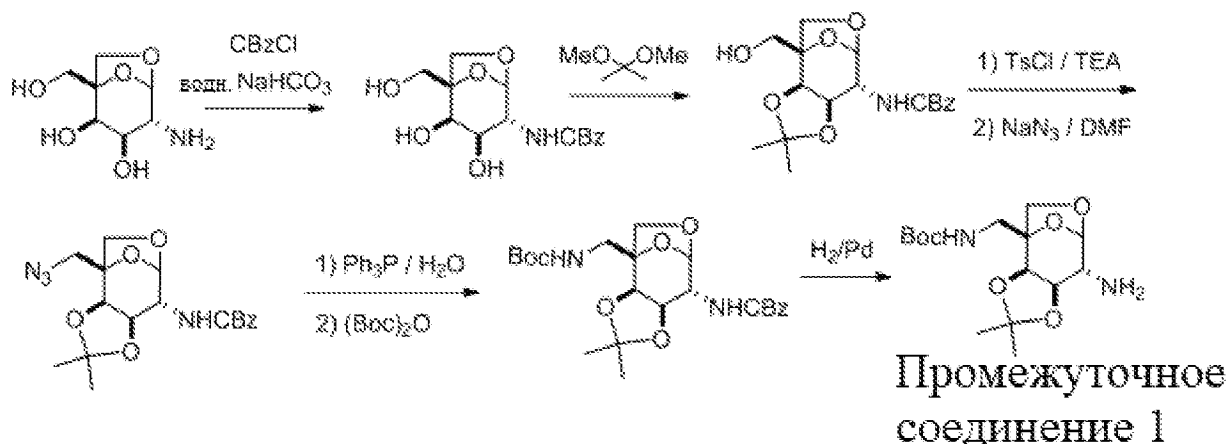
Хиральную ВЭЖХ осуществляли, используя систему SHIMADZU LC-2010A (хиральная колонка, подвижная фаза: растворитель А: гексан (чистый или содержащий 0,1% диэтиламина), растворитель В: этанол или изопропанол, скорость потока: 0,8 мл/мин, температура: 30°C).

Спектры ЯМР ^1H регистрировали, используя спектрометр Bruker Avance II 400 МГц, химические сдвиги (δ) выражали в миллионных долях (м. д.) относительно тетраметилсилана ($\delta = 0,000$ м.д.), а спектры калибровали по сигналу остаточного растворителя, представляющего собой хлороформ ($\delta = 7,26$), диметилсульфоксид ($\delta = 2,50$), метанол ($\delta = 3,30$). Данные для спектров ЯМР ^1H представлены следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, число атомов водорода). Сокращения имеют следующие значения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quant (квинтет), m (мультиплет), br (широкий).

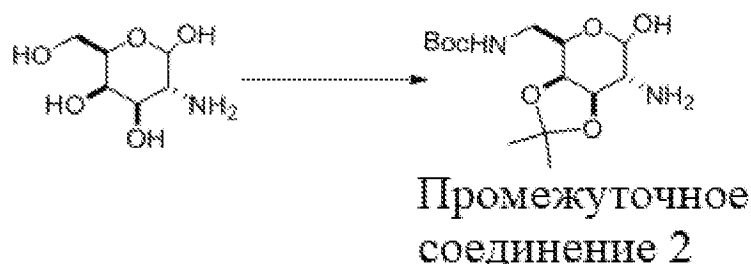
Х. Рабочие примеры

Пример 1. Синтез Вос-защищенных и Вп-защищенных промежуточных соединений

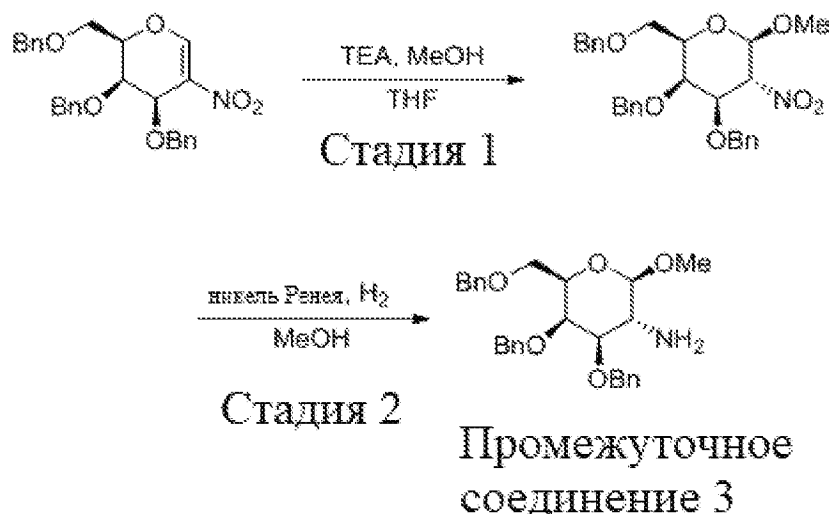
Синтез 1-1. Получение трет-бутил-(((3aR,4S,8R,8aR)-8-амино-2,2-диметилтетрагидро-4,7-эпоксид[1,3]диоксолан[4,5-d]оксапин-4(5H)-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 1)



Синтез 1-2. Получение трет-бутил-(((3aS,4R,7R,7aR)-7-амино-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолан[4,5-c]пиран-4-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 2)



Синтез 1-3. Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амин (промежуточное соединение 3)

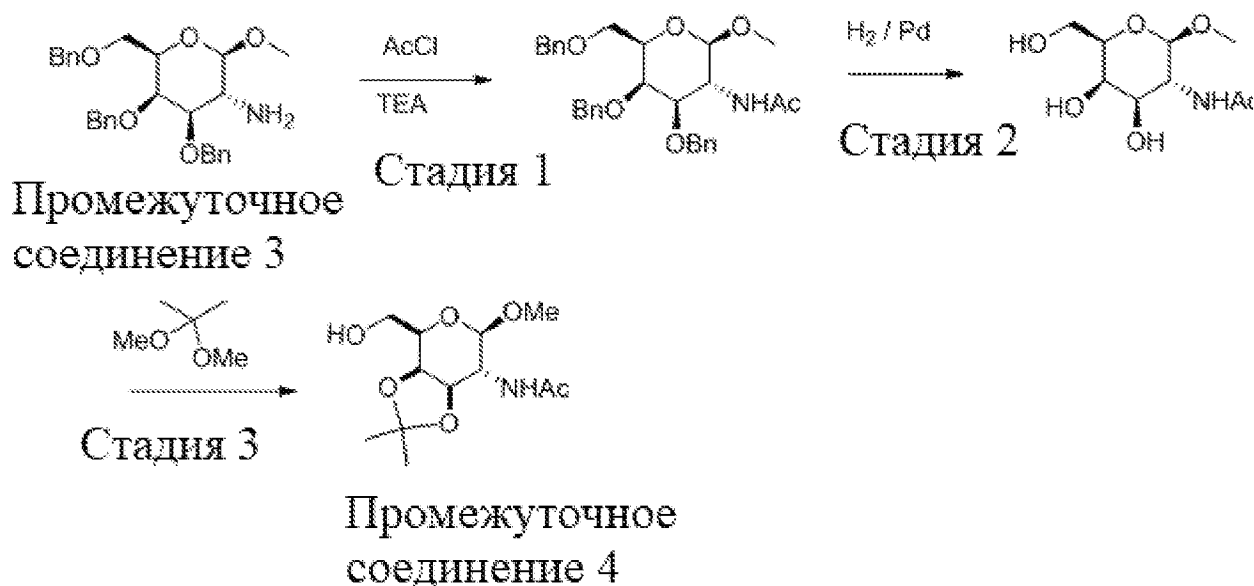


Стадия 1. К перемешиваемой смеси 1 мл метанола (24,5 ммоль) и TEA (5 мл) добавляли раствор (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пиран (1,0 г, 2,17 ммоль) в сухом THF (5 мл) в капельном режиме в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 часов при комнатной температуре летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-6-

метокси-5-нитротетрагидро-2H-пирана (535 мг, 50%) и (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пирана (65 мг, 6%). ЖХ-МС (ИЭР) обоих найденных соединений: 494 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-6-метокси-5-нитротетрагидро-2H-пирана (535 мг, 1,09 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли никель Ренея (50 мг). Смесь трижды продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов с применением водорода из баллона. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ина (300 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 464 [M + H]⁺.

Синтез 1-4. Получение N-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиран-7-ил)ацетамида (промежуточное соединение 4)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ина (1,5 г, 3,24 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли AcCl (508 мг, 6,48 ммоль) и TEA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (1,6 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 506 [M + H]⁺.

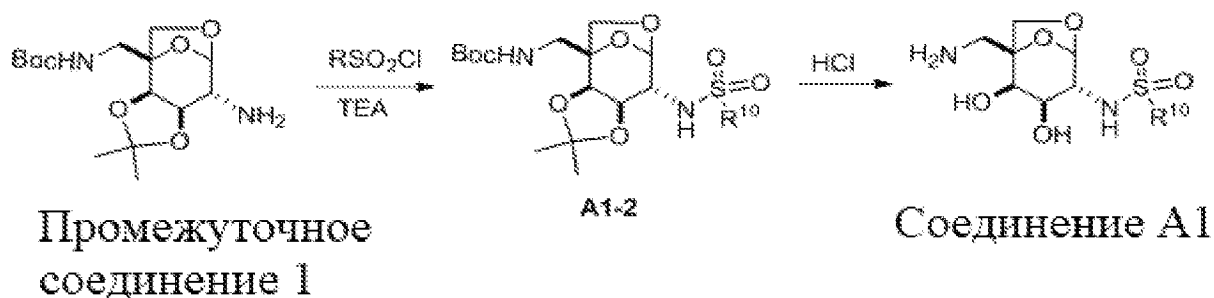
Стадия 2. К раствору N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (1,6 г, 3,17 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (670 мг, выход 90%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 236 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,68 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 3,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 3H), 3,37 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 3H).

Стадия 3. К раствору N-((2S,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (670 мг, 2,85 ммоль) в DMF (5 мл) и 2,2-диметоксипропан (0,8 мл, 6,42 ммоль) добавляли (+/-)-камфор-10-сульфоновою кислоту (330 мг, 1,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

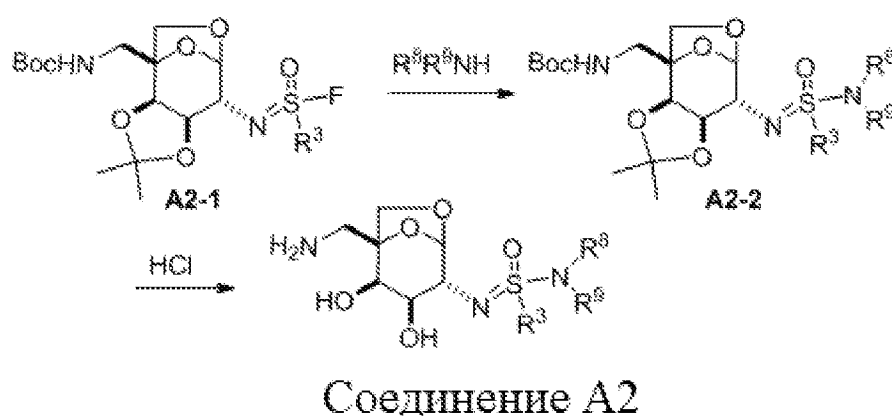
при 70°C в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали триэтиламином. Растворитель испаряли, а остаток 3 раза выпаривали совместно с толуолом. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с получением N-((3aR,4R,6S,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамида (392 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 276 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,30 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 4,16 (ddd, J = 13,6, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 3H), 1,32 (d, J = 11,4 Гц, 3H).

Пример 2. Синтез лигандов ASGPR

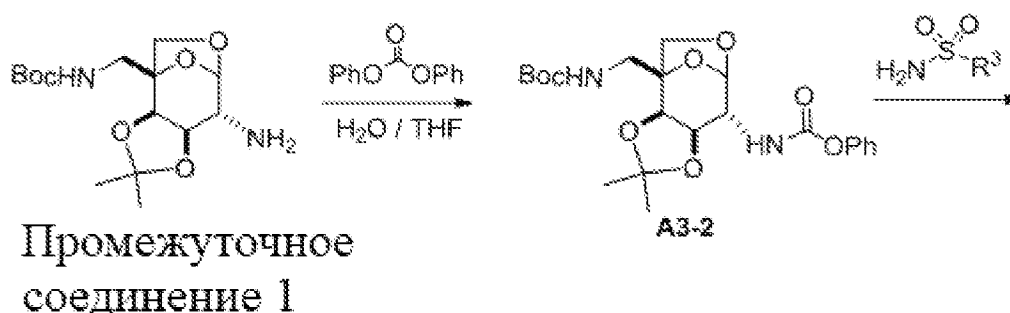
Синтез 2-1. Общий синтез сульфонамидсодержащих лигандов

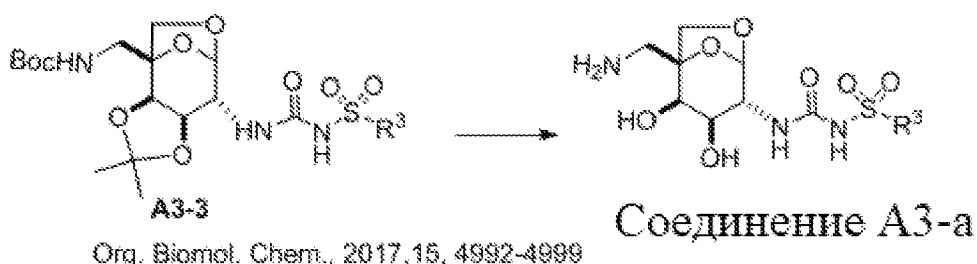


Синтез 2-2. Общий синтез сульфонимидсодержащих лигандов

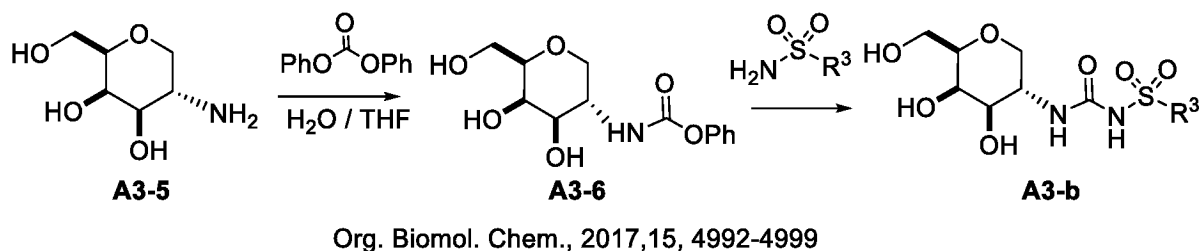


Синтез 2-3. Общий синтез сульфонилкарбамидсодержащих соединений

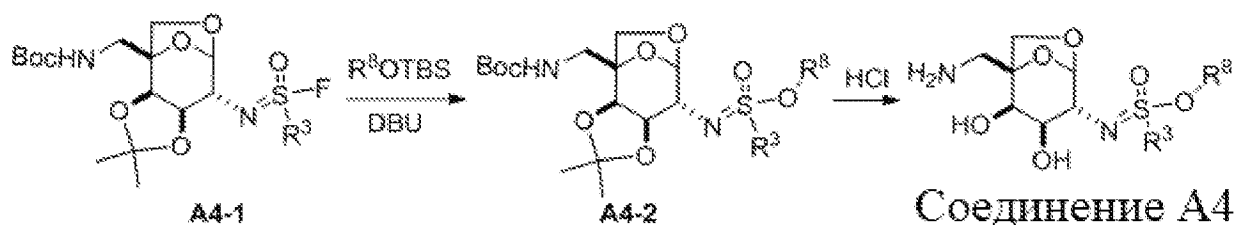




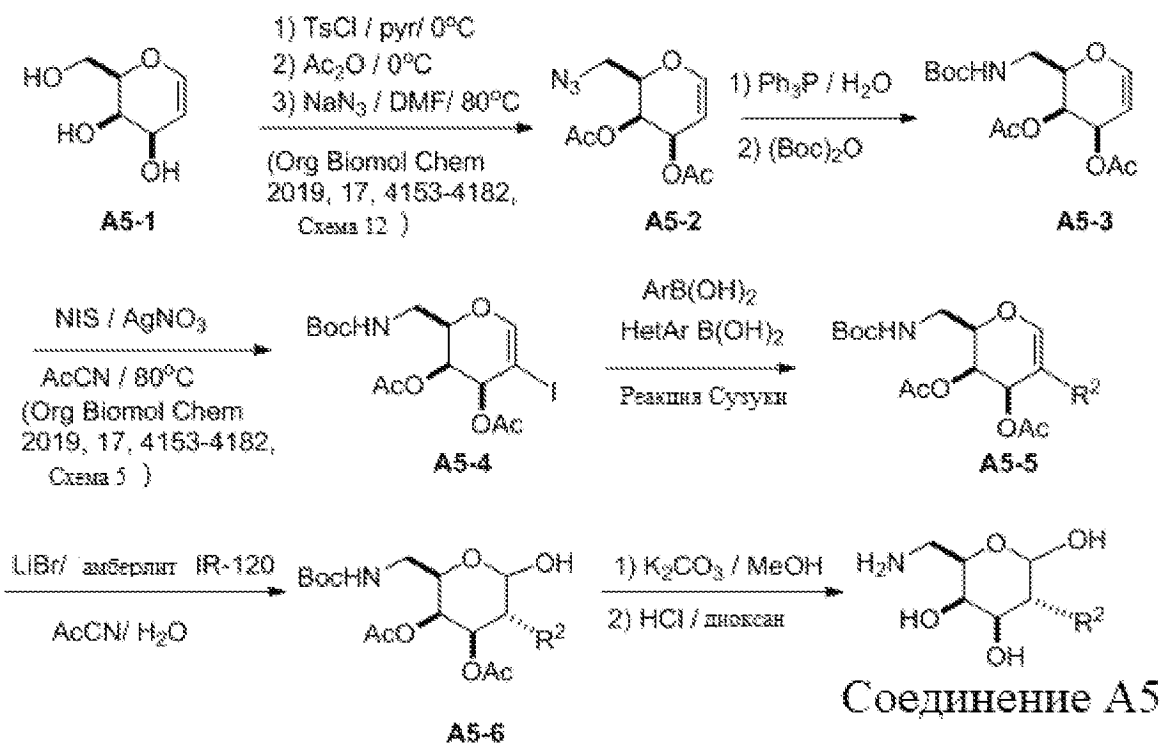
Синтез 2-4. Альтернативный общий синтез сульфонилкарбамидсодержащих соединений



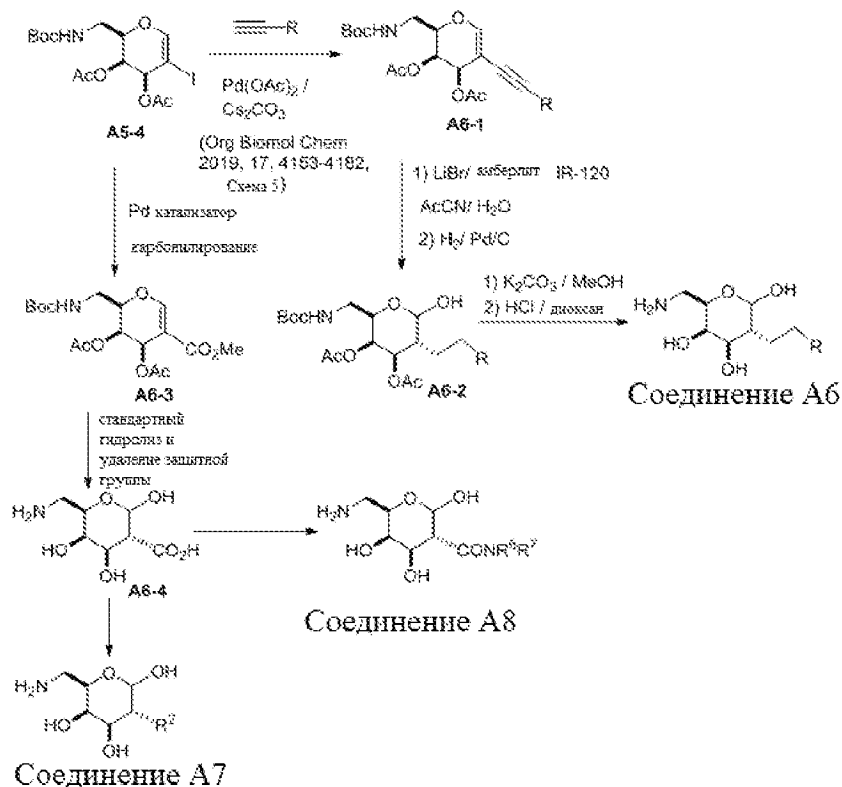
Синтез 2-5. Общий синтез сульфонидамидамидсодержащих лигандов



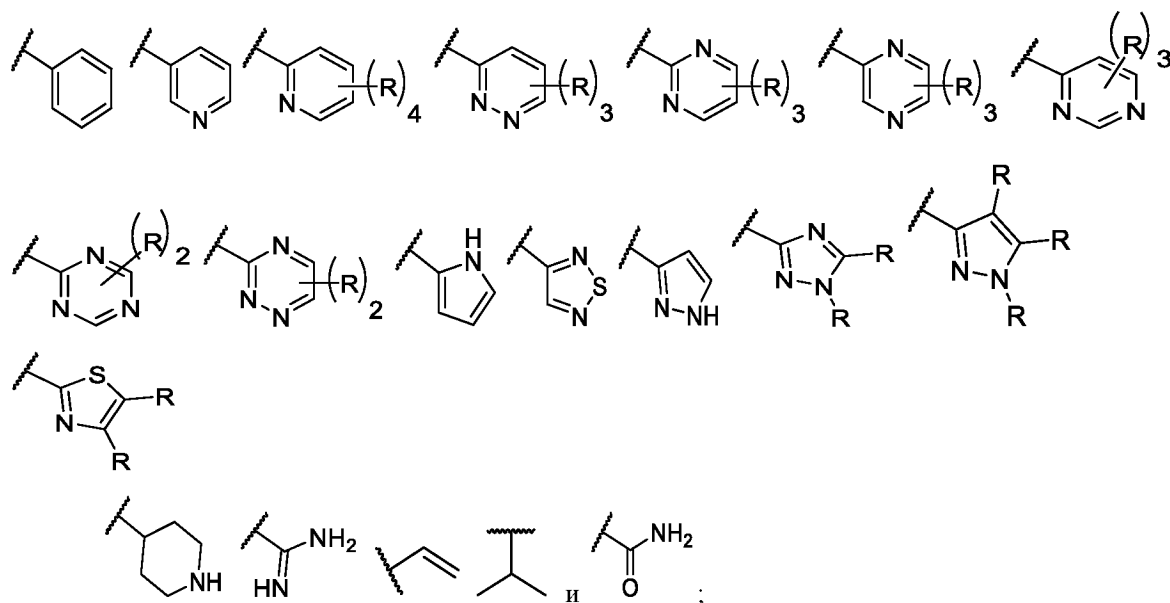
Синтез 2-6. Общий синтез лигандов ASGPR



Синтез 2-7. Общий синтез лигандов ASGPR

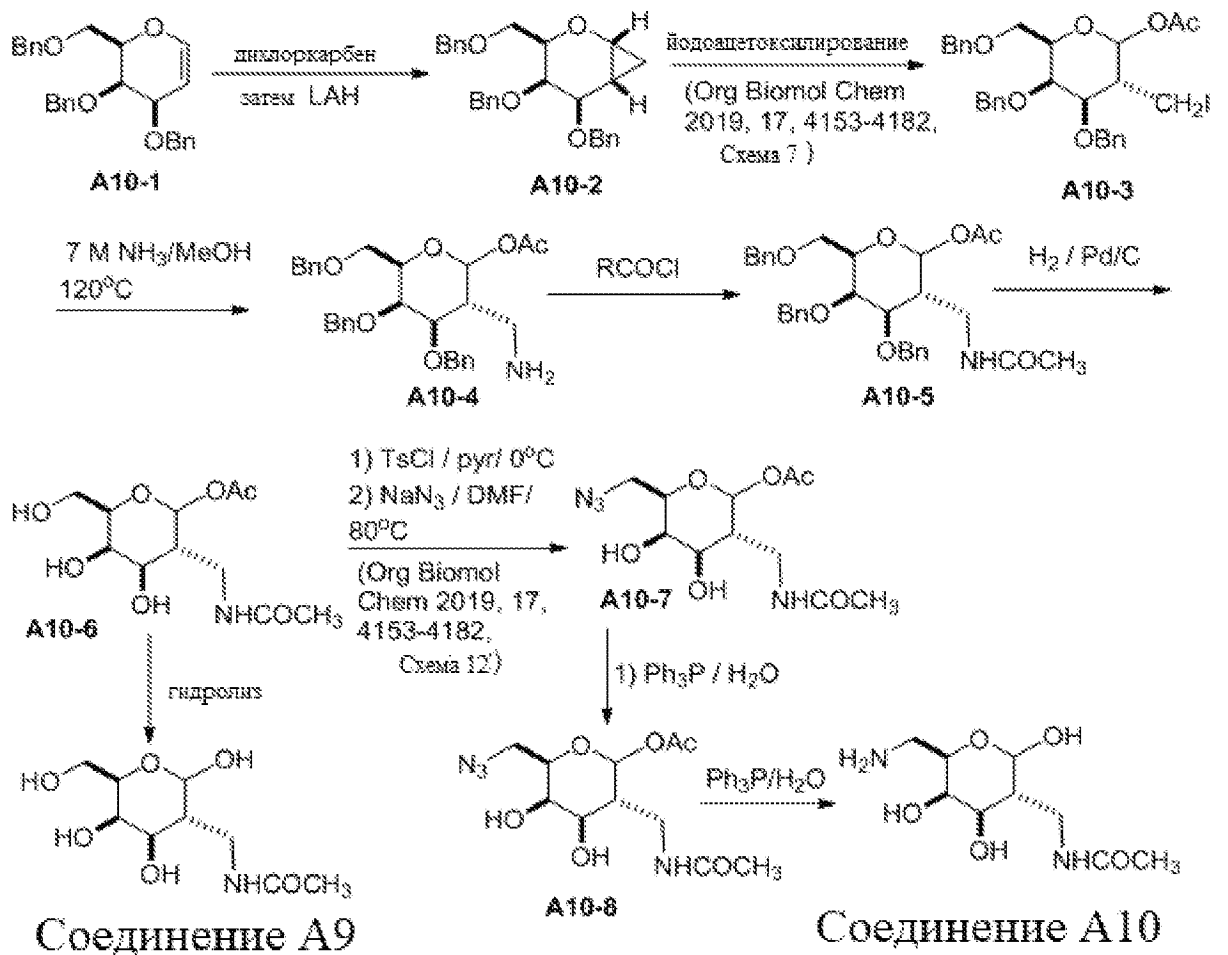


Синтез 2-6 и синтез 2-7 можно использовать для получения лигандов, содержащих следующие группы R²:

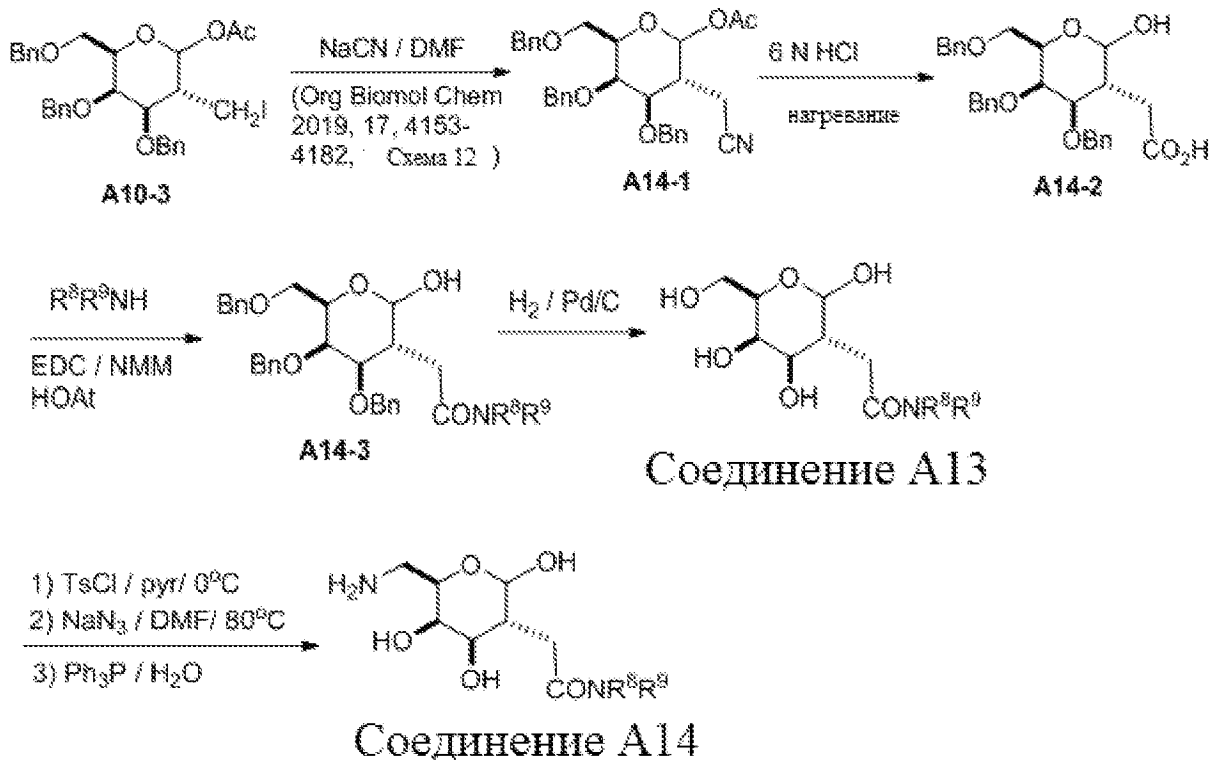


причем R представляет собой оптимальный заместитель, который определен в настоящем документе.

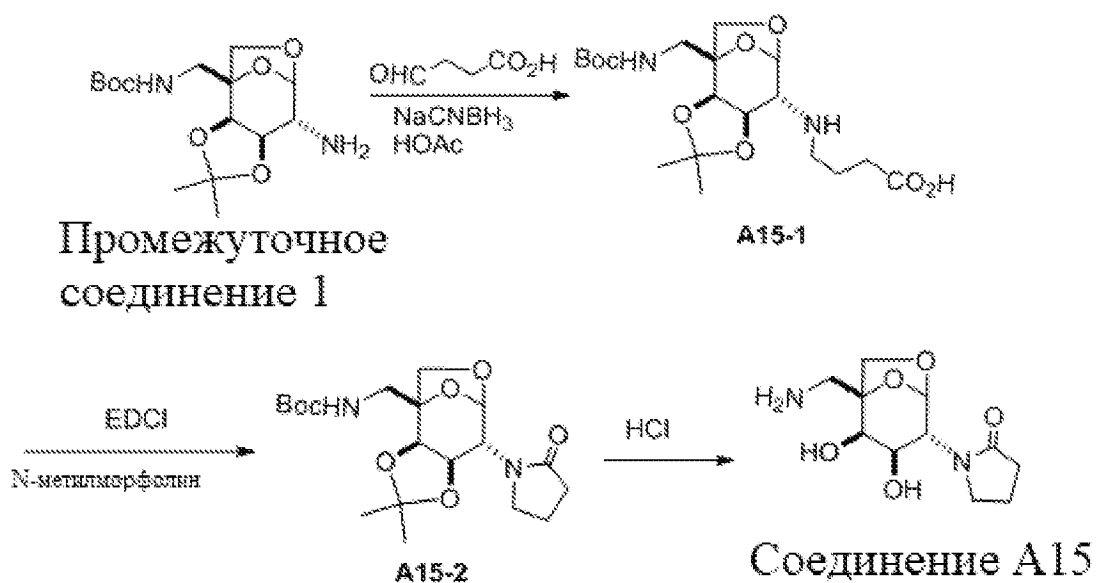
Синтез 2-8. Получение N-(((3R,4R,5R,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (соединение A9) и N-(((3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокси-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (соединение A10)



Синтез 2-9. Общий синтез амидсодержащих лигандов

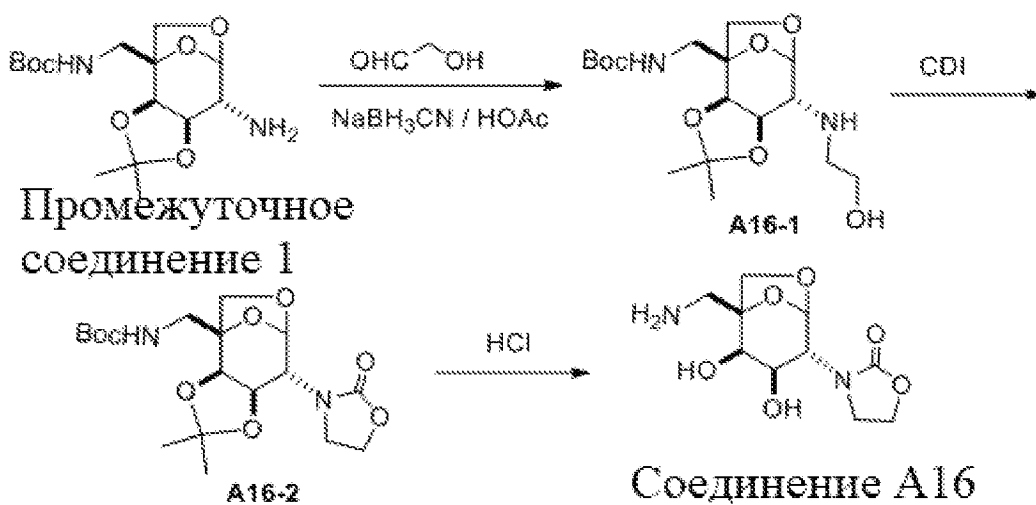


Синтез 2-10. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)пирролидин-2-она (соединение A15)



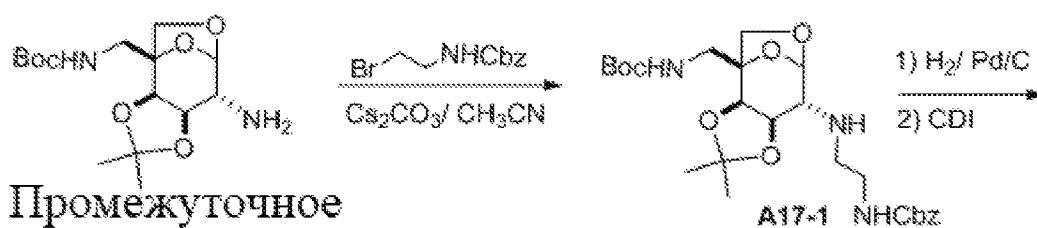
EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид

Синтез 2-11. Получение 3-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)оксазолидин-2-она (соединение A16)



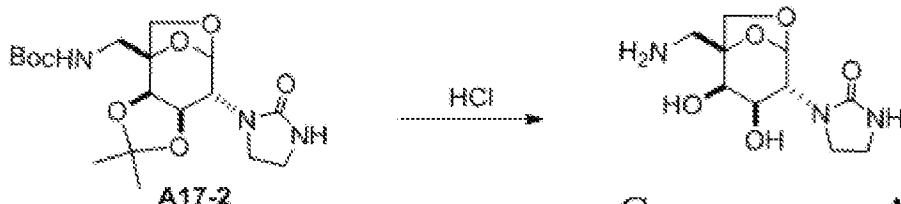
CDI = карбонилдиимидезол

Синтез 2-12. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)имидазолидин-2-она (соединение A17)



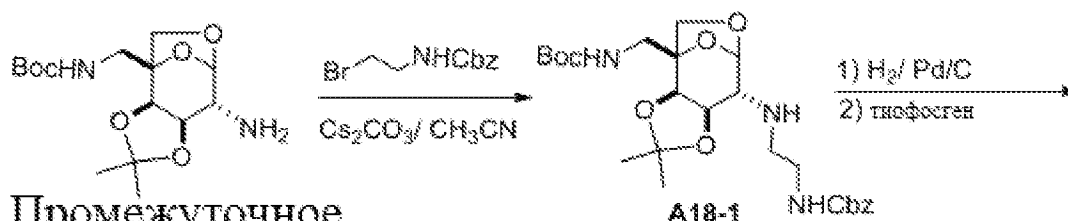
Промежуточное
соединение I

A17-1 NHCbz



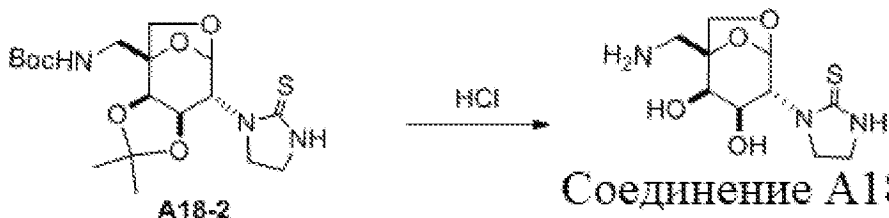
Соединение A17

Синтез 2-13. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)имидазолидин-2-тиона (соединение A18)



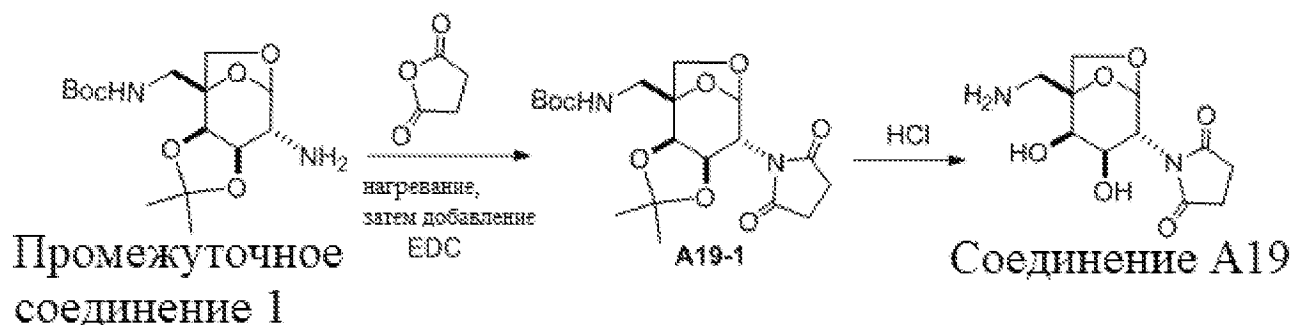
Промежуточное
соединение I

A18-1 NHCbz



Соединение A18

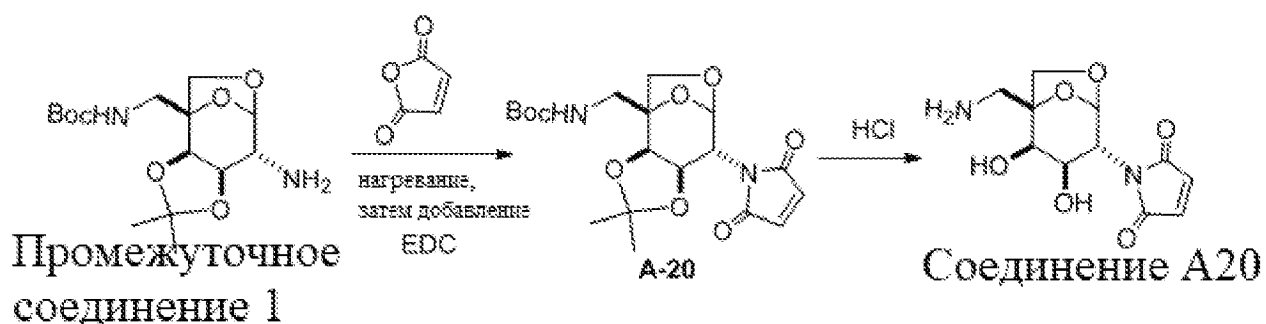
Синтез 2-14. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)пирролидин-2,5-диона (соединение A19)



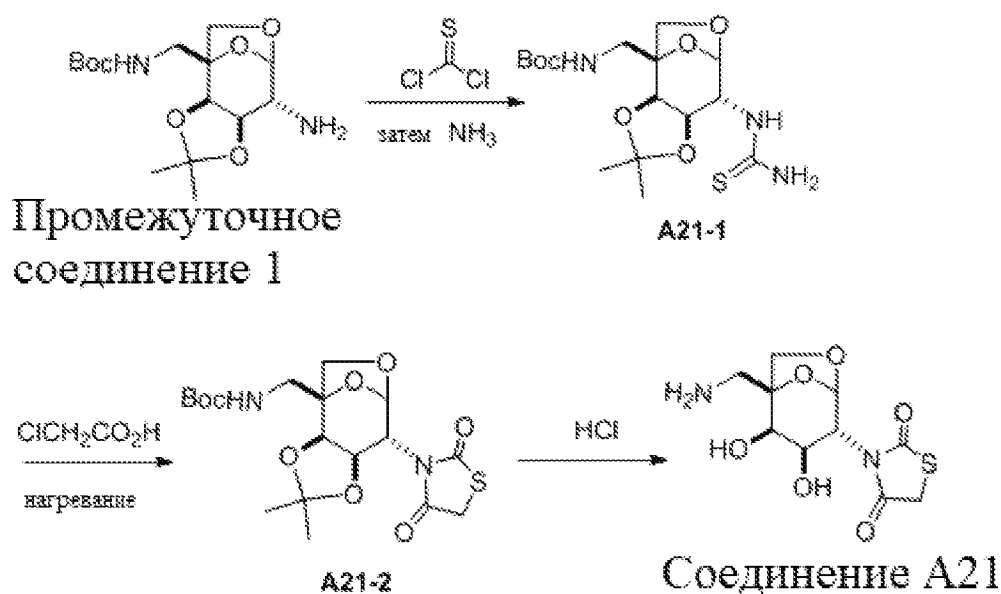
Промежуточное
соединение I

Соединение A19

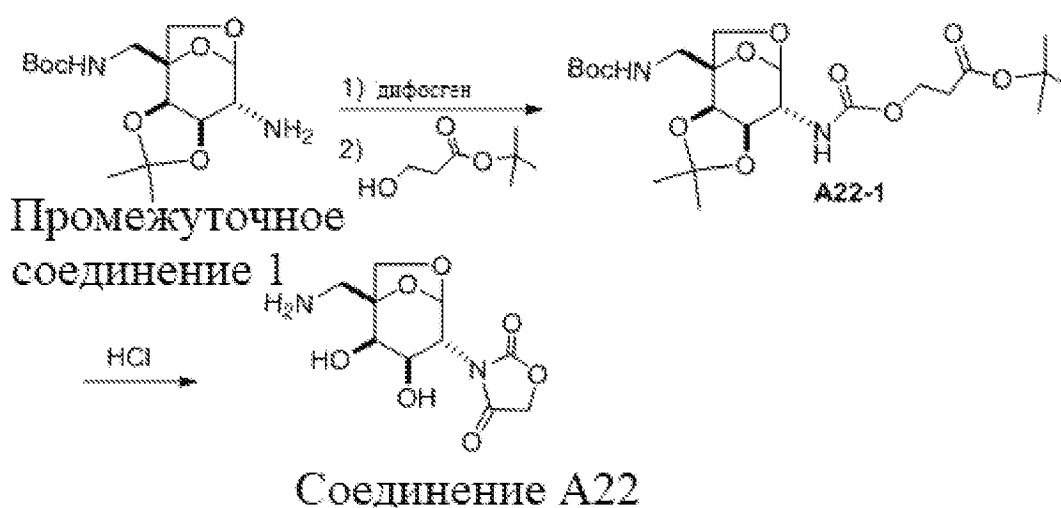
Синтез 2-15. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-1H-пиррол-2,5-диона (соединение A20)



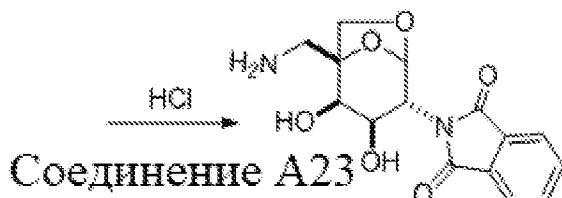
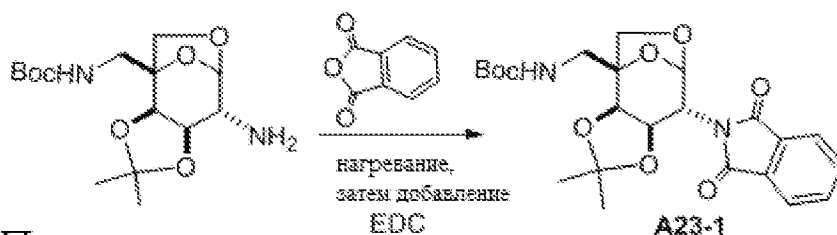
Синтез 2-16. Получение 3-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)тиазолидин-2,4-диона (соединение A21)



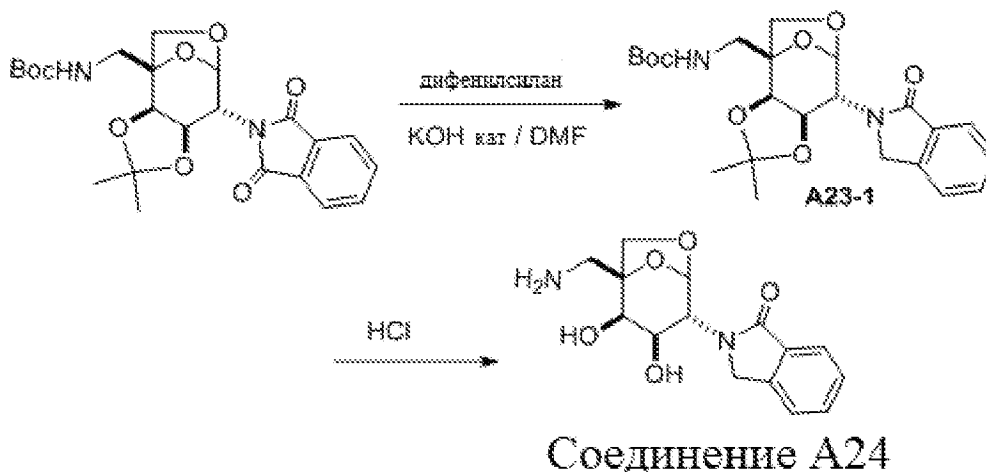
Синтез 2-17. Получение 3-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)оксазолидин-2,4-диона (соединение A22)



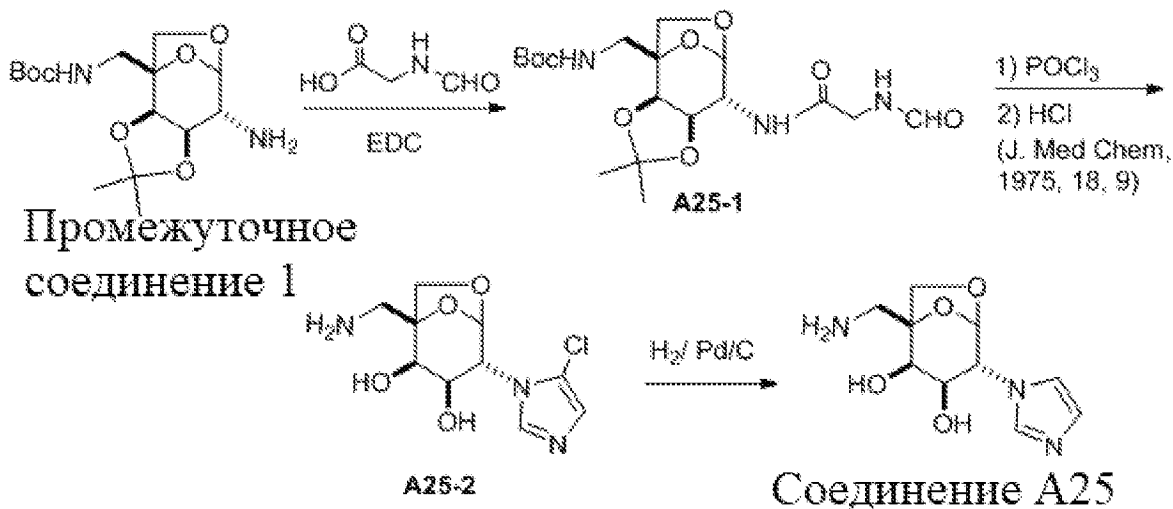
Синтез 2-18. Получение 2-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение A23)



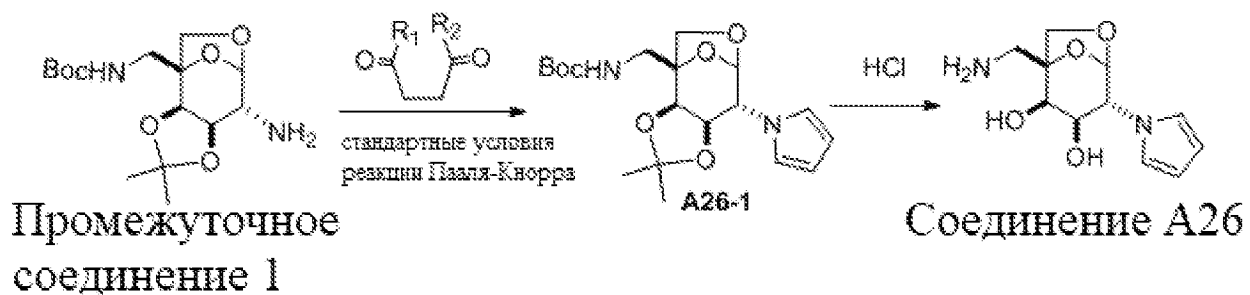
Синтез 2-19. Получение 2-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)изоиндолин-1-она (соединение A24)



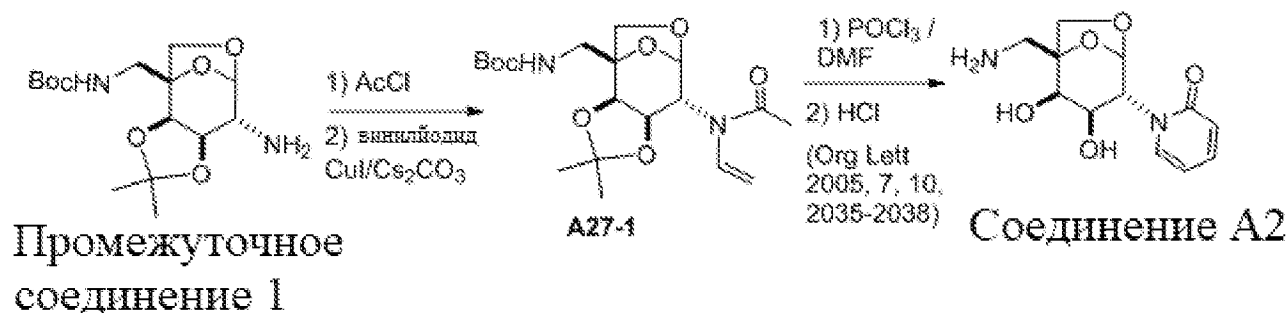
Синтез 2-20. Получение (1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-4-(1H-имидазол-1-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,3-диола (соединение A25)



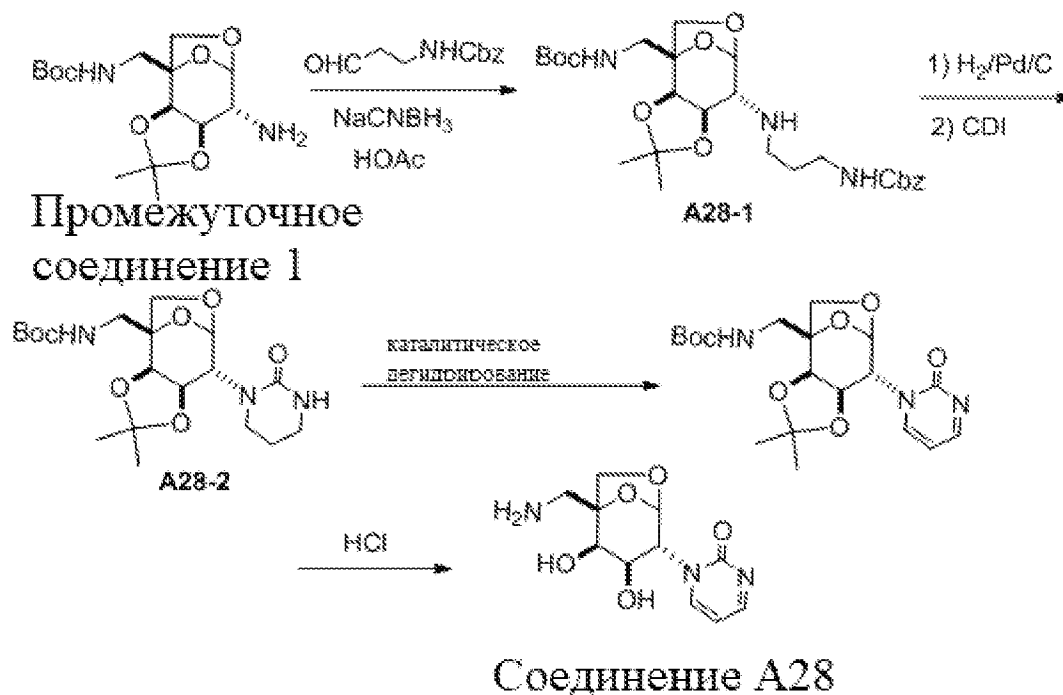
Синтез 2-21. Получение (1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-4-(1H-пиррол-1-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,3-диола (соединение A26)



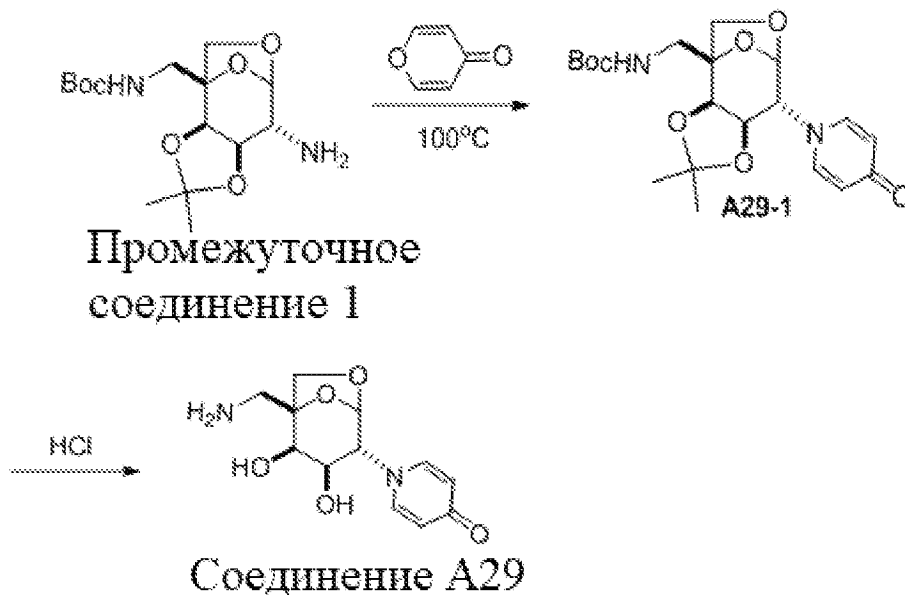
Синтез 2-22. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)пиридин-2(1H)-она (соединение A27)



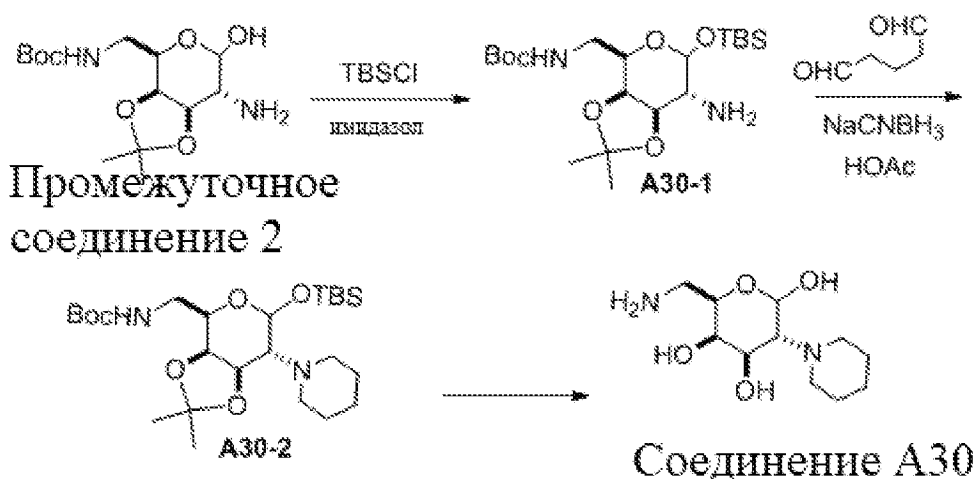
Синтез 2-23. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)пиримидин-2(1H)-она (соединение A28)



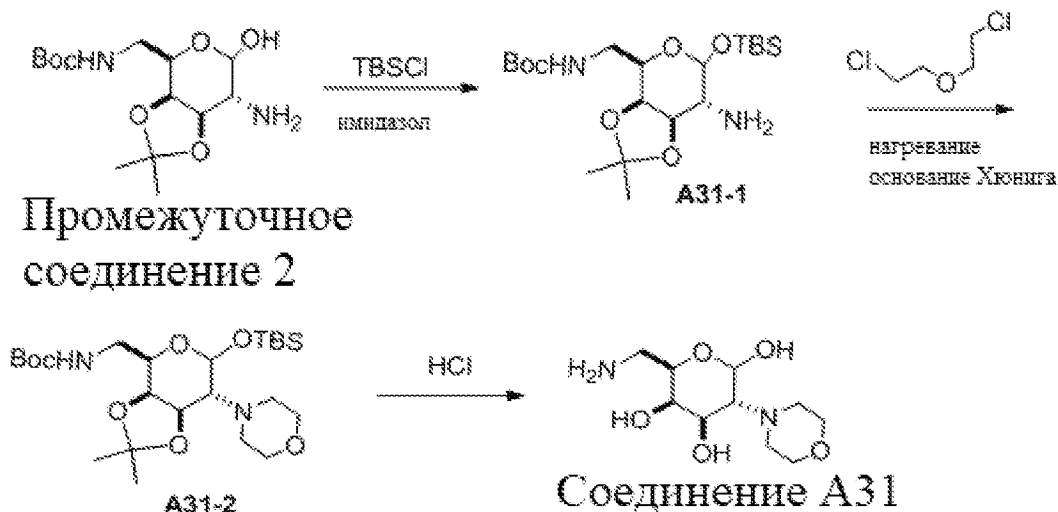
Синтез 2-24. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)пиридин-4(1H)-она (соединение A29)



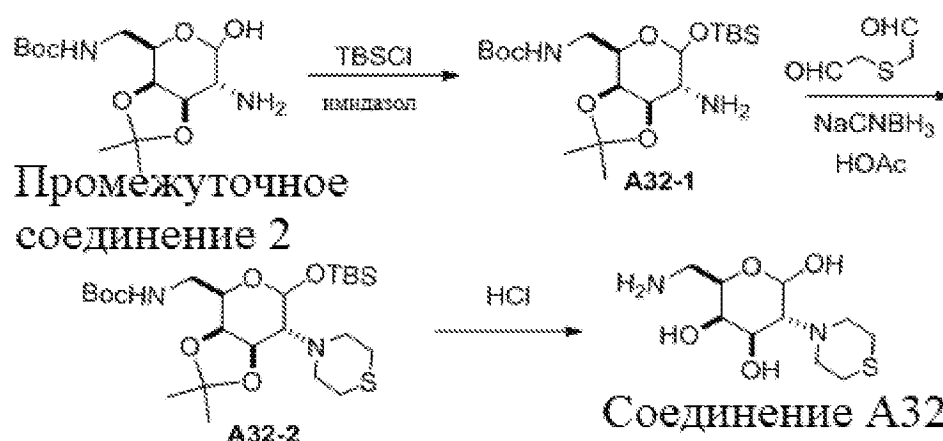
Синтез 2-25. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-(пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A30)



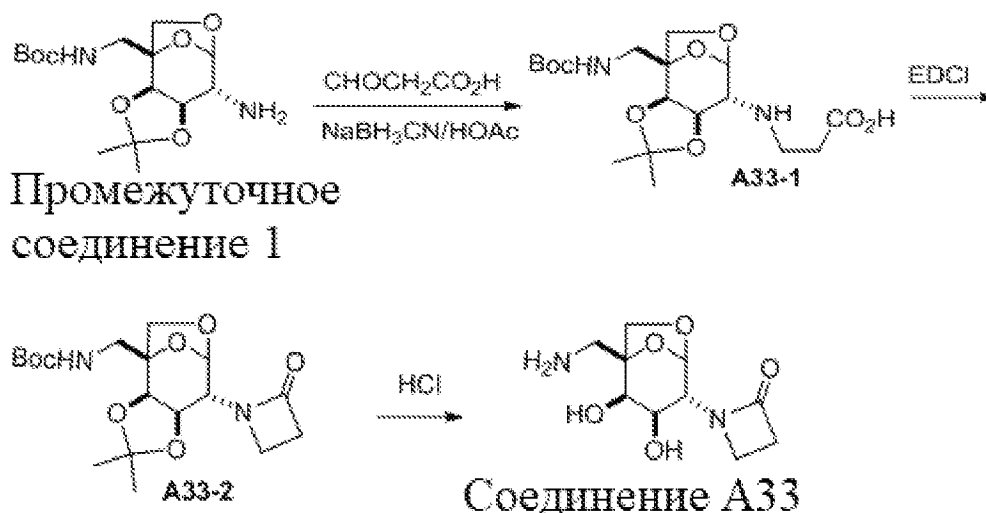
Синтез 2-26. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-морфолинотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A31)



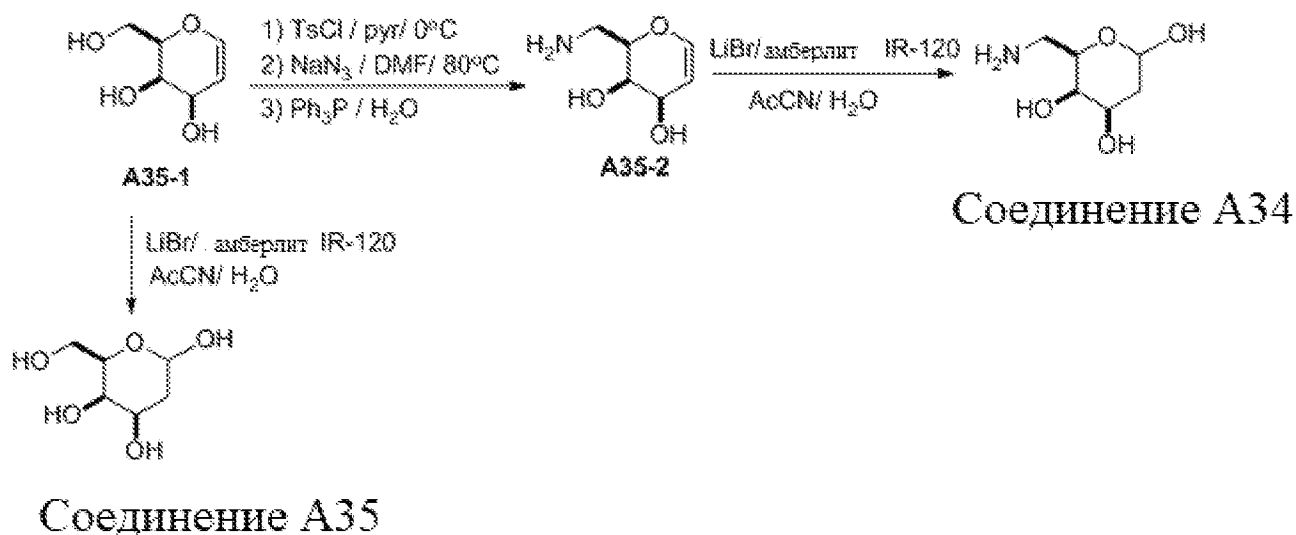
Синтез 2-27. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-тиоморфолинотетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A32)



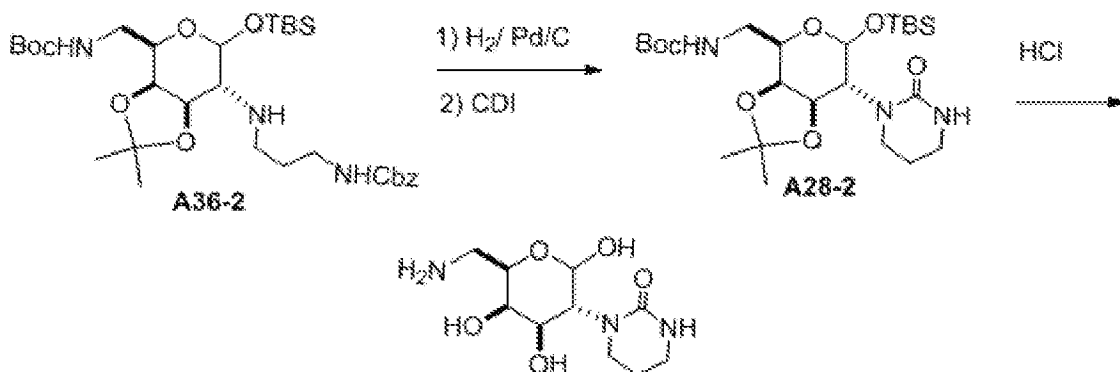
Синтез 2-28. Получение 1-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)азетидин-2-она (соединение A33)



Синтез 2-29. Получение (4R,5R,6R)-6-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A34) и (4R,5R,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A35)

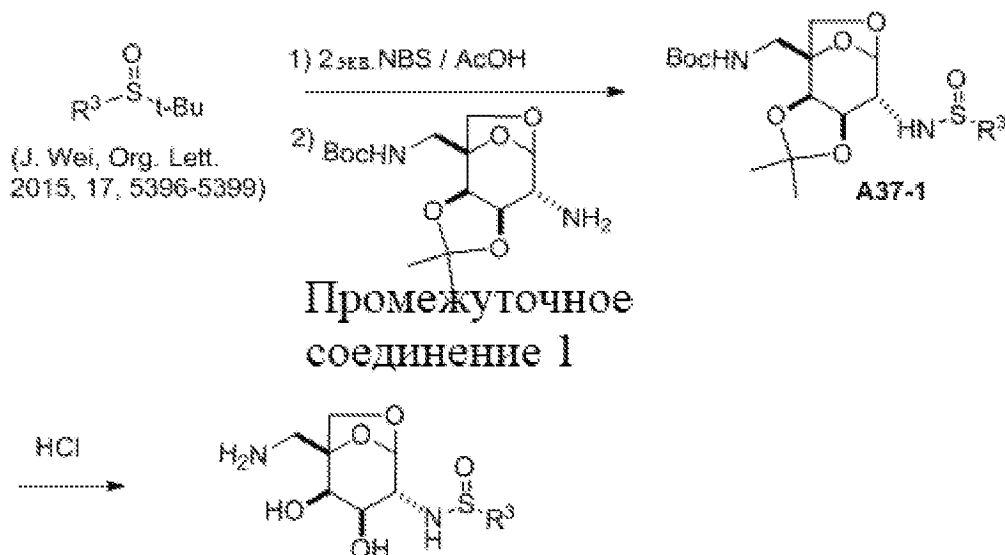


Синтез 2-30. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (соединение A36)



Соединение A36

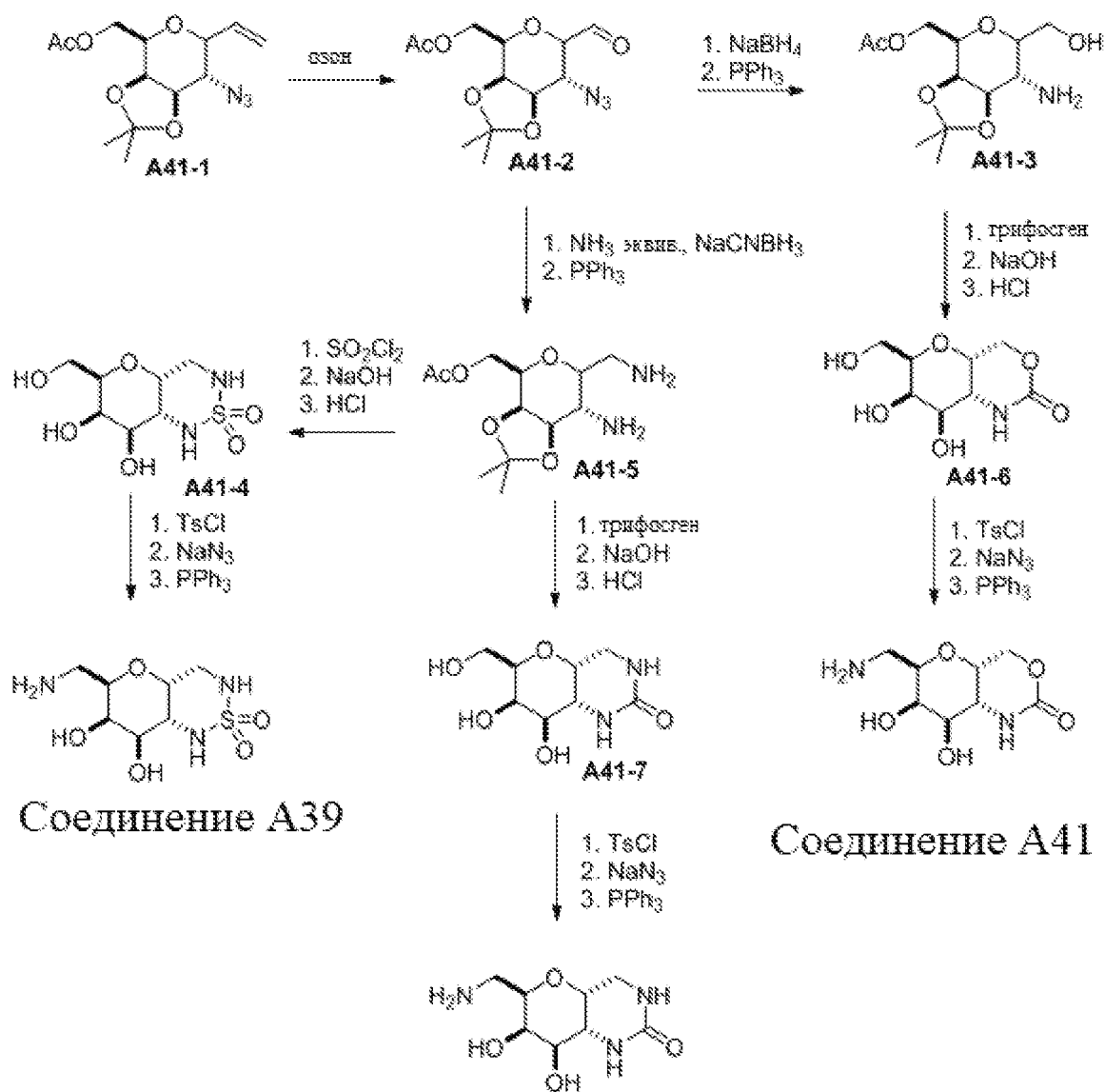
Синтез 2-31. Получение N-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)метансульфинамида (соединение A37) и N-((1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-1,1,1-трифторметансульфинамида (соединение A38)



Соединение A37 ($R^3 = \text{CH}_3$)

Соединение A38 ($R^3 = \text{CF}_3$)

Синтез 2-32. Получение (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H,3H-пирано[3,2-c][1,2,6]тиадиазина 2,2- диоксид (соединение A39), (4aR,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H-пирано[3,2-d]пиримидин-2(3H)-она (соединение A40) и (4aS,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидропирано[3,2-d][1,3]оксазин-2(1H)-она (соединение A41)

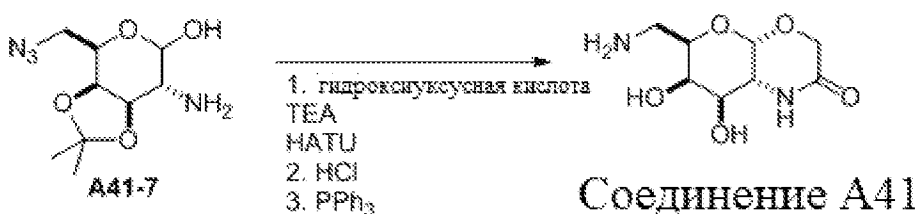


Соединение A39

Соединение A41

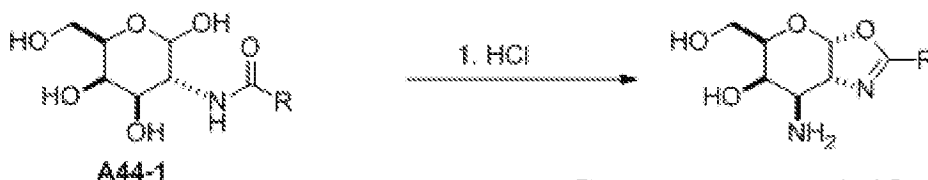
Соединение A40

Синтез 2-33. Альтернативное получение (4aS,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидрокситетрагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она (соединение A41)



Соединение A41

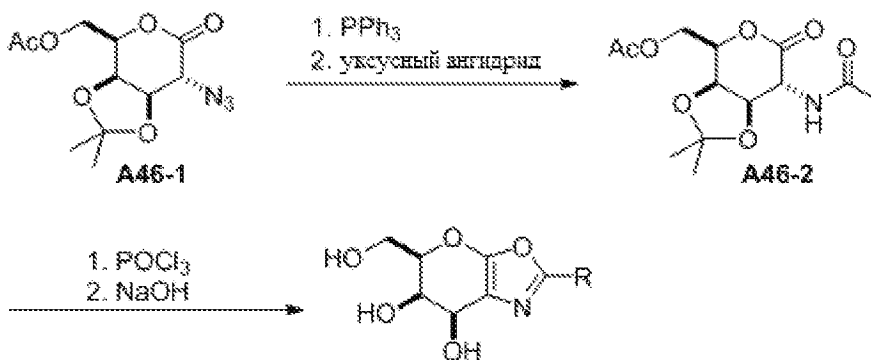
Синтез 2-34. Получение (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-метил-3a,6,7,7a-тетрагидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6-ола (соединение A43) и (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-3a,6,7,7a-тетрагидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6-ола (соединение A44)



A44-1

Соединение A43 (R = CH₃)Соединение A44 (R = CF₃)

Синтез 2-35. Получение (5R,6R,7R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-6,7-дигидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6,7-диола (соединение A45) и (5R,6R,7R)-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6,7-диола (соединение A46)

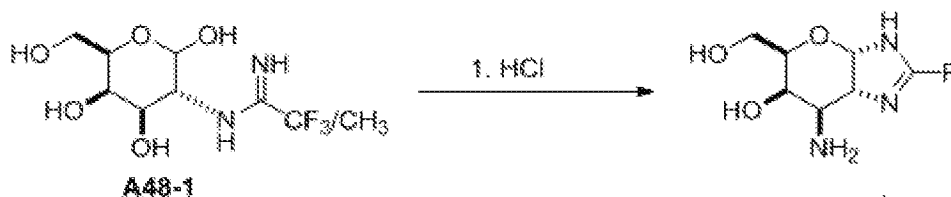


A46-1

A46-2

Соединение A45 (R = CH₃)Соединение A46 (R = CF₃)

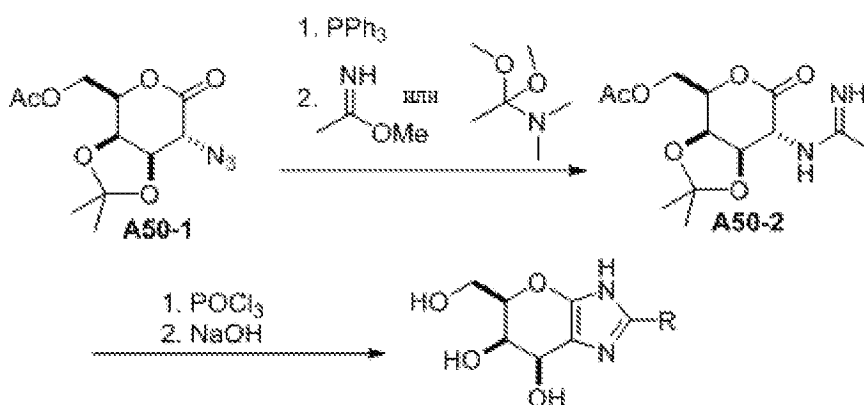
Синтез 2-36. Получение (3aS,5R,6R,7R,7aR)-7-Амино-5-(гидроксиметил)-2-метил-3,3a,5,6,7,7a-гексагидропирано[2,3-d]имидазол-6-ола (соединение A47) и (3aS,5R,6R,7R,7aR)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-3,3a,5,6,7,7a-гексагидропирано[2,3-d]имидазол-6-ола (соединение A48)



A48-1

Соединение A47 (R = CH₃)Соединение A48 (R = CF₃)

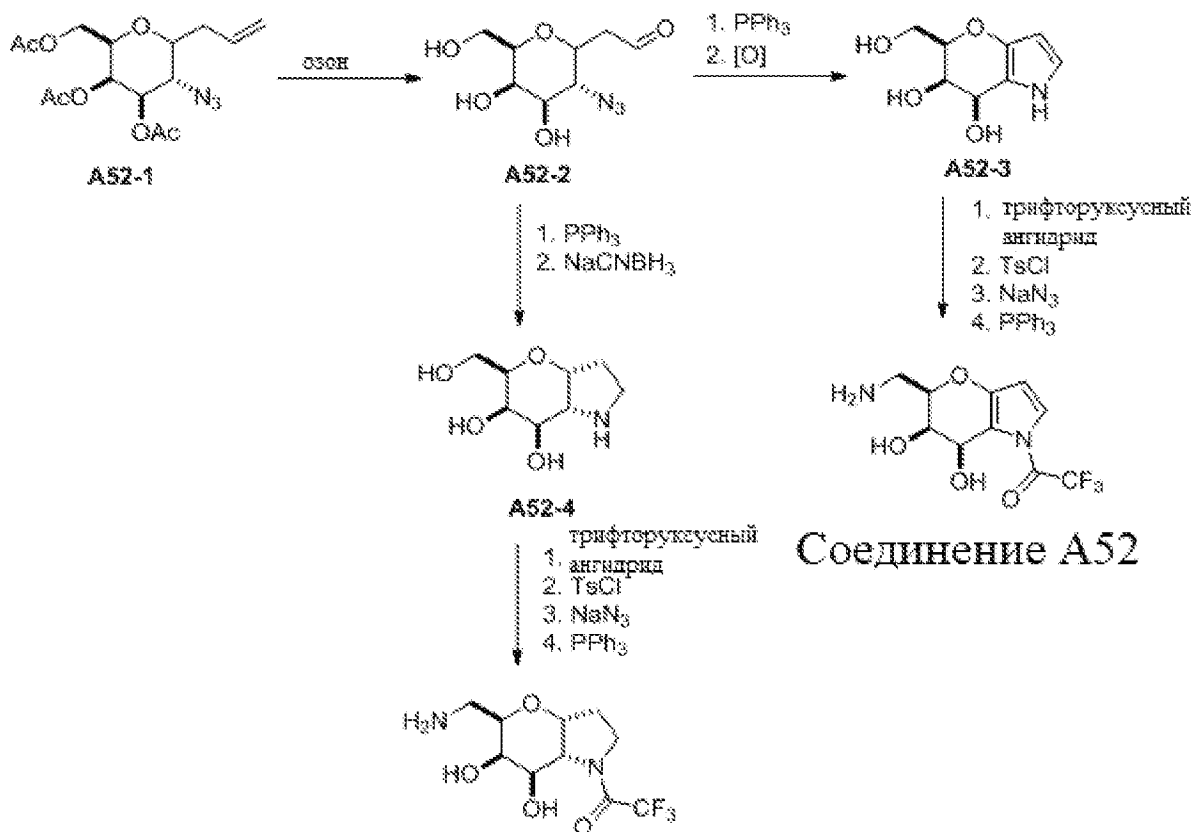
Синтез 2-37. Получение (5R,6R,7R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-3,5,6,7-тетрагидропирано[2,3-d]имидазол-6,7-диола (соединение A49) и (5R,6R,7R)-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-3,5,6,7-тетрагидропирано[2,3-d]имидазол-6,7-диола (соединение A50)



Соединение A49 (R = CH₃)

Соединение A50 (R = CF₃)

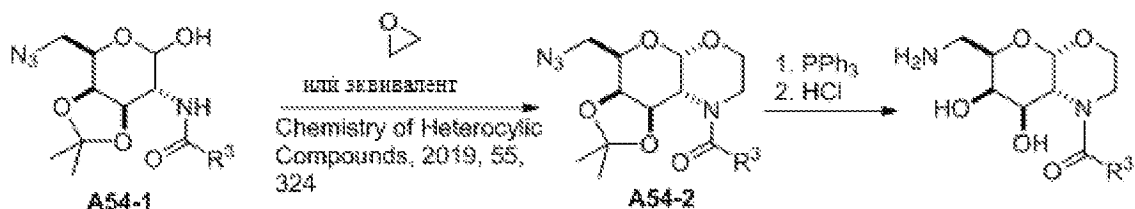
Синтез 2-38. Получение 1-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(аминометил)-6,7-дигидроксигексагидропирано[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A51) и 1-((5R,6R,7R)-5-(аминометил)-6,7-дигидрокси-6,7-дигидропирано[3,2-b]пиррол-1(5H)-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A52)



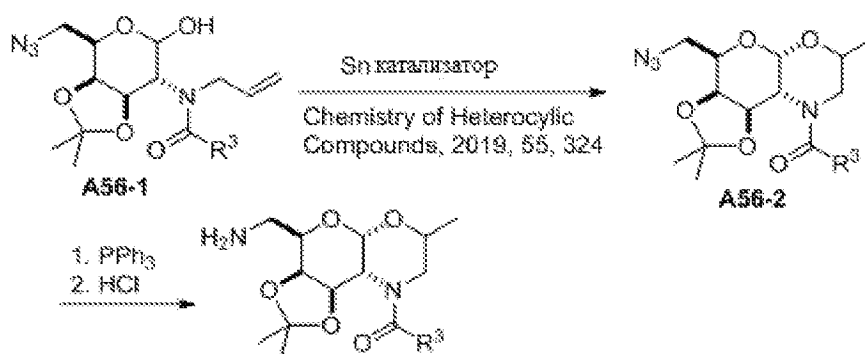
Соединение A52

Соединение A51

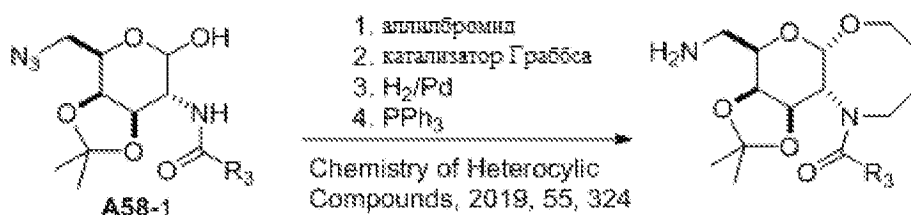
Синтез 2-39. Получение 1-((4aS,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она (соединение A53) и 1-((4aS,6R,7R,8R,8aR)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A54)

Соединение A53 ($R^3 = \text{CH}_3$)Соединение A54 ($R^3 = \text{CF}_3$)

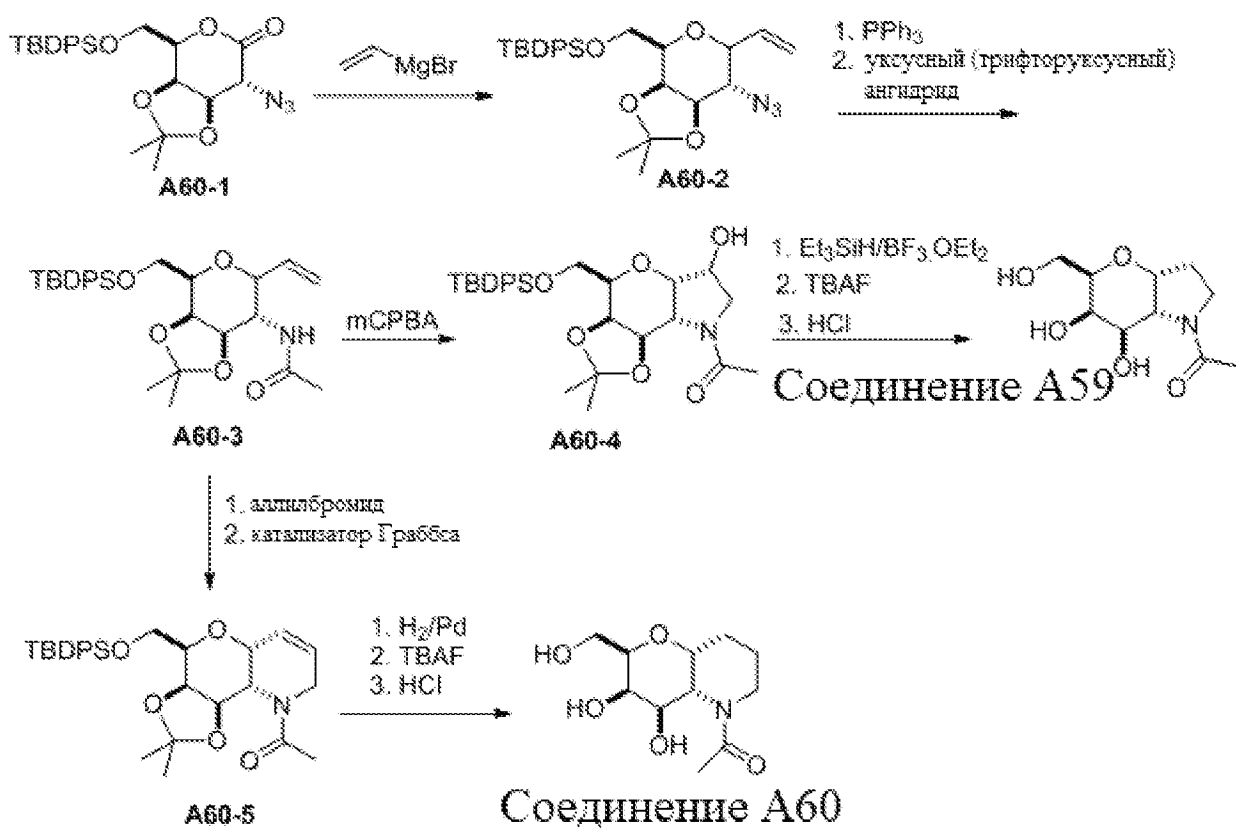
Синтез 2-40. Получение 1-((3aS,4R,5aS,9aR,9bR)-4-(аминометил)-2,2,7-триметилгексагидро-4H,9H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазин-9-ил)этан-1-она (соединение A55) и 1-((3aS,4R,5aS,9aR,9bR)-4-(аминометил)-2,2,7-триметилгексагидро-4H,9H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазин-9-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A56)

Соединение A55 ($R^3 = \text{CH}_3$)Соединение A56 ($R^3 = \text{CF}_3$)

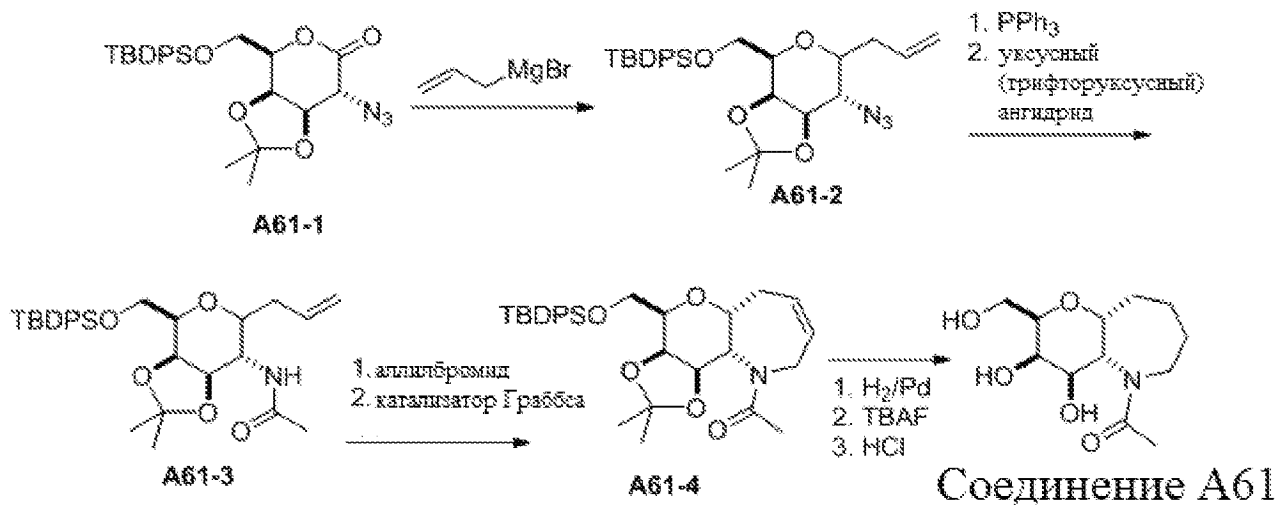
Синтез 2-41. Получение 1-((3aS,4R,5aS,11aR,11bR)-4-(аминометил)-2,2-диметилноктагидро-4H,11H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазоцин-11-ил)этан-1-она (соединение A57) и 1-((3aS,4R,5aS,11aR,11bR)-4-(аминометил)-2,2-диметилноктагидро-4H,11H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазоцин-11-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A58)

Соединение A57 ($R^3 = \text{CH}_3$)Соединение A58 ($R^3 = \text{CF}_3$)

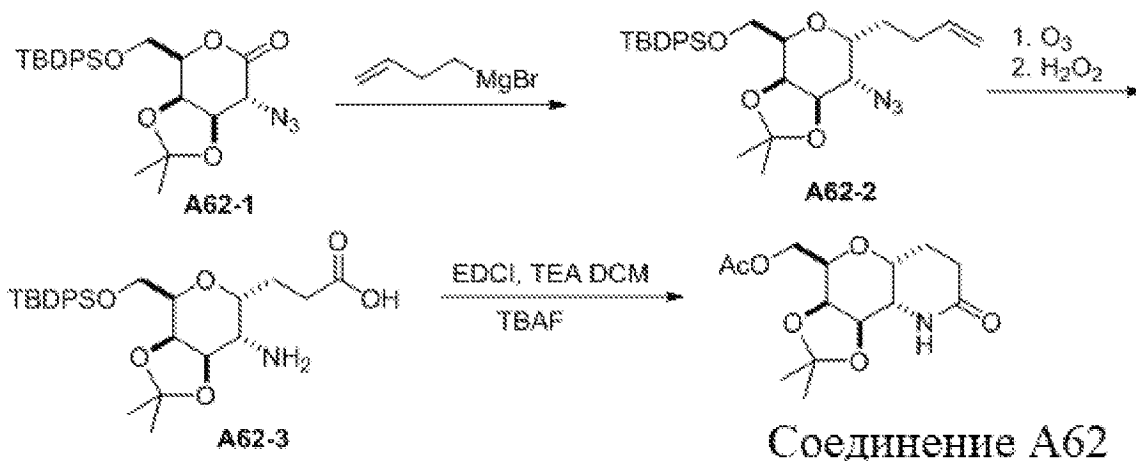
Синтез 2-42. Получение 1-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)этан-1-она (соединение A59) и 1-((2R,3R,4R,4aR,8aR)-2-(гидроксиметил)октагидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-3,4-диола (соединение A60)



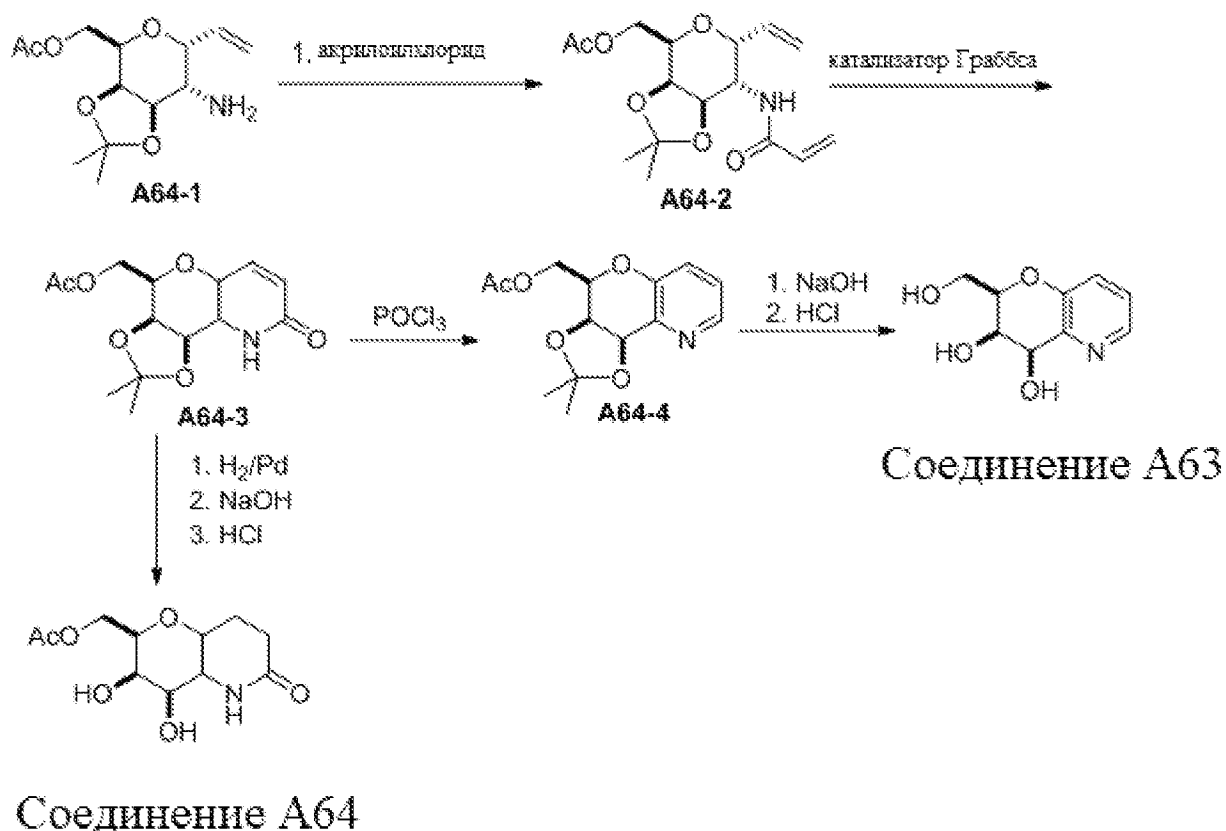
Синтез 2-43. Получение 1-((2R,3R,4R,4aR,9aR)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)октагидропирано[3,2-b]азепин-5(2H)-ил)этан-1-она (соединение A61)



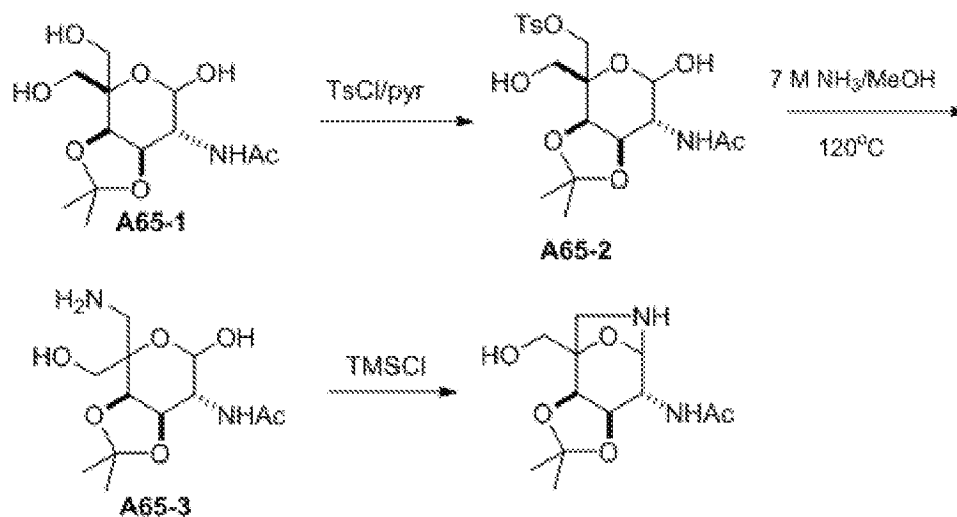
Синтез 2-44. Получение ((3aR,4R,5aR,9aS,9bR)-2,2-диметил-8-оксооктагидро-4H-[1,3]диоксол-4,5'-[4,5]пирано[3,2-b]пирдин-4-ил)метилацетата (соединение A62)



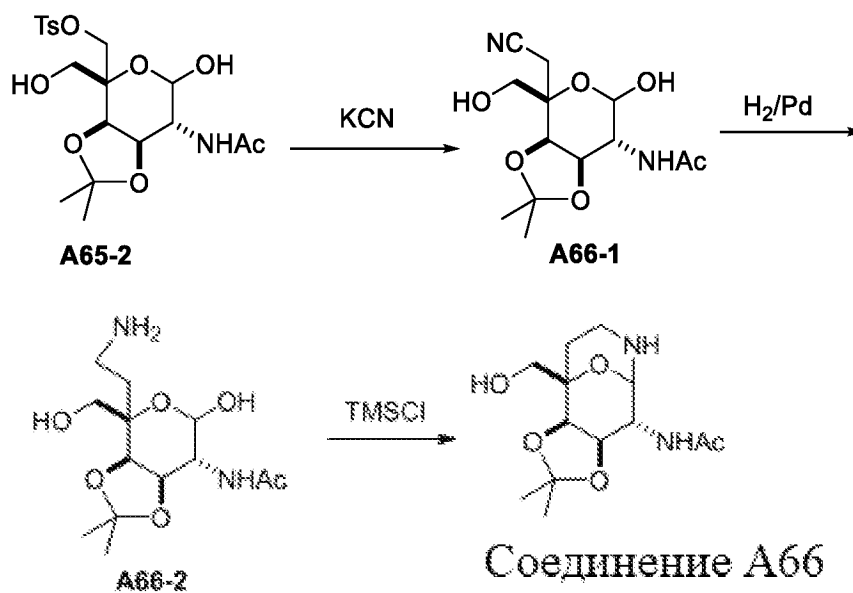
Синтез 2-45. Получение (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-3,4-диола (соединение A63) и ((3aR,4R, 9bR)-2,2-диметил-8-оксооктагидро-4H-[1,3]диоксола[4',5':4,5]пирано[3,2-b]пиридин-4-ил)метилацетата (соединение A64)



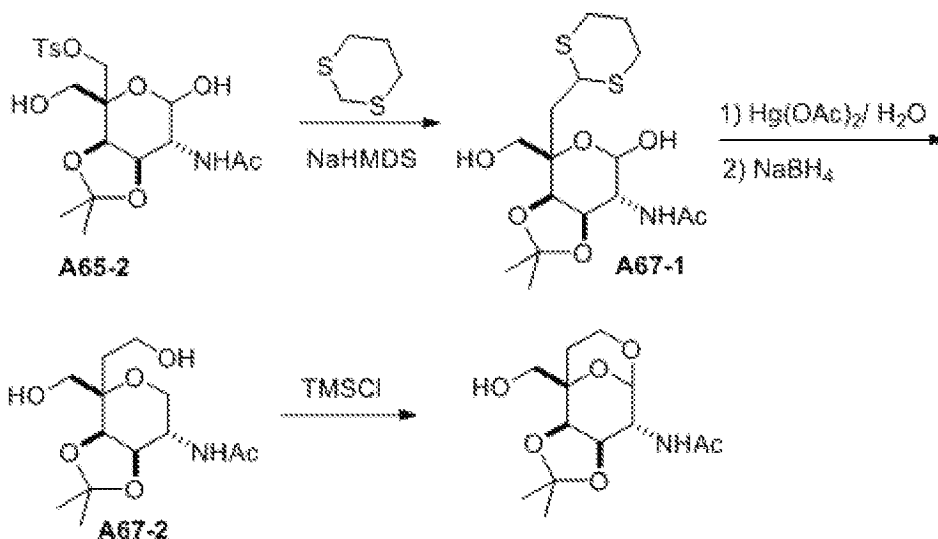
Синтез 2-46. Получение N-((3aR,8R,8aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-4H-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]азепин-8-ил)ацетамида (соединение A65)



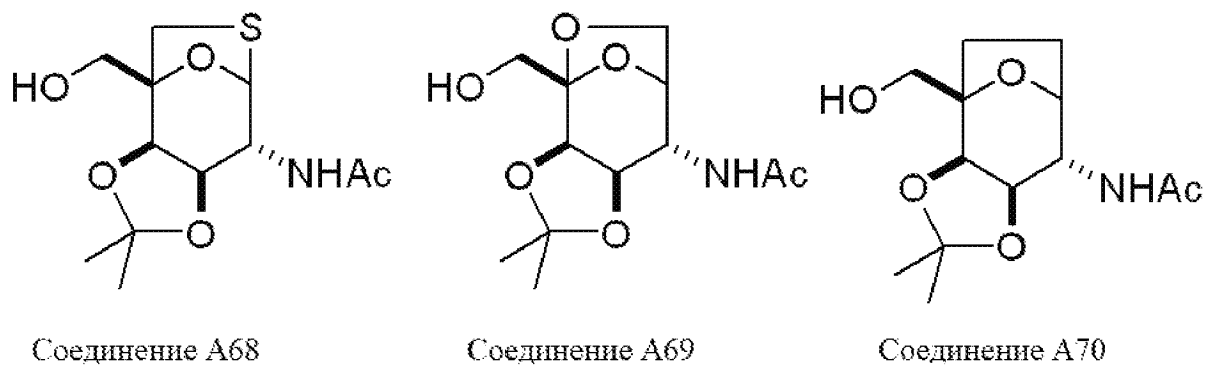
Синтез 2-47. Получение N-((3aR,4R,9R,9aR)-9-(гидроксиметил)-2,2-диметилэпокси[1,3]диоксол[4,5-d]азоцин-4-ил)ацетамида (соединение A66)



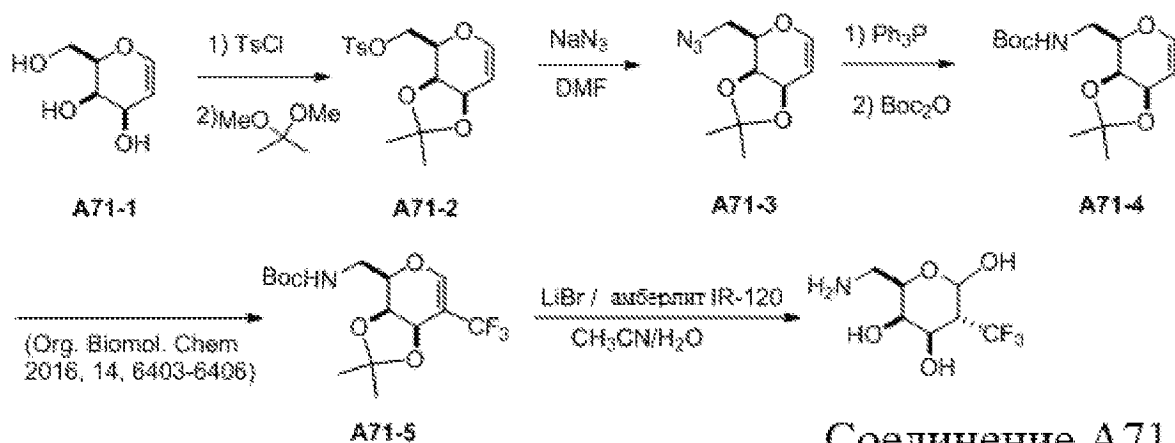
Синтез 2-48. Получение N-((3aR,4R,9R,9aR)-9-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-5H-5,9-эпокси[1,3]диоксол[4,5-d]оксоцина-4-ил)ацетамида (соединение A67)



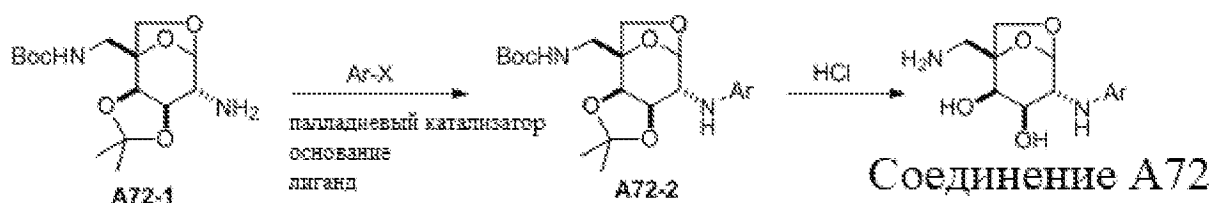
Соединение A68, соединение A69 и соединение A70 также можно синтезировать с применением способов синтеза 2-46, 2-47 и 2-48.



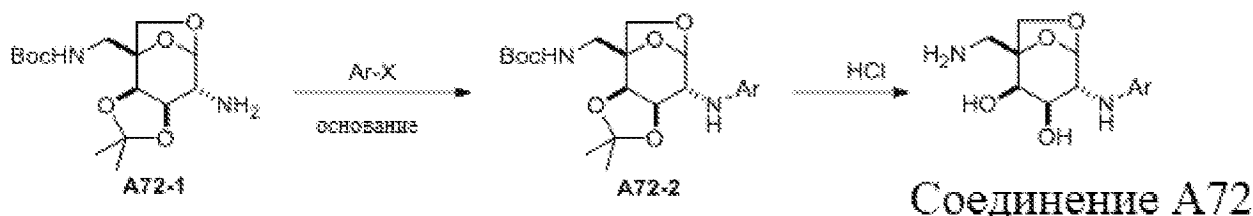
Синтез 2-49. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пирани-2,4,5-триола (соединение A71)



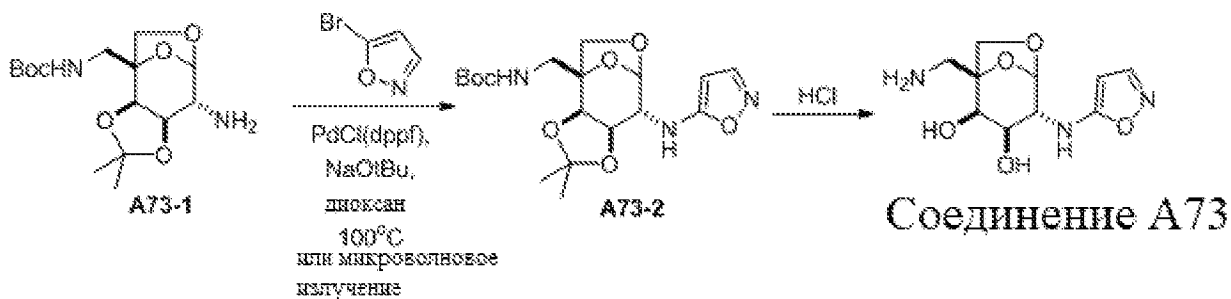
Синтез 2-50. Получение способом общего синтеза для введения R²



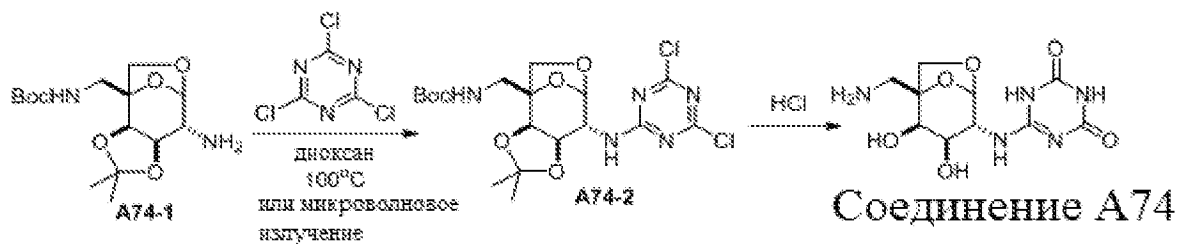
Синтез 2-51. Альтернативный общий синтез для введения R²



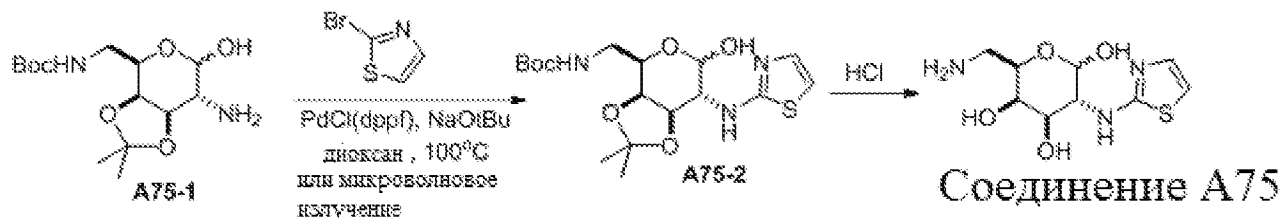
Синтез 2-52. Получение (1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-4-(изоксазол-5-иламино)-6,8-диоксиабцикло[3.2.1]октан-2,3-диола (соединение A73)



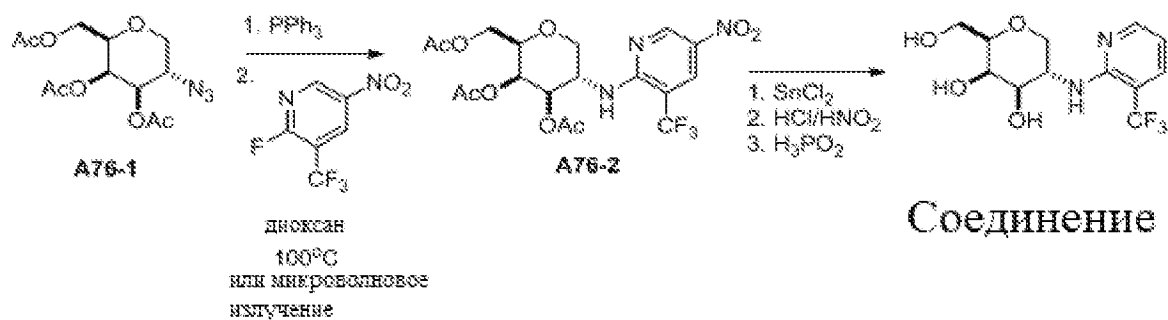
Синтез 2-53. Получение (1S,2R,3R,4R)-1-(аминометил)-4-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6,8-диоксиабцикло[3.2.1]октан-2,3-диола (соединение A74)



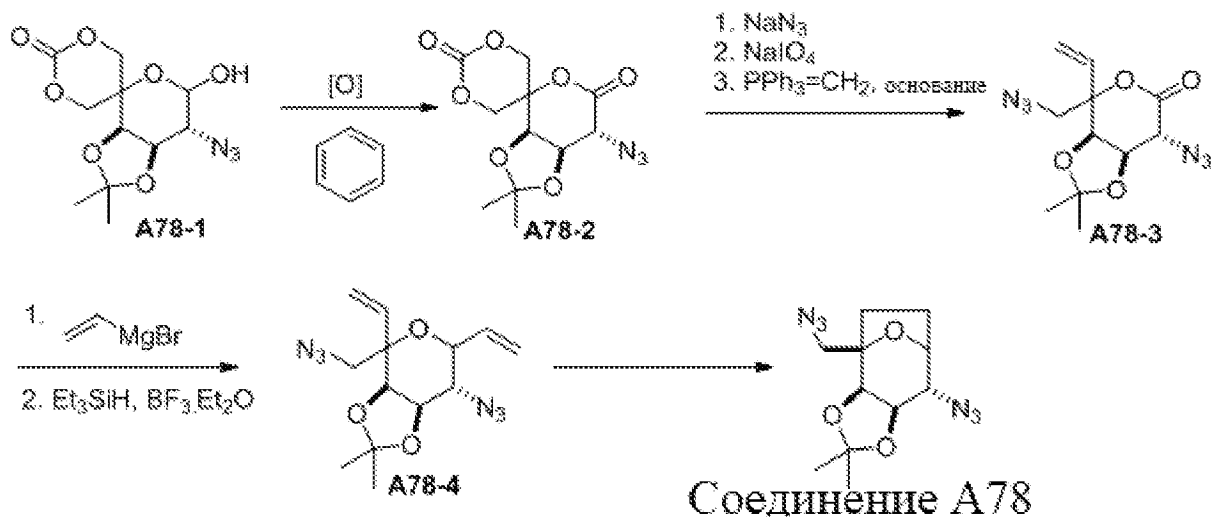
Синтез 2-54. Получение (3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-(тиазол-2-иламино)тетрагидро-2H-пирин-2,4,5-триола (соединение A75)



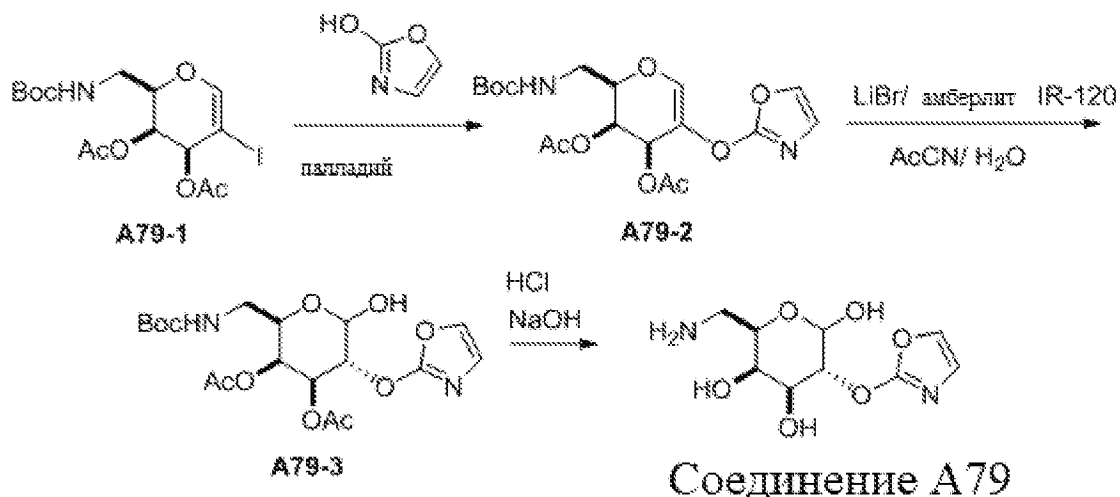
Синтез 2-55. Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(триформетил)пирдин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пирин-3,4-диола (соединение A76)



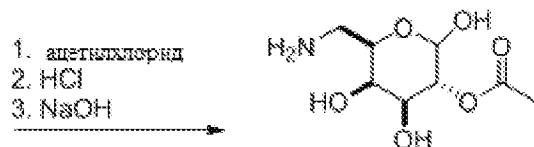
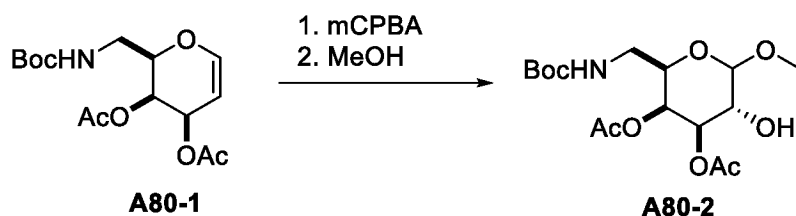
Синтез 2-56. Получение (3aR,4R,8S,8aR)-8-азидо-4-(азидометил)-2,2-диметилгексагидро-4H-4,7-эпоксиспирогепта[d][1,3]диоксола (соединение A78)



Синтез 2-57. Получение (3R,4S,5R,6R)-6-(аминометил)-3-(оксазол-2-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A79)

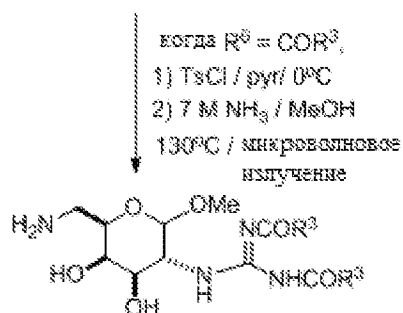
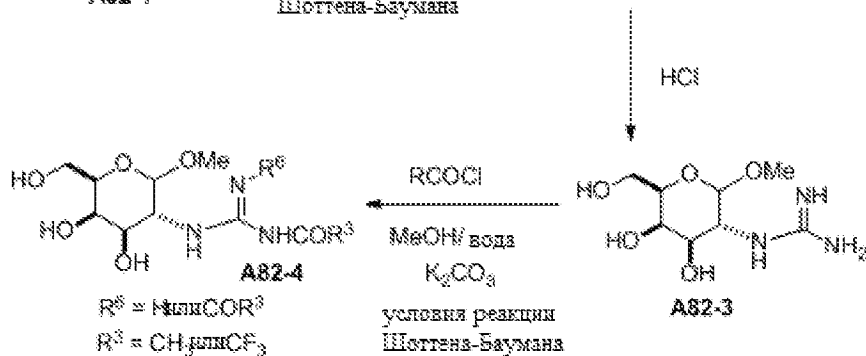
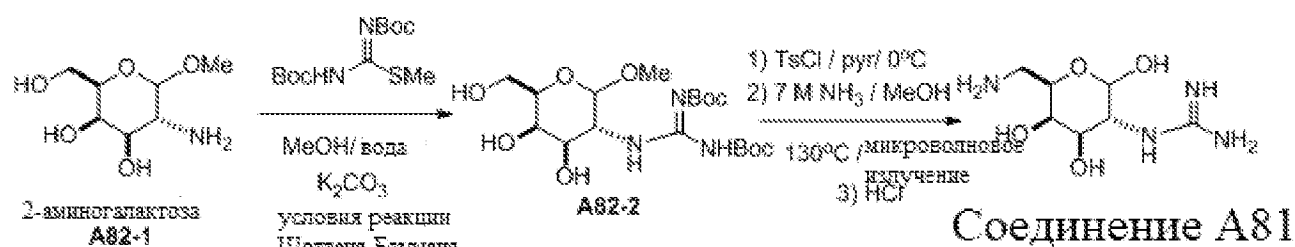


Синтез 2-58. Получение (3R,4S,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-3-илацетата (соединение A80)



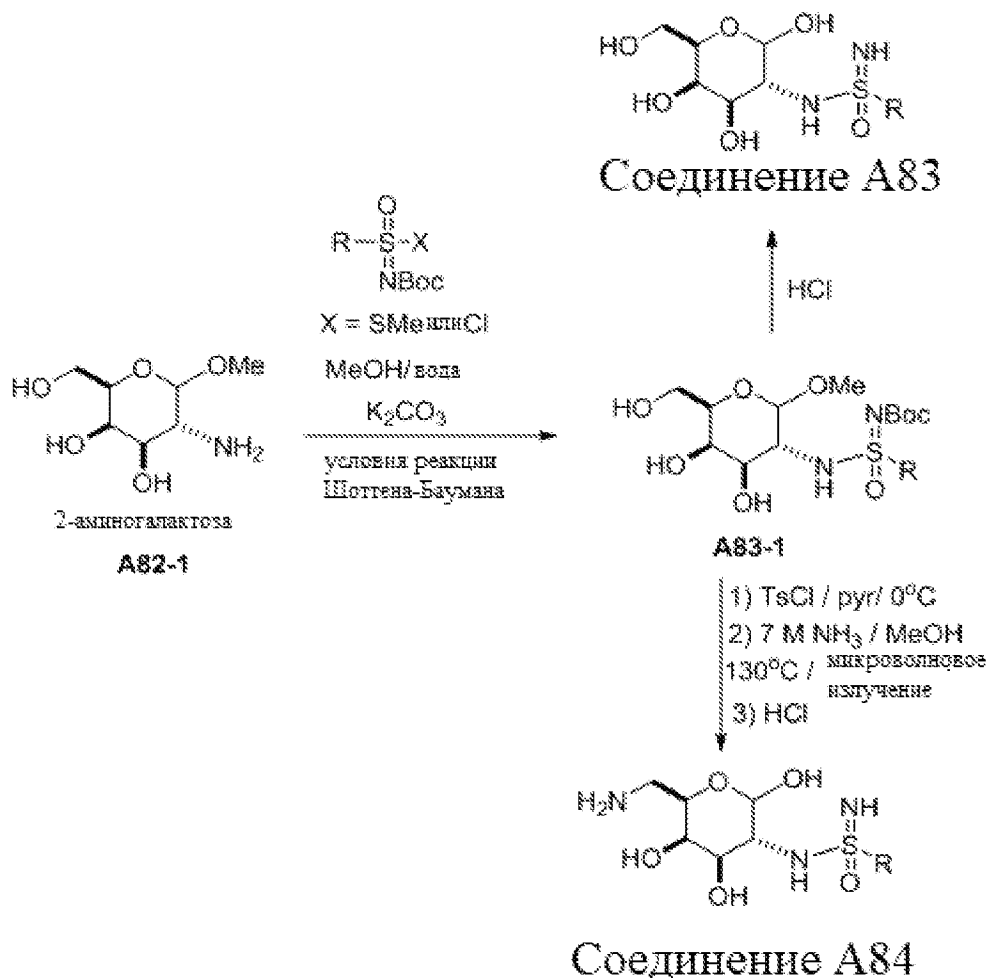
Соединение А80

Синтез 2-59. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)гуанидина (соединение А81) и (соединение А82)



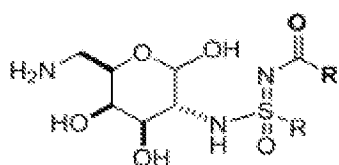
Соединение А82

Синтез 2-60. Получение соединения А83 и соединения А84



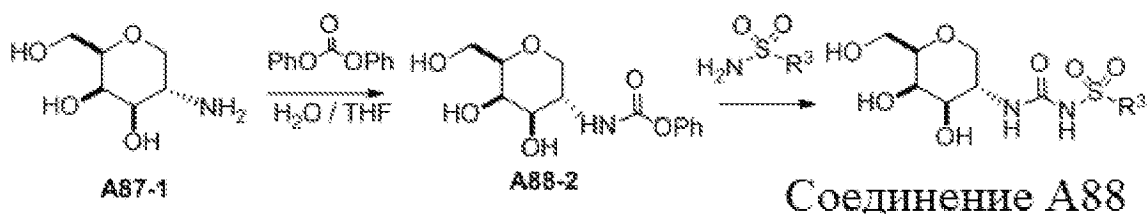
В качестве альтернативы, соединение A85 может быть синтезировано, если $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{Cl} \\ \parallel \\ \text{NCOR} \end{array}$ используется

вместо $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{X} \\ \parallel \\ \text{NBoc} \end{array}$ на стадии реакции Шоттена-Баумана.



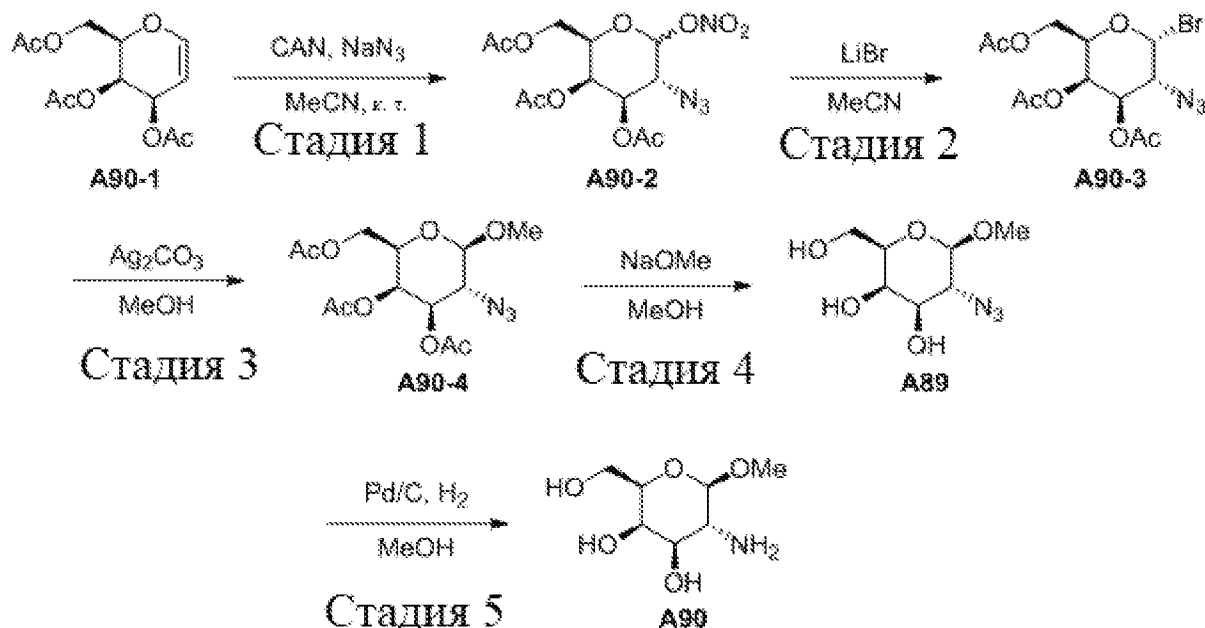
Соединение A85

Синтез 2-61. Получение соединения A88



Соединение A88

Синтез 2-62. Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-азидо-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A89) и (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A90)



Стадия 1. NaN_3 (4,3 г, 66 ммоль) и ацетонитрила (87 г, 158 ммоль) добавляли в колбу, продуваемую азотом, и смесь энергично перемешивали при -10°C . Затем раствор (2R,3R,4R)-2-(ацетоксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A90-1, 12 г, 44 ммоль) в MeCN (250 мл) добавляли в капельном режиме к вышеуказанной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь разбавляли 500 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (400 мл \times 3) и концентрированным водным раствором хлорида натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали колоночной хроматографией с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-(нитроокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A90-2, 7,5 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 377 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-(нитроокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A90-2, 15,0 г, 40,0 ммоль) в безводном MeCN (120 мл) добавляли LiBr (34,6 г, 400 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. К реакционной смеси добавляли этилацетат (350 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл \times 2), насыщенным раствором NaHCO_3 (60 мл \times 2), водой (50 мл \times 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-бромтетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A90-3, 15,0 г, 96%) в виде белой пены. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 394 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

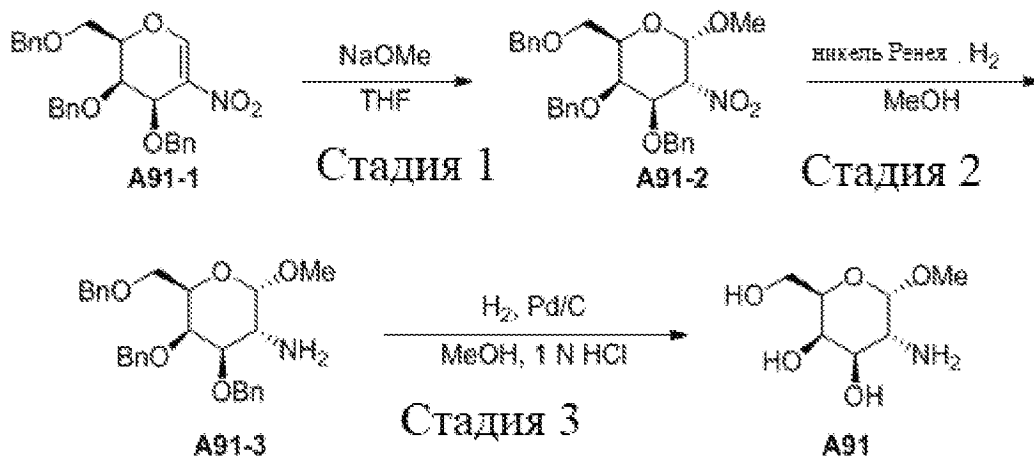
Стадия 3. К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-бромтетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A90-3, 15,0 г, 38,1 ммоль) в MeOH (100 мл) порциями добавляли Ag_2CO_3 (15,7 г, 57,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в темноте в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат (350 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл \times 2), насыщенным раствором NaHCO_3 (60 мл \times 2) и водой (50 мл \times 2), концентрированным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали

с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата (А90-4, 10,0 г, 76%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 346 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,33 - 5,29 (m, 1H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 4,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 3,57 (d, J = 3,7 Гц, 3H), 2,15 - 2,13 (m, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 6H).

Стадия 4. К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-5-азидо-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диилдиацетата (А90-4, 10,0 г, 29,0 ммоль) в MeOH (150 мл) порциями добавляли NaOMe (23,2 мл, 5 М в MeOH) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию нейтрализовали добавлением кислой ионообменной смолы типа амберлит IR 120 (H⁺). Раствор фильтровали через воронку вакуумного фильтра со стеклянным порошком, снабженную прокладкой из целита, для удаления кислой смолы. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-азидо-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (А89, 5,5 г, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,21 - 4,15 (m, 1H), 3,79 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 4,0, 2,6 Гц, 2H).

Стадия 5. К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-5-азидо-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (А-89, 1,0 г, 4,57 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%, влажность 60%) в атмосфере водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов с продуванием водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (А90, 749 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 194 [M + H]⁺.

Синтез 2-63. Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (соединение А91)

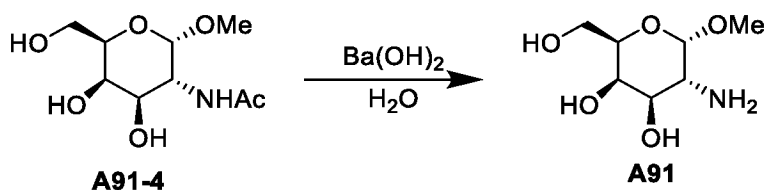


Стадия 1. К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2Н-пирана (А91-1, 1,0 г, 2,17 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли NaOMe (0,65 мл, 5 М в MeOH). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь нейтрализовали смолкой типа амберлит IR-120 (H⁺). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением ((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-6-метокси-5-нитротетрагидро-2Н-пирана (А91-2, 425 мг, выход 39%) и (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-6-метокси-5-нитротетрагидро-2Н-пирана (52 мг, 5%). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 494 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R,5R,6S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-6-метокси-5-нитротетрагидро-2H-пирана (A91-2, 425 мг, 0,86 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли никель Реня (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2S,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A91-3, 473 мг, выход 72%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 464 [M + H]⁺.

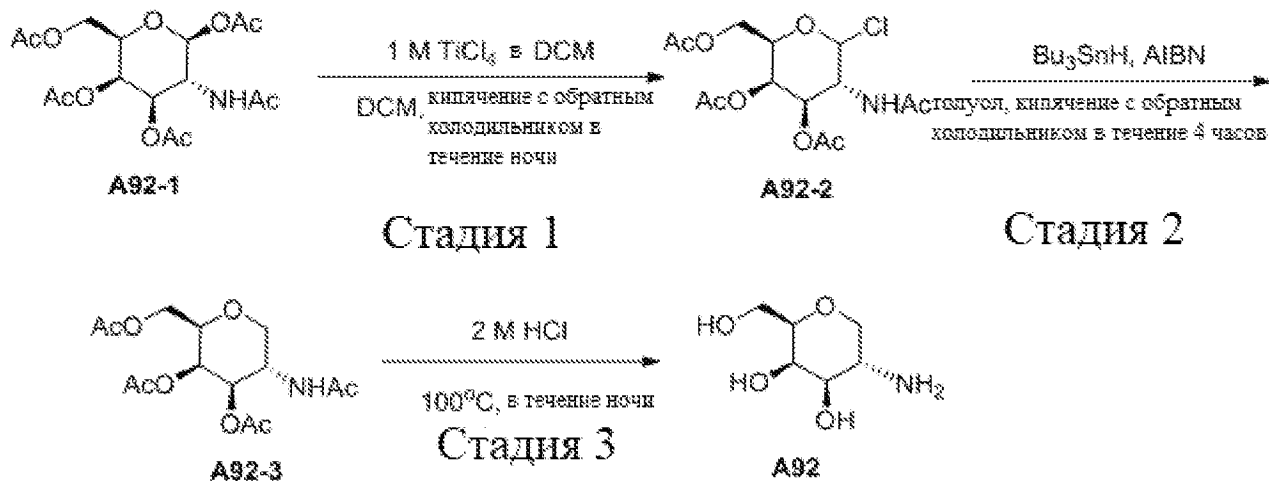
Стадия 3. К раствору (2S,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A91-3, 200 мг, 0,431 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и несколько капель однонормального раствора HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A91, 452 мг, выход 62%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 194 [M + H]⁺.

В качестве альтернативы, (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A91) можно синтезировать следующим способом:



К раствору N-[(2S,3R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метоксиоксан-3-ил]ацетамида (A91-4, 2 г, 8,5 ммоль) в воде (11 мл) добавляли Ba(OH)₂ (9,5 г, 55,3 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение ночи. Затем к смеси медленно добавляли раствор (NH₄)₂SO₄ (7,0 г, 55,3 ммоль) в воде (55 мл). Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником при 120°C для полного прохождения реакции. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток затем доводят до уровня pH 7 добавлением MeONa в среду MeOH. Раствор концентрировали и подвергали перекристаллизации из i-PrOH с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A91, 1,6 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 194 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,71 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,78 -3,66 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 10,4, 3,7 Гц, 1H).

Синтез 2-64. Получение (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A92)

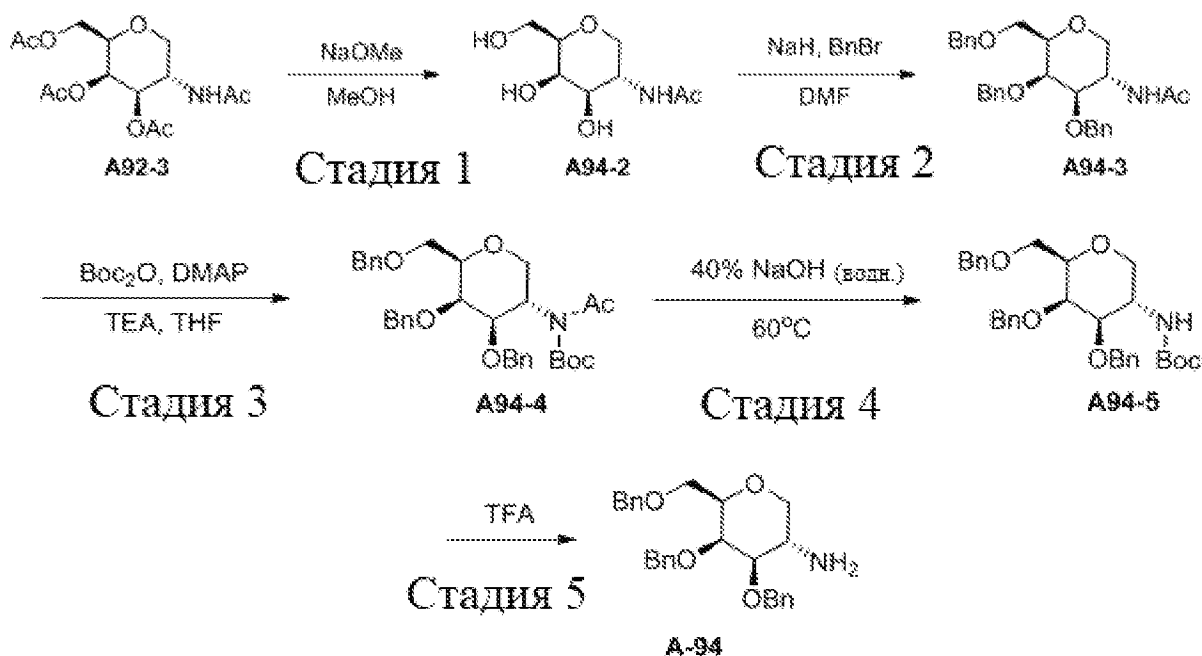


Стадия 1. К смеси (2S,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (A92-1, 20,0 г, 51,4 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли $TiCl_4$ (61,6 мл, 1 М в DCM) при 0°C в атмосфере азота. После кипячения с обратным холодильником при 50°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом хроматографии (0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-хлортетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдриацетата (A92-2, 8,5 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 366 [M + H]⁺.

Стадия 2. К смеси (2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-хлортетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдриацетата (A92-2, 8,5 г, 23,2 ммоль) в толуоле (85 мл), добавляли Bu_3SnH (8,1 г, 27,9 ммоль) и азобисизобутиронитрил (AIBN) (0,08 г, 0,46 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После кипячения с обратным холодильником при 110°C в течение 1,5 часов смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (70-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R,5S)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдриацетата (A92-3, 6,6 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 332 [M + H]⁺.

Стадия 3. К смеси (2R,3R,4R,5S)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдриацетата (A92-3, 6,6 г, 19,9 ммоль) в воде (48 мл) добавляли HCl (12 мл, 2,5 М в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере азота. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов при 100°C смесь концентрировали. Добавляли EtOH (10 мл) и Et₂O (10 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали с получением гидрохлорида (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A-92, 2,7 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 164 [M + H]⁺.

Синтез 2-65. Получение (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (соединение A94)



Стадия 1. К смеси (2R,3R,4R,5S)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдриацетата (A94-1, 1,5 г, 4,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (2,7 мл, 5 М в MeOH) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь нейтрализовали HCl (2 М) и концентрировали. Затем смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% метанола в DCM) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-

ил)ацетамида (А94-2, 560 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 206 [М + Н]⁺.

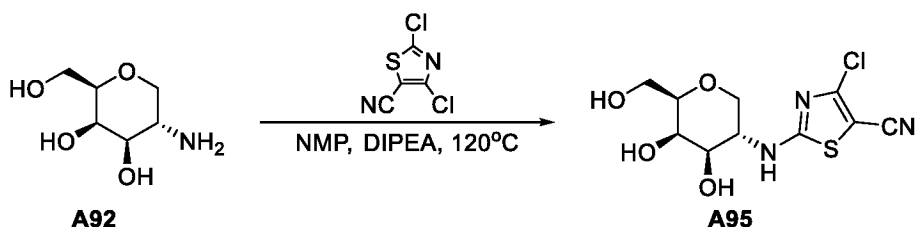
Стадия 2. К смеси N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (А-94-2, 130 мг, 0,63 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли NaH (101 мг, 4,2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут медленно добавляли VnBr (0,07 мл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 часа. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в DCM) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (А94-3, 130 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 476 [М + Н]⁺.

Стадия 3. К смеси N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (А94-3, 1,2 г, 2,5 ммоль) в THF (15 мл) добавляли Et₃N (1,1 мл, 7,6 ммоль), DMAP (30 мг, 0,25 ммоль) и Вос₂О (7,0 мл, 30,2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанола в DCM) с получением трет-бутилацетил((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (А94-4, 860 мг, выход 60%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 576 [М + Н]⁺.

Стадия 4. К смеси трет-бутилацетил((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (А94-4, 860 мг, 1,5 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 2 мл NaOH (40% водный раствор) в атмосфере азота. После кипячения с обратным холодильником при 60°C в течение ночи смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (А94-5, 450 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 534 [М + Н]⁺.

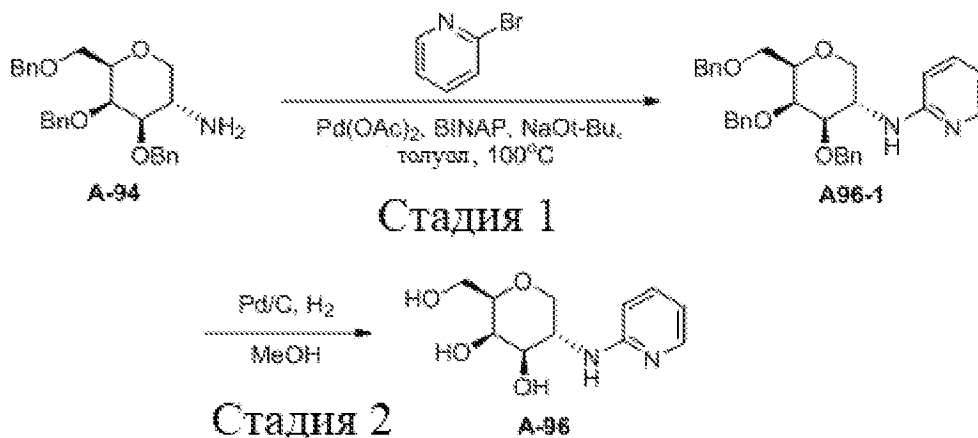
Стадия 5. К раствору трет-бутил((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (А94-5, 450 мг, 0,84 ммоль) в DCM (9,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФА) (3,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов смесь гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-амина (А94, 280 мг, выход 77%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 434 [М + Н]⁺.

Синтез 2-66. Получение 4-хлор-2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)амино)тиазол-5-карбонитрила (соединение А95)



К смеси гидрохлорида (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A92, 50 мг, 0,25 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляли 2,4-дихлортиазол-5-карбонитрил (135 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 1,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением 4-хлор-2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)тиазол-5-карбонитрила (A95, 6,3 мг, выход 8%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 306 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 10,1, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,5 Гц, 1H).

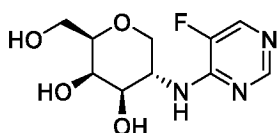
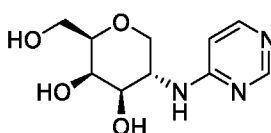
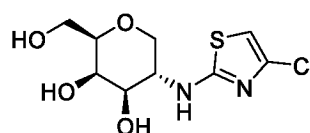
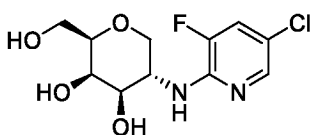
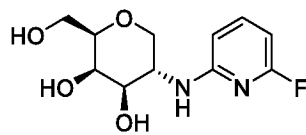
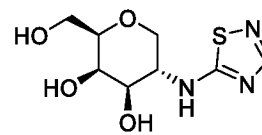
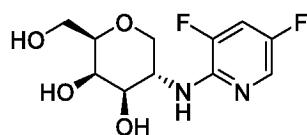
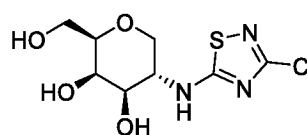
Синтез 2-67. Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(пиридин-2-иламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A96)



Стадия 1. К раствору (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A-94, 40,0 мг, 0,092 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли 2-бромпиридин (21,9 мг, 0,139 ммоль), Pd(OAc)₂ (2,07 мг, 0,009 ммоль), [1,1'-бинафталин]-2,2'-диил)бис(дифенилфосфан) (BINAP) (5,75 мг, 0,009 ммоль) и трет-бутилат натрия (26,6 мг, 0,277 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-амина (A96-1, 15 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 511 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-амина (A96-1, 15 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (2 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(пиридин-2-иламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A96, 0,6 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 241 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,03 - 7,81 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,8, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 6,67 - 6,38 (m, 2H), 4,67 - 4,37 (m, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 1H), 3,89 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 9,9, 3,0 Гц, 1H), 3,44 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,21 - 2,99 (m, 1H).

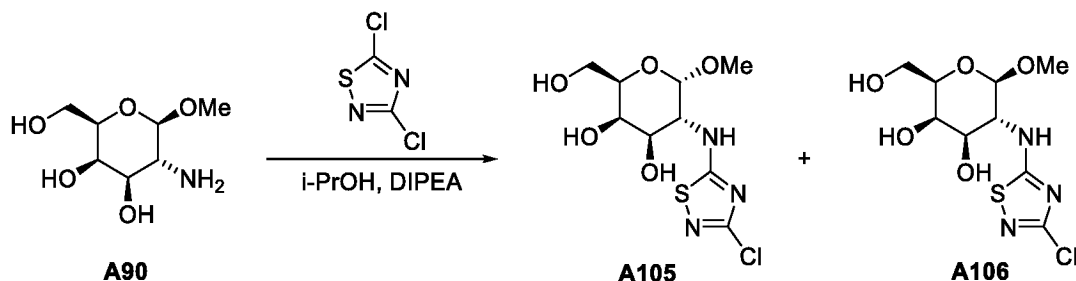
Представленные ниже следующие соединения были получены с использованием способа, описанного в синтезе 2-66 или синтезе 2-67.

**A97****A98****A99****A100****A101****A102****A103****A104**

Номер соединения	Аналитические данные
A97	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 260 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,25 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 - 7,91 (m, 1H), 4,59 (td, J = 10,7, 5,3 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 3,3, 1,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 3H), 3,46 (ddd, J = 6,6, 5,0, 1,1 Гц, 1H), 3,21 (t, J = 10,9 Гц, 1H).
A98	Выход: 3,0 мг, 12%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,66 - 4,49 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,8, 5,0 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 10,4, 3,1 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J = 6,9, 5,1, 1,2 Гц, 1H), 3,12 (t, J = 10,9 Гц, 1H).
A99	Выход: 2,2 мг, 3,1%, желтое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 281 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,33 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,93 (dt, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,9 Гц, 1H).
A100	Выход: 32 мг, 20%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 293 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 4,41 (td, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H).
A101	Выход: 2,8 мг, 9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 259 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,46 (dd, J = 16,3, 8,1 Гц, 1H), 6,37 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,07 (dd, J = 7,7, 2,0 Гц, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,41 (m, J = 6,9, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 3,08 (t, J = 10,7 Гц, 1H). ЯМР ¹⁹ F (377 МГц, CD ₃ OD): δ -73,05 (s).

A102	Выход: 11 мг, 17%, желтое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 248 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,85 (s, 1H), 4,13 (dd, J = 11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 21,5, 3,7 Гц, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J = 6,9, 5,0, 1,0 Гц, 1H), 3,19 (t, J = 10,9 Гц, 1H).
A103	Выход: 3,6 мг, 4%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,16 - 7,05 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 11,3, 5,1 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,0, 3,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J = 6,9, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 3,18 (t, J = 11,0 Гц, 1H).
A104	Выход: 7 мг, 10%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 282 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,12 (dd, J = 11,1, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 3,71 (dt, J = 11,4, 5,4 Гц, 2H), 3,60 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 3,19 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Синтез 2-68. Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пирана-3,4-диола (соединение A105) и (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A106)

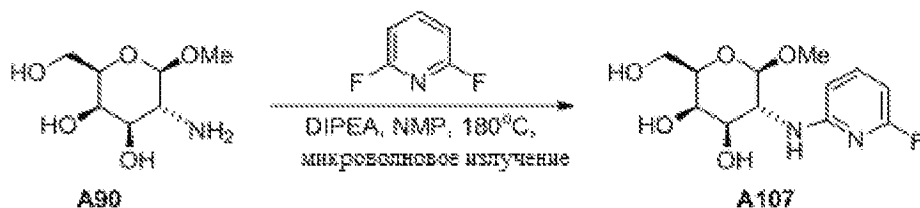


Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A90, 224,0 мг, 1,2 ммоль), 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазол (372,0 мг, 2,4 ммоль) и DIEA (464,4 мг, 3,6 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) и препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (0,8 мг, выход 0,2%) в виде белого твердого вещества и (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (3,7 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества.

Соединение A105: ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 312 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

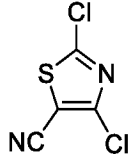
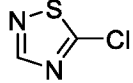
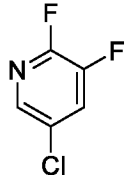
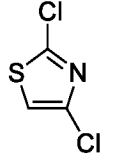
Соединение A106: ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 312 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,33 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 10,4, 3,3 Гц, 1H), 3,53 (ddd, J = 6,7, 5,4, 1,1 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 1H).

Синтез 2-69. Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((6-фторпиридин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A107)

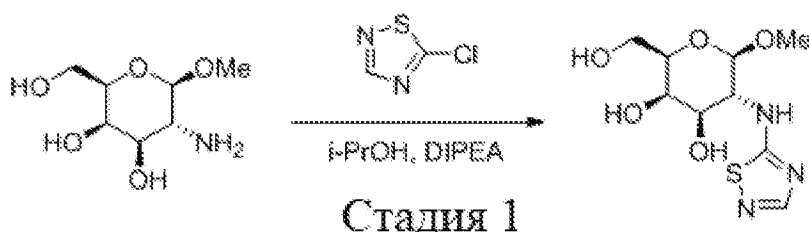


К раствору (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A90, 50,0 мг, 0,259 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли 2,6-дифторпирдин (89,0 мг, 0,777 ммоль) и DIPEA (101 мг, 0,777 ммоль). Смесь перемешивали при 180°C в течение 1 часа в микроволновой печи. Реакционную смесь подвергали лиофилизации и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((6-фторпирдин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A107, 1,4 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 289 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,47 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,07 (dd, J = 7,7, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,77 (h, J = 4,9 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 10,4, 3,3 Гц, 1H), 3,53 (ddd, J = 6,7, 5,4, 1,1 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H).

Представленные ниже следующие соединения были получены с использованием способа, описанного в синтезе 2-68 или синтезе 2-69.

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
A111	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 336 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,30 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,64 (dt, J = 14,5, 7,3 Гц, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,48 (s, 3H).	
A110	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,82 (s, 1H), 4,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 4H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H).	
A109	Выход: 2 мг, 6%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 323 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 10,6, 3,3 Гц, 1H), 3,54 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H). ЯМР ¹⁹ F (377 МГц, CD ₃ OD): δ -139,12 (s).	
A108	Выход: 0,5 мг, 2%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 311 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,31 (s, 1H), 4,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,77 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,63 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H).	

Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A110)

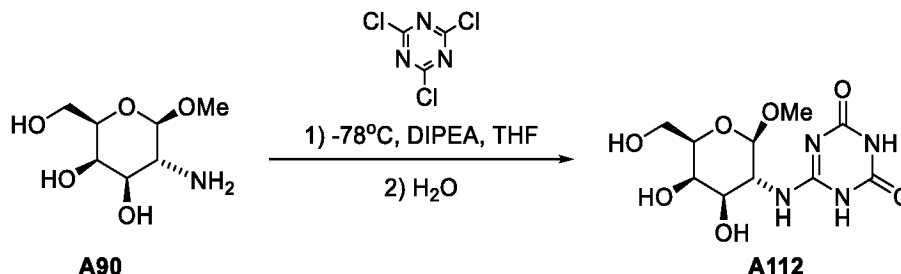


Стадия 1.

Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (30 мг, 0,16 ммоль), DIPEA (40 мг, 0,31 ммоль) и 5-хлор-1,2,4-тиадиазол (22,4 мг, 0,19 ммоль) в i-PrOH (1 мл)

перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (6,8 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества.

Синтез 2-70. Получение 6-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (соединение A112)

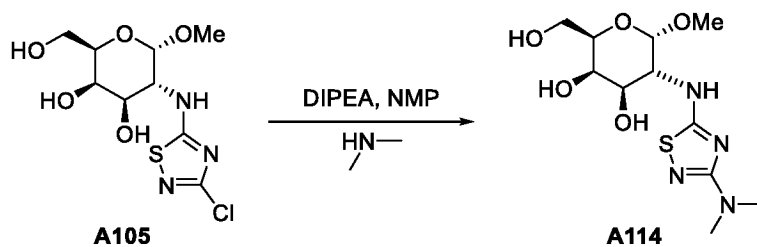


К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (187 мг, 1,03 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль) при -78°C. Затем добавляли (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A90, 100 мг, 0,51 ммоль) при -78°C. Смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов при -78°C. Затем смесь гасили добавлением воды (5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение следующих 2 часов. Растворитель выпаривали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 6-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (A112, 6,1 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 305 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 4,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 10,7, 8,5 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 7,8, 4,3 Гц, 1H).

Представленное ниже следующее соединение было получено с использованием способа, описанного в синтезе 2-70 с применением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола вместо A90.

Номер соединения	Аналитические данные
A113	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 323 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

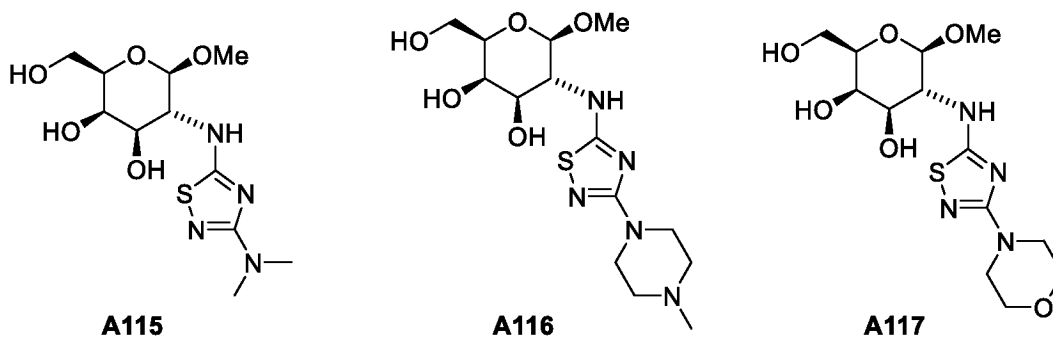
Синтез 2-71. Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A114)



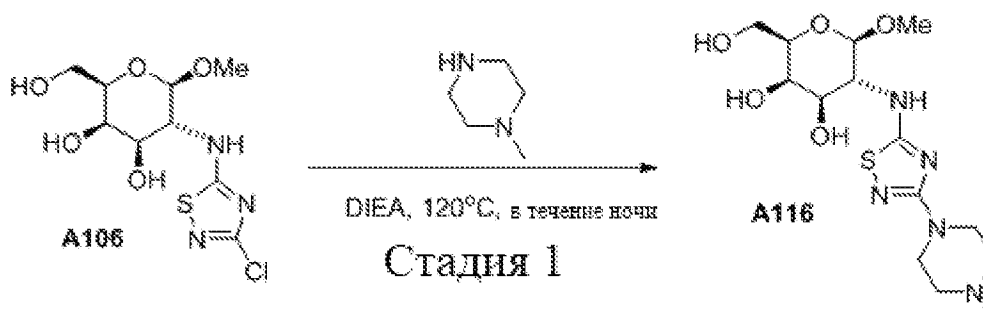
Раствор (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A105, 10,0 мг, 0,03 ммоль), диметиламин (0,1 мл, 0,1 ммоль, 1 М в THF) и DIEA (11,6 мг, 0,09 ммоль) в NMP (4 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной

ВЭЖХ (метод В) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A114, 0,8 мг, выход 8,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 321 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,85 - 4,81 (m, 1H), 4,12 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J = 11,4, 7,8, 3,3 Гц, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,04 (s, 6H).

Представленные ниже следующие соединения были получены с использованием способа, описанного в синтезе 2-71, с применением соответствующего амина и, A106 вместо A105.

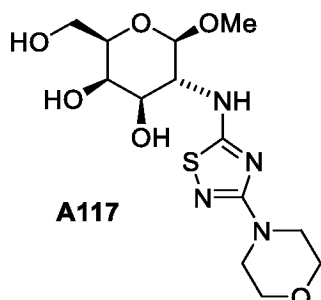


Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A116)



Стадия 1. Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (10 мг, 0,03 ммоль), 1-метилпиперазин (5,0 мг, 0,05 ммоль) и DIEA (11,6 мг, 0,09 ммоль) в i-PrOH (4 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением продукта (1,4 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 376 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 10,5, 3,4 Гц, 1H), 3,57 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,48 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,31 (s, 3H).

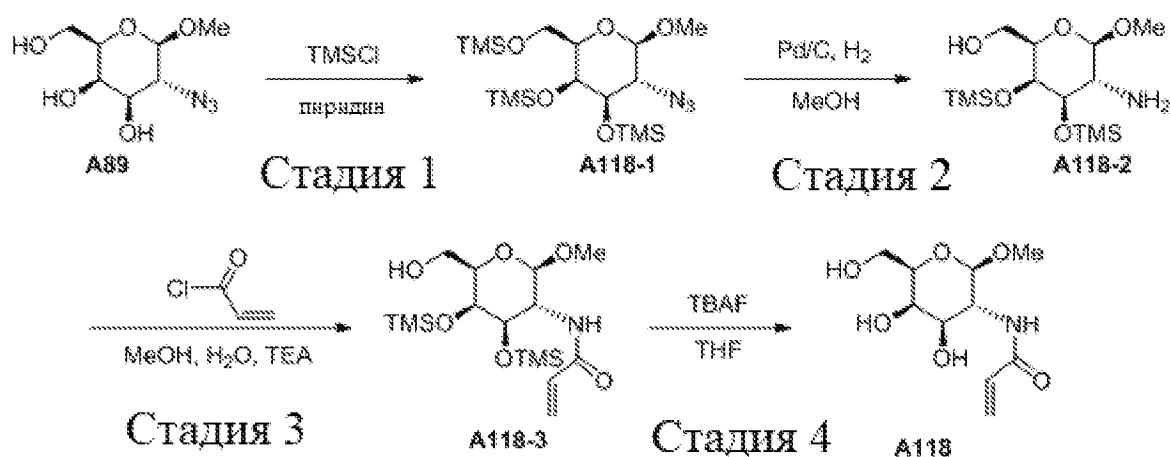
Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-((3-морфолино-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A117)



Соединение A117 получали с применением такой же процедуры, как в случае A116. Выход: 1,0 мг, 9%, ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 363 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,77 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 6H), 3,54 - 3,45 (m, 8H).

Номер соединения	Аналитические данные
A115	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 321 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,03 (s, 6H).
A116	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 376 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 10,5, 3,4 Гц, 1H), 3,57 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,48 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,31 (s, 3H).
A117	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 363 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,35 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,77 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 6H), 3,54 - 3,45 (m, 8H).

Синтез 2-72. Получение N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксииметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламида (соединение A118)



Стадия 1. Раствор соединения ((2R,3R,4R,5R,6R)-5-азидо-2-(гидроксииметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A89, 1 г, 4,6 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) обрабатывали триметилсилилхлоридом (3,5 мл, 27,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток разбавляли смесью этилацетата и воды. Органический слой отделяли и дополнительно промывали водой, концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта в виде желтого масла (1,6 г, выход 81%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 436 [M + H]⁺.

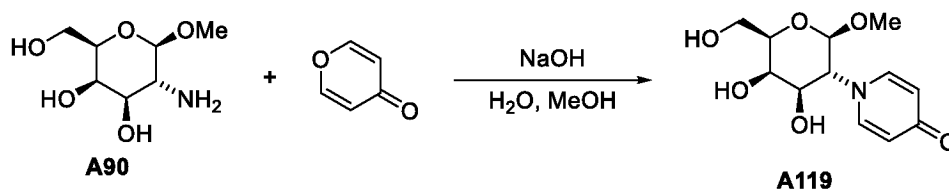
Стадия 2. К раствору (((2R,3S,4R,5R,6R)-5-азидо-6-метокси-2-(((триметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диил)бис(окси))бис(триметилсилан) (A118-1, 1,0 г, 2,29 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением ((2R,3S,4R,5R,6R)-5-амино-6-метокси-3,4-бис((триметилсилил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола (A118-2, 401 мг, выход 52%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 338 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору ((2R,3S,4R,5R,6R)-5-амино-6-метокси-3,4-бис((триметилсилил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола (A118-2, 150 мг, 0,444 ммоль) в MeOH (1 мл),

H₂O (1 мл), добавляли проп-2-еноилхлорид (0,04 мл, 0,533 ммоль) и TEA (0,02 мл, 0,148 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и остаток разбавляли смесью DCM и воды. Органический слой отделяли и дополнительно промывали водой, концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с получением N-((2R,3R,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-2-метокси-4,5-бис((триметилсилил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламида (A118-3, 70 мг, выход 40%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 392 [M + H]⁺.

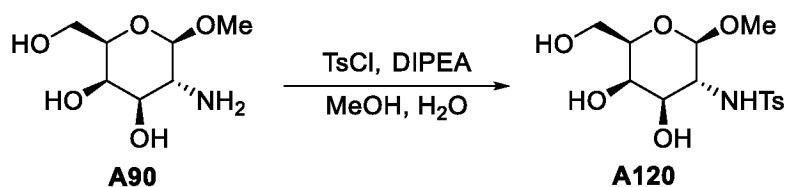
Стадия 4. К раствору N-((2R,3R,4R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-2-метокси-4,5-бис((триметилсилил)окси)тетрагидро-2H-пиран-3-ил) акриламида (A118-3, 70 мг, 0,179 ммоль) в THF (1 мл) добавляли TBAF (0,2 мл, 1 M в THF). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)акриламида (A118, 17 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 248 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,04-6,17 (m, 2H), 5,63-5,66 (m, 1H), 4,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,79-3,83 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,35 (s, 3H).

Синтез 2-73. Получение 1-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-4(1H)-она (соединение A119)



К раствору 4H-пиран-4-она (9,6 мг, 0,100 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (8 мг, 0,2 ммоль) в воде (2 мл) для доведения pH до 11, затем к смеси добавляли (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A90, 20 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 1-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-4(1H)-она (A119, 2,1 мг, выход 7,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 272 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,46 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 10,9, 3,3 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H).

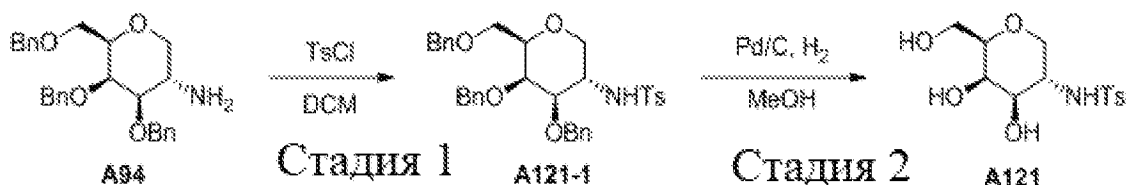
Синтез 2-74. Получение N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (соединение A120)



Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A90, 50 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл), добавляли DIPEA (0,92 мл, 5,2 ммоль) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (0,25 мл, 1,3 ммоль). После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (A120, 7,0

мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 348 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,55 (dd, J = 7,7, 3,6 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,63 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 6,7, 3,2 Гц, 1H), 3,22 (dd, J = 8,0, 4,2 Гц, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

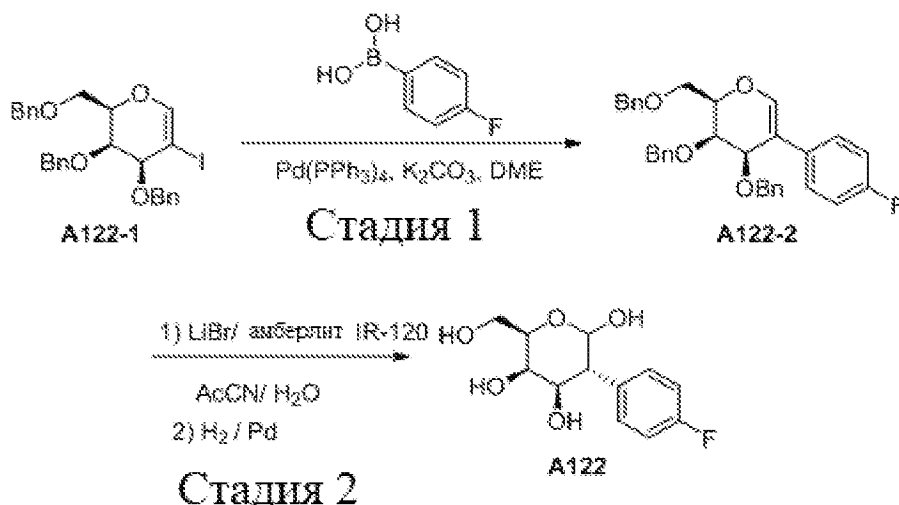
Синтез 2-75. Получение N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (соединение A121)



Стадия 1. К смеси (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A94, 50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и H₂O (1,0 мл) добавляли TsCl (219 мг, 1,2 ммоль) и TEA (175 мг, 1,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (A121-1, 30 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 588 [M + H]⁺.

Стадия 2. К смеси N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (A121 -1, 30 мг, 0,051 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.% вес., влажность 60%) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (A121, 10 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 318 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,78 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,80 (dd, J = 2,9, 0,8 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,2, 4,8 Гц, 1H), 3,62 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,45 - 3,31 (m, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).

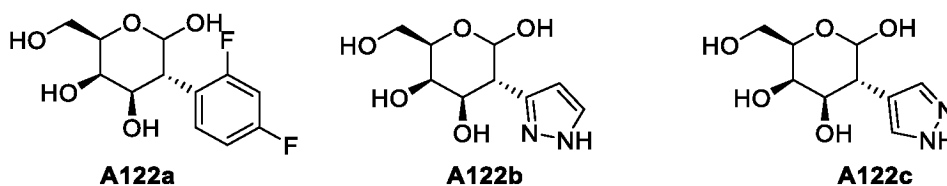
Синтез 2-7. Получение (3R,4R,5R,6R)-3-(4-фторфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A122)



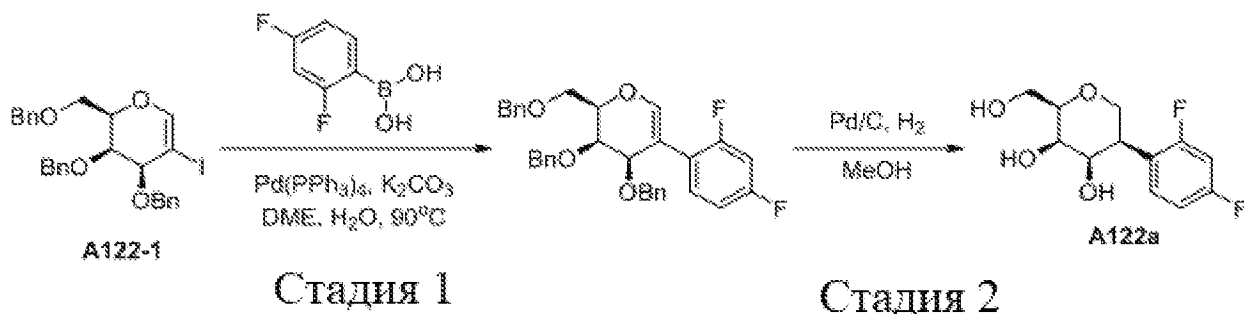
Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-иод-3,4-дигидро-2H-пирана (A122-1, 100 мг, 0,184 ммоль) в DME (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,018 ммоль), K₂CO₃ (76 мг,

0,552 ммоль) и (4-фторфенил)бороновую кислоту (34 мг, 0,239 ммоль). Смесь трижды продували азотом и перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 5-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R)-4-(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ола (A122-2, 25 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 533 [M + Na]⁺.

(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A122a), (2R,3R,4R,5R) -2-(гидроксиметил)-5-(1H-пиразол-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A122b) и (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A122c) получали с использованием процедуры, показанной в синтезе 2-7.



В качестве альтернативы, (2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A122a) может быть синтезировано следующим образом.

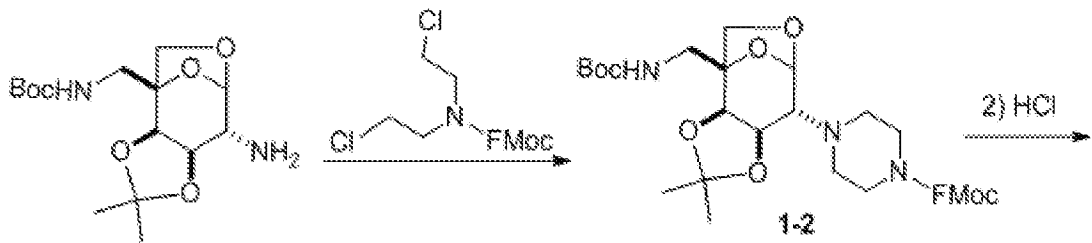


Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-иод-3,4-дигидро-2H-пирана (433 мг, 0,80 ммоль) в DME (30 мл) и воду (10 мл) добавляли (2,4-дифторфенил)бороновую кислоту (164 мг, 1,0 ммоль) и K₂CO₃ (331 мг, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с получением (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирана (200 мг, выход 47%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 529 [M + H]⁺.

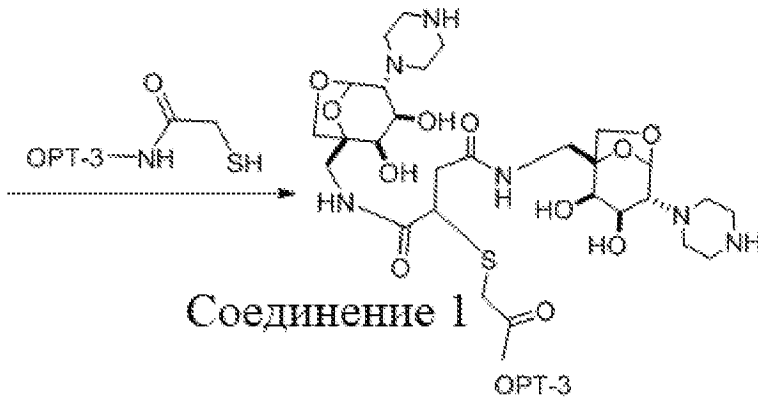
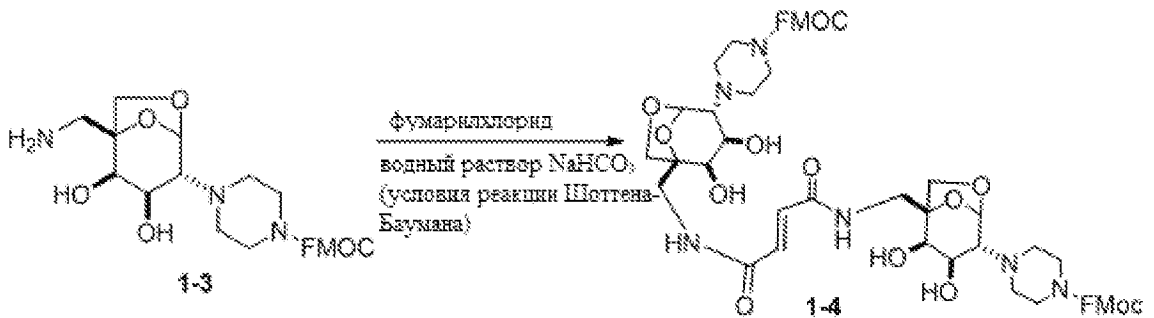
Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирана (30 мг, 0,057 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (9,7 мг, выход 65%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 261 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,79 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 11,7, 6,9 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 13,0, 8,9 Гц, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,33 (dd, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H).

Пример 3. Синтез соединений, вызывающих деградацию

Синтез 3-1. Получение бидентатного фурамида ОПТ-3 (соединение 1)

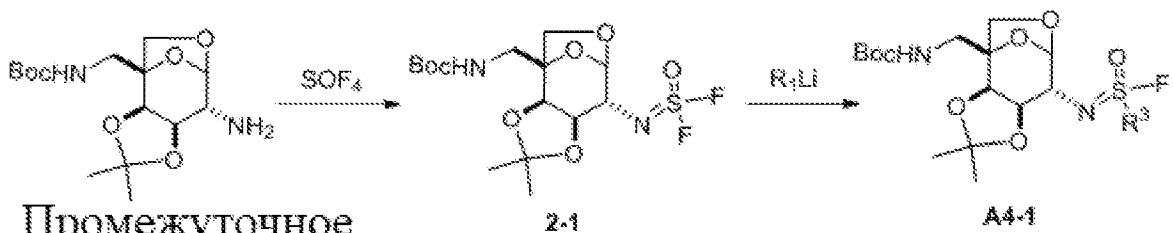


Промежуточное
соединение 1

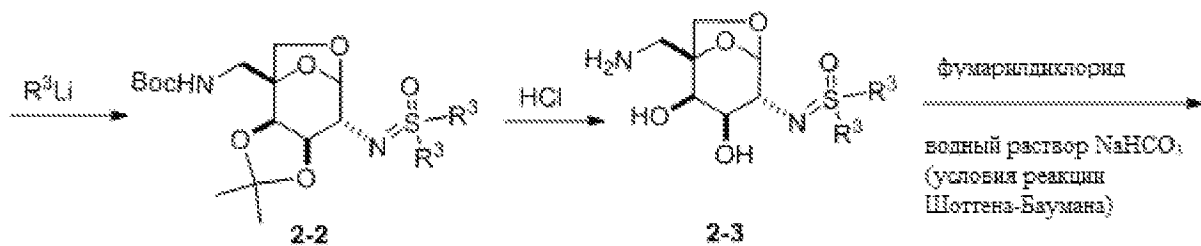


-NH(OPT-3)C(O)CH₂SH образуется на месте применения при обработке NH₂OH SATA-(N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат)-OPT-3.

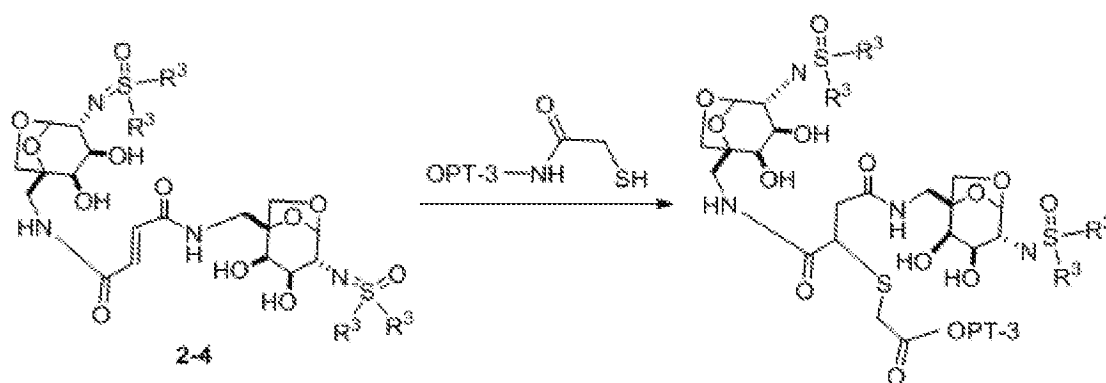
Синтез 3-2. Общий синтез бидентатных фурамидных соединений OPT-3 конъюгат-сульфоксимин



Промежуточное
соединение 1

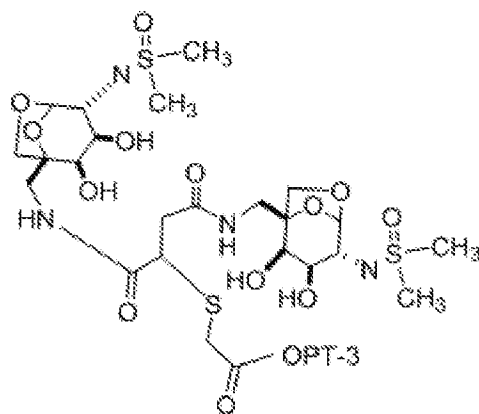


(Angew Chem I.E.E. 2018
57(7), 1939-1943)



Соединение 2

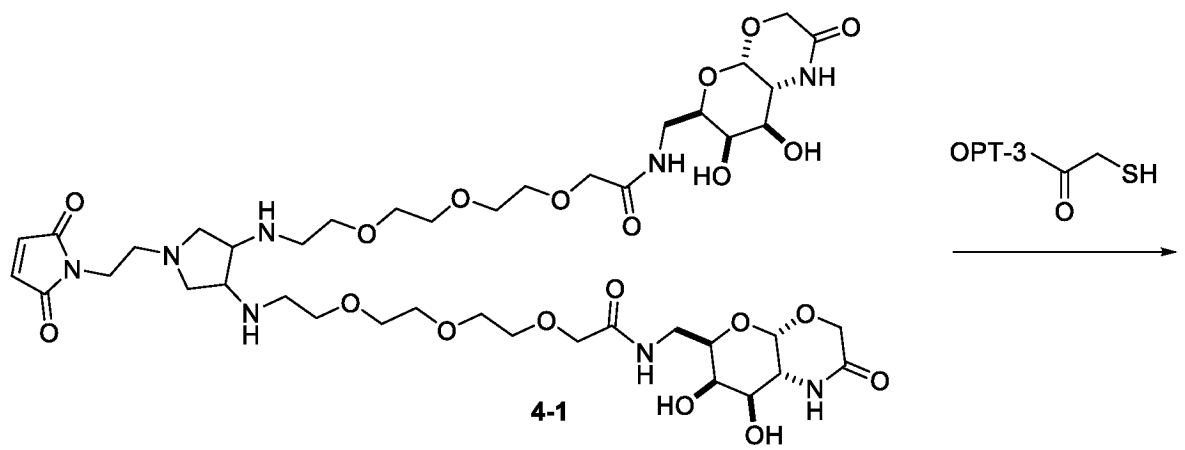
-NH(OPT-3)C(O)CH₂SH образуется на месте применения при обработке NH₂OH SATA-(N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат)-OPT-3. Соединение 3 можно синтезировать, используя процедуру схемы 2-59 с MeLi.



Соединение 3

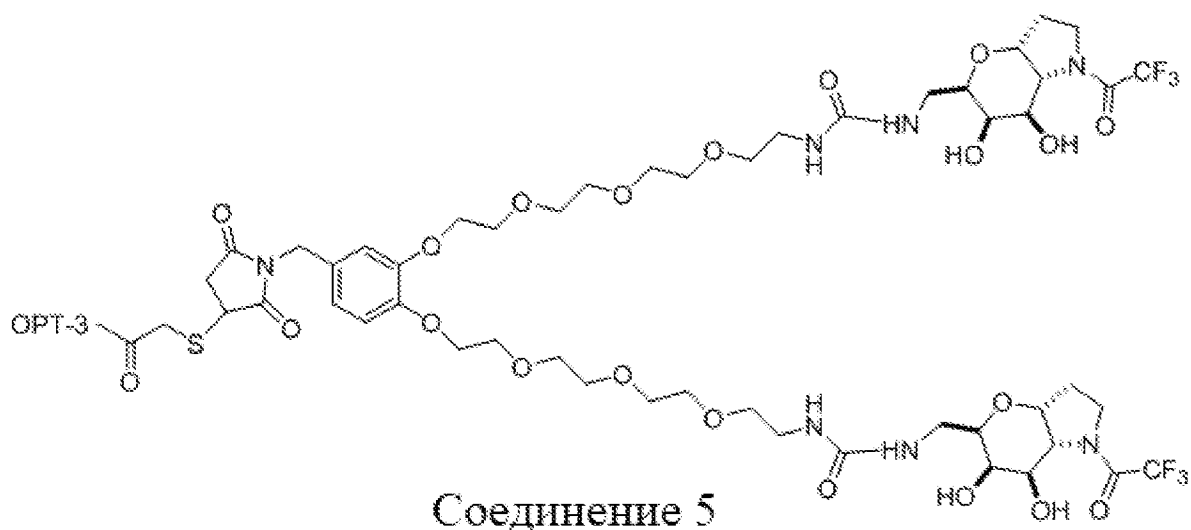
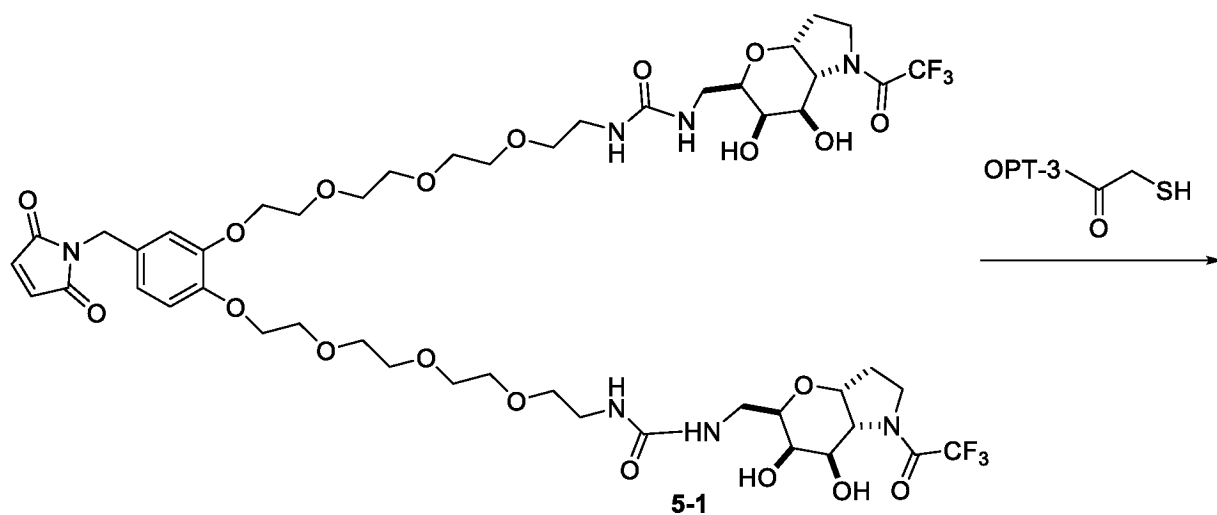
Синтез 3-3. Получение соединения 4

Соединение 4-1 синтезировали из лиганда ASGPR A41 способом синтеза 2-33.

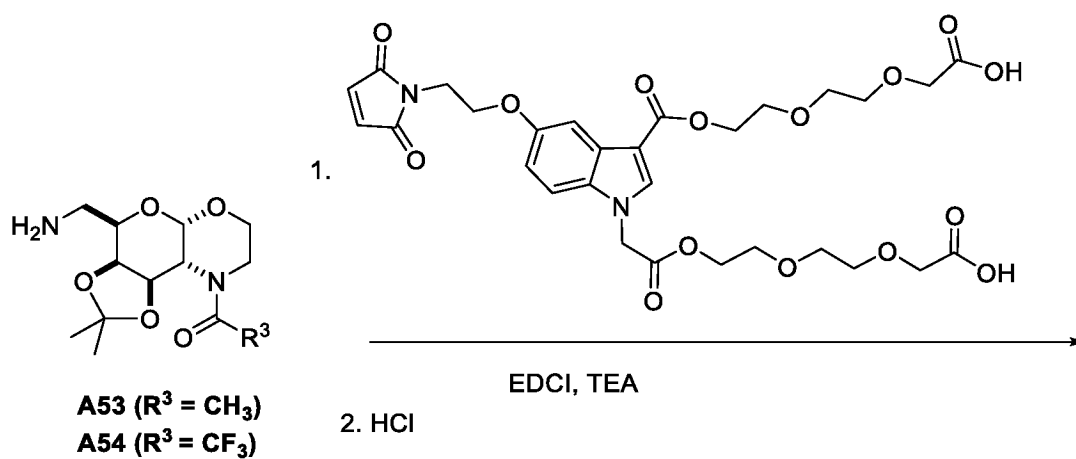


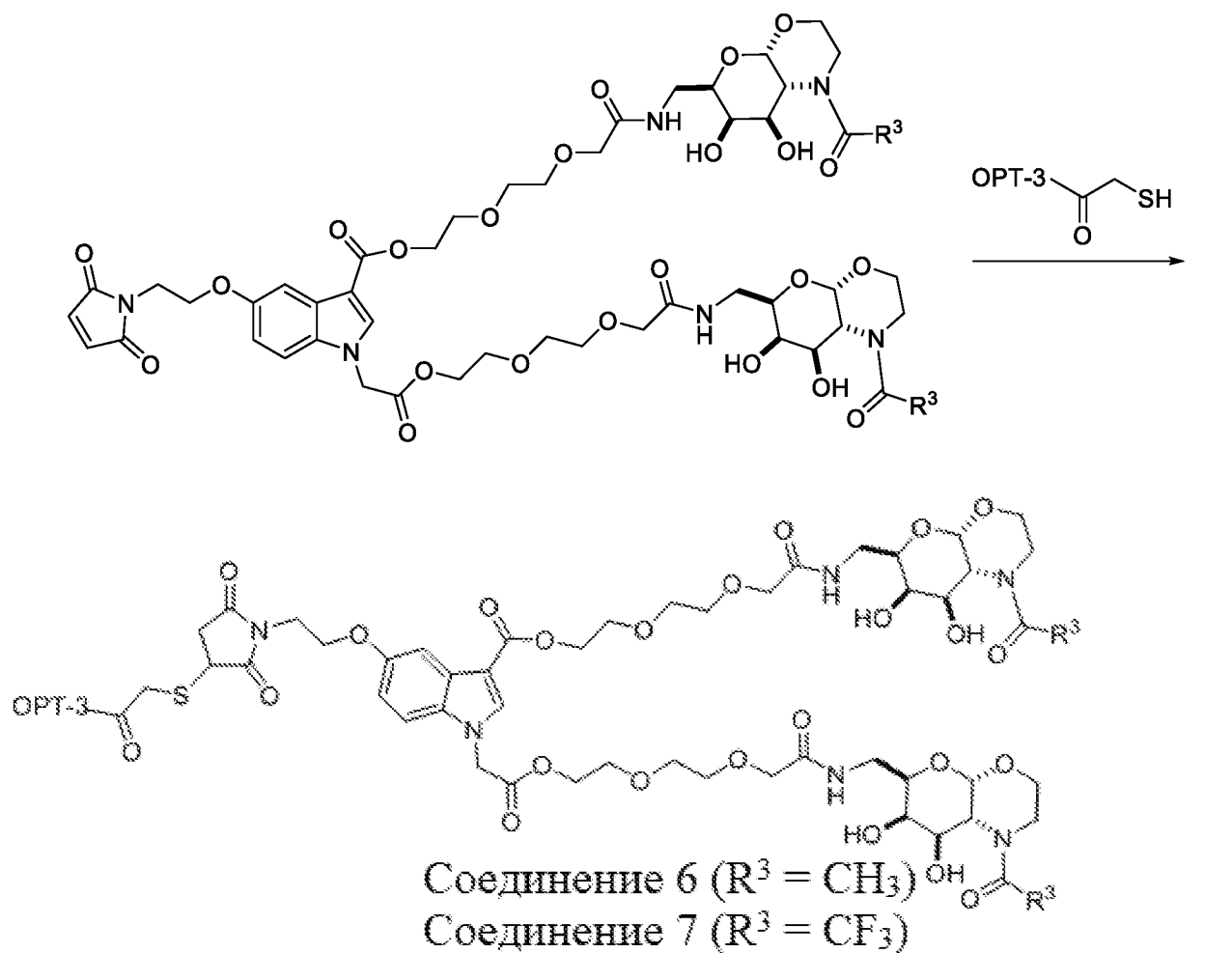
Синтез 3-4. Получение соединения 5

Соединение 5-1 синтезировали из лиганда ASGPR A51 способом синтеза 2-39.

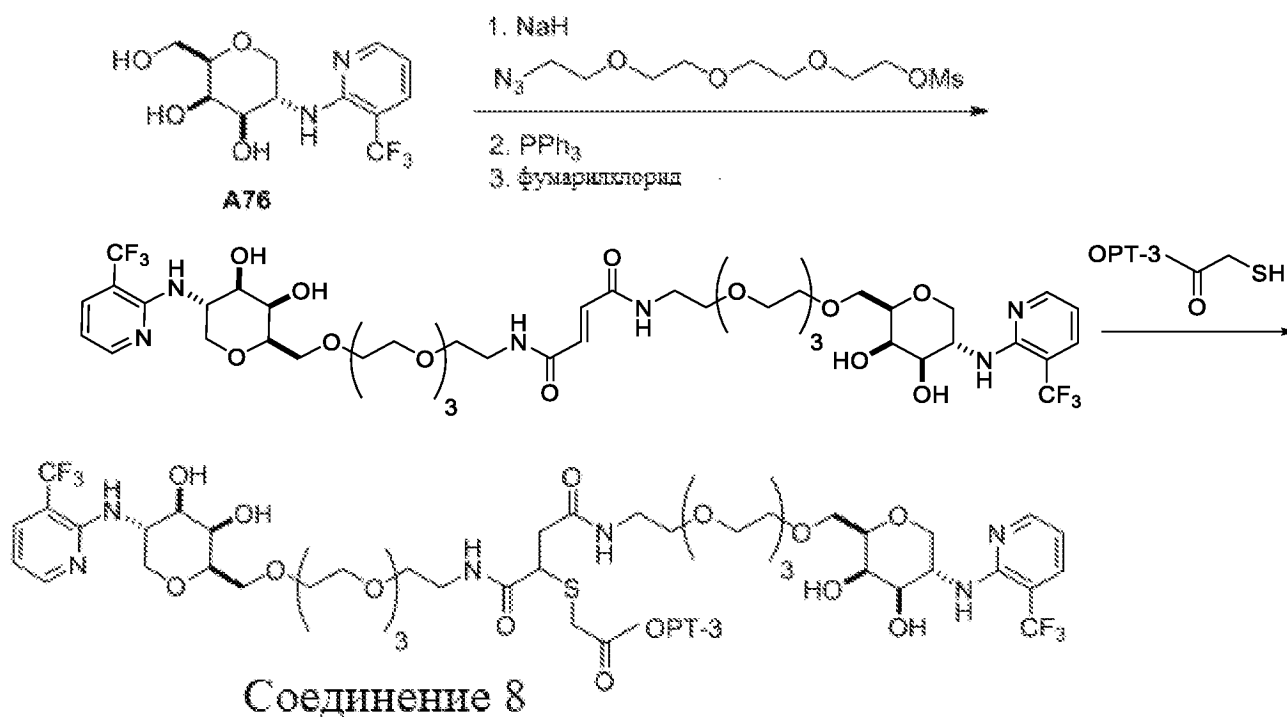


Синтез 3-5. Получение соединения 6 и соединения 7

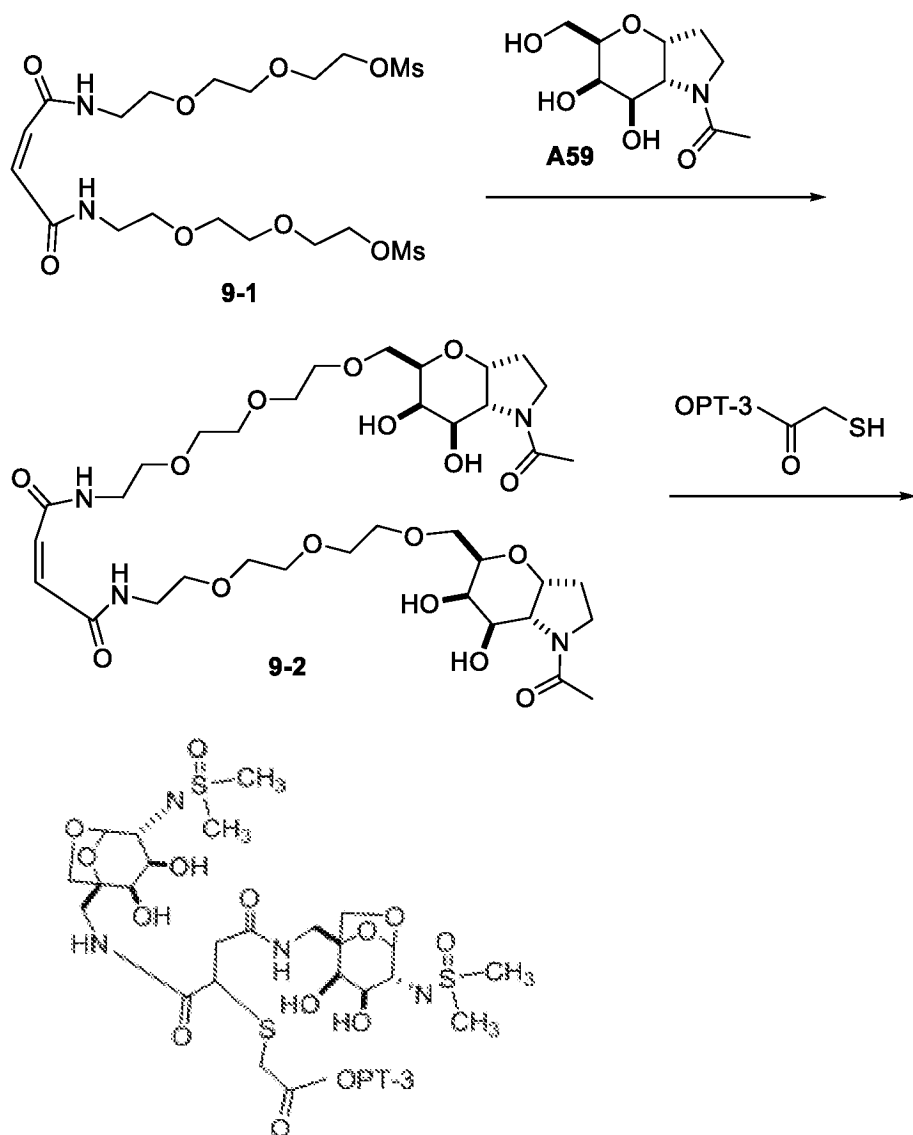




Синтез 3-6. Получение соединения 8

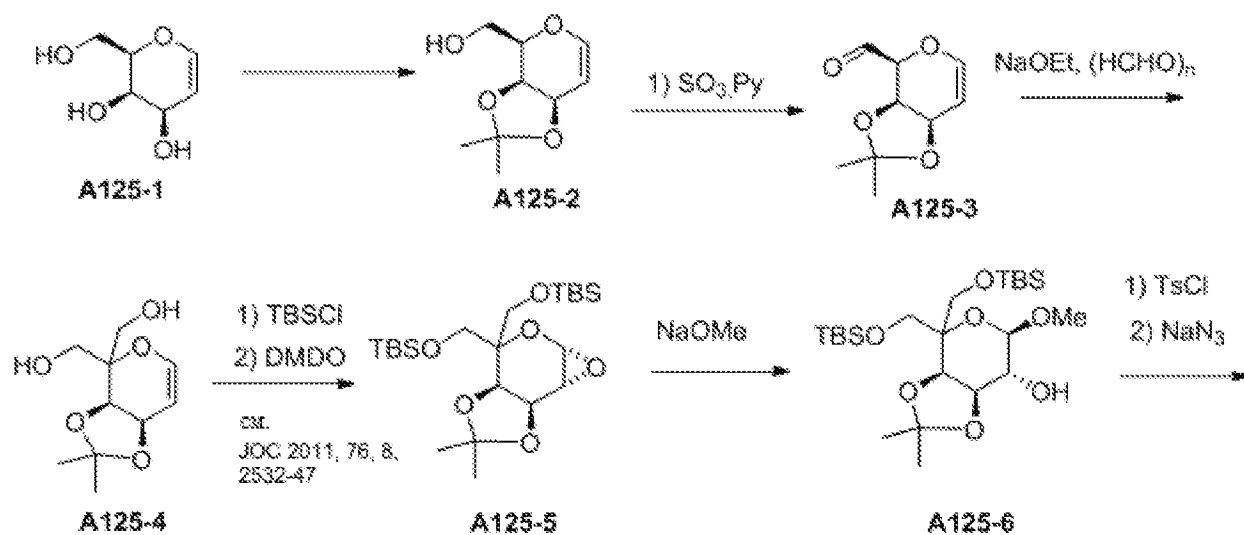


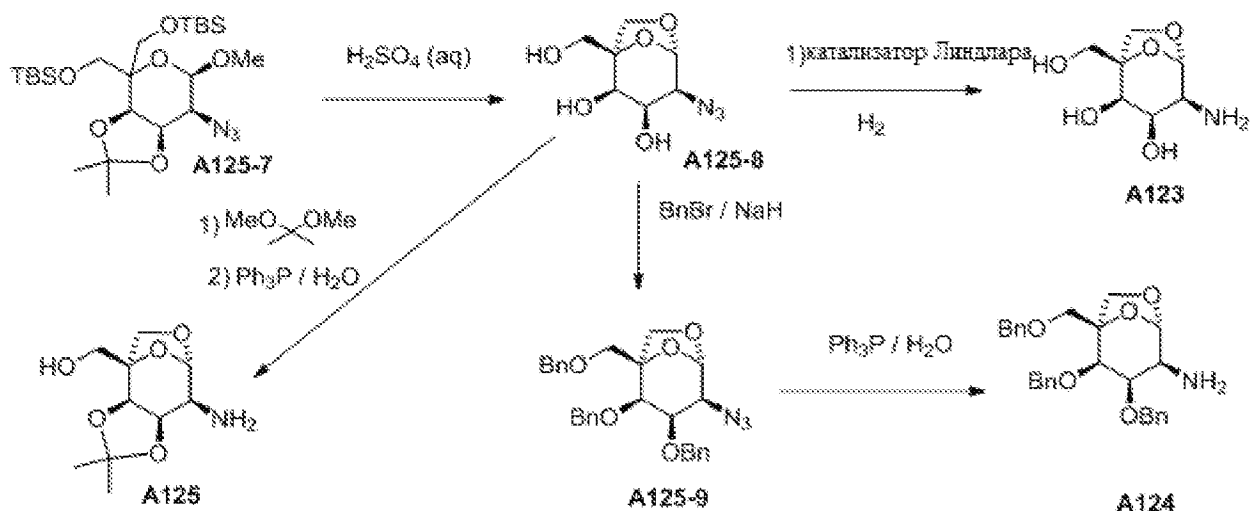
Синтез 3-7. Получение соединения 9



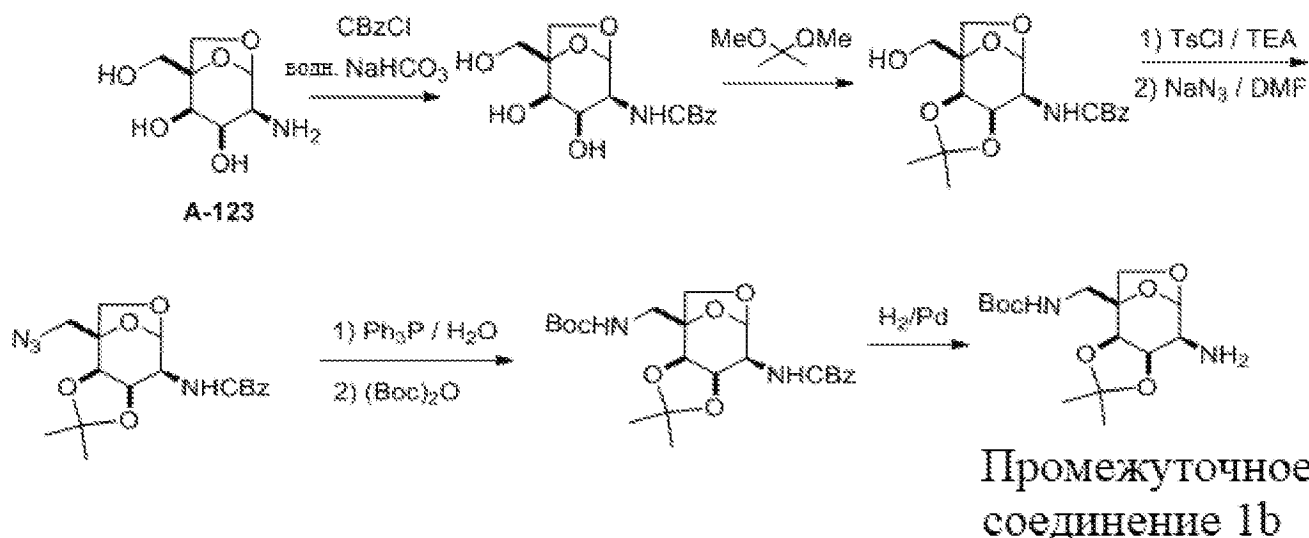
Пример 4. Синтез лигандов ASGPR на основе талозы

Синтез 4-1. Получение бициклического амина талозы, соединения A123, соединения A124 и соединения A125

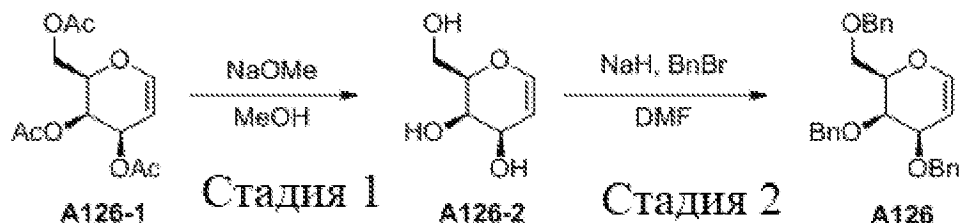




Синтез 4-2. Получение трет-бутил-(((3aR,4S,8S,8aR)-8-амино-2,2-диметилтетрагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-4(5H)-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 1b)



Синтез 4-3. Получение (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана (соединение A126)

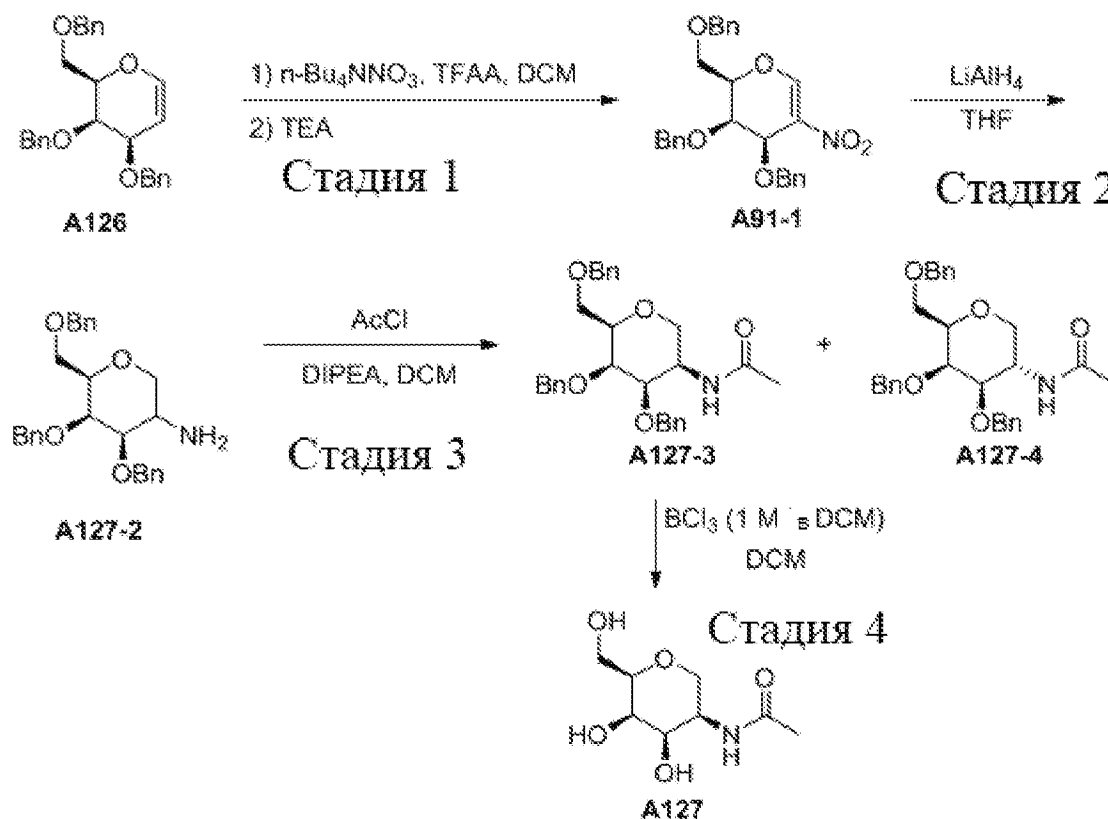


Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-2-(ацетоксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (A126-1, 30,0 г, 55,1 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли NaOMe (31,0 мл, 165,3 ммоль, 5,4 М в MeOH) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию нейтрализовали добавлением ионообменной смолы типа амберлит IR 120 (H⁺). Раствор фильтровали через стеклянную воронку с прокладкой из целита для удаления смолы. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного триола. Неочищенный материал пропускали через слой диоксида кремния (от 70:30 до 85:15

EtOAc/гексан) с получением D-галактальтриола (A126-2, 15,0 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 147 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диола (A126-2, 15,0 г, 51,3 ммоль) в DMF (200 мл) порциями добавляли NaNH (8,2 г, 205,3 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Порциями добавляли бензилбромид (49,0 мл, 205,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с получением (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана (A126, 29,0 г, выход 68%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 417 [M + H]⁺.

Синтез 4-4. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (соединение A127)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана из синтеза 4-3 (A126, 6,6 г, 15,8 ммоль) и n-Bu₄NNO₃ (5,3 г, 17,4 ммоль) в сухом DCM (70 мл) добавляли в капельном режиме TFAA (3,7 г, 17,430 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После израсходования исходного материала (контроль ТСХ) реакционный сосуд снова охлаждали до 0°C, медленно добавляли TEA (2,4 мл, 17,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 15 минут. Реакционную смесь гасили 10 мл ледяной воды. Экстракцию проводили DCM (50 мл × 3), объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл × 3) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пирана (A126-1, 4 г, 8,7 ммоль, выход 54,7%) в виде желтого масла. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 15H), 4,90

(dd, J = 3,7, 1,3 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,70 (dd, J = 13,4, 8,5 Гц, 2H), 4,62 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 3H).

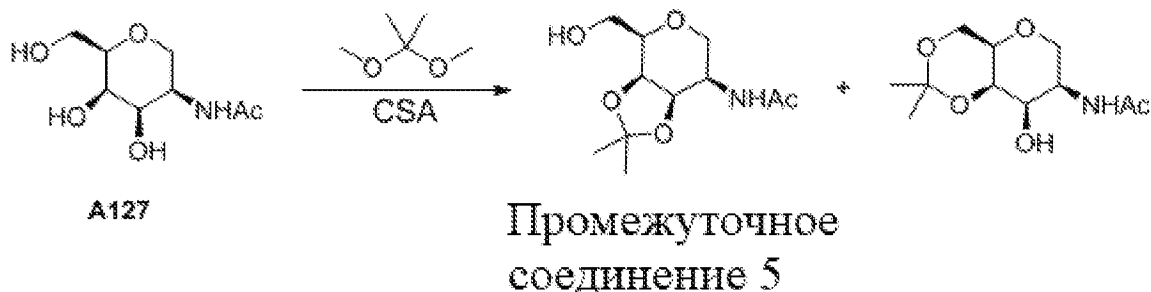
Стадия 2. К раствору LiAlH₄ (0,66 г, 17,3 ммоль) в сухом THF (40 мл) добавляли (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пиран (A126-1, 4 г, 8,7 ммоль) в THF (10 мл) в капельном режиме при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (0,66 г), водным раствором NaOH (0,66 г, 15 мас.%) и водой (1,98 г). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-90% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A126-2, 1 г, 2,307 ммоль, выход 26,6%) в виде бесцветного масла, представляющего собой смесь эпимеров 3R/3S в соотношении, составляющем приблизительно 4:1. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39 - 7,27 (m, 15H), 4,90 (dd, J = 22,9, 11,5 Гц, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 2H), 4,44 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 2,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 3H), 3,48 (dd, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H).

Стадия 3. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A126-2, 7,4 г, 17,1 ммоль) и DIPEA (8,5 мл, 51,2 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли в капельном режиме ацетилхлорид (2,4 мл, 34,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали водой (80 мл × 2) и концентрированным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (A127-3, 4,0 г, 8,4 ммоль, 49,3%) в виде бесцветного масла и N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (A127-4, 1,0 г, 2,1 ммоль, выход 12,3%) в виде белого твердого вещества. N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамид (A127-3): ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 476 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,38 - 7,28 (m, 15H), 7,20 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,50 (m, 2H), 4,48 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 4,01 (dd, J = 12,2, 1,8 Гц, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,63 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,59 (dd, J = 4,4, 2,9 Гц, 1H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 12,2, 1,7 Гц, 1H), 1,77 (s, 3H). N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамид (A127-4): ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 476 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39 - 7,28 (m, 15H), 5,05 (s, 1H), 4,88 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 14,7, 12,0 Гц, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 4,00 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 3H), 3,15 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H).

Стадия 4. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (A127-3, 100 мг, 0,2 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли в капельном режиме BCl₃ (2,1 мл, 2,1 ммоль, 1 M в DCM) при -10°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% MeOH в DCM) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (A127, 20 мг, 0,1 ммоль, выход 46,4%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 206[M + H]⁺. ЯМР

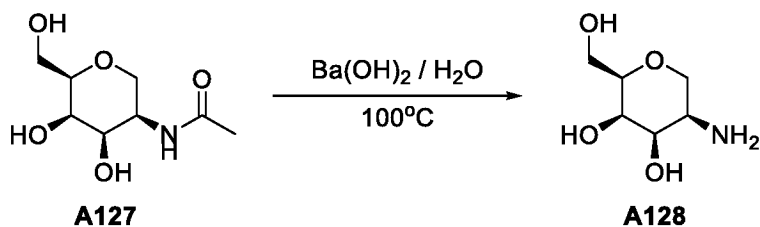
^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 4,08 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,67 (dd, $J = 11,5, 4,8$ Гц, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,0, 1,7$ Гц, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H).

Синтез 4-5. Получение N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамида (промежуточное соединение 5) и N-((4aR,7R,8R,8aR)-8-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил)ацетамида (A127-2c)



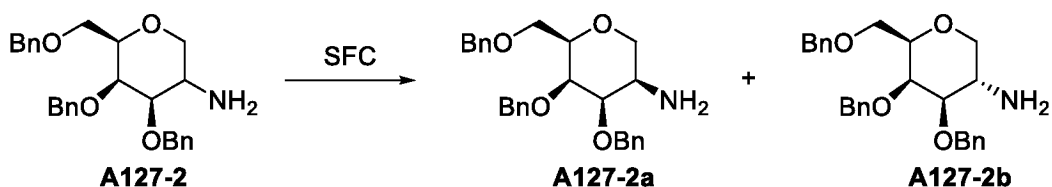
К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида из синтеза 4-4 (A127, 100 мг, 0,49 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (2 мл) добавляли CSA (16,7 мг, 0,1 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамид (промежуточное соединение 5, 19 мг, выход 16%) и N-((4aR,7R,8R,8aR)-8-гидрокси-2,2-диметилгексагидропирано[3,2-d][1,3]диоксин-7-ил)ацетамида (A127-2c, 27 мг, выход 23%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) для обоих продуктов найдено: $246[\text{M} + \text{H}]^+$.

Синтез 4-6. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A128)



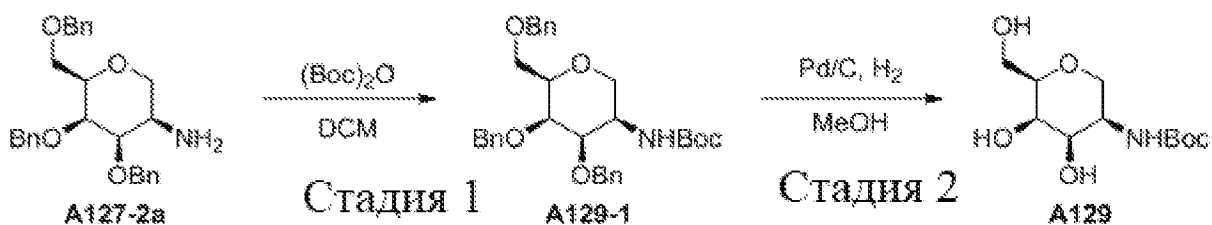
К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида из синтеза 4-4 (A127, 20,0 мг, 0,09 ммоль) в воде (2 мл) добавляли $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (166,0 мг, 0,97 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью картриджей SCX с получением (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A128, 4,5 мг, 28%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: $164[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 3,96 (dd, $J = 12,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,82 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (dd, $J = 11,4, 7,2$ Гц, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 3,8, 1,8$ Гц, 1H).

Синтез 4-7. Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (соединение A127-2a) и (3S,4R, 5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (соединение A127-2b)



75 мг (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A127-2a) и 20 мг (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (A127-2b) получали в результате разделения методом сверхкритической флюидной хроматографии (СКФ) из 100 мг (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A127-2 из синтеза 4-4). Препаративная сверхкритическая флюидная хроматография была осуществлена в применении хроматографа Waters Thar 80 (колонка ChiralPak IC, 250 × 21,2 мм, внутренний диаметр 5 мкм, подвижная фаза А: CO₂ и подвижная фаза В: MeOH + водный раствор 0,1% NH₃, градиент (40% В); скорость потока: 50 мл/мин, температура: 35°C).

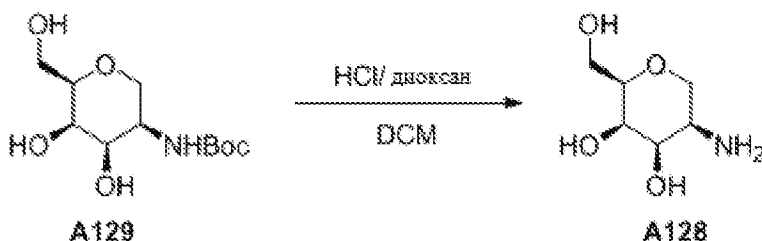
Синтез 4-8. Получение трет-бутил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (соединение A129)



Стадия 1. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (A127-2a, 60 мг, 0,14 ммоль) из синтеза 4-7 в DCM (3 мл) добавляли (Boc)₂O (60 мг, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь концентрировали. Затем остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (A129-1, 65 мг, 0,12 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 556 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41 - 7,27 (m, 15H), 6,25 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,50-4,46 (m, 4H), 4,20 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 12,1, 1,8 Гц, 1H), 3,87 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,60-3,56 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 12,1, 1,8 Гц, 1H), 1,57 (s, 9H).

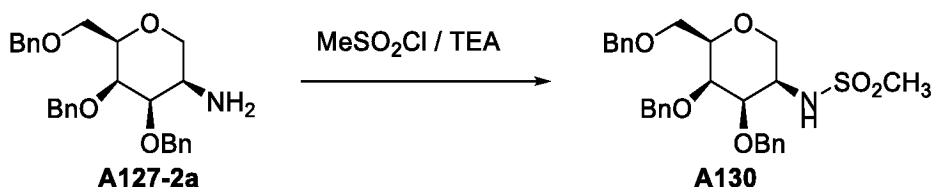
Стадия 2. К раствору трет-бутил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (A129-1, 60 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь трижды продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка YMC Triart C18 250 × 20 мм, внутренний диаметр 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN, градиент А от 95 до 55%) с получением трет-бутил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (A129, 20 мг, 0,076 ммоль, выход 67,5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 264 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,89 (dd, J = 11,9, 1,4 Гц, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,48 (dt, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Синтез 4-9. Альтернативное получение (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A128)



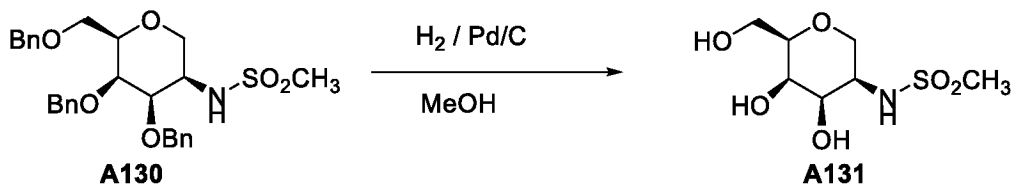
Раствор трет-бутил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата из синтеза 4-8 (A129, 10 мг, 0,04 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали смесью HCl и диоксана (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A130, 3,5 мг, 0,021 ммоль, выход 56,5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 164 [M + H]⁺.

Синтез 4-10. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (соединение A130)



К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (100 мг, 0,23 ммоль) и TEA (0,1 мл, 0,69 ммоль) в сухом DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота в капельном режиме добавляли MsCl (0,04 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (20 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (100 мг, выход 85%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 534 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 - 7,27 (m, 15H), 6,09 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,57 (dd, J = 21,4, 11,7 Гц, 3H), 4,45 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,06 (dd, J = 12,2, 1,8 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 7,4, 2,3 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).

Синтез 4-11. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (соединение A131)



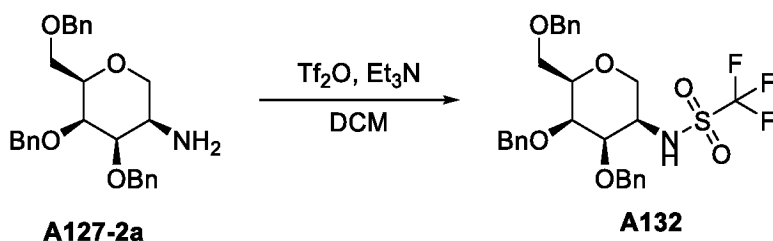
К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (50 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (1 мл, 1 М в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (1,9 мг, выход 8%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,99 (dd, J = 12,1, 2,1 Гц, 1H), 3,87 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,60 - 3,54 (m, J = 13,6, 2,1 Гц, 2H), 3,40 - 3,35 (m, J = 6,9, 4,8, 1,3 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H).

Синтез 4-12. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (соединение A132)



В качестве альтернативного получения, N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (соединение A132) можно синтезировать следующим способом.

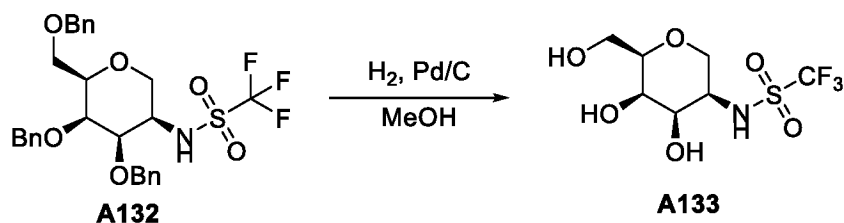


К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ина (50 мг, 0,12 ммоль) и TEA (0,05 мл, 0,35 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли Tf₂O (0,04 мл, 0,23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (5 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (35 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 588 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 - 7,26 (m, 15H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 3H), 4,44 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,06 (dd, J = 12,5, 1,9 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 4H).

Синтез 4-13. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (соединение A133)

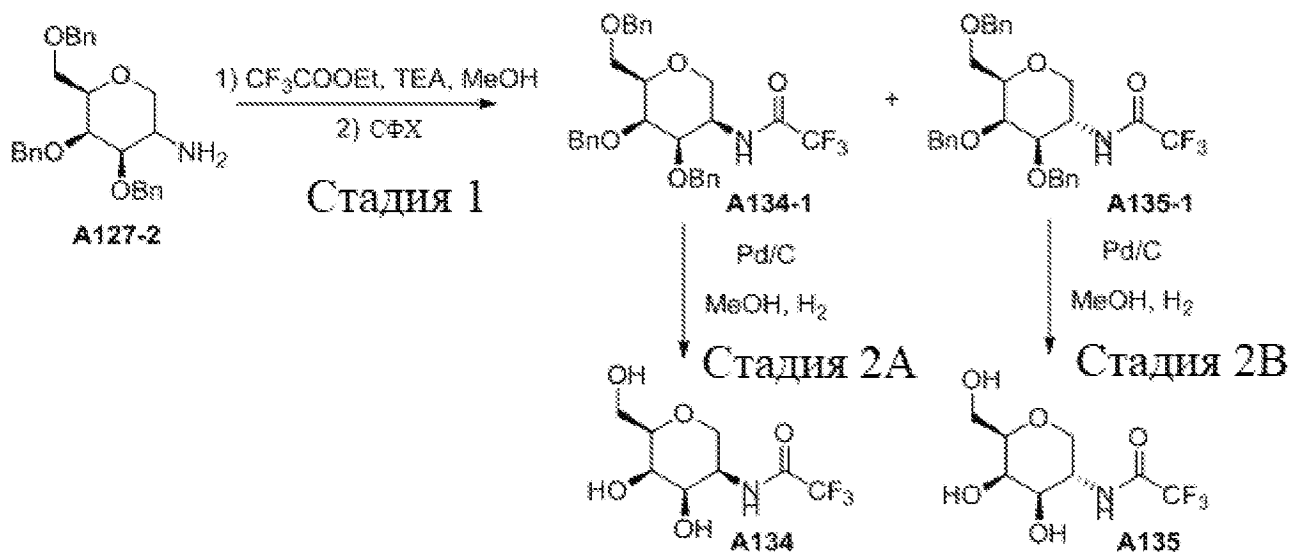


В качестве альтернативного получения, N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (соединение A133) можно синтезировать следующим способом.



К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (35 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (3 мл), добавляли Pd/C (4 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (1 мл, 1 М в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (10 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 294 [M - H]⁻. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,96 (dd, J = 12,3, 2,1 Гц, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 12,3, 1,5 Гц, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H). ЯМР ¹⁹F (377 МГц, CD₃OD): δ -79,56 (s).

Синтез 4-14. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A134) и N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A135)



Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина из синтеза 4-7 (A127-2, 1,0 г, 2,3 ммоль) и TEA (0,8 мл, 5,8 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли в капельном режиме CF₃COOEt (0,41 мл, 3,46 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (15 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением смеси (1,0 г) в виде бесцветного масла. Затем смесь (100 мг) разделяли с помощью СФХ (колонка OJ-H 4,6 × 250 мм, MeOH + 0,05% DEA, 40%, 8 мин) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-

трифторацетамида (A134-1, 50,0 мг) и N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (A135-1, 15,0 мг).

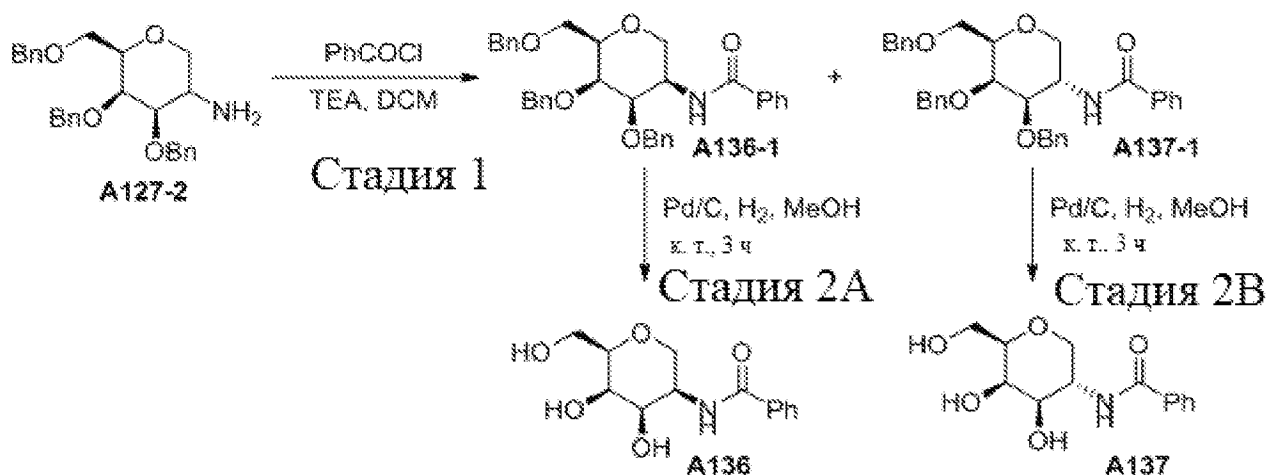
N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (A134 -1): ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 530 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 - 7,29 (m, 15H), 6,09 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,39 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,06 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 4H), 3,21 (t, J = 10,8 Гц, 1H).

N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (A-135-1): ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 530 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 15H), 4,86 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 5H), 4,04 (dd, J = 12,5, 1,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 5H).

Стадия 2А. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A134-1, 35 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A134, 6,6 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 258 [M - H]⁻. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 3H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,20 (t, J = 11,0 Гц, 1H). ЯМР ¹⁹F (377 МГц, CD₃OD): δ -77,23 (s).

Стадия 2В. К раствору N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A135-1, 15 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.% вес., влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали (метод В) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A135, 4,9 мг, выход 66%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 258 [M - H]⁻. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,12 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 1H). ЯМР ¹⁹F (377 МГц, CD₃OD): δ -78,03 (s).

Синтез 4-15. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (соединение A136) и N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (соединение A137)

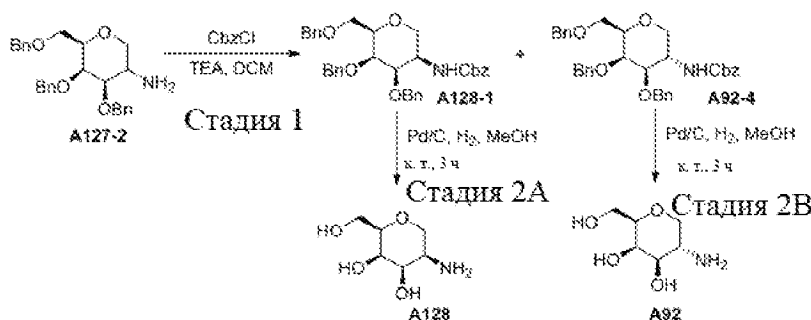


Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина из синтеза 4-7 (A127-2, 0,74 г, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,85 мл, 5,1 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли в капельном режиме бензоилхлорид (0,48 г, 3,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A136-1) и N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A137-1). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 538 [M + H]⁺.

Стадия 2A. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A136-1, 35 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A136). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 268 [M + H]⁺.

Стадия 2B. К раствору N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A137-1, 35 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (A136). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 268 [M + H]⁺.

Синтез 4-16. Альтернативное получение (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A128) и (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A92)

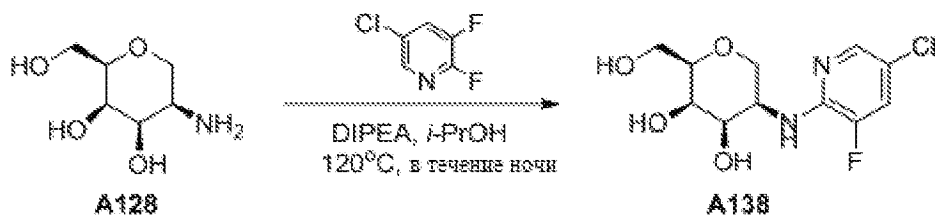


Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-амина из синтеза 4-7 (A127-2, 0,74 г, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,85 мл, 5,1 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли в капельном режиме CbzCl (0,58 г, 3,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением бензил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (A128-1) и бензил-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (A92-4). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 568 [M + H]⁺.

Стадия 2А. К раствору бензил-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (A128-1, 35 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A128). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 164 [M + H]⁺.

Стадия 2В. К раствору бензил-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (A92-4, 35 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A92). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 164 [M + H]⁺.

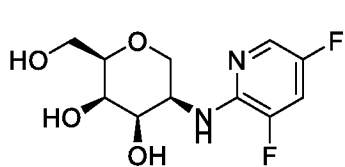
Синтез 4-17. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-((5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (соединение A138)



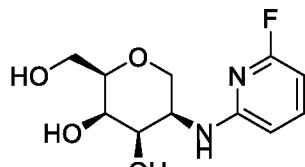
Раствор (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A128, 3,5 мг, 0,02 ммоль), 5-хлор-2,3-дифторпирдин (8,9 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (11,6 мг, 0,09 ммоль) в i-PrOH (4 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A138) в виде белого твердого вещества (1,0 мг, выход 16%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 293 [M + H]⁺.

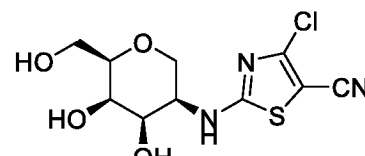
Следующие соединения получены реакцией SNAg способом, аналогичным способу синтеза 4-17, с использованием либо нагревания в изопропанол, либо NMP с основанием Хюнига и соответствующим имеющимся в продаже коммерчески доступным хлорированным или фторированным гетероциклом.



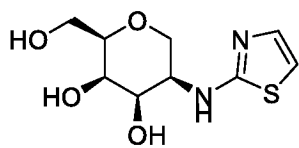
A139



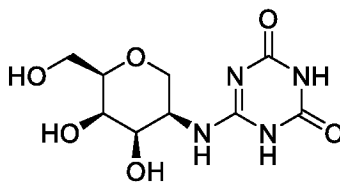
A140



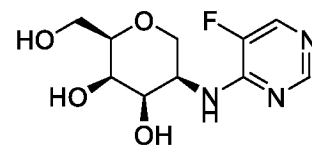
A141



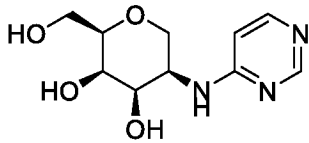
A142



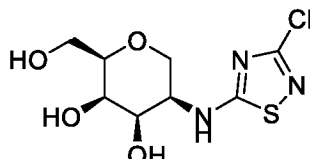
A143



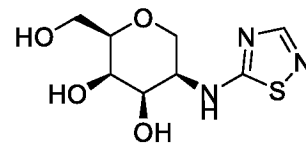
A144



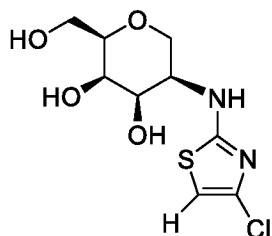
A145



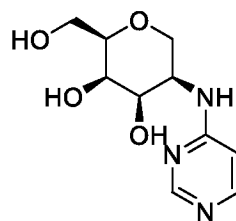
A146



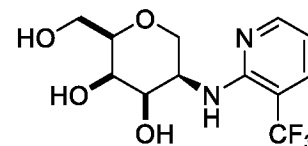
A147



A148

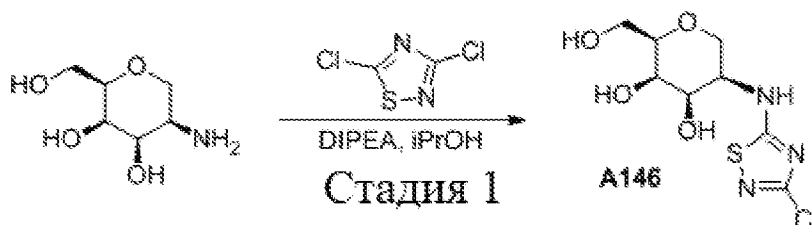


A149



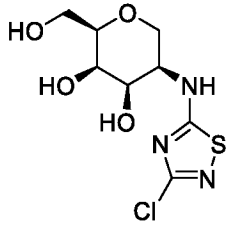
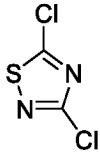
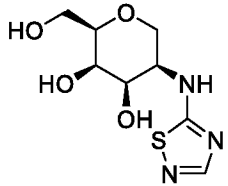
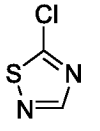
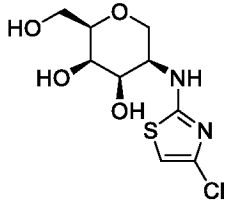
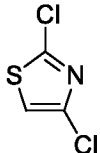
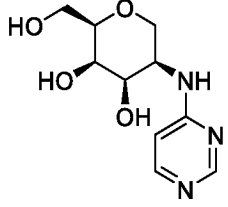
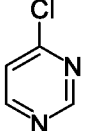
A150

Получение (2R,3R,4R,5R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A146)

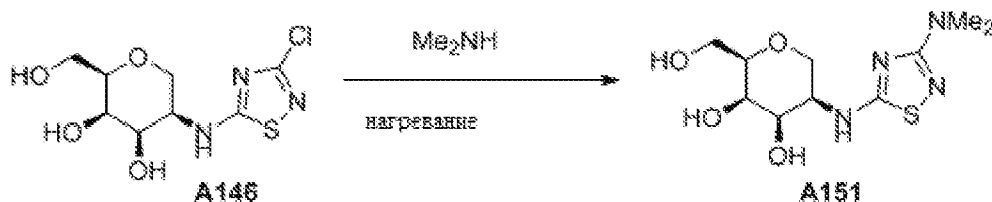


Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (50 мг, 0,3 ммоль) и 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазола (142,5 мг, 0,92 ммоль) в i-PrOH (2 мл) добавляли DIPEA (0,25 мл, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Полученную смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением (2R,3R,4R,5R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-

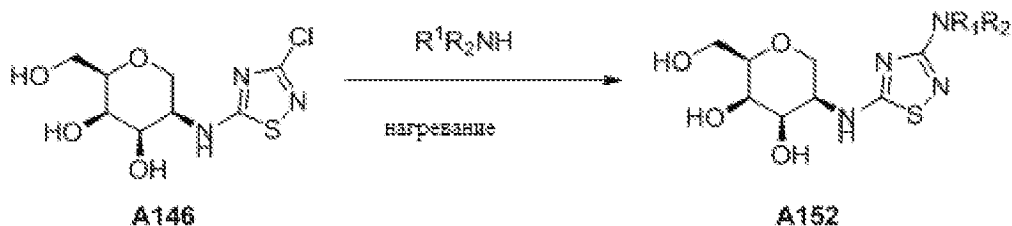
2Н-пиран-3,4-диолев (15 мг, выход 17%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 282 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,08 (dd, J = 12,2, 1,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 12,2, 1,6 Гц, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 1H).

Номер соединения	Аналитические данные	
 A146	Выход: 15 мг, 17%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 282 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,08 (dd, J = 12,2, 1,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 12,2, 1,6 Гц, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 1H).	
 A147	Выход: 9,1 мг, 12,1%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 248 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,86 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 12,2, 2,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 1H), 3,82 (ddd, J = 18,6, 8,0, 5,2 Гц, 2H), 3,68 (dd, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 12,2, 1,6 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J = 6,9, 4,7, 1,2 Гц, 1H).	
 A148	Выход: 5,1 мг, 5,9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 281 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,35 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 12,1, 2,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 12,1, 1,6 Гц, 1H), 3,42 (ddd, J = 7,0, 4,7, 1,2 Гц, 1H).	
 A149	Выход: 10 мг, 71%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,86 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91 - 3,88 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 4H), 3,50 - 3,45 (m, 1H).	

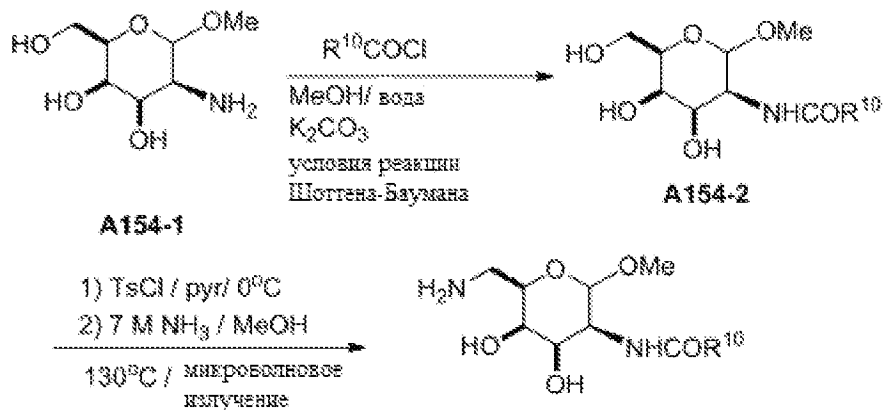
Синтез 4-18. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пирана-3,4-диола (соединение A151)



Синтез 4-19. Общий синтез аминоксодержащих соединений



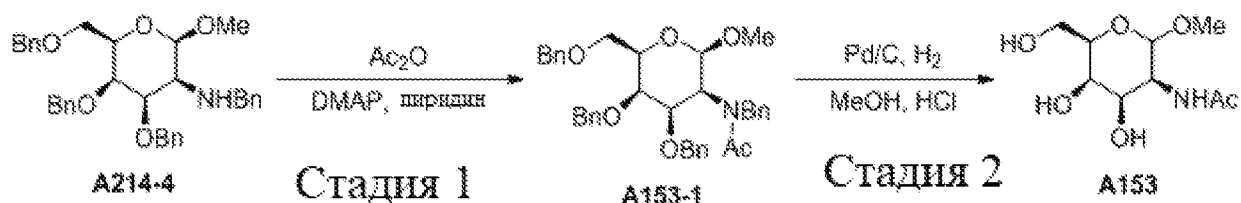
Синтез 4-20. Получение N-((3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-4,5-дигидрокси-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (соединение A53) и N-((3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-4,5-дигидрокси-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A154)



Соединение A153 ($\text{R}^{10} = \text{CH}_3$)

Соединение A154 ($\text{R}^{10} = \text{CF}_3$)

В качестве альтернативы, N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамид (соединение A153) можно синтезировать следующим способом.



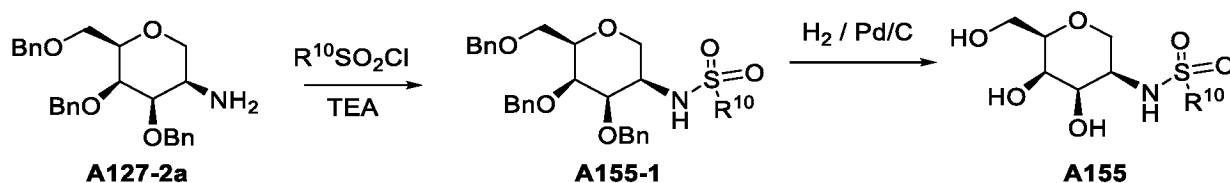
Стадия 1. К раствору (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (280 мг, 0,506 ммоль) DMAP (12,36 мг, 0,101 ммоль) и пиридин (0,818 мл, 10,120 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,475 мл, 5,060 ммоль) на бане со льдом. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Затем растворитель удаляли. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-бензил-N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамид (160 мг, выход 53%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 596 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. Раствор N-бензил-N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (100 мг, 0,198 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (1 мл, 1 M в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали

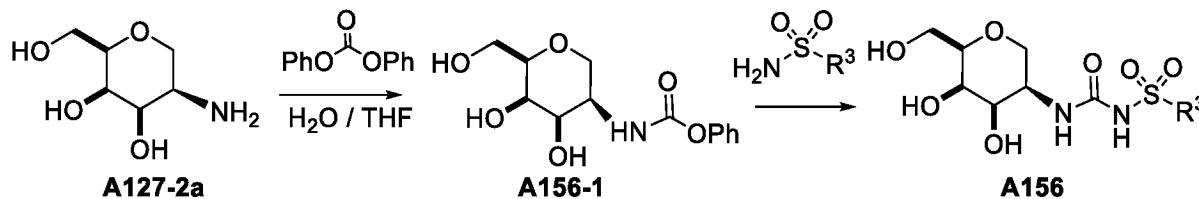
методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением продукта (А153, 5 мг, выход 10%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 236 [M + H]⁺.

Пример 5. Синтез лигандов ASGPR

Синтез 5-1. Общий синтез сульфонамидсодержащих лигандов

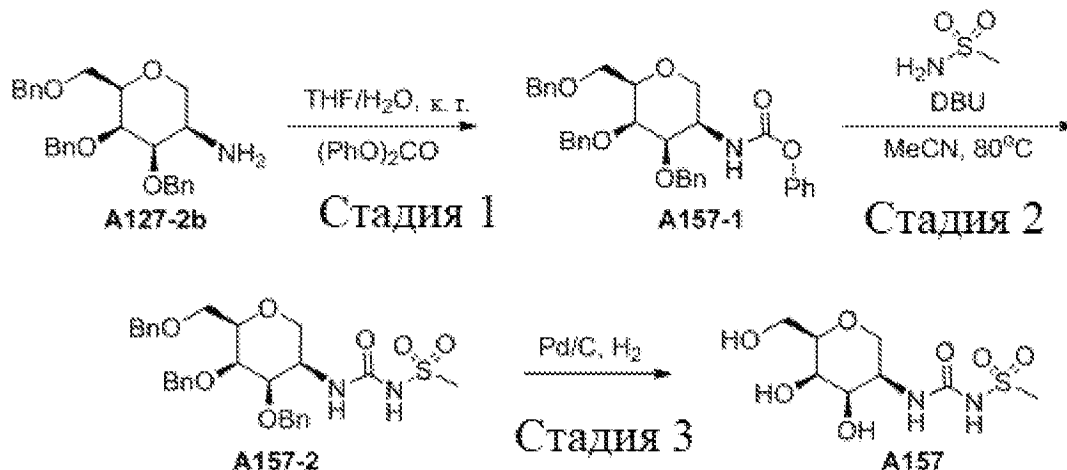


Синтез 5-2. Общий синтез сульфонилкарбамидсодержащих соединений



Org. Biomol. Chem., 2017,15, 4992-4999

Синтез 5-3. Получение N-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамоил)метансульфонамида (соединение А157)

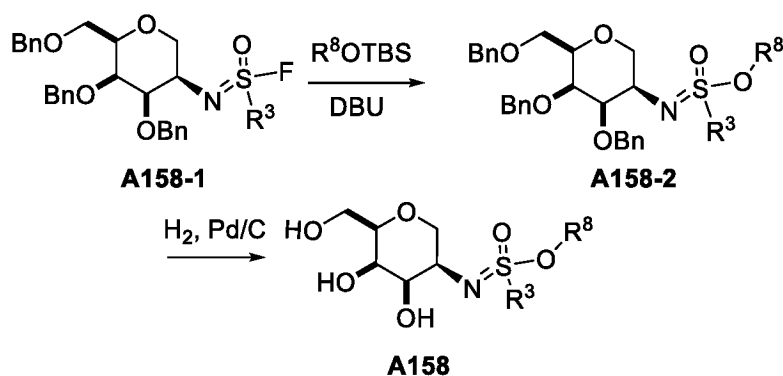


Стадия 1. К раствору гидрохлорида (3R,4R,5R,6R)-3-амино-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (200 мг, 0,461 ммоль) в THF (1 мл) и H₂O (9 мл) в капельном режиме добавляли дифенилкарбонат (119 мг, 0,554 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали раствором NaOH, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали силикагелем (силикагель, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением фенил-N-[2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-3-ил]карбамата (100 мг, выход 39%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 554 [M + H]⁺.

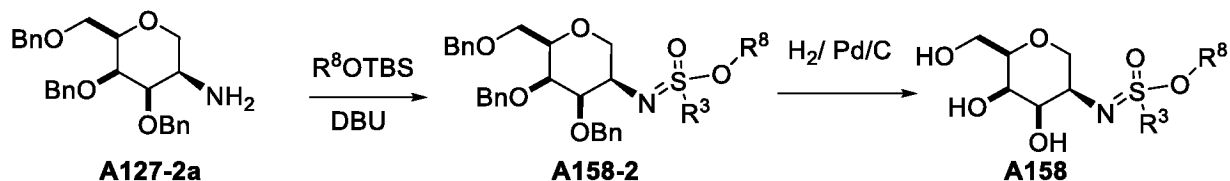
Стадия 2. Раствор фенил-N-[4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-ил]карбамата (20 мг, 0,036 ммоль), метансульфонамида (7 мг, 0,072 ммоль) и DBU (17 мг, 0,108 ммоль) в CH₃CN (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали на колонке (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 1-[4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-ил]-3-метансульфонилкарбамида (10 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 555 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 1-[4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-ил]-3-метансульфонилкарбамида (10 мг, 0,018 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (4 мг, 10 мас.%, влажность 60%), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамоил)метансульфонамида (9 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 285 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,03 (dd, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 10,5, 5,0 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 10,7, 7,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 11,3, 4,9 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 10,3, 3,1 Гц, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,12 (t, J = 10,5 Гц, 1H).

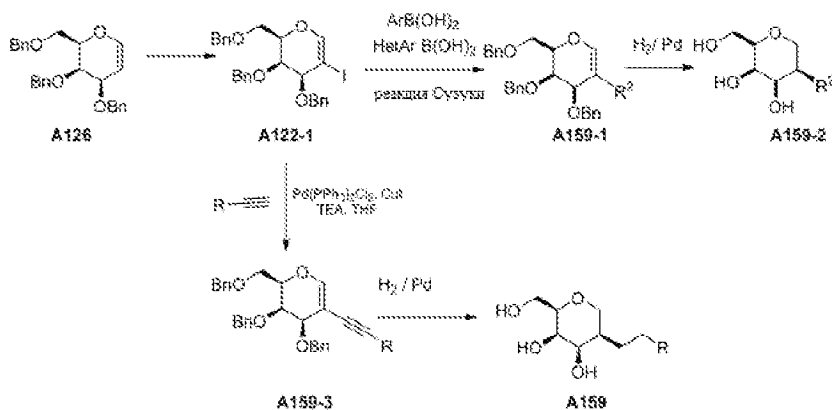
Синтез 5-4. Общий синтез сульфонидамидаидсодержащих лигандов



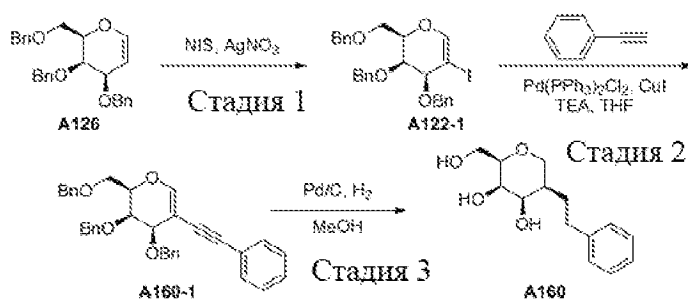
Синтез 5-5. Альтернативный общий синтез сульфонидамидаидсодержащих лигандов



Синтез 5-6. Общий синтез лигандов ASGPR



Синтез 5-7. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-фенилтетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A161)

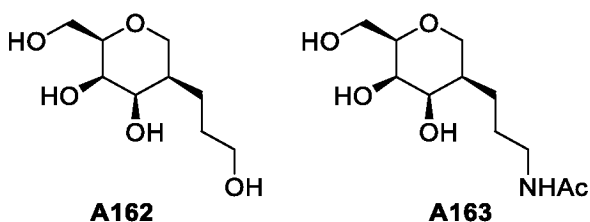


Стадия 1. Раствор (2R,3R)-3,4-бис(бензилокси)-2-[(бензилокси)метил]-3,4-дигидро-2H-пирана (A126, 6,0 г, 14,4 ммоль), NIS (3,8 г, 17,3 ммоль) и AgNO₃ (0,5 г, 2,9 ммоль) в CH₃CN (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Смесь фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-йод-3,4-дигидро-2H-пирана (A122-1, 3,4 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 543 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,45 - 7,22 (m, 15H), 6,63 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,81 - 4,67 (m, 3H), 4,60 - 4,38 (m, 3H), 4,34 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 4,13 (dt, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H).

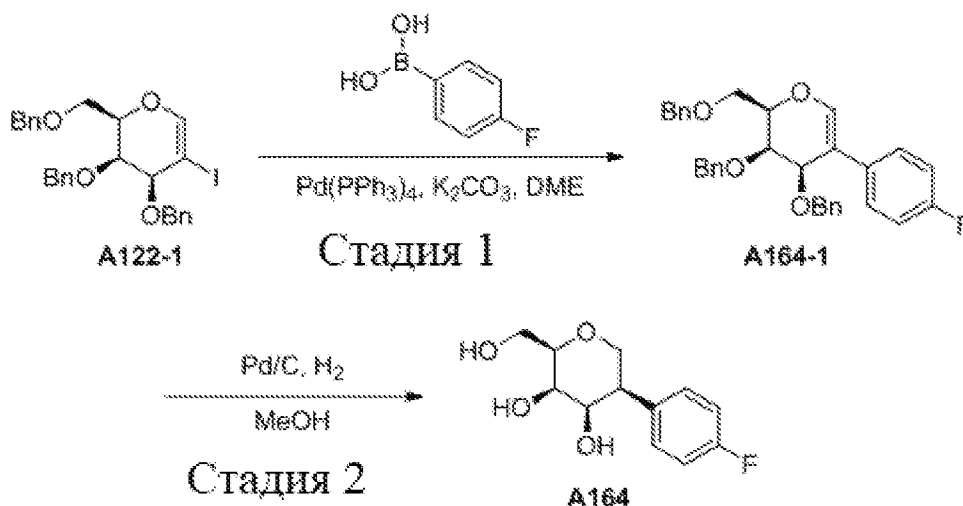
Стадия 2. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-йод-3,4-дигидро-2H-пирана (A122-1, 400 мг, 0,74 ммоль) в THF (3 мл) добавляли CuI (14 мг, 0,074 ммоль), TEA (223,45 мг, 2,212 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (85 мг, 0,074 ммоль) и этилбензол (0,12 мл, 1,106 ммоль). Смесь трижды продували азотом и перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии с элюированием петролевым эфиром/этилацетатом (от 95/5 до 50/50) с получением желательного продукта (A160-1, 360 мг, выход 95%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 517 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(фенилэтинил)-3,4-дигидро-2H-пирана (160-1, 25 мг, 0,048 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 4,1 мг (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-фенилтетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A160). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 253 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,55 - 6,74 (m, 5H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,74 (t, J = 3,1 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 11,8, 4,0 Гц, 1H), 3,51 (dt, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,70 (ddd, J = 13,6, 10,3, 5,8 Гц, 1H), 2,54 (ddd, J = 13,6, 9,8, 6,4 Гц, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 2H), 1,70 (dt, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H). Результаты эксперимента с применением ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) соответствовали указанной стереохимии продукта.

С применением процедуры, представленной в синтезе 5-7, были получены (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A162) и N-(3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропил)ацетамид (соединение A163)



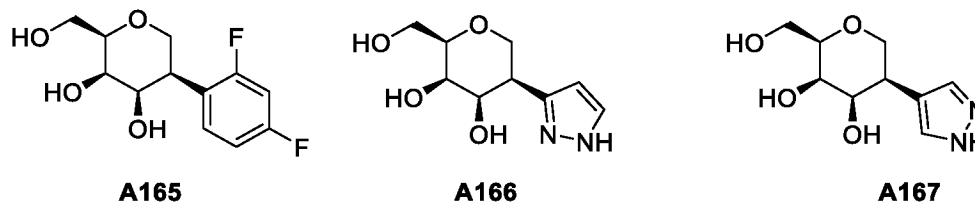
Синтез 5-8. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(4-фторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A164)



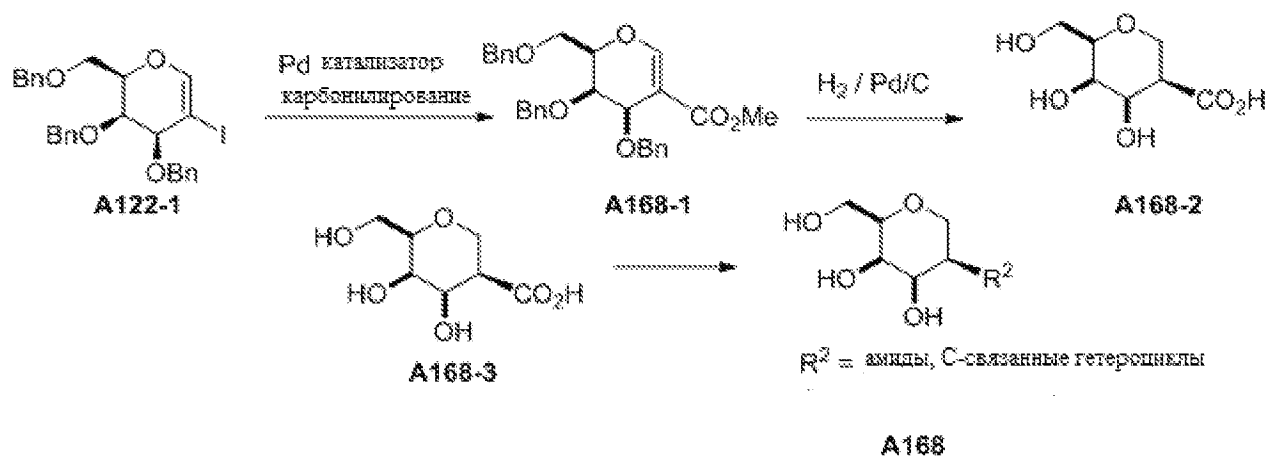
Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-иод-3,4-дигидро-2H-пирана из синтеза 5-7 (A122 -1, 100 мг, 0,184 ммоль) в DME (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,018 ммоль), K₂CO₃ (76 мг, 0,552 ммоль) и (4-фторфенил)бороновую кислоту (34 мг, 0,239 ммоль). Смесь трижды продували азотом и перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 5-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R)-3,4- бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирана (A164-1, 25 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 533 [M + Na]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирана (A164-1, 20 мг, 0,039 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(4-фторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A164, 5,0 мг, выход 53%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 243 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 11,7, 7,1 Гц, 1H), 4,09 (td, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 13,7, 7,4, 3,6 Гц, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 1H).

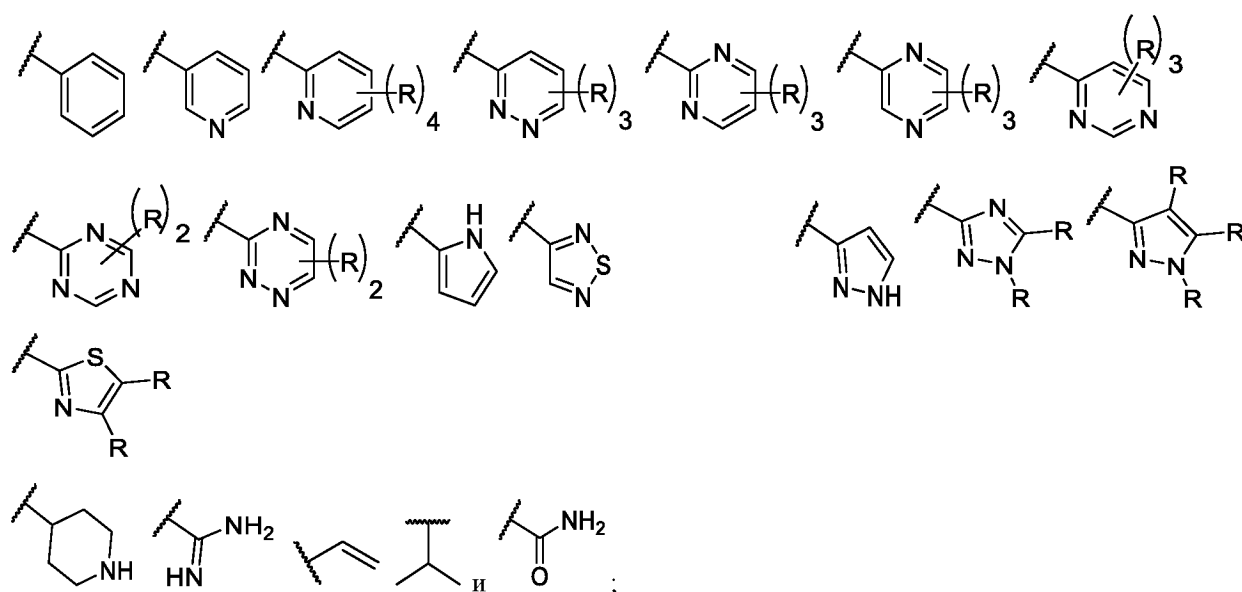
С применением процедуры, представленной в синтезе 5-8, были получены (2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A165), (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1H-пиразол-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A166) и (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A167)



Синтез 5-9. Альтернативный общий синтез лигандов ASGPR

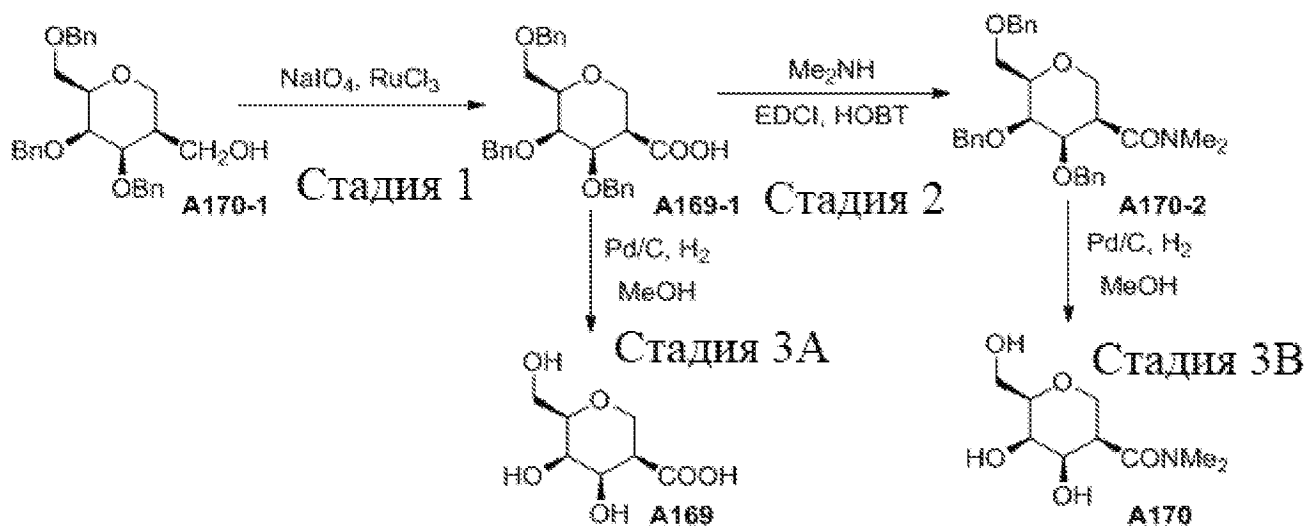


Синтез 5-6 и синтез 5-9 можно использовать для синтеза лигандов, содержащих следующие группы R^2 :



причем R представляет собой оптимальный заместитель, который определен в настоящем документе.

Синтез 5-10. Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N,N-диметилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (соединение A170) и (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (соединение A169)



Стадия 1. Раствор ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанола (A170-1, 500 мг, 1,115 ммоль), NaIO₄ (978 мг, 4,570 ммоль) и RuCl₃ (0,002 мл, 0,028 ммоль) в CCl₄ (10 мл), H₂O (15 мл) и MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь экстрагировали DCM (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169-1, 400 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 463 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,35 - 7,19 (m, 15H), 4,75 - 4,62 (m, 3H), 4,59 - 4,39 (m, 3H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 7,8 Гц, 1H), 3,93 (ddd, J = 22,1, 13,1, 5,9 Гц, 2H), 3,81 (dd, J = 4,0, 2,6 Гц, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 2,84 (dt, J = 8,0, 4,2 Гц, 1H).

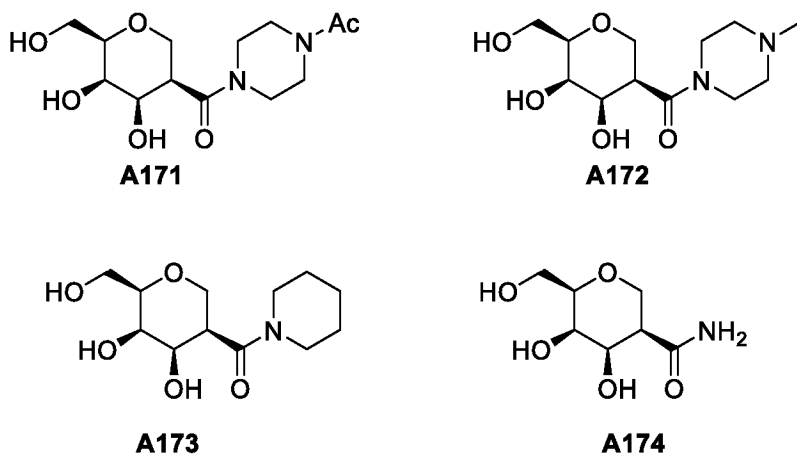
Стадия 2. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169-1, 60 мг, 0,13 ммоль) в THF (5 мл) добавляли EDCI (30 мг, 0,16 ммоль), НОВТ (26 мг, 0,19 ммоль) и диметиламин (0,13 ммоль, 1 М в THF). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь экстрагировали DCM (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с получением желательного продукта (A170-2). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 490 [M + H]⁺.

Стадия 3А. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169-1, 30 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси-метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169), 3,0 мг. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 193 [M + H]⁺.

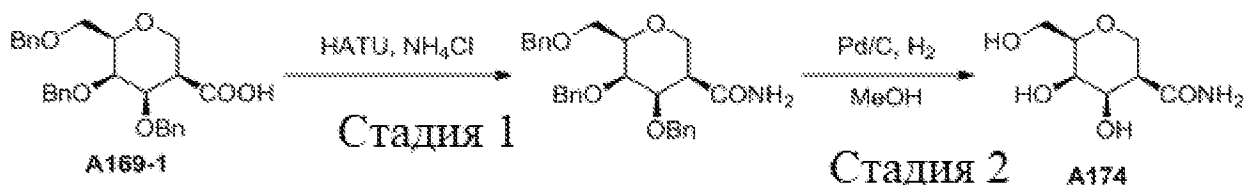
В качестве альтернативы, стадия 3А может быть осуществлена следующим образом. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (15 мг, 0,032 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси-метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (6 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 193 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,27 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 5,7, 3,5 Гц, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,86 (d, J = 20,2 Гц, 1H).

Стадия 3В. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N,N-диметилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (A170-2, 30 мг, 0,061 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 2 мг (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси-метил)-N,N-диметилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (A170). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,04 (dd, J = 12,3, 0,8 Гц, 1H), 3,97 (dt, J = 15,6, 7,8 Гц, 1H), 3,76 (dt, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 3,69 (ddd, J = 12,4, 6,4, 4,2 Гц, 3H), 3,47 (dd, J = 5,9, 3,6 Гц, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

С применением процедуры, представленной в синтезе 5-10, получены 1-(4-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение A171), ((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (соединение A172), ((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (соединение A173) и (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (соединение A174).



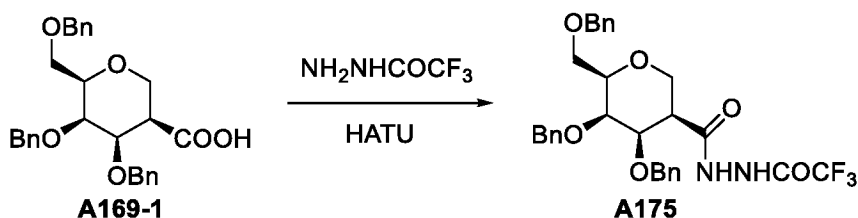
В качестве альтернативы, (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (соединение A174) можно синтезировать следующим способом.



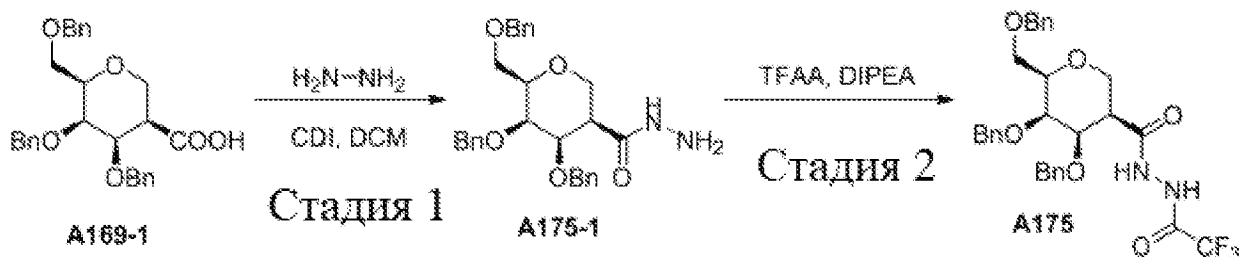
Стадия 1. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169-1, 100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (107 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли NH_4Cl (23 мг, 0,43 ммоль) и TEA (65 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (20 мг, выход 20%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 462 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (20 мг, 0,043 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (3,5 мг, выход 42%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 192 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 3,92 (dd, $J = 11,4, 4,8$ Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,59 (ddd, $J = 16,4, 11,4, 6,0$ Гц, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 2H), 2,72 (m, 1H).

Синтез 5-11. Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N'-(2,2,2-трифторацетил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразида (соединение A175)



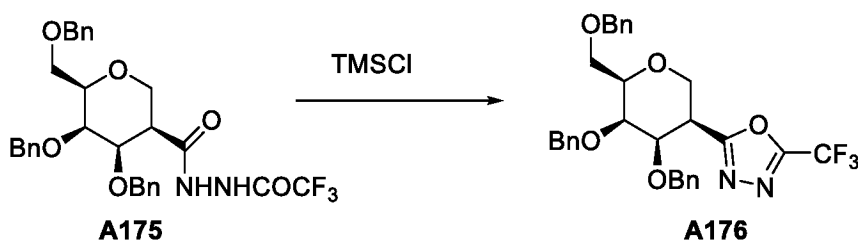
В качестве альтернативы, (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N'-(2,2,2-трифторацетил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразид (соединение A175) можно синтезировать следующим способом.



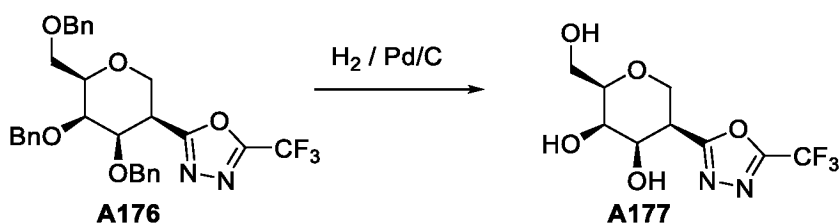
Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбоновой кислоты (400 мг, 0,865 ммоль) и CDI (0,12 мл, 0,951 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли гидразингидрат (4,2 мл, 86,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразида (140 мг, выход 34%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 477 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбогидразида (140 мг, 0,30 ммоль) и TFAA (0,08 мл, 0,60 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли DIPEA (46 мг, 0,353 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N'-(2,2,2-трифторацетил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразида (135 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 573 [M + H]⁺.

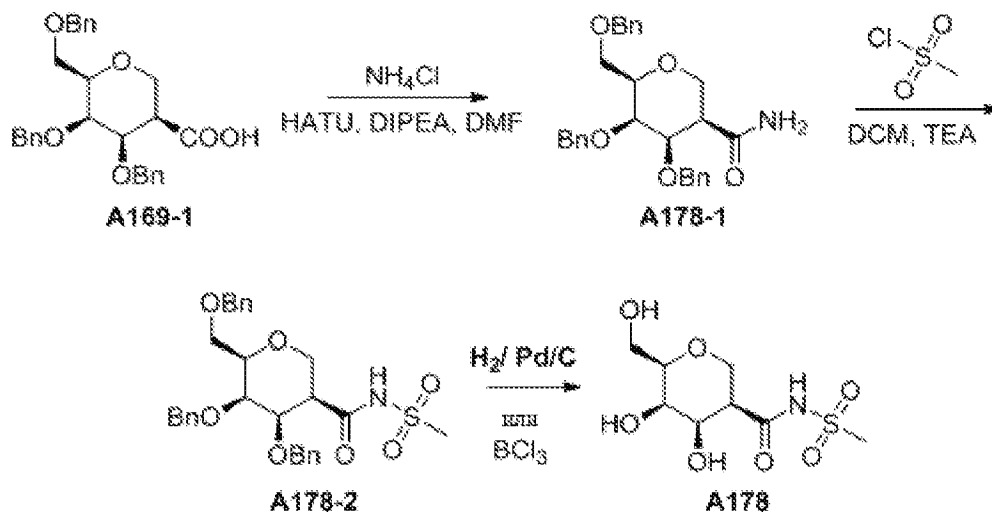
Синтез 5-12. Получение 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-5-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соединение A176)



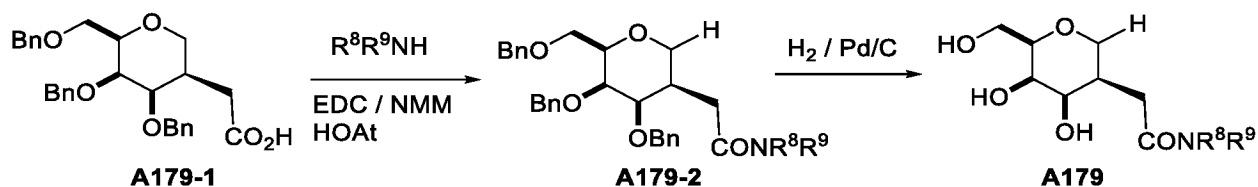
Синтез 5-13. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A177)



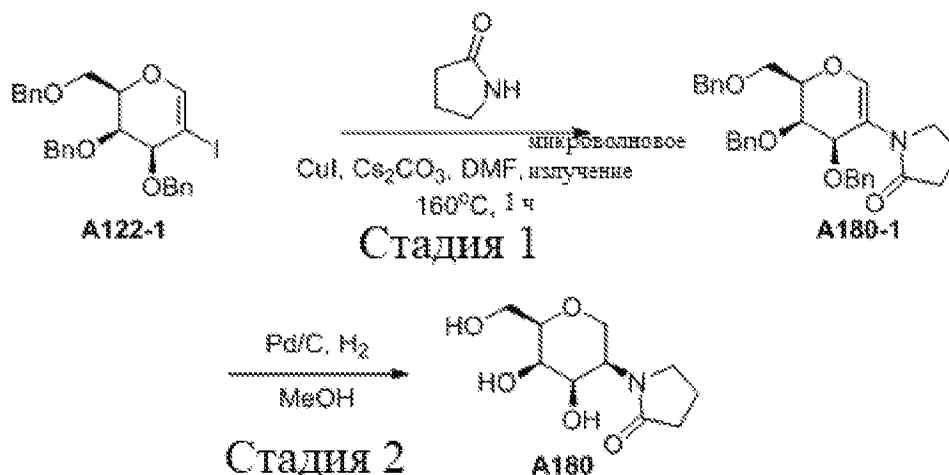
Синтез 5-14. Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоамида (соединение A178)



Синтез 5-15. Общий синтез амидсодержащих лигандов



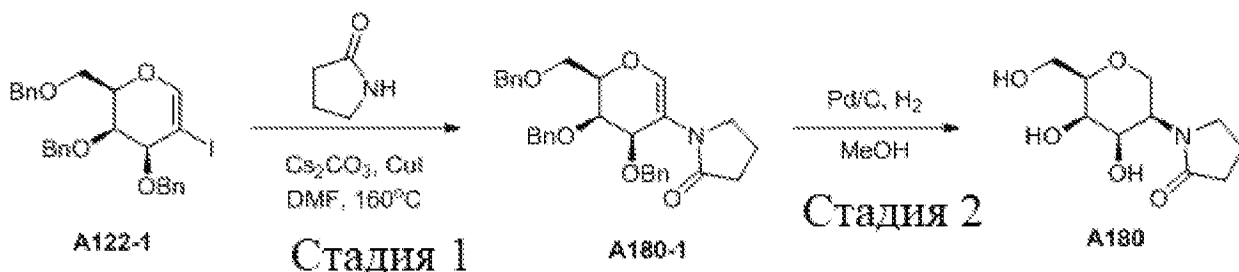
Синтез 5-16. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2-она (соединение A180)



Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-йод-3,4-дигидро-2H-пирана (A122-1, 100 мг, 0,184 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли CuI (3,4 мг, 0,018 ммоль), Cs₂CO₃ (120 мг, 0,368 ммоль), пирролидин-2-он (43 мг, 0,552 ммоль). Смесь перемешивали при 160°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)пирролидин-2-она (A180-1, 27 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 500 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)пирролидина-2-она (A180-1, 20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 3 мг 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2-она (A180). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 232 [M + H]⁺.

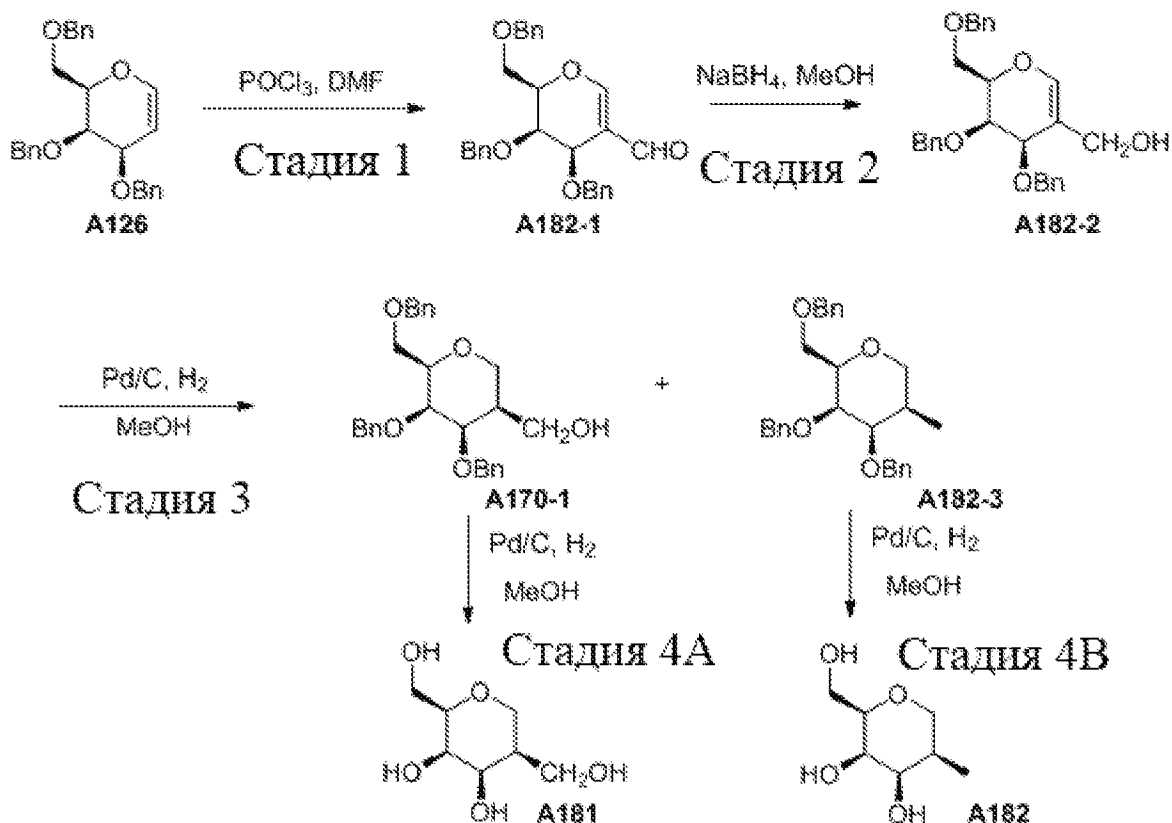
В качестве альтернативы, 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2-он (соединение A180) можно синтезировать следующим способом.



Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-йод-3,4-дигидро-2H-пирана (100 мг, 0,18 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли пирролидин-2-он (78 мг, 0,92 ммоль), Cs₂CO₃ (180 мг, 0,55 ммоль), CuI (4 мг, 0,021 ммоль), смесь перемешивали при 160°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с получением 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(пирролидин-2-онил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2-она (20 мг, выход 21%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 500 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)пирролидина-2-она (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%, влажность 60%), смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2-она (2,3 мг, выход 25%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 232 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Синтез 5-17. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилтетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A181) и (2R,3R,4R,5R)-2,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A182)



Стадия 1. К раствору DMF (50 мл) порциями добавляли POCl_3 (6,2 мл, 66,3 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Порциями добавляли (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран из синтеза 4-3 (A126, 9,2 г, 22,1 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-карбальдегида (A182-1, 6,0 г, выход 61%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 9,29 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 15H), 4,76 - 4,64 (m, 4H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,48 (q, $J = 12,0$ Гц, 2H), 4,00 - 3,80 (m, 3H).

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-карбальдегида (A182-1, 10,0 г, 22,4 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли NaBH_4 (17,0 г, 45,0 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали с получением неочищенного ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (A182-2, 9,5 г, выход 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 469 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 7,38 - 7,21 (m, 15H), 6,37 (s, 1H), 4,78 (t, $J = 10,9$ Гц, 2H), 4,63 (dd, $J = 20,6, 11,4$ Гц, 2H), 4,54 - 4,37 (m, 3H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H).

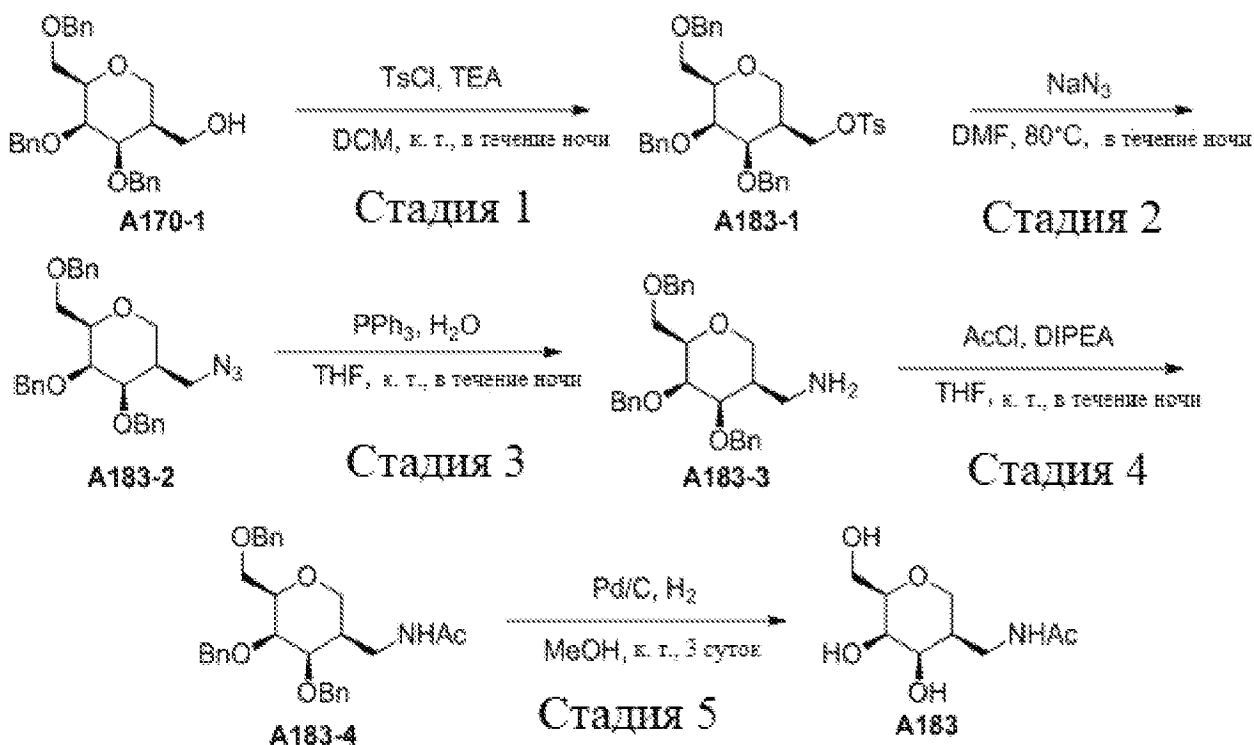
Стадия 3. К раствору ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (A182-2, 6,0 г, 13,4 ммоль) в MeOH (2 мл) порциями добавляли Pd/C (1,2 г, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 часов. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанола (A170-1, 0,49 г, выход 8%), ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$, и (2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-

метилтетрагидро-2Н-пирана (A182-3, 1,1 г, выход 19%) в виде бесцветного масла, ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 433 [M + H]⁺.

Стадия 4А. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанола (A170-1, 60,0 мг, 0,134 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-2,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A181, 6,3 мг, выход 26%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 179 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,08 (dd, J = 11,8, 2,0 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 9,1, 8,4, 5,5 Гц, 2H), 3,81 (dd, J = 11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,75 (dt, J = 11,3, 5,6 Гц, 2H), 3,64 (dd, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 11,8, 2,7 Гц, 1H), 3,37 (ddd, J = 13,0, 7,4, 5,1 Гц, 1H), 1,88 (d, J = 2,9 Гц, 1H).

Стадия 4В. К раствору (2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилтетрагидро-2Н-пирана (A182-3, 50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R)-2,5-бис(гидроксиметил)оксан-3,4-диола (A182, 8 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 185 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,85 (dd, J = 11,7, 7,6 Гц, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,55-3,42 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,11 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Синтез 5-18. Получение ((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (соединение A183)



Стадия 1. К раствору ((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанола из синтеза 5-17 (A170-1, 350 мг, 0,78 ммоль) и TEA (394 мг, 3,90 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли TsCl (446 мг, 2,34 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали водой (40 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением ((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (A183-1, 180 мг, 38%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 603 [M + H]⁺.

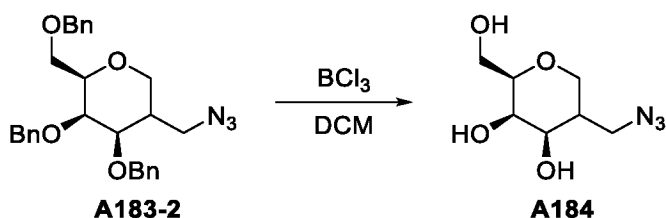
Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пирана (A183-1, 185 мг, 0,31 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли NaN₃ (180 мг, 3,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), промывали водой (20 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пирана (A183-2, 65 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 496 [M + Na]⁺.

Стадия 3. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (A183-3, 65 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл), добавляли PPh₃ (72 мг, 0,27 ммоль) и воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (A183-3, 60 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 448[M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (A183-3, 30 мг, 0,067 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли в капельном режиме DIPEA (30 мг, 0,07 ммоль) и ацетилхлорид (11 мг, 0,14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (A183-4, 14 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 490 [M + H]⁺.

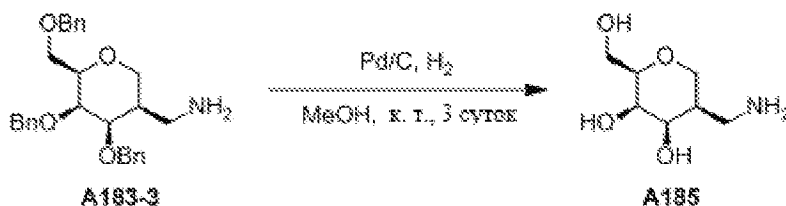
Стадия 5. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (A183-4, 14 мг, 0,03 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (A183, 1 мг, выход 16%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,91 (dd, J = 11,9, 2,8 Гц, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,66 (dd, J = 11,7, 4,3 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 13,9, 4,3 Гц, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H).

Синтез 5-19. Получение (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A184)



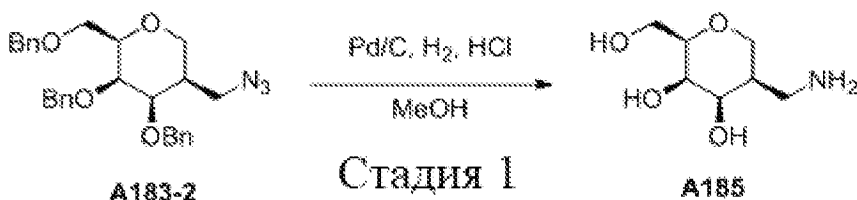
К раствору (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пирана из синтеза 5-18 (A183-2, 20 мг, 0,04 ммоль) в сухом DCM (5 мл) при -78°C в атмосфере азота медленно добавляли BCl_3 (0,4 мл, 0,04 ммоль, 1 М в DCM). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 минут. После израсходования исходного материала (контроль ТСХ) реакционную смесь гасили 1 мл MeOH. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A184, 0,7 мг, выход 8%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 226 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 3,99 (dd, $J = 11,9, 2,0$ Гц, 1H), 3,82 (dd, $J = 5,4, 3,3$ Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,64 (dd, $J = 11,5, 4,5$ Гц, 1H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H).

Синтез 5-20. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (соединение A185)



К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанамина из синтеза 5-18 (A183-3, 20 мг, 0,044 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере водорода. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A185) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 178 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

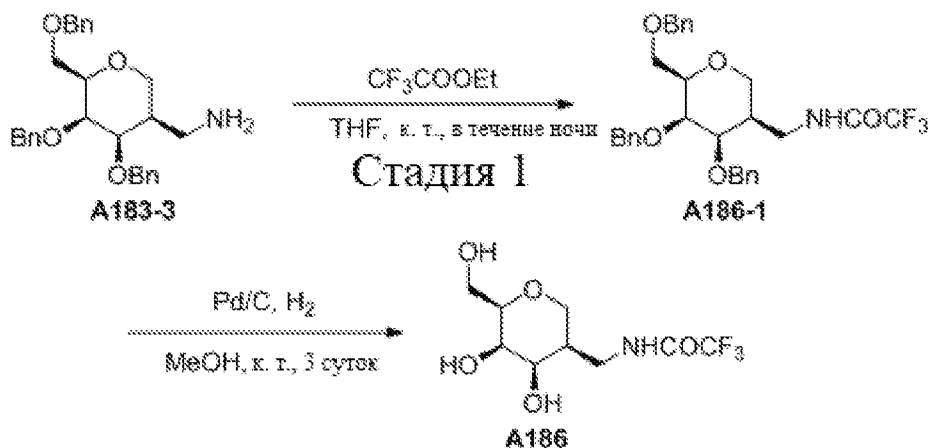
В качестве альтернативы, (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диол (соединение A185) можно синтезировать следующим способом.



Стадия I. К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пирана (A183-2, 50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (0,1 мл, 1 N в H_2O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A185, 16 мг, выход 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 178 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400

МГц, CD₃OD): δ 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 13,0, 3,7 Гц, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 1H).

Синтез 5-21. Получение N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A186)

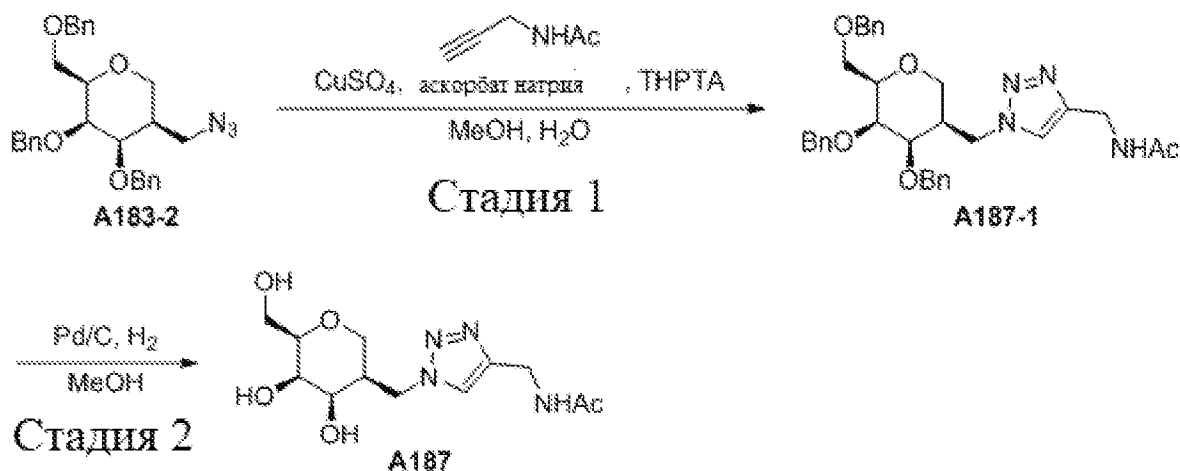


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина из синтеза 5-18 (A183 -3, 30 мг, 0,067 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли этил-2,2,2-трифторацетат (19 мг, 0,134 ммоль) и триэтиламин (26 мг, 0,201 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (A186-1, 16 мг, выход 44%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 566 [M + Na]⁺.

Стадия 2. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (A186-1, 16 мг, 0,029 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь трижды продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3 мг N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (A186) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 274/296 [M + H]⁺ / [M + Na]⁺.

В качестве альтернативы, стадия 2 может быть осуществлена следующим образом. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (16 мг, 0,029 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (0,1 мл, 1 N в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамида (A186, 7,9 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 274 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,91 (dd, J = 12,1, 1,9 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 5,6, 3,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 12,1, 2,8 Гц, 1H), 3,39 (ddd, J = 7,1, 4,5, 1,7 Гц, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H).

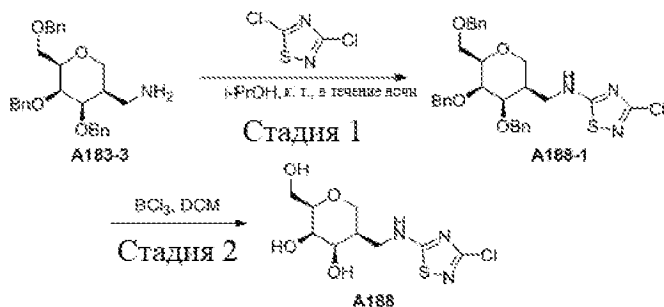
Синтез 5-22. Получение N-((1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ацетамида (соединение A187)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран из синтеза 5-18 (A183-2, 32,0 мг, 0,07 ммоль) и N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (8,6 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (2 мл). Добавляли свежеприготовленный раствор аскорбата натрия (5,9 мг, 0,03 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем смесь концентрировали и остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-5% метанол в дихлорметане) с получением N-((1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ацетамида (A187-1, 33 мг, выход 78%) в виде масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 571 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-((1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ацетамида (A187-1, 16 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (2 мг, 10 мас.%, влажность 60%), смесь трижды продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ацетамида (A187, 2 мг, выход 24%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 301 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 14,1, 1,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (dd, J = 5,3, 3,2 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,5, 7,1 Гц, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

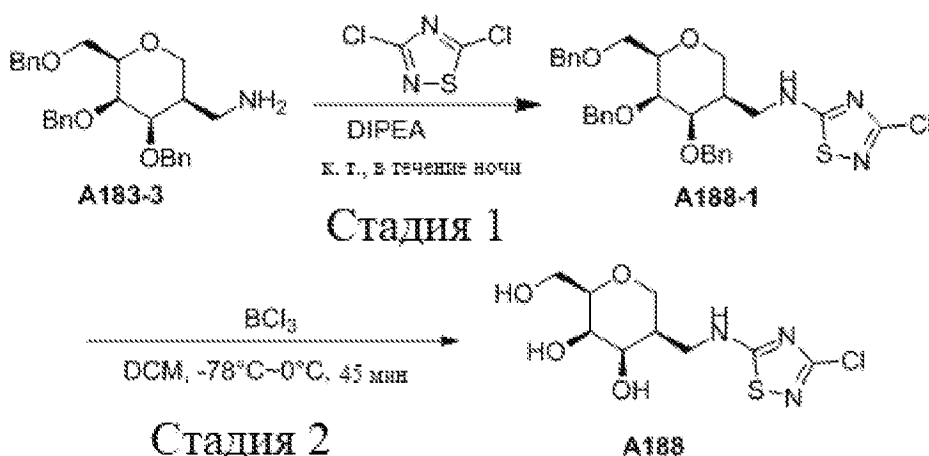
Синтез 5-23. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A188)



Стадия 1. Раствор ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина из синтеза 5-18 (A183-3, 50 мг, 0,112 ммоль), 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазол (51 мг, 0,336 ммоль) и DIPEA (44 мг, 0,336 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-амин (A188-1, 25 мг, выход 40%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 566 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-амин (A188-1, 25 мг, 0,044 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли в капельном режиме BCl₃ (0,44 мл, 1 М в DCM) при -10°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 7 мг (2R,3R,4R,5R)-5-(((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A188). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 296 [M + H]⁺.

В качестве альтернативы, (2R,3R,4R,5R)-5-(((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A188) можно синтезировать следующим способом.

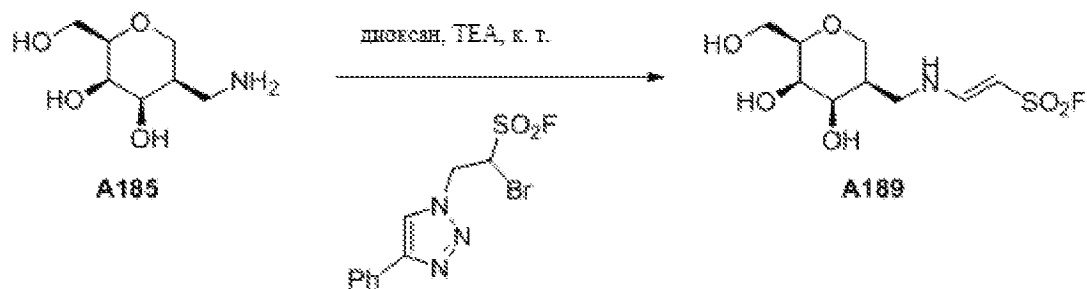


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (30 мг, 0,067 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазол (33 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (43 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-амин (10 мг, выход 27%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 566 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-амин (10 мг, 0,018 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли BCl₃ (0,2 мл, 1 N в DCM) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 минут. Полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл), промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида

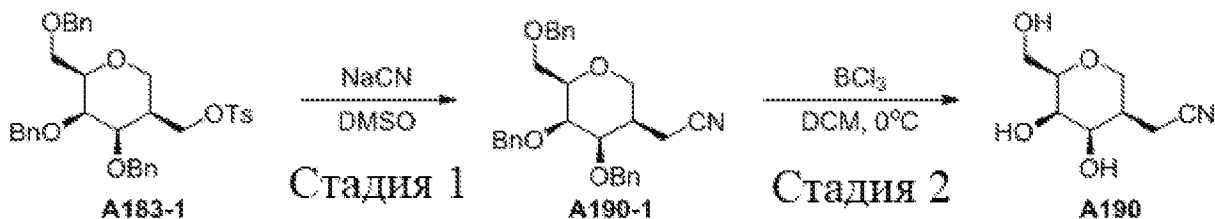
натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (5 мг, 67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 296 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,97 (dd, J = 12,1, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, J = 5,4, 3,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,55 (m, 3H), 3,50 (dd, J = 12,1, 1,9 Гц, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H).

Синтез 5-24. Получение (E)-2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)амино)этен-1-сульфонилфторида (соединение A189)



Organic Letters 2020 22 (11), 4316-4321

Синтез 5-25. Получение 2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетонитрила (соединение A190)

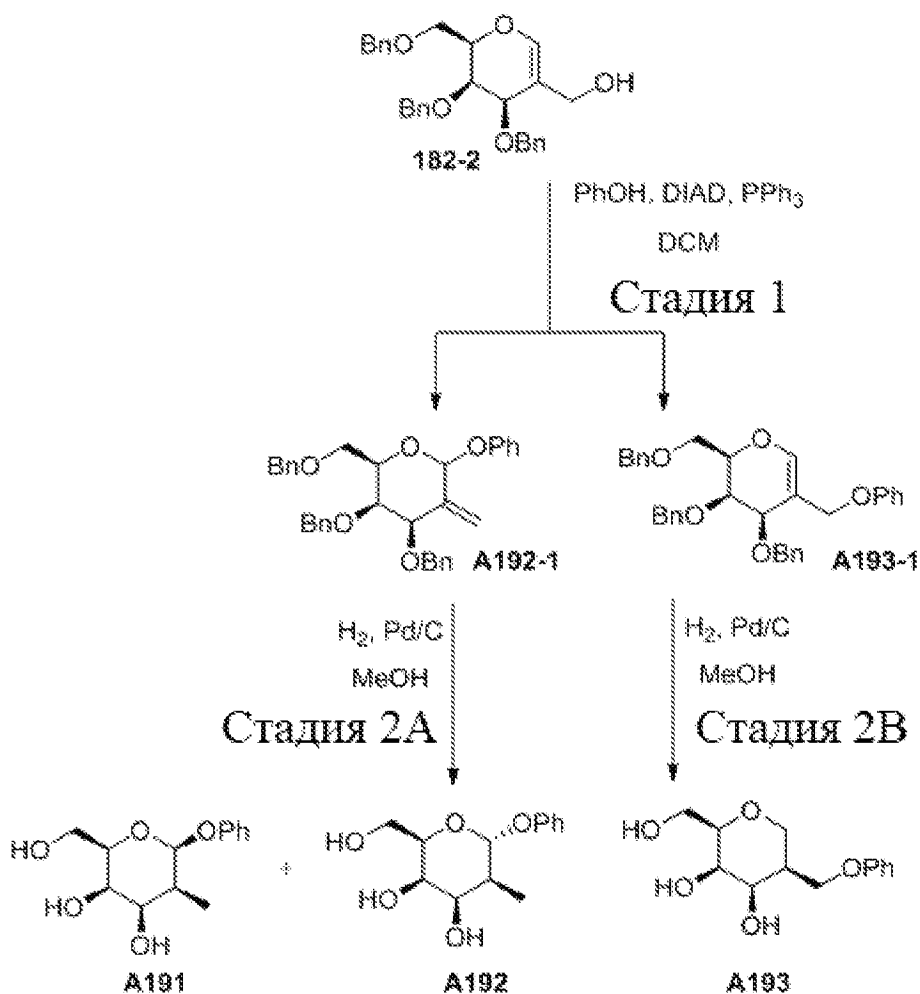


Стадия 1. К раствору ((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната из синтеза 5-18 (A183-1, 200 мг, 0,46 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли NaCN (68 мг, 1,39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали DCM (10 мл × 3) и органическую фазу концентрировали. Затем остаток очищали на колонке с силикагелем (0-22% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетонитрила (A190-1, 80 мг, выход 38%) в виде масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 458 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетонитрила (A190-1, 15 мг, 0,03 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли в капельном режиме BCl₃ (0,33 мл, 0,33 ммоль, 1 М в DCM) при -10°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% MeOH в DCM) с получением 2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетонитрила (A190, 2 мг, 33%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 188 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,05 (dd, J = 12,3, 1,8 Гц, 1H), 3,80 (ddd, J = 16,3, 8,4, 4,5 Гц, 3H), 3,68 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,42 (ddd, J = 7,2, 4,5, 1,6 Гц, 1H), 2,98 (dd, J = 17,4, 11,3 Гц, 1H), 2,85 (ddd, J = 17,4, 3,8, 1,3 Гц, 1H).

Синтез 5-26. Получение (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A191), (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-

фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A192) и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(феноксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола



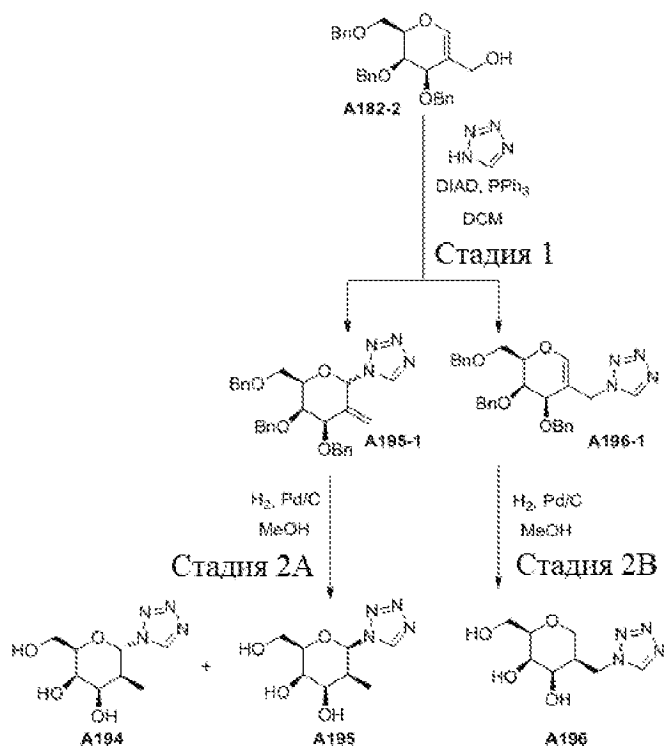
Стадия 1. К раствору ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола из синтеза 5-17 (A182-2, 100 мг, 0,224 ммоль, 1,0 экв.), PPh₃ (88 мг, 0,336 ммоль, 1,5 экв.) и нуклеофилов (1,0 экв.) в сухом DCM (1,1 мл) добавляли DIAD (0,053 мл, 0,269 ммоль, 1,2 экв.) в капельном режиме на бане со льдом в атмосфере азота. Затем реакционную смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение следующих 40 минут, после чего ТСХ показала исчезновение всего исходного вещества. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желательных продуктов. Выход (A192-1): 30 мг, 26%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 545 [M + Na]⁺.

Стадия 2А. Суспензию (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилден-6-фенокситетрагидро-2H-пирана (A192-1, 100 мг, 1,0 экв.) и Pd/C (0,2 экв., 10 мас.%, влажность) в MeOH продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ТСХ. Когда ТСХ показывала исчезновение всего исходного материала, смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желательных продуктов. Выход (A192): 0,5 мг, 2%. Выход (A191): 7 мг, 14%.

Стадия 2В. (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(феноксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A193) синтезировали в соответствии с процедурой гидрирования, описанной выше для стадии 2А. Выход:

9,8 мг, 20%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 3H), 4,37 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J = 9,7, 3,0, 1,4 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 11,7, 1,9 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,51 (ddd, J = 11,7, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 3,41 (ddd, J = 7,2, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 2,22 (ddd, J = 10,2, 5,4, 2,7 Гц, 1H).

Синтез 5-27. Получение (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A194), (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A195) и (2R,3R,4R,5R)-5-((1H-тетразол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A196)

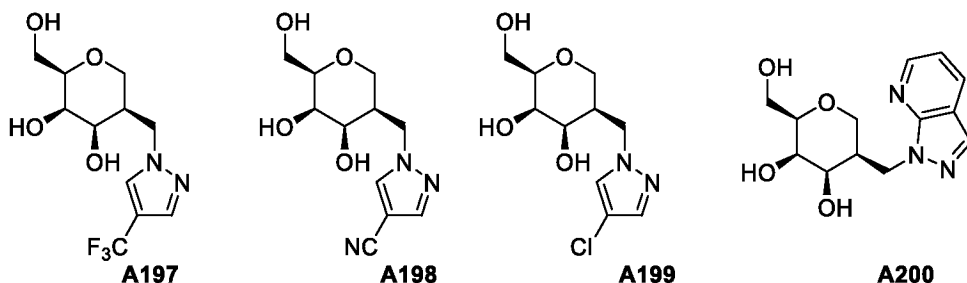


Стадия 1. 1-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-3-метилентетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тетразол (A195-1) и 1-(((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метил)-1H-тетразол (A196-1) синтезировали по методике Мицунобу, описанной в синтезе 5-26, с использованием 500 мг ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (A182-2) из синтеза 5-17. 1-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-3-метилентетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тетразол (A195-1): выход 50 мг, 9%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 521 [M + Na]⁺. 1-(((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метил)-1H-тетразол (A196-1): выход 15 мг, 5%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 521 [M + Na]⁺.

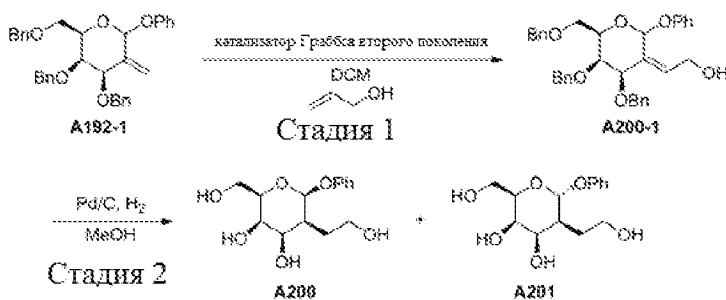
Стадия 2A. (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A195) и (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A194) синтезировали согласно процедура гидрирования, описанная в синтезе 5-26, с использованием 65 мг 1-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-3-метилентетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тетразола (A195-1). ((2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол) (A195): выход 3 мг, 10%. ЖХ-МС (ИЭР): найдено 253 [M + Na]⁺. ((2R,3R,4R,5S,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-(1H-тетразол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол) (A194): выход 1 мг, 3%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 253 [M + Na]⁺.

Стадия 2В. (2R,3R,4R,5R)-5-((1H-тетразол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A196) синтезировали по реакции гидрирования методика, описанная в синтезе 5-26, с использованием 14,4 мг 1-(((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метил)-1H-тетразола (A196-1). ((2R,3R,4R,5R)-5-((1H-тетразол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A196): выход 2 мг, 30%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 231 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,68 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 14,0, 11,0 Гц, 1H), 5,05 - 4,93 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 5,5, 3,2 Гц, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,70 (dd, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,54 - 2,22 (m, 1H).

Синтез 5-28. (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A197), 1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (соединение A198), (2R,3R,4R,5R)-5-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A199) и (2R,3R,4R,5R)-5-((1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A200) получали с использованием процедуры, представленной в синтезе 5-26.



Синтез 5-29. Получение (2R,3R,4R,5S,6S)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A200) и (2R,3R,4R,5S,6R)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A201)

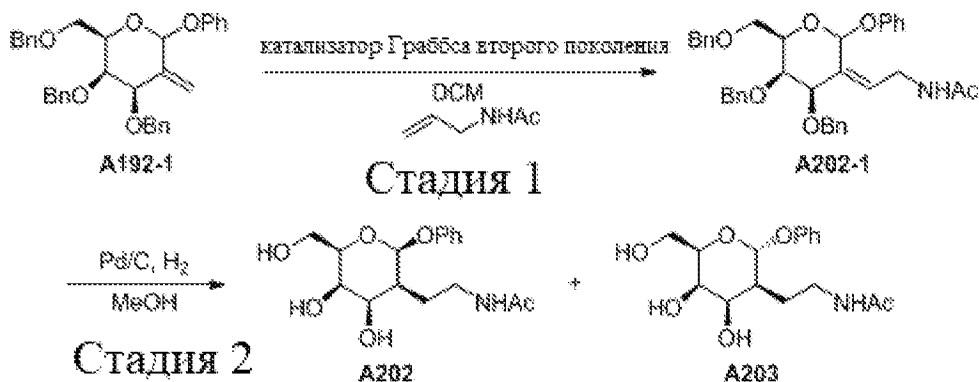


Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилден-6-фенокситетрагидро-2H-пирана из синтеза 5-26 (A192-1, 100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли проп-2-ен-1-ол (110 мг, 1,9 ммоль) и катализатор Граббса второго поколения (16 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь трижды продували азотом и перемешивали при 40°C в течение 16 часов. ЖХ-МС показала образование желательного продукта. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (Z)-2-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-феноксидигидро-2H-пиран-3(4H)-илиден)этан-1-ола (A200-1) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 553 [M + H]⁺. Литература: Journal of American Chemical Society, 123(42), 10417-10418; 2001.

Стадия 2. Раствор (Z)-2-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-феноксидигидро-2H-пиран-3(4H)-илиден)этан-1-ола (A200-1, 50 мг, 0,09 ммоль) и Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) в

MeOH перемешивали в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S,6S)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A200) и (2R,3R,4R,5S,6R)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A201). ЖХ-МС (ИЭР): 285 [M + H]⁺.

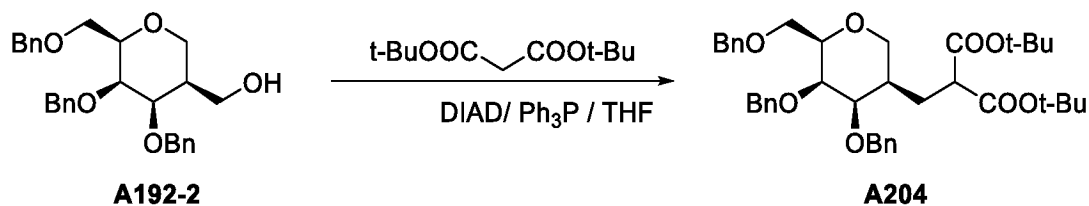
Синтез 5-30. Получение (2R,3R,4R,5S,6S)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A202) и (2R,3R,4R,5S,6R)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A203)



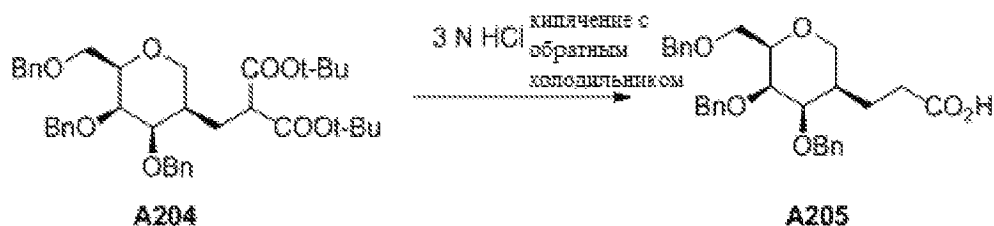
Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилден-6-фенокситетрагидро-2H-пирана из синтеза 5-26 (A192-1, 100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли N-аллилацетамид (188 мг, 1,9 ммоль) и катализатор Граббса второго поколения (16 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь трижды продували азотом и перемешивали при 40°C в течение 16 часов. ЖХ-МС показала образование желательного продукта. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением N-((Z)-2-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-феноксидигидро-2H-пиран-3(4H)-илиден)этил)ацетамида (A202-1). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 594 [M + H]⁺. Литература: Journal of American Chemical Society, 123(42), 10417-10418; 2001.

Стадия 2. Раствор (Z)-2-((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-феноксидигидро-2H-пиран-3(4H)-илиден)этан-1-ола (A202-1, 50 мг, 0,08 ммоль) и Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) в MeOH перемешивали в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S,6S)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A202) и (2R,3R,4R,5S,6R)-5-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A203). ЖХ-МС (ИЭР): 326 [M + H]⁺.

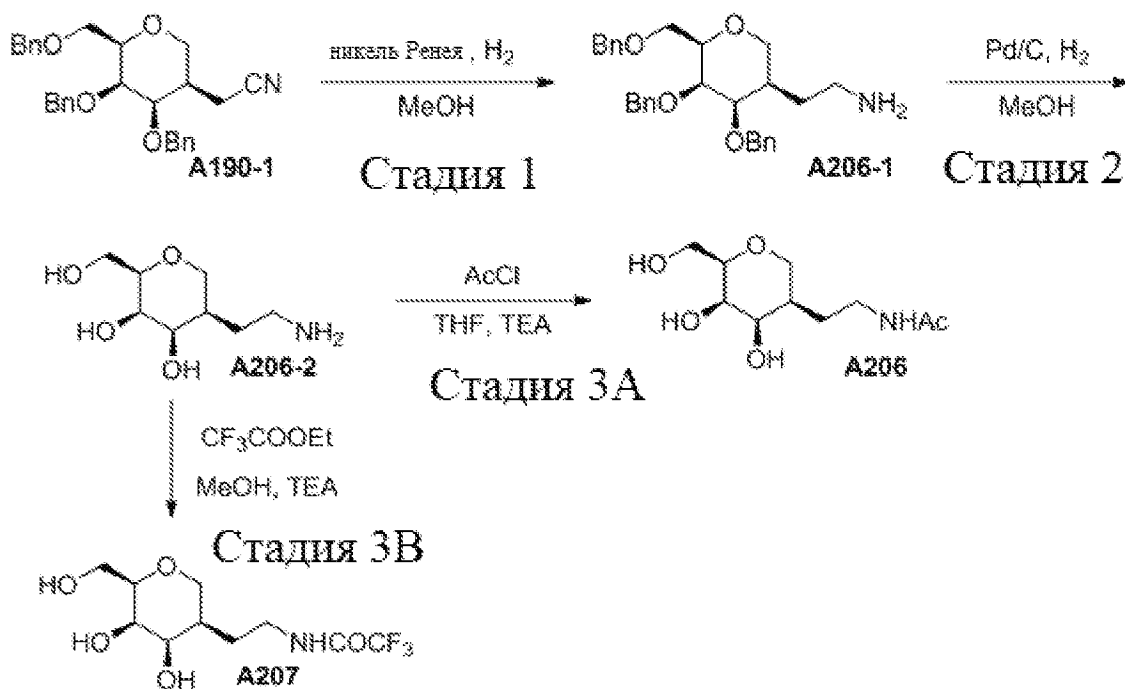
Синтез 5-31. Получение ди-трет-бутил-2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)малоната (соединение A204)



Синтез 5-32. Получение 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропановой кислоты (соединение A205)



Синтез 5-33. Получение N-(2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)ацетамида (соединение A206) и N-(2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A207)



Стадия 1. Раствор 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетонитрила (A190-1, 100 мг, 0,22 ммоль) и никель Ренея (15 мг) в MeOH трижды продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-амина (A206-1). ЖХ-МС (ИЭР): 462 [M + H]⁺.

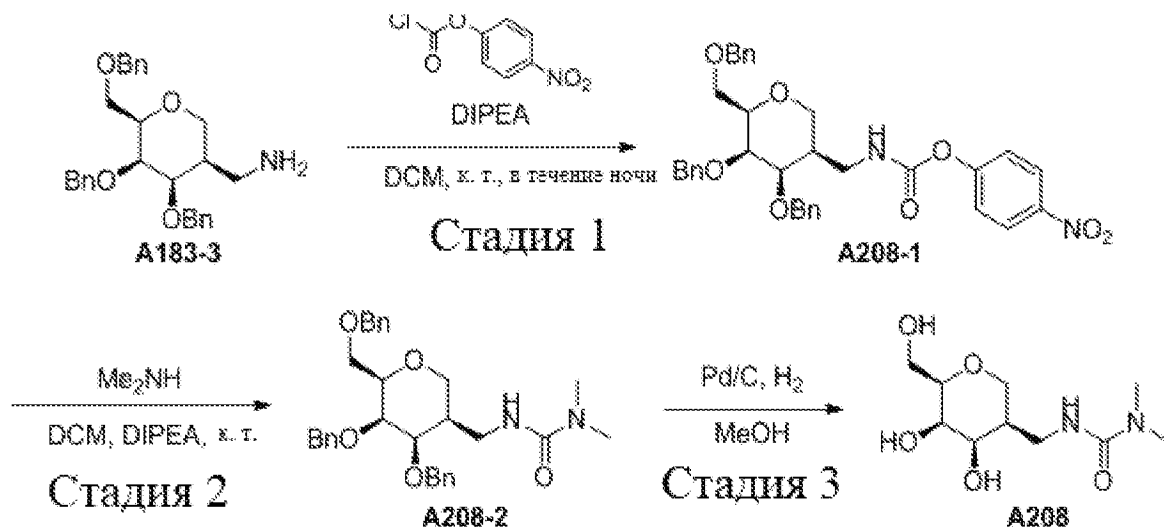
Стадия 2. К раствору 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этан-1-амина (A206-1, 80 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь трижды продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Неочищенный продукт получали фильтрованием и концентрированием. ЖХ-МС (ИЭР) найдено для обоих целевых соединений: 192 [M + H]⁺.

Стадия 3А. К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(2-аминоэтил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A206-2, 15 мг, 0,078 ммоль) в THF (2 мл) добавляли AcCl (9,1 мг, 0,118 ммоль) и TEA (23,6 мг, 0,234 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением N-(2-

((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)ацетамида (A206). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 234 [M + H]⁺.

Стадия 3B. К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(2-аминоэтил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A206-2, 15 мг, 0,078 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли CF₃COOEt (16,7 мг, 0,118 ммоль) и TEA (23,6 мг, 0,234 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением N-(2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамида (A207). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 288 [M + H]⁺.

Синтез 5-34. Получение 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамида (соединение A208)

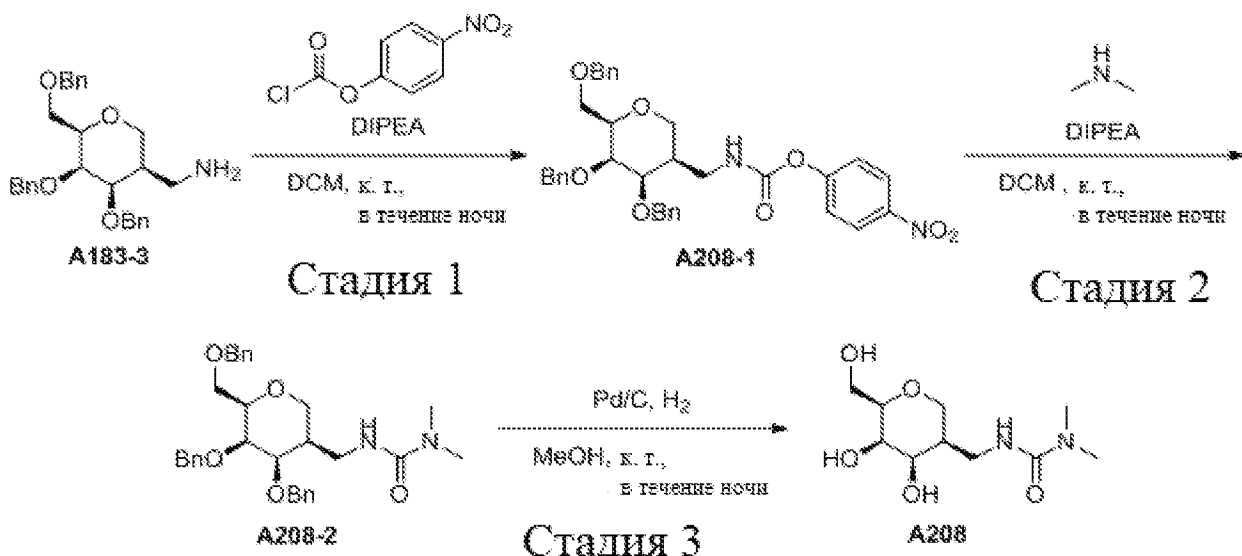


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина из синтеза 5-18 (A183 -3, 100 мг, 0,224 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонохлоридат (67,4 мг, 0,336 ммоль) и DIPEA (87,0 мг, 0,672 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и использовали непосредственно для следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 613 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 4-нитрофенил(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамата (A208-1, 137 мг, 0,224 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли диметиламин (0,448 ммоль, 1 M в THF) и DIPEA (87,0 мг, 0,672 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 30 мг желательного продукта (A208-2). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 519 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамида (A208-2, 30 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (6 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь трижды продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Неочищенный продукт получали фильтрованием и концентрированием. ЖХ-МС (ИЭР): 249 [M + H]⁺.

В качестве альтернативы, 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамид (соединение A208) можно синтезировать следующим способом.

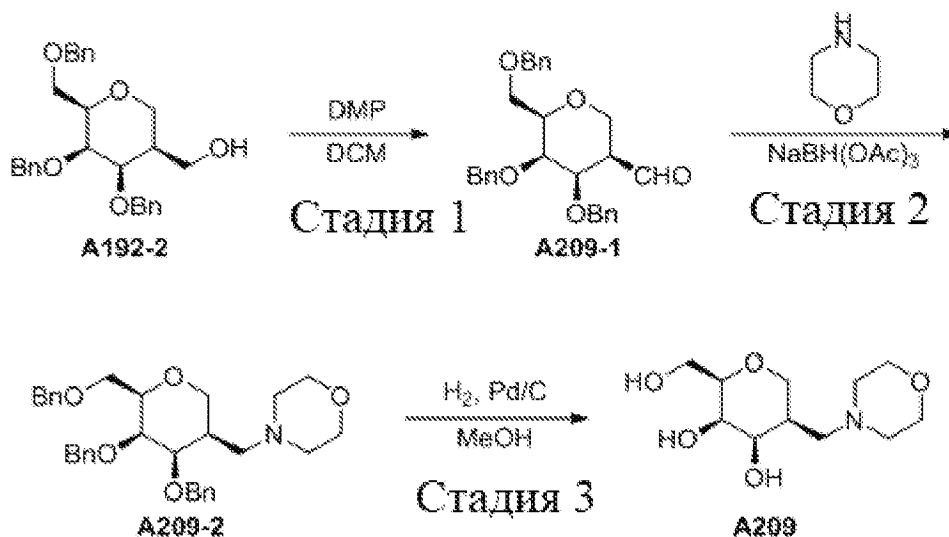


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (45 мг, 0,110 ммоль) в сухом DCM (10 мл), добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (34 мг, 0,170 ммоль) и DIPEA (28 мг, 0,220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия с получением неочищенного 4-нитрофенил(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамата (67 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 613 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 4-нитрофенил(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамата (67 мг, 0,110 ммоль) в сухом DCM (5 мл), добавляли диметиламин (30 мг, 0,667 ммоль) и DIPEA (60 мг, 0,467 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамида (25 мг, выход 44%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 519 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамида (25 мг, 0,048 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли, Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (0,1 мл, 1 М в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Органическую смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1,1-диметилкарбамида (9 мг, выход 76%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 249 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,93 (dd, J = 12,0, 2,1 Гц, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,01 - 1,92 (m, 1H).

Синтез 5-35. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидрокси)метил)-5-(морфолинометил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A209)

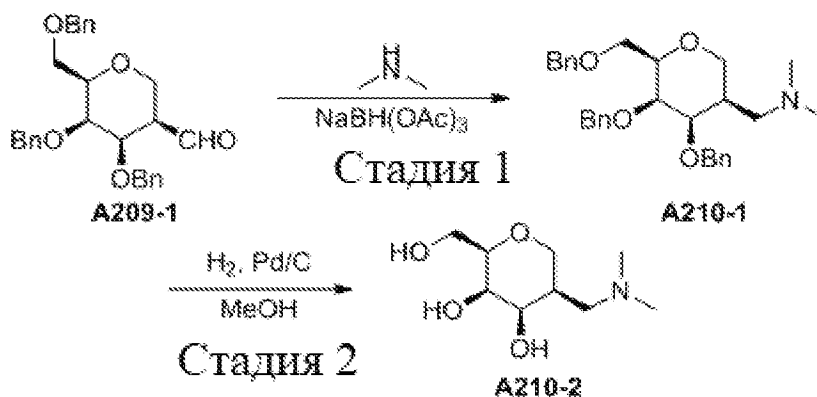


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанола из синтеза 5-17 (A192-2, 500,0 мг, 1,11 ммоль) в DCM (5 мл) порциями добавляли DMP (945,5 мг, 2,22 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь гасили водным раствором NaHCO₃. Две фазы разделяли, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбальдегида (A209-1, 350,2 мг, выход 70%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 447 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,93 (s, 1H), 7,47 - 7,14 (m, 15H), 4,81 - 4,37 (m, 8H), 4,17 - 3,95 (m, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 2,70 (s, 1H).

Стадия 2. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбальдегида (A209-2, 60,0 мг, 0,134 ммоль) и морфолина (0,024 мл), 0,269 ммоль) в DCM (2 мл) порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (170 мг, 0,269 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)морфолина (A209-2, 62 мг, выход 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 518 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 4-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)морфолина (A209-2, 60,0 мг, 0,116 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(морфолинометил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A209, 4,2 мг, выход 15%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 248 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 6,8, 4,7 Гц, 2H), 3,68 (ddd, J = 13,9, 9,3, 4,4 Гц, 6H), 3,56 (dd, J = 12,1, 3,2 Гц, 1H), 3,37 (ddd, J = 7,2, 4,5, 1,5 Гц, 1H), 3,23 (dd, J = 12,8, 9,4 Гц, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 4H), 2,14 (d, J = 4,5 Гц, 1H).

Синтез 5-36. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N,N-диметилметанамина (соединение A2010)



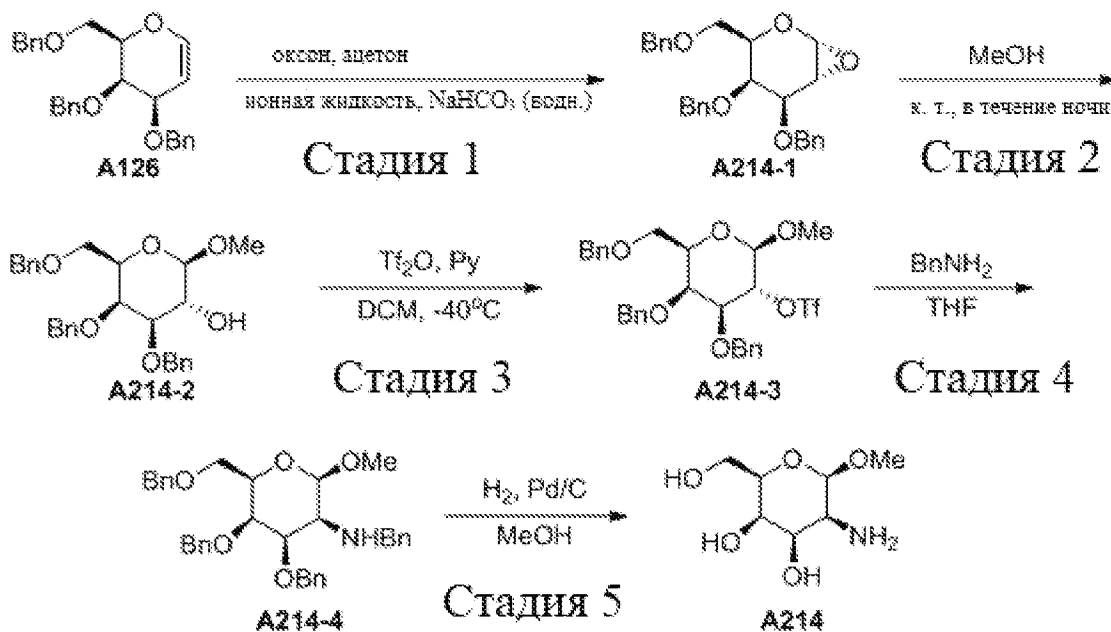
Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбальдегида из синтеза 5-35 (A209-1, 60 мг, 0,134 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (33 мг, 0,403 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли порциями $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170 мг, 0,134 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N,N-диметилметанамина (A210-1, 60 мг, выход 94%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 476 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 7,42 - 7,20 (m, 15H), 4,79 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 4,56 - 4,41 (m, 3H), 3,94 (dd, $J = 11,9, 2,7$ Гц, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,52 (ddd, $J = 13,9, 12,7, 6,0$ Гц, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,16 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H).

Стадия 2. К раствору 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N,N-диметилметанамина (A210-1, 60 мг, 0,126 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R,4R,5R)-5-((диметиламино)метил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A210) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 206 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Синтез 5-37. 1-(4-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение A211), (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A212), и (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(пиперидин-1-илметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A213) были получены с применением процедуры синтеза 5-36.

Номер соединения	Аналитические данные
A212	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 261 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 4,06 - 3,54 (m, 16H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 1H).
A213	ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 246 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 3,99 (dd, $J = 11,4, 4,6$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 3H), 3,60 (dd, $J = 10,6, 3,1$ Гц, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 3H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 1H).

Синтез 5-38. Получение (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A214)



Стадия 1. К смеси (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана из синтеза 4-3 (A126, 6,5 г, 15,6 ммоль) и тетрафторбората 1-додецил-3-метилимидазолия (1,06 г, 3,1 ммоль) в DCM (65 мл), добавляли ацетон (26 мл) и NaHCO₃ (49 мл). Затем к перемешиваемой реакционной смеси при 0°C в капельном режиме добавляли оксон (19,5 г, ммоль) в H₂O (81 мл). Через 2 часа смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (1S,3R,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-3-((бензилокси)метил)-2,7-диоксиабикло[4.1.0]гептана (A214-1, 6,0 г, выход 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 433 [M + H]⁺.

Стадия 2. Раствор (1S,3R,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-3-((бензилокси)метил)-2,7-диоксиабикло[4.1.0]гептана (A214-1, 6,0 г, 13,9 ммоль) в MeOH (0,6 мл, 13,9 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ола (A214-2, 4,5 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 465 [M + H]⁺.

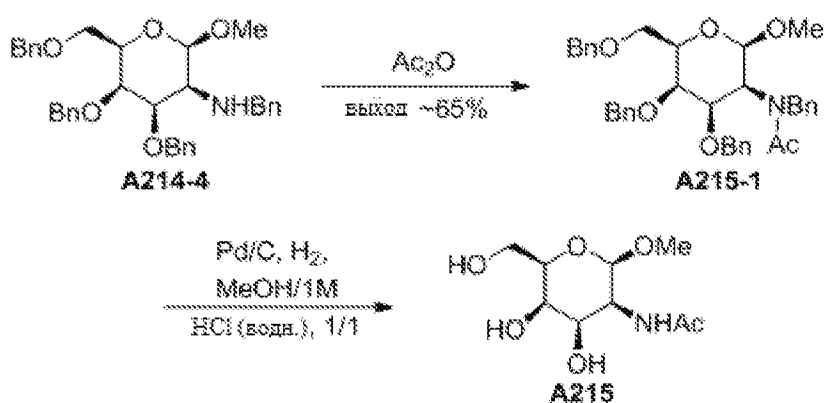
Стадия 3. К смеси (2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ола (A214-2, 200 мг, 0,43 ммоль) в сухом DCM (5,0 мл), добавляли сухой пиридин (0,53 мл) и Tf₂O (705 мг, 0,43 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов смесь концентрировали и очищали методом хроматографии (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-илтрифторметансульфоната (A214-3, 137 мг, выход 53,3%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 597 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,37 - 7,25 (m, 15H), 5,23 (dd, J = 9,8, 3,7 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 3H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 3,53 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,43 (d, J = 10,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Раствор (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-илтрифторметансульфоната (A214-3, 200 мг, 0,336 ммоль) и бензиламина (360 мг, 3,36 ммоль) в сухом THF (2 мл) нагревали до 80°C в герметичной пробирке. Полученную реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. Когда ТСХ показывала исчезновение всего исходного

вещества, смесь концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 1:1) с получением желательного продукта (A214-4, 250 мг, выход 67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 554[M + H]⁺.

Стадия 5. К раствору (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A214-4, 35 мг, 0,063 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A214) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 194 [M + H]⁺.

Синтез 5-39. Получение N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (соединение A215)

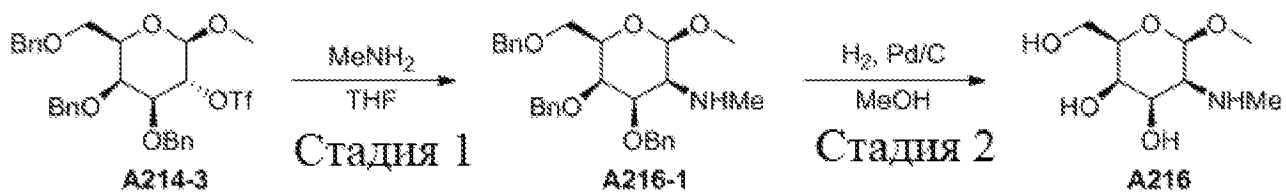


Синтез 5-40. Альтернативное получение (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A214)



Стадия 1. (2R,3S,4R,5R,6R)-3-азидо-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран (A215-2) получали с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A214-4) в синтезе 5-38. Выход: 300 мг, 73%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 512 [M + Na]⁺.

Синтез 5-41. Получение (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A216)

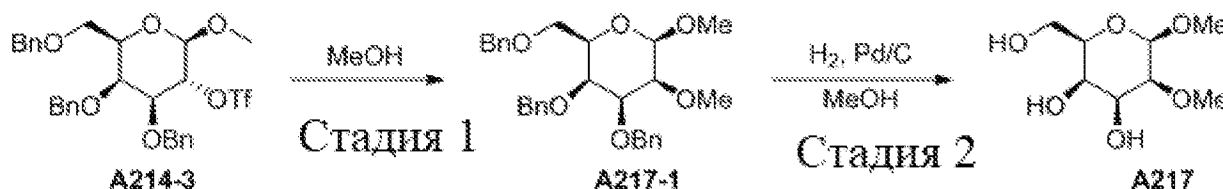


Стадия 1. (2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокси-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-амин (A216-1) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре

получения (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A214-4) в синтезе 5-38. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 478 [M + H]⁺.

Стадия 2. (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A216) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A214) в синтезе 5-38. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 208 [M + H]⁺.

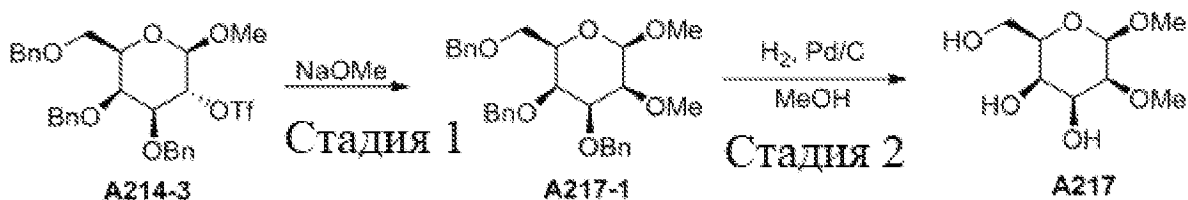
Синтез 5-42. Получение (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A217)



Стадия 1. (2R,3S,4S,5S,6R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пиран (A217-1) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амина (A214-4) в синтезе 5-38. Выход: 170 мг, 83%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 501 [M + Na]⁺.

Стадия 2. (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A217) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A214) в синтезе 5-38. Выход: 15 мг, 55%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 231 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,33 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,17 (p, J = 5,0 Гц, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,89 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

В качестве альтернативы, (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A217) можно синтезировать следующим способом.

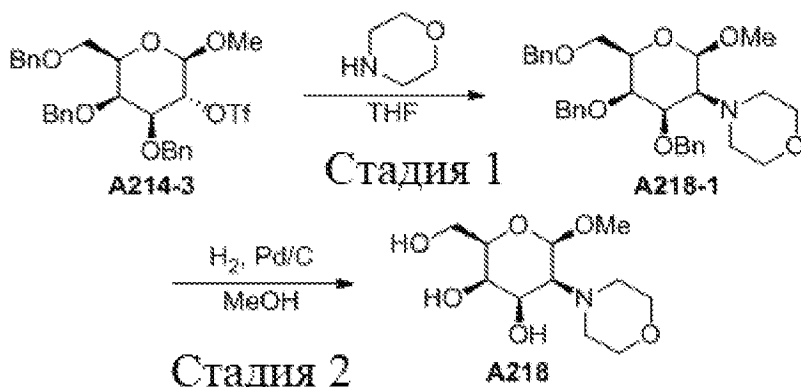


Стадия 1. Раствор (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-илтрифторметансульфоната (200 мг, 0,336 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NaOMe (0,1 мл, 5,0 М в MeOH). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ. Когда ТСХ показывала исчезновение всего исходного вещества, смесь концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желательного продукта (170 мг, выход 83%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 501 [M + Na]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3S,4S,5S,6R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пирана (35 мг, 0,063 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-5,6-диметокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (15 мг, выход 55%). ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,33 (d, J = 4,6

Гц, 1H), 4,17 (p, J = 5,0 Гц, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,89 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 231 [M + Na]⁺.

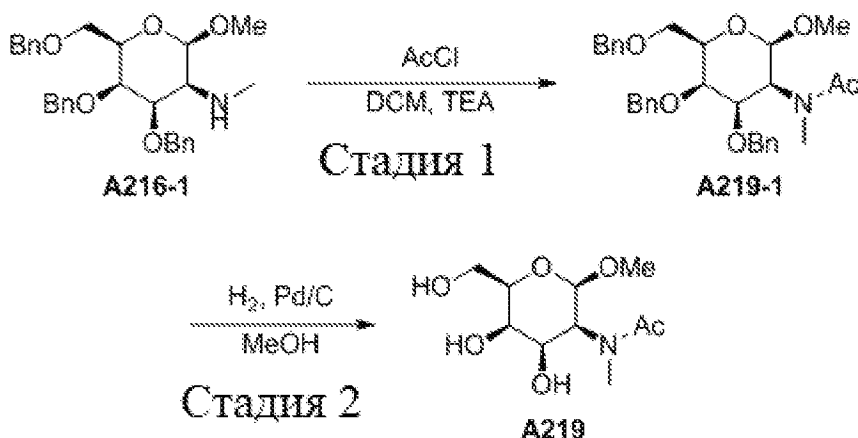
Синтез 5-43. Получение (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-морфолинотетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A218)



Стадия 1. 4-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)морфолин (A218-1) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3S,4R,5R,6R)-N-бензил-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-амин (A214-4) в синтезе 5-38. Выход: 550 мг, 62%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 534 [M + H]⁺.

Стадия 2. (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метокси-5-морфолинотетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A218) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A214) в синтезе 5-38. Выход: 6 мг, 30%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 264 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,49 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 3,60 (ddd, J = 11,8, 6,0, 3,2 Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,15 (t, J = 20,8 Гц, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,88 (s, 1H).

Синтез 5-44. Получение N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (соединение A219)

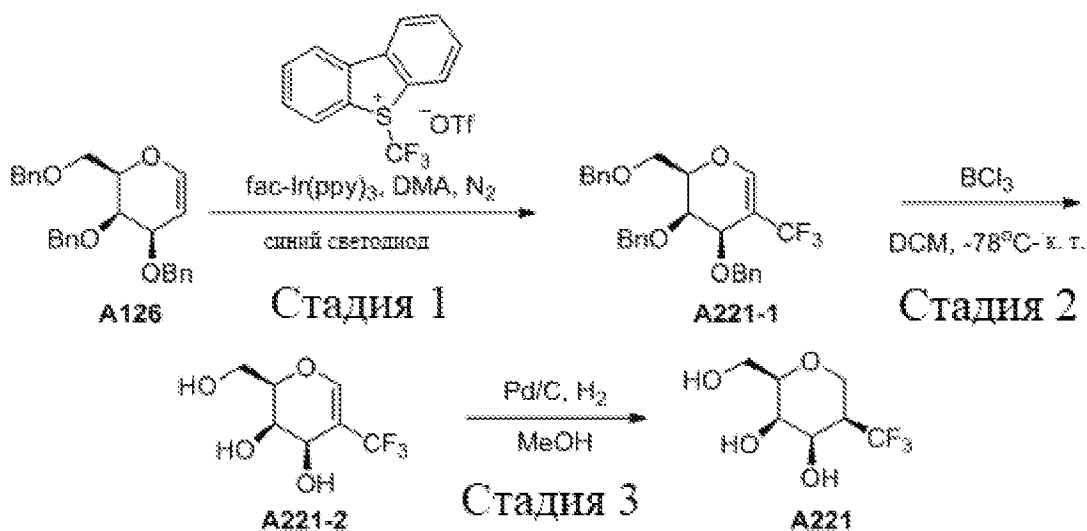


Стадия 1. К раствору (2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокси-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-амин из синтеза 5-41 (A216-1, 100 мг, 0,210 ммоль) и TEA (64 мг, 0,630 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли в капельном режиме AcCl (25 мг, 0,315 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (A219-1). ЖХ-МС (ИЭР) в обоих случаях найдено: 520 [M + H]⁺.

Стадия 2. N-((2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамид (A219) был получен с применением процедуры, аналогичной процедуре получения (2R,3R,4R,5S,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A214) в синтезе 5-38. Выход: 7 мг, 32%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 250 [M + H]⁺.

Синтез 5-46. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A221)

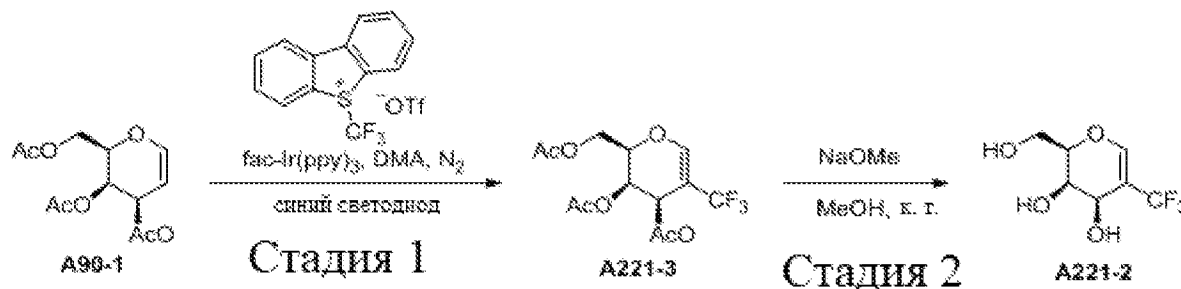


Стадия 1. В высушенную пламенем круглодонную колбу объемом 10 мл загружали трифторметансульфонат 5-(трифторметил)-5H-дибензо[b,d]тиофен-5-ия (A126, 1,0 г, 2,49 ммоль) и fac-Ir(ppy)₃ (8 мг, 1,5 мол.%). Затем колбу дегазировали и трижды заполняли аргоном. Добавляли (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран (345 мг, 0,83 ммоль) в DMA (10 мл) и герметично закрывали колбу. Реакционную смесь перемешивали при облучении синими лампами (12 Вт × 2; λ_{max} = 465 нм) при комнатной температуре. Через 12 часов реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (10 × 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-20% MeOH в DCM) с получением продукта (A221-1, 100 мг, выход 25%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 507 [M + Na]⁺.

Стадия 2. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пирана (A221-1, 50 мг, 0,10 ммоль) в сухом DCM (5 мл) при -78°C в атмосфере азота медленно добавляли BCl₃ (1 мл, 1 М в DCM). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После расхода исходного материала, контролируемого с помощью ТСХ, реакционную смесь гасили 1 мл MeOH. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диола (A221-2). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 213 [M - 1]⁻.

Стадия 3. К раствору (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диола (A221-2, 20 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь трижды продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (A221). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 239 [M + Na]⁺.

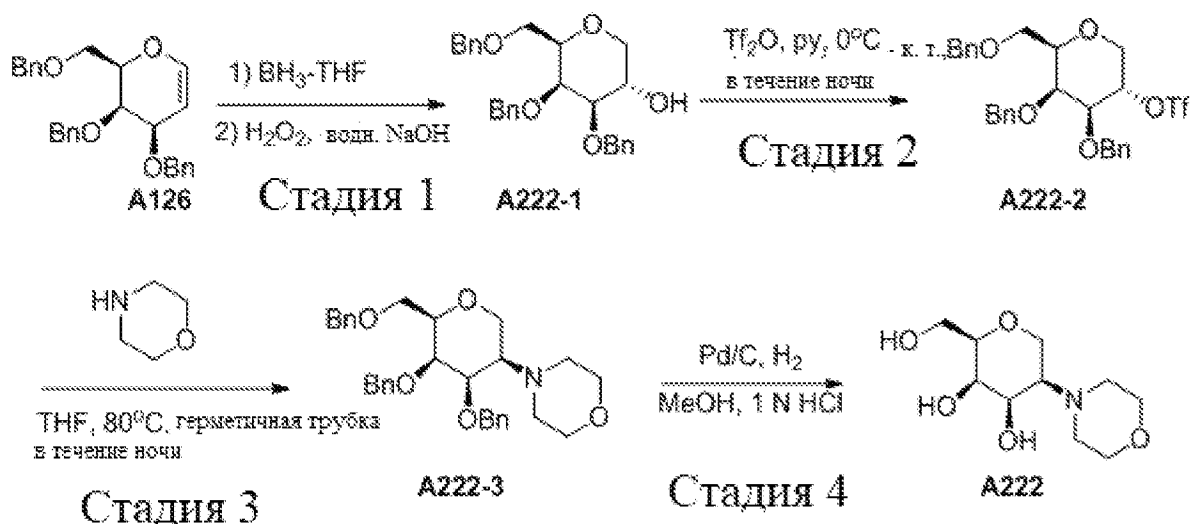
В качестве альтернативы, (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диол (A221-2) можно синтезировать следующим способом.



Стадия 1. В высушенную пламенем круглодонную колбу объемом 10 мл загружали трифторметансульфонат 5-(трифторметил)-5H-добензо[b,d]тиофен-5-ия (996 мг, 2,48 ммоль) и fac-Ir(ppy)₃ (8 мг, 1,5 мол.%). Затем колбу дегазировали и трижды заполняли аргоном. Добавляли (2R,3R,4R)-2-(ацетоксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетат (225 мг, 0,82 ммоль) в DMA (10 мл) и колбу герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при облучении синими лампами (12 Вт × 2; λ_{max} = 465 нм) при комнатной температуре. Через 12 часов реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (10 × 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% MeOH в DCM) с получением неочищенного продукта (110 мг, чистота: 80%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 341 [M + H]⁺.

Стадия 2. Раствор (2R,3R,4R)-2-(ацетоксиметил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (30 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (0,6 мл, 13,9 ммоль) добавляли NaOMe (4,76 мг, 0,088 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли ионообменной смолой типа амберлит IR-120. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,3R)-2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3,4-диола (A221-2, 18 мг, выход 95%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 237 [M + Na]⁺. ЯМР 1H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,02 (s, 1H), 4,45 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 4,4, 2,5 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 11,9, 6,8 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 11,9, 4,7 Гц, 1H).

Синтез 5-47. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-морфолинотетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A222)

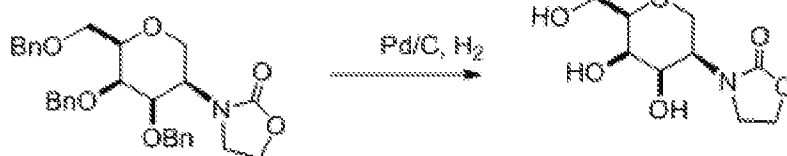
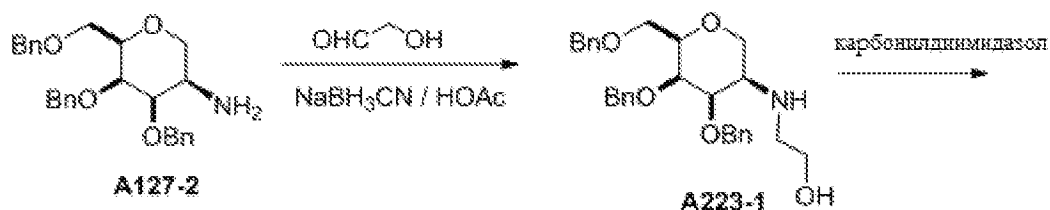


Стадия 2. К раствору (3S,4R,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ола (100 мг, 0,23 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли Tf_2O (324 мг, 1,15 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали и остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением (3S,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-илтрифторметансульфоната (60 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 567 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 3. Раствор (3S,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил-трифторметансульфоната (60 мг, 0,11 ммоль) и морфолина (0,5 мл) в THF (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 4-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)морфолина (20 мг, выход 38%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 504 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7,38 - 7,26 (m, 15H), 4,84 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,61 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 4,51 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,11 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 3,93 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 7H), 2,66 (d, J = 47,9 Гц, 5H).

Стадия 4. Раствор 4-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)морфолина (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60% и HCl (0,1 мл, 1 M в H_2O). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфера водорода из баллона. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением гидрохлорида (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-морфолинотетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (A222, 6,5 мг, выход 70%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 234 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 4,44 (dd, J = 14,3, 1,8 Гц, 1H), 4,16 (dd, J = 17,3, 6,6 Гц, 2H), 4,09 (dd, J = 6,0, 2,8 Гц, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 2,4 Гц, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 16,4, 7,1 Гц, 2H).

Синтез 5-48. Получение 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)оксазолидин-2-она (соединение A223)

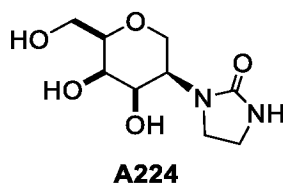
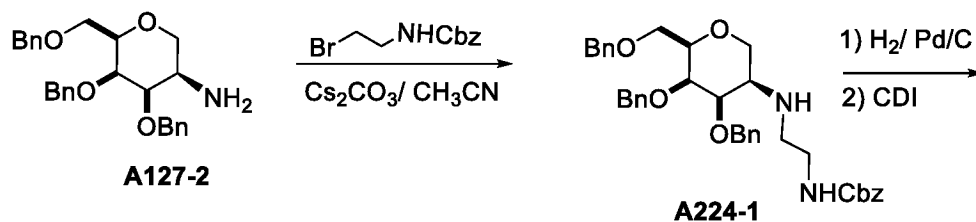


Соединение A223

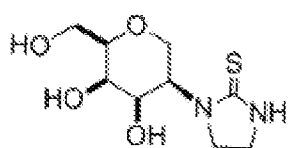
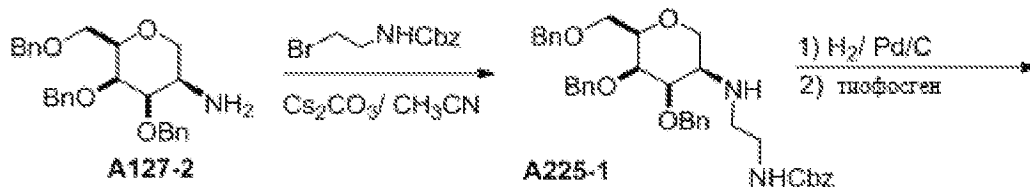
В качестве альтернативы, 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксазолидин-2-он (соединение A223) можно получить таким же способом, как соединение A180.

ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 234 [M + H]⁺. ЯМР 1H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,41 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 12,8, 2,3 Гц, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 3H), 3,75 - 3,63 (m, 3H), 3,45 (m, 1H).

Синтез 5-49. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазолидин-2-она (соединение A224)

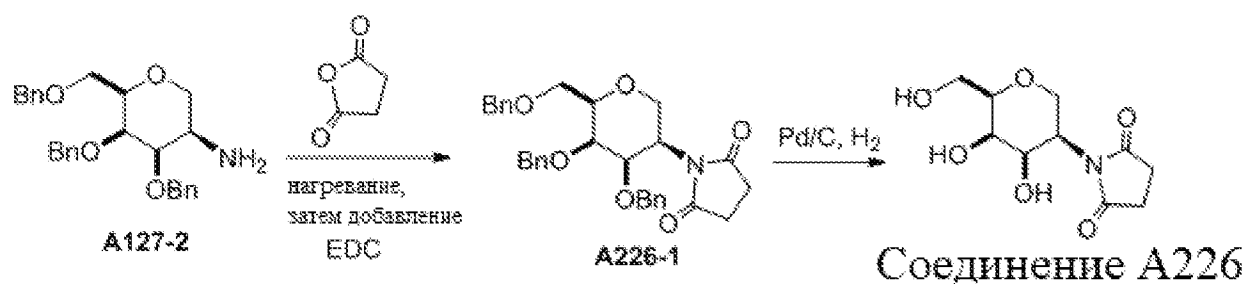


Синтез 5-50. Получение 1-((1S,2R,3R,4S)-1-(аминометил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3,2,1]октан-4-ил)имидазолидин-2-тиона (соединение A225)

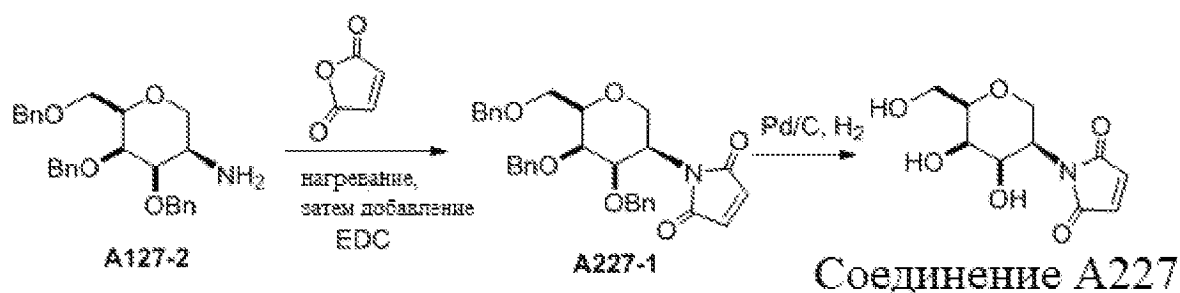


Соединение A225

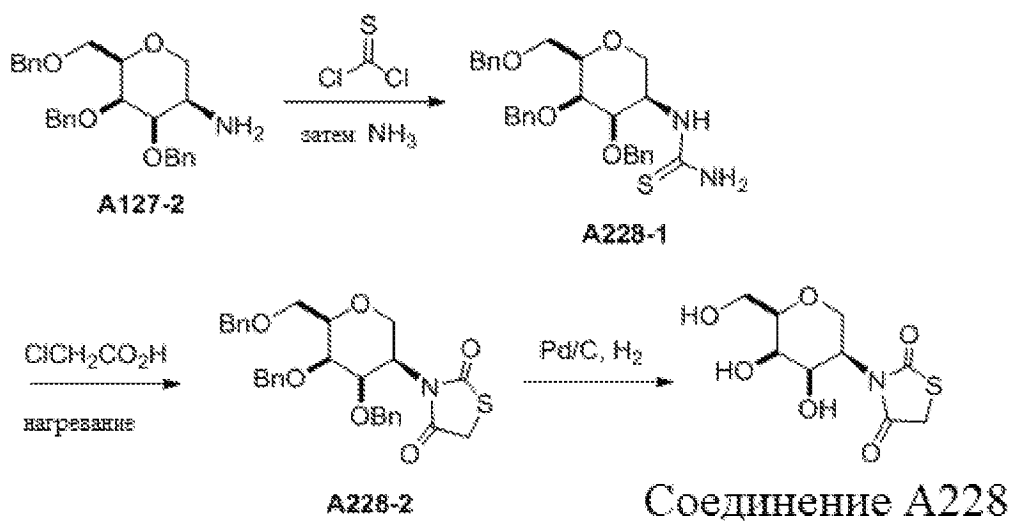
Синтез 5-51. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-2,5-диона (соединение A226)



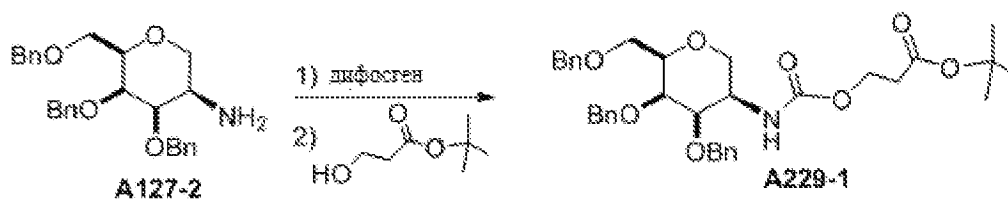
Синтез 5-52. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиррол-2,5-диона (соединение A227)

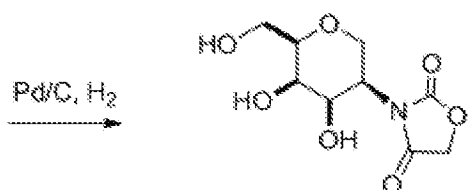


Синтез 5-53. Получение 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)тиазолидин-2,4-диона (соединение A228)



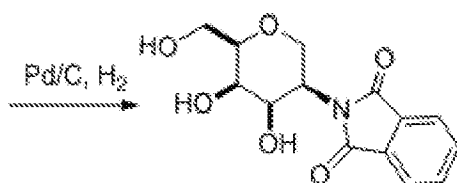
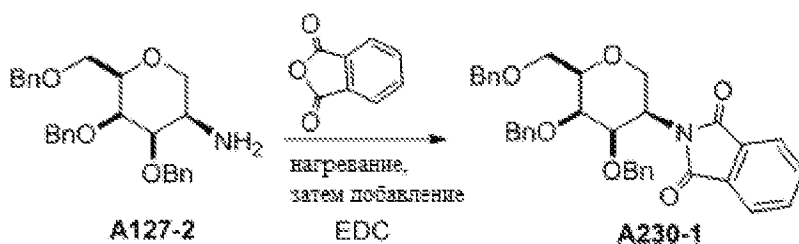
Синтез 5-54. Получение 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксазолидин-2,4-диона (соединение A229)





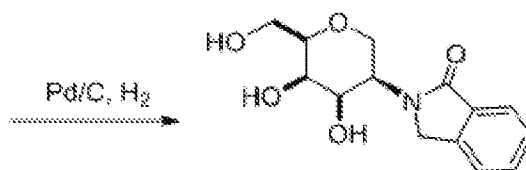
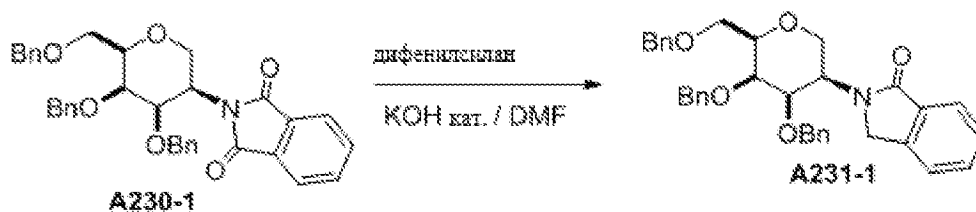
Соединение A229

Синтез 5-55. Получение 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение A230)



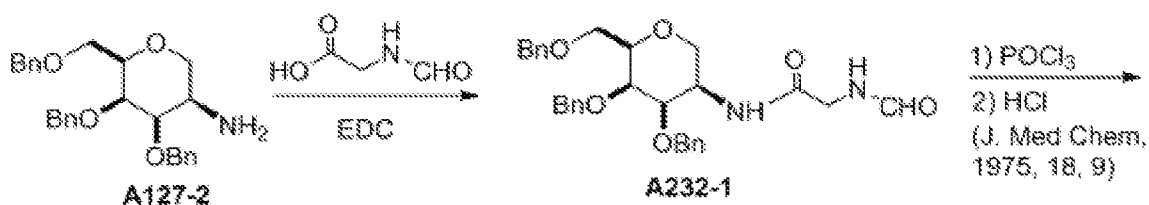
Соединение A230

Синтез 5-56. Получение 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение A231)



Соединение A231

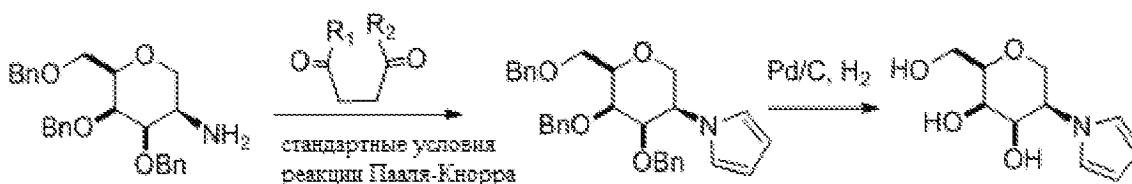
Синтез 5-57. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A232)



A232-2

Соединение A232

Синтез 5-58. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1H-пиррол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A234)

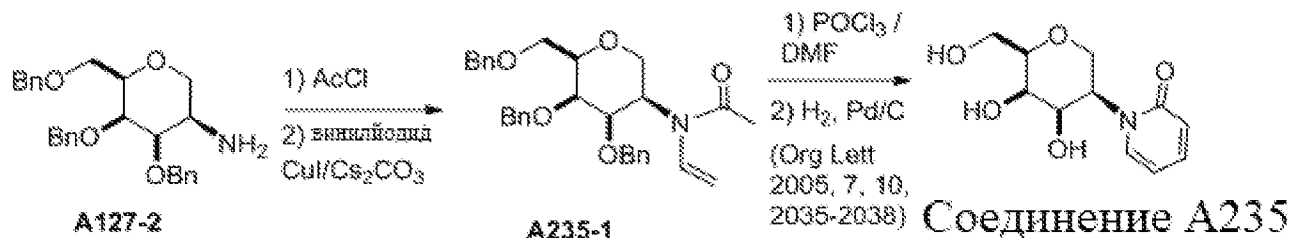


A127-2

A234-1

Соединение A234

Синтез 5-59. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2(1H)-она (соединение A235)

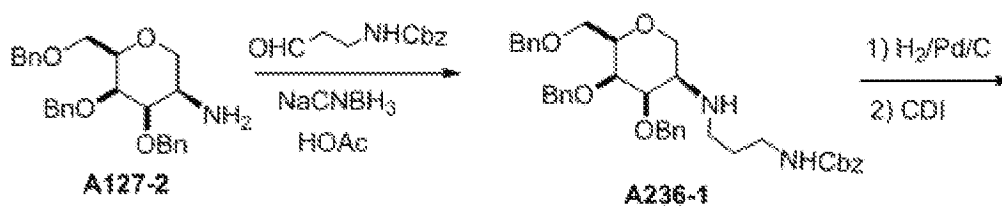


A127-2

A235-1

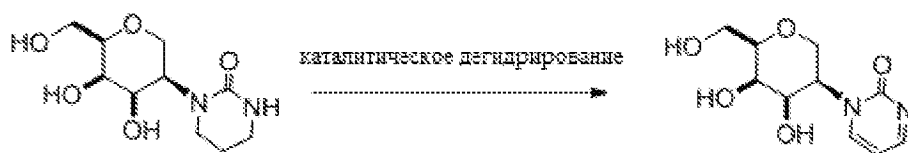
Соединение A235

Синтез 5-60. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиримидин-2(1H)-она (соединение A236)



A127-2

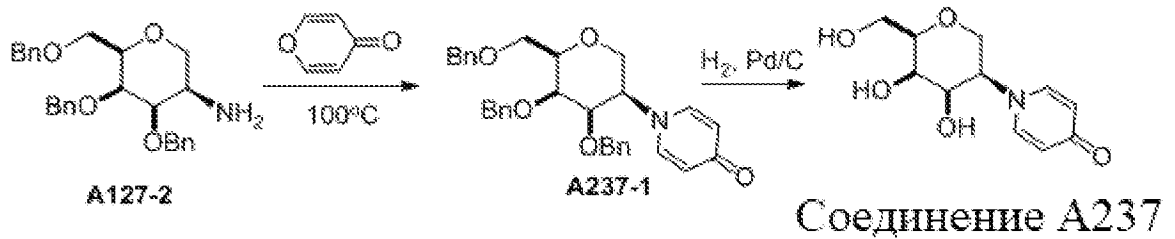
A236-1



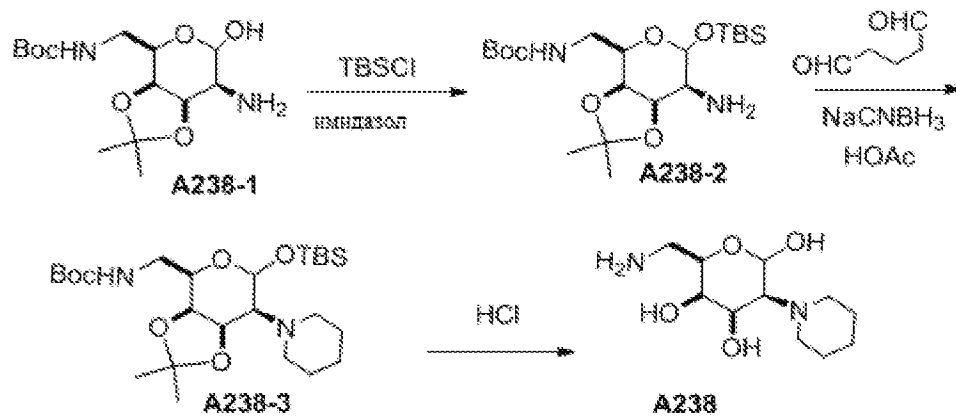
A236-2

A236

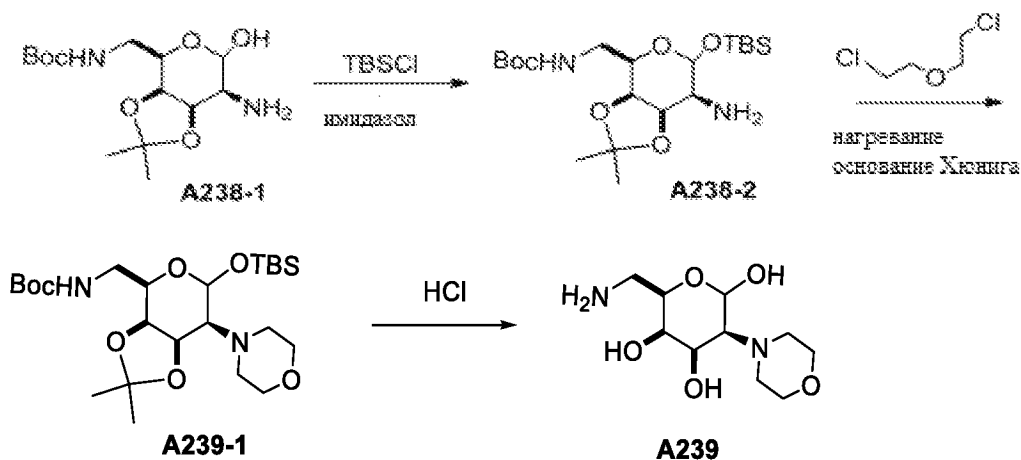
Синтез 5-61. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-4(1H)-она (соединение A237)



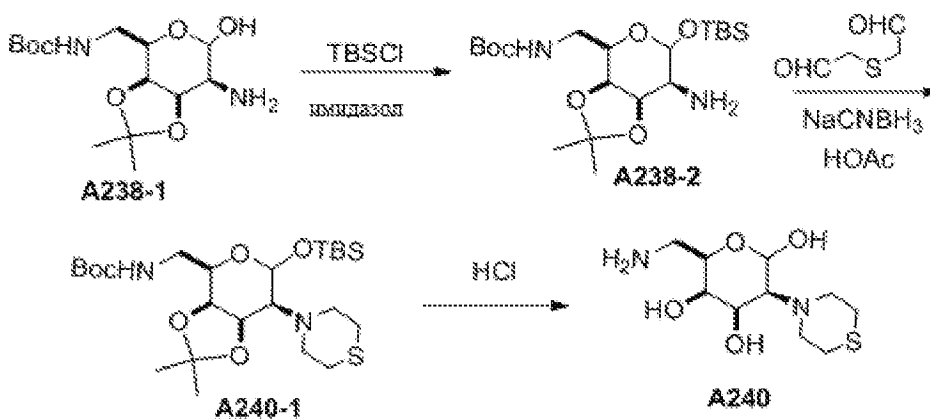
Синтез 5-62. Получение (3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-(пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A238)



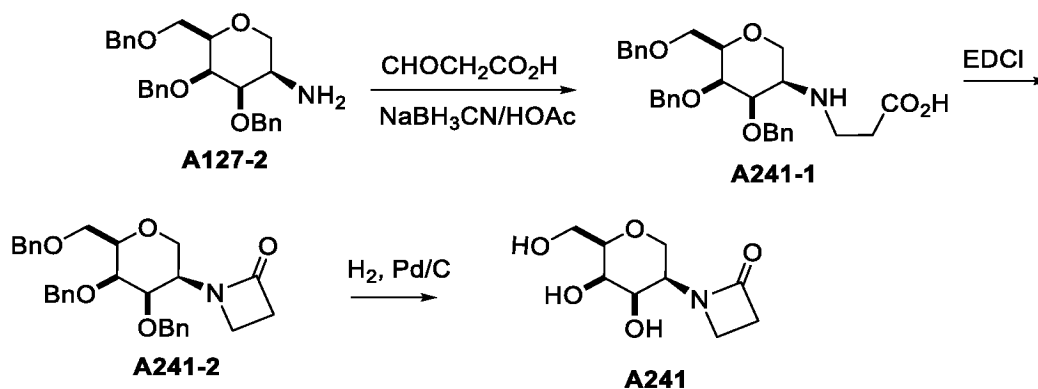
Синтез 5-63. Получение (3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-морфолинететрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A239)



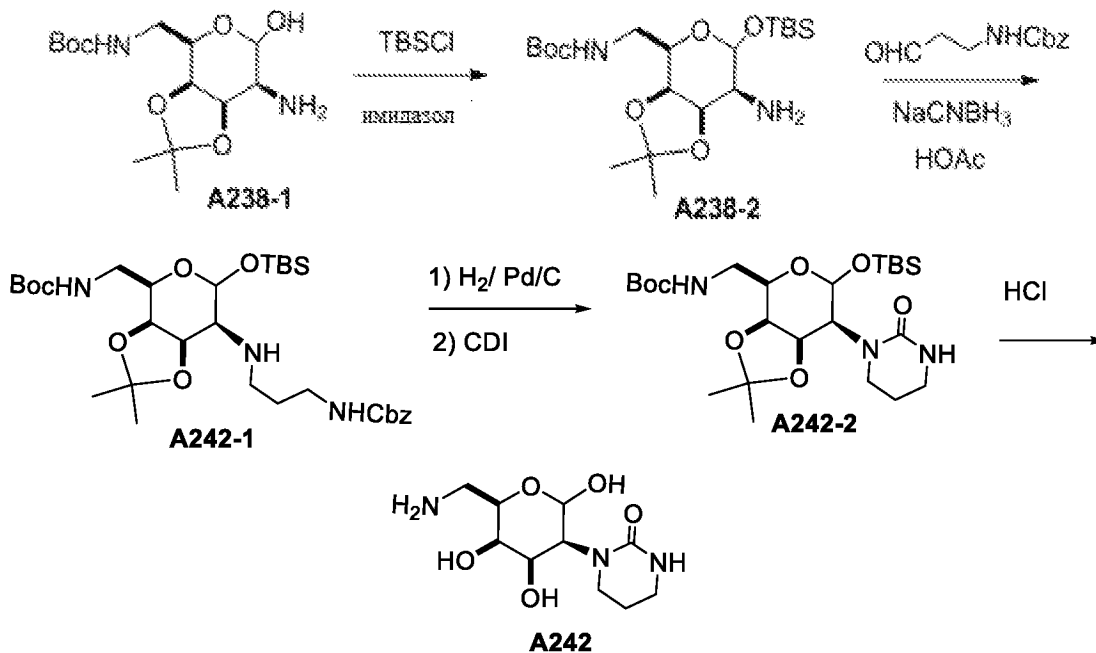
Синтез 5-64. Получение (3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-3-тиоморфолинететрагидро-2H-пиран-2,4,5-триола (соединение A240)



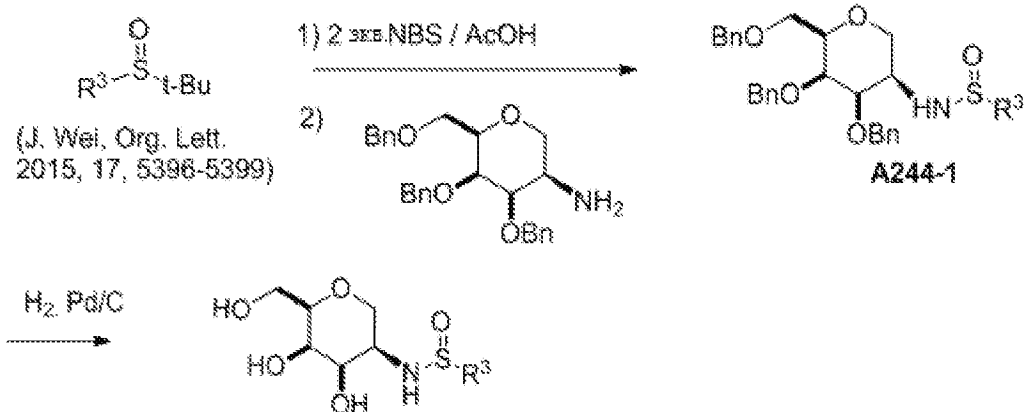
Синтез 5-65. Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)азетидин-2-она (соединение A241)



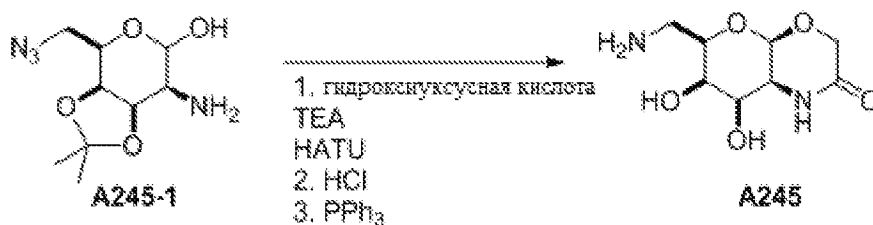
Синтез 5-66. Получение 1-((3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокси-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (соединение A242)

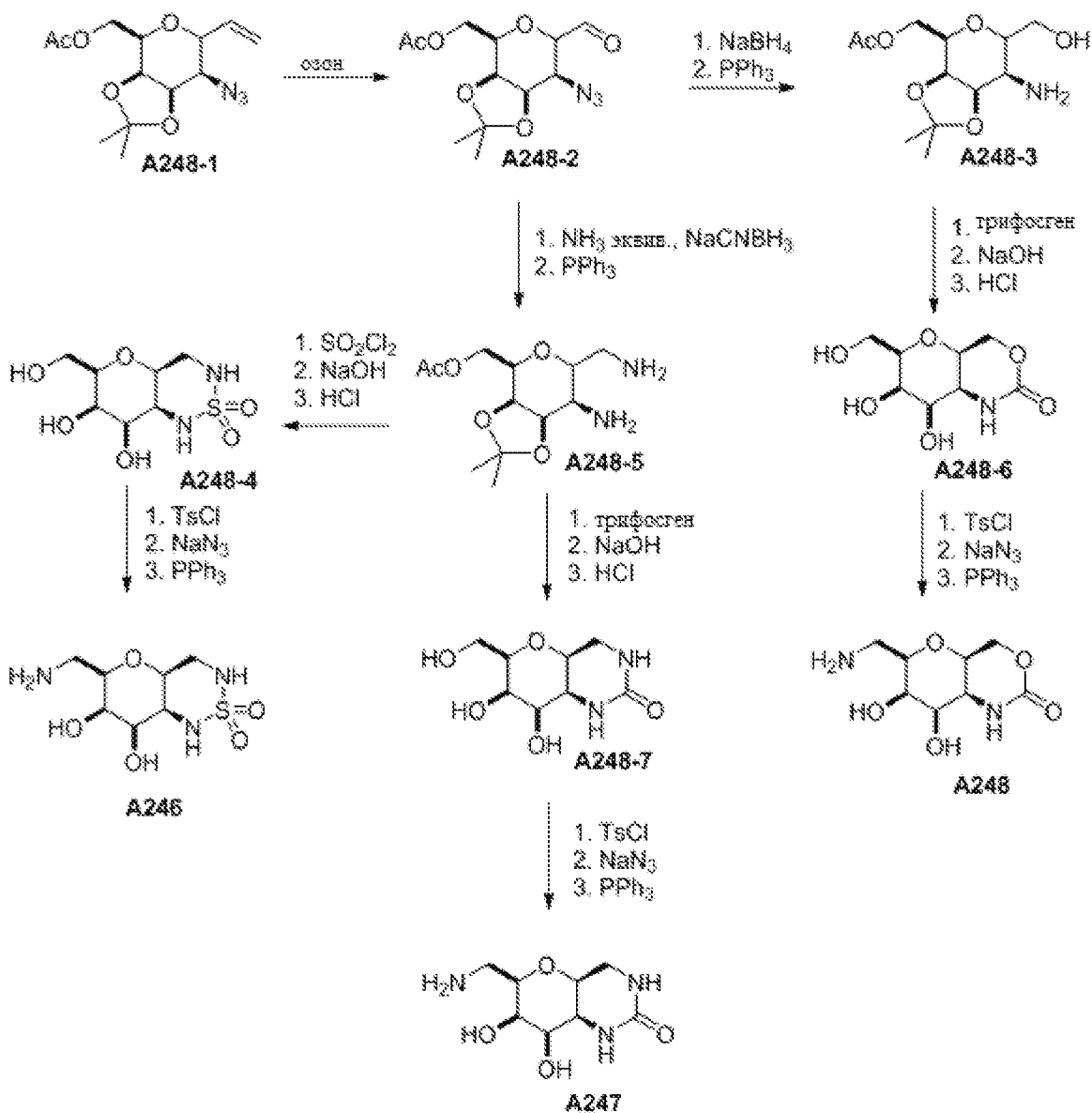


Синтез 5-67. Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфинамида (соединение A243) и N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфинамида (соединение A244)

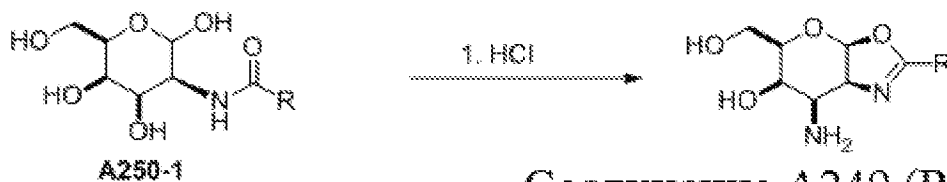


Синтез 5-68. Альтернативное получение (4aR,6R,7R,8R,8aS)-6-(аминометил)-7,8-дигидрокситетрагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она (соединение A245)



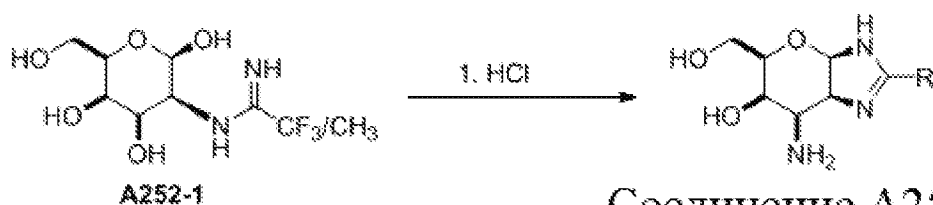


Синтез 5-70. Получение ((3aS,5R,6R,7R,7aS)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-метил-3a,6,7,7a-тетрагидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6-ол (соединение A249) и (3aS,5R,6R,7R,7aS)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-3a,6,7,7a-тетрагидро-5H-пирано[3,2-d]оксазол-6-ол (соединение A250)



Соединение A249 ($R^3 = \text{CH}_3$)
Соединение A250 ($R^3 = \text{CF}_3$)

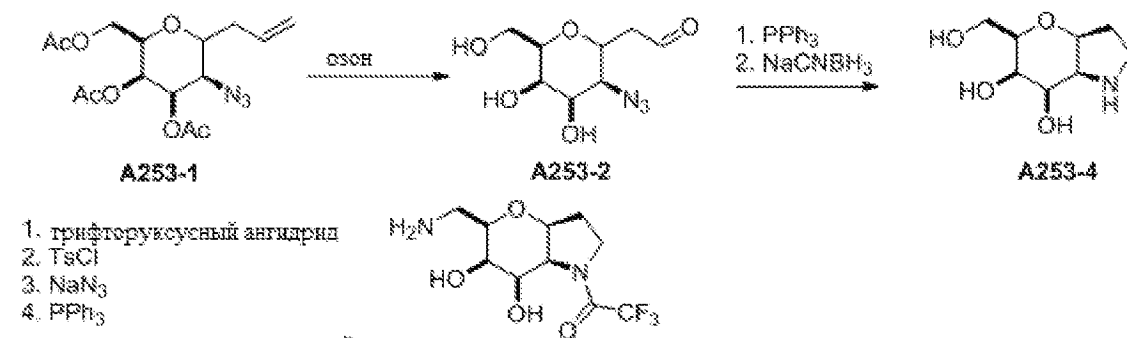
Синтез 5-71. Получение (3aR,5R,6R,7R,7aS)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-метил-3,3a,5,6,7,7a-гексагидропирано[2,3-d]имидазол-6-ола (соединение A251) и (3aR,5R,6R,7R,7aS)-7-амино-5-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-3,3a,5,6,7,7a-гексагидропирано[2,3-d]имидазол-6-ола (соединение A252)



A252-1

Соединение A251 ($R^3 = \text{CH}_3$)
Соединение A252 ($R^3 = \text{CF}_3$)

Синтез 5-72. Получение 1-((3aS,5R,6R,7R,7aS)-5-(аминометил)-6,7-дигидроксигексагидропирано[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он (соединение A253)



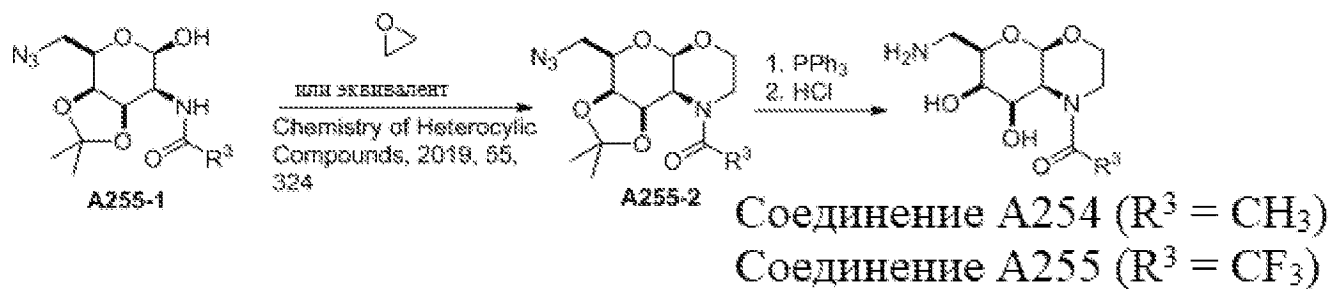
A253-1

A253-2

A253-4

Соединение A253

Синтез 5-73. Получение 1-((4aR,6R,7R,8R,8aS)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она (соединение A254) и 1-((4aR,6R,7R,8R,8aS)-6-(аминометил)-7,8-дигидроксигексагидро-1H,6H-пирано[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A255)

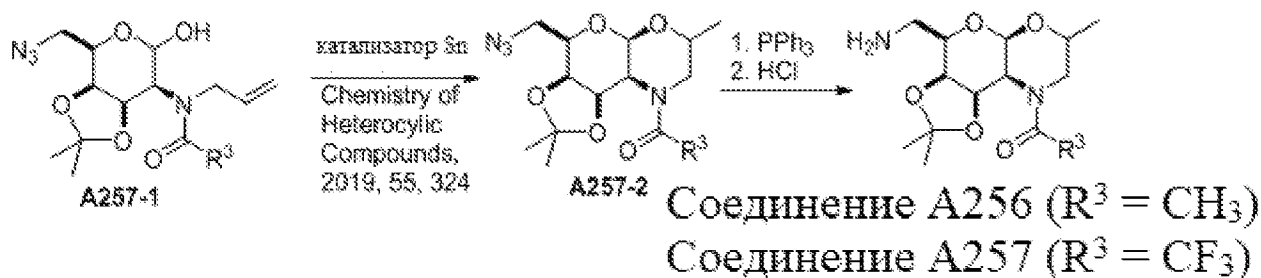


A255-1

A255-2

Соединение A254 ($R^3 = \text{CH}_3$)
Соединение A255 ($R^3 = \text{CF}_3$)

Синтез 5-74. Получение 1-((3aS,4R,5aR,9aS,9bR)-4-(аминометил)-2,2,7-триметилгексагидро-4H,9H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазин-9-ил)этан-1-она (соединение A256) и 1-((3aS,4R,5aR,9aS,9bR)-4-(аминометил)-2,2,7-триметилгексагидро-4H,9H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазин-9-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A257)



A257-1

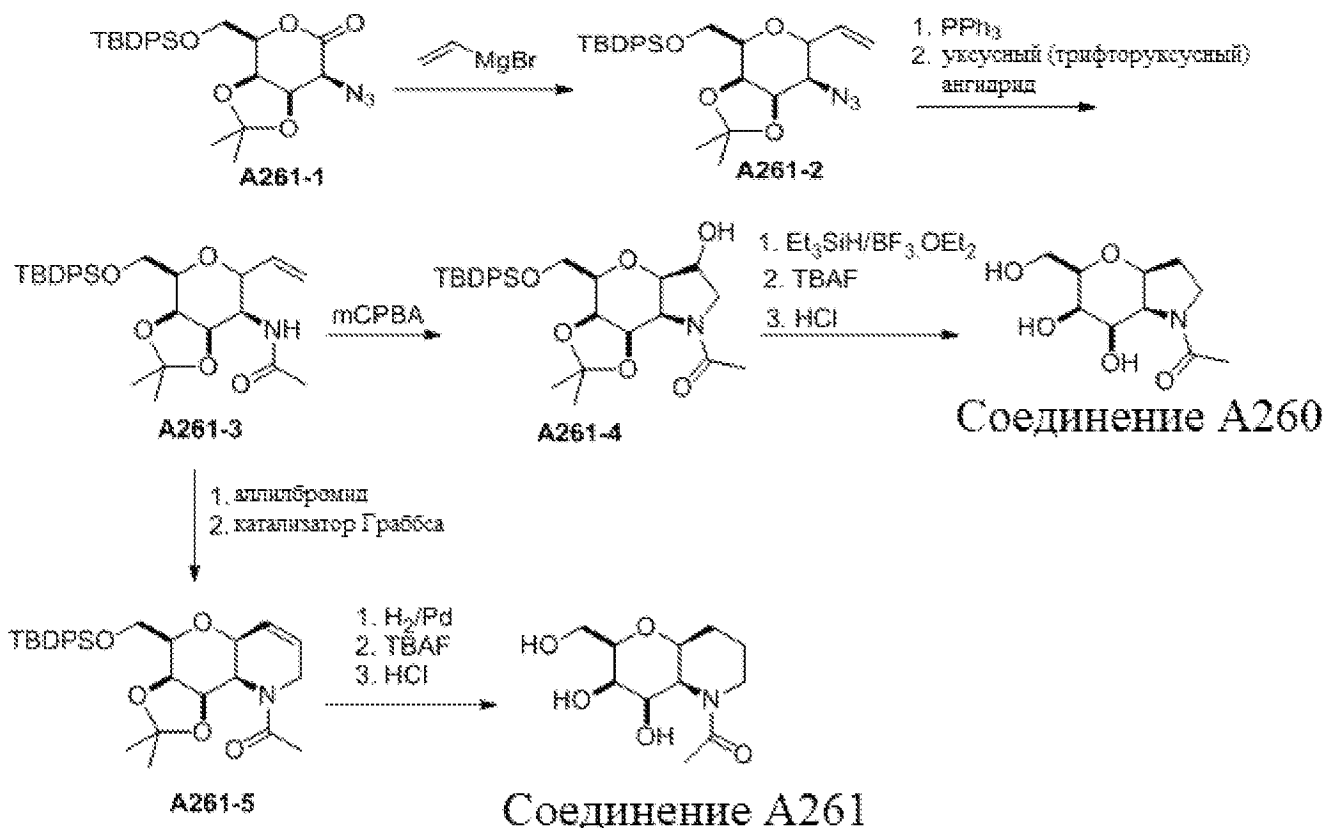
A257-2

Соединение A256 ($R^3 = \text{CH}_3$)
Соединение A257 ($R^3 = \text{CF}_3$)

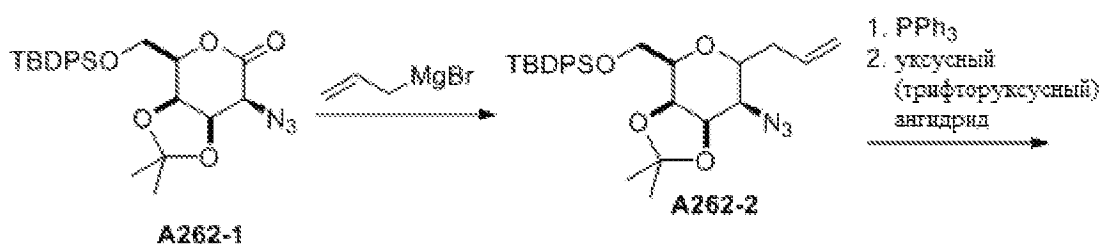
Синтез 5-75. Получение 1-((3aS,4R,5aR,11aR,11bR)-4-(аминометил)-2,2-диметилоктагидро-4H,11H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазацин-11-ил)этан-1-она (соединение A258) и 1-((3aS,4R,5aR,11aR,11bR)-4-(аминометил)-2,2-диметилоктагидро-4H,11H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[2,3-b][1,4]оксазацин-11-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (соединение A259)

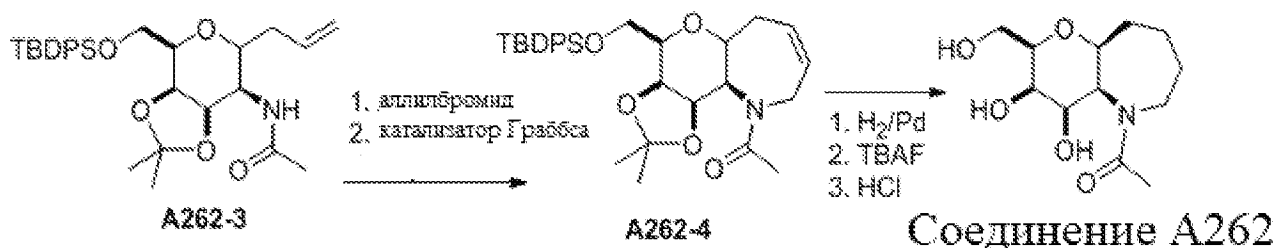


Синтез 5-76. Получение 1-((3aS,5R,6R,7R,7aR)-6,7-дигидрокси-5-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)этан-1-она (соединение A260) и 1-((2R,3R,4R,4aR,8aS)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)октагидро-5H-пирано[3,2-b]пиридин-5-ил)этан-1-она (соединение A261)

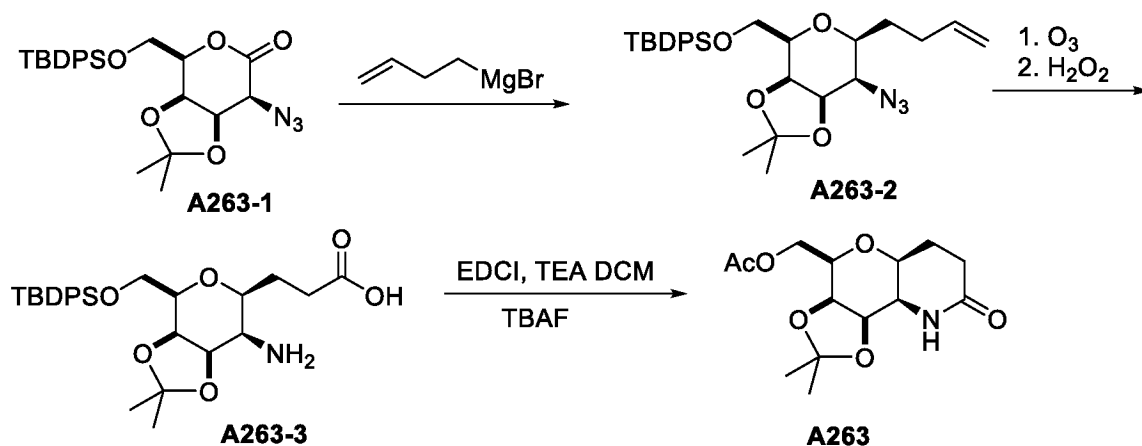


Синтез 5-77. Получение 1-((2R,3R,4R,4aR,9aS)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)октагидропирано[3,2-b]азепин-5(2H)-ил)этан-1-она (соединение A262)

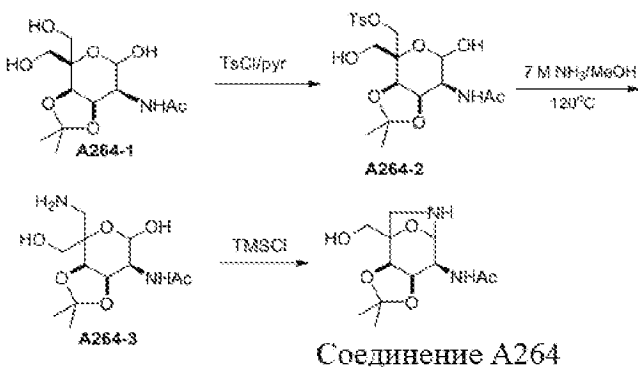




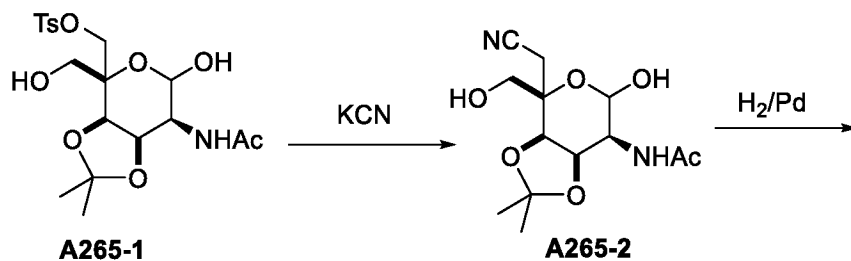
Синтез 5-78. Получение ((3aR,4R,5aS,9aR,9bR)-2,2-диметил-8-оксооктагидро-4H-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]пирано[3,2-b]пиридин-4-ил)метилацетата (соединение A263)

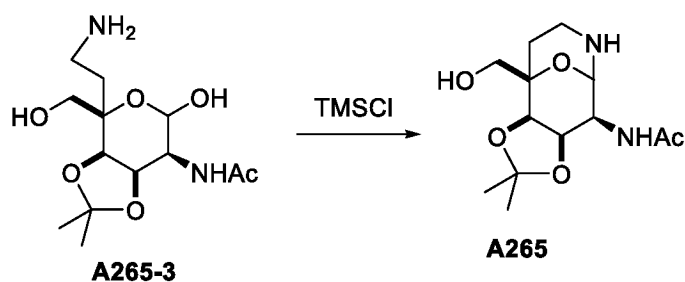


Синтез 5-79. Получение N-((3aR,8S,8aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-4H-4,7-эпокси[1,3]диоксоло[4,5-d]азепин-8-ил)ацетамида (соединение A264)

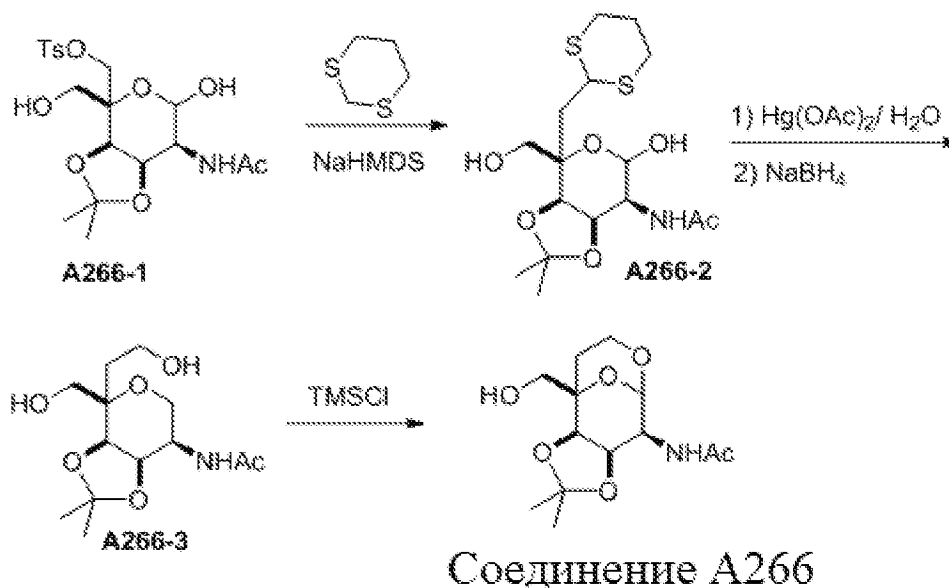


Синтез 5-80. Получение N-((3aR,4S,9R,9aR)-9-(гидроксиметил)-2,2-диметиллоктагидро-5,9-эпокси[1,3]диоксоло[4,5-d]азоцин-4-ил)ацетамида (соединение A265)

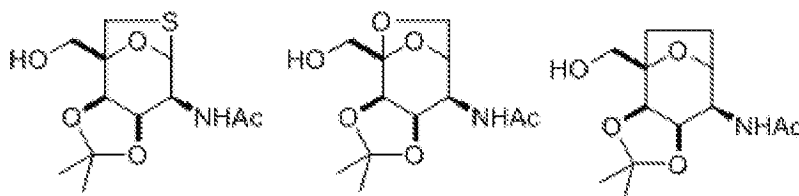




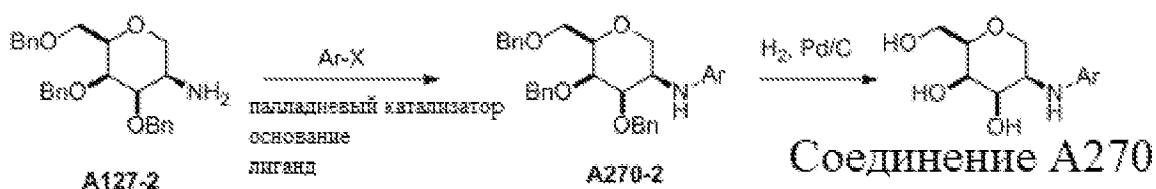
Синтез 5-81. Получение N-((3aR,4S,9R,9aR)-9-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-5H-5,9-эпокси[1,3]диоксолан[4,5-d]оксоцин-4-ил)ацетамида (соединение A266)



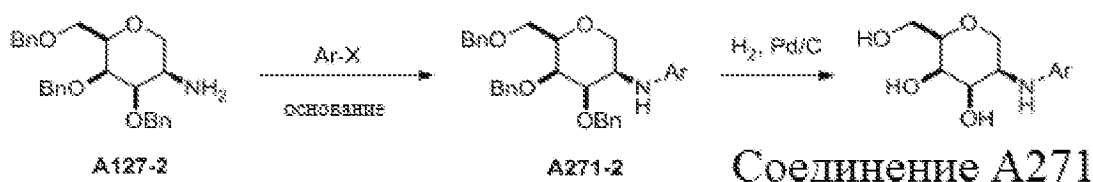
Синтез 5-82. Соединение A267, соединение A268 и соединение A269 также можно синтезировать с применением способов синтеза 5-79, 5-80 и 5-81



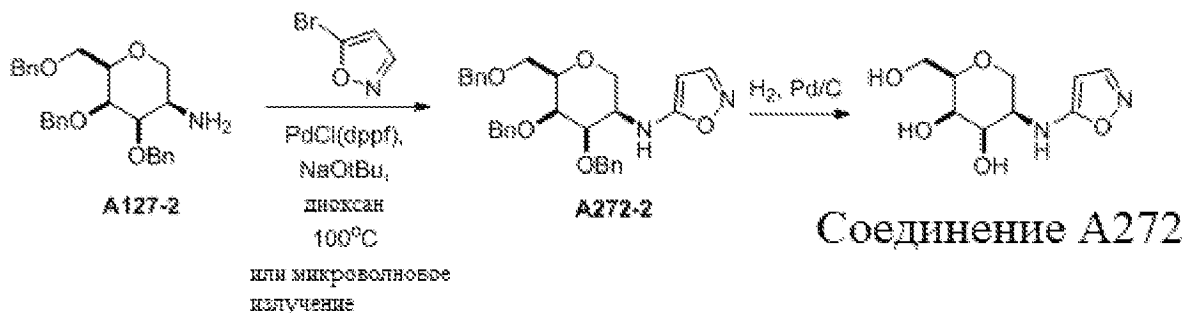
Синтез 5-82. Общий синтез для введения R²



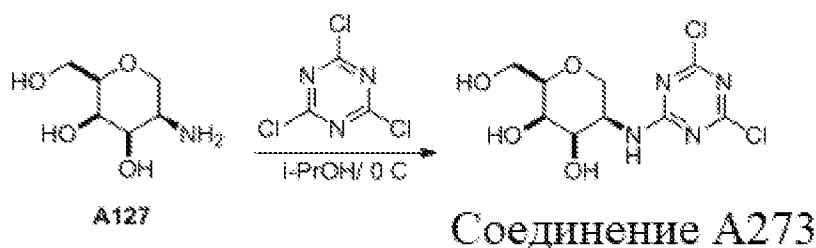
Синтез 5-83. Альтернативный общий синтез для введения R²



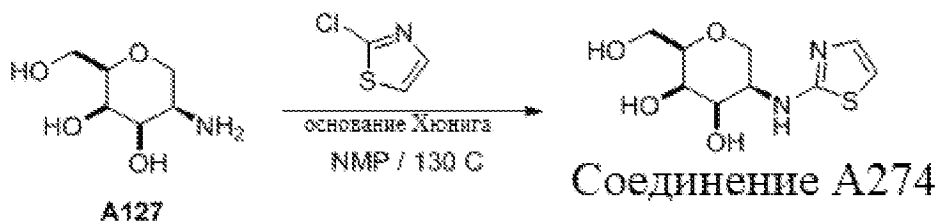
Синтез 5-84. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(изоксазол-5-иламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A272)



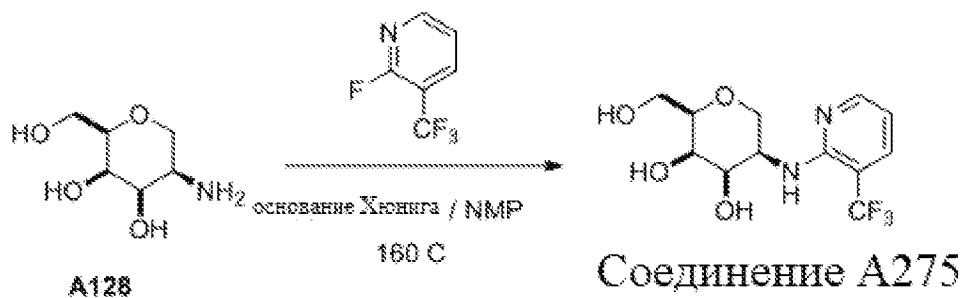
Синтез 5-85. Получение (2R,3R,4R,5R)-5-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A273)



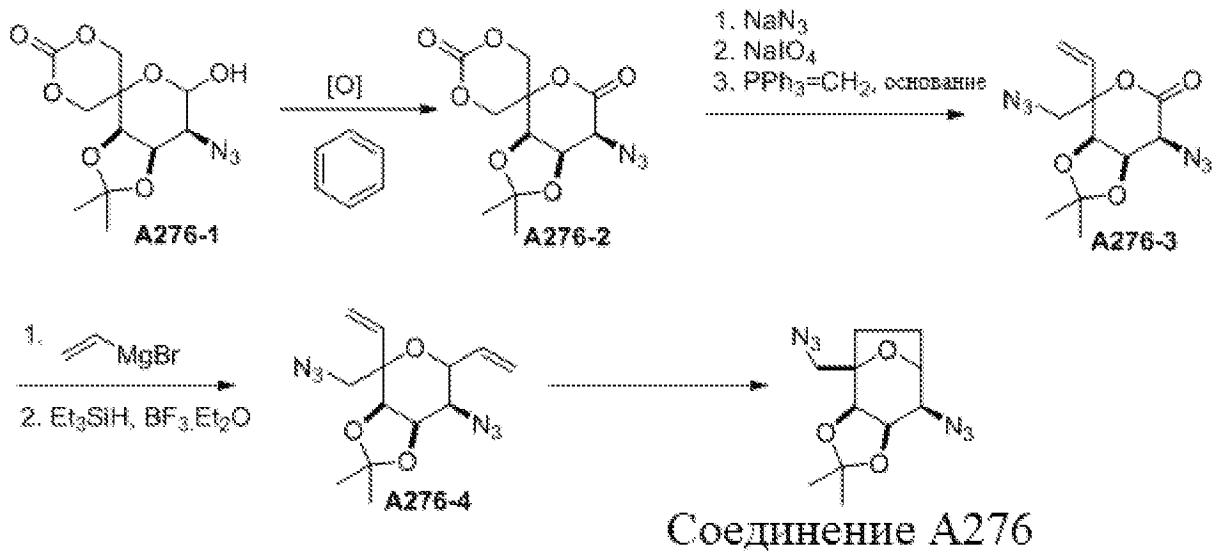
Синтез 5-86. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(тиазол-2-иламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (соединение A274)



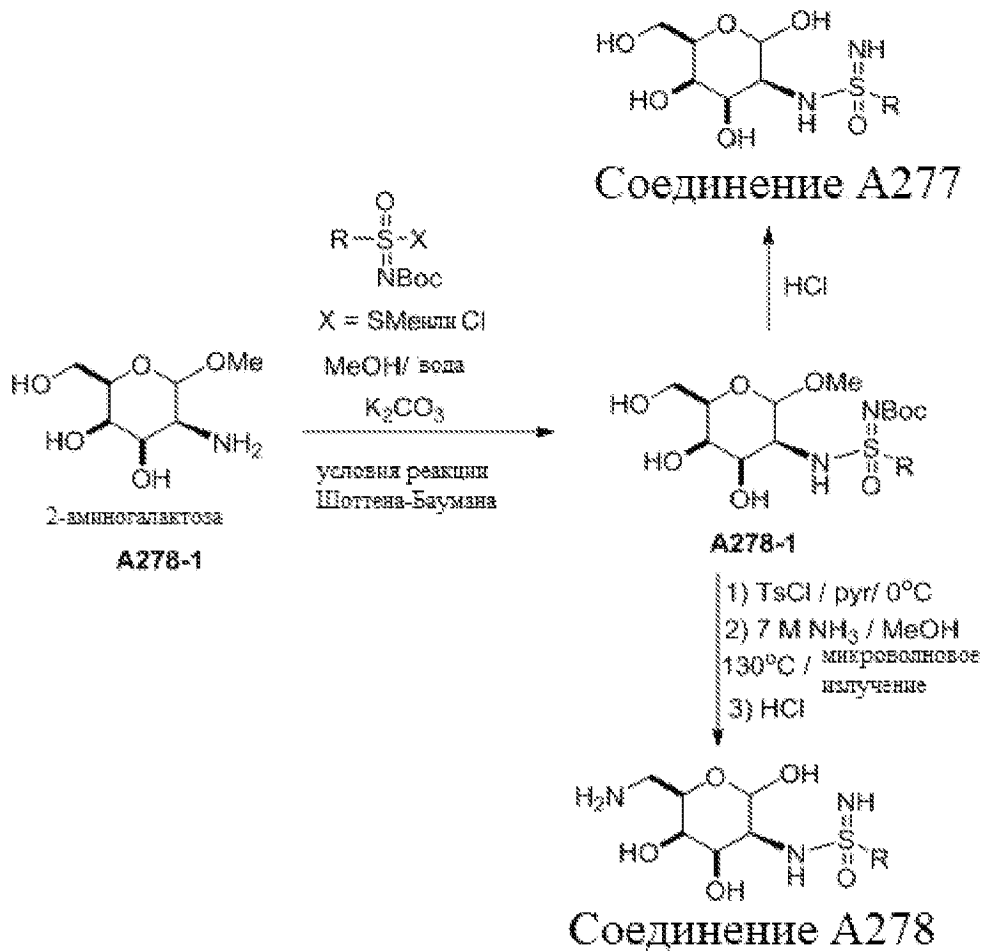
Синтез 5-87. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A275)

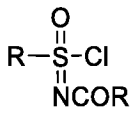


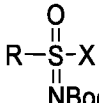
Синтез 5-88. Получение (3aR,4R,8R,8aR)-8-азидо-4-(азидометил)-2,2-диметилгексагидро-4H-4,7-эпоксициклогепта[d][1,3]диоксола (соединение A276)

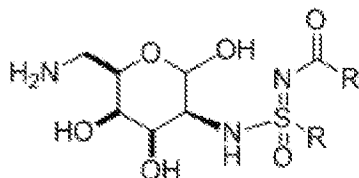


Синтез 5-89. Получение соединения A277 и соединения A278



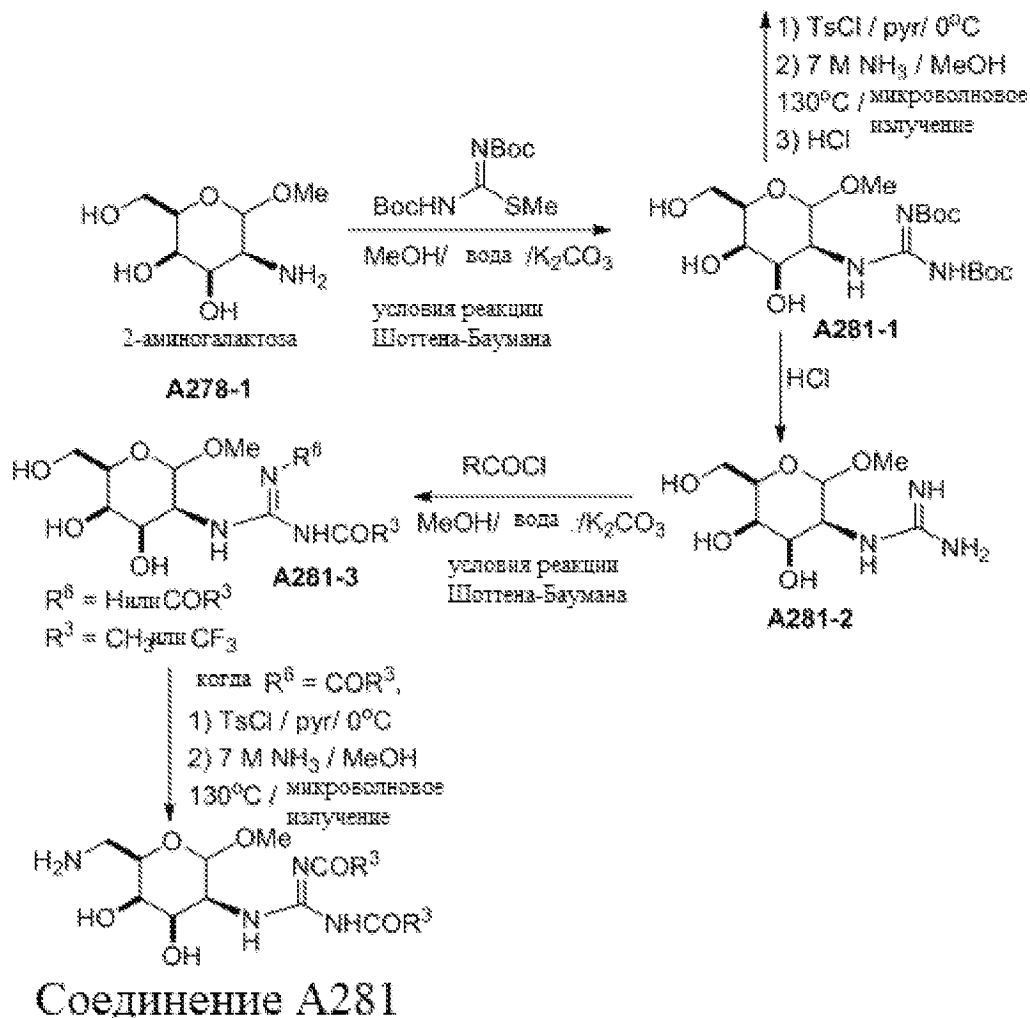
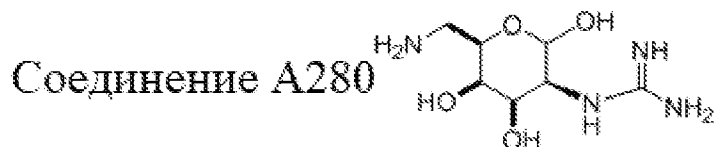
В качестве альтернативы, соединение A279 можно синтезировать если  используется

вместо  на стадии реакции Шоттена-Баумана.

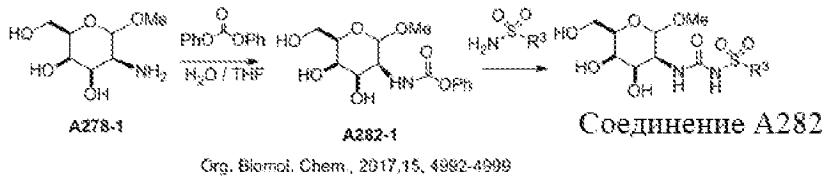


Соединение A279

Синтез 5-90. Получение 1-((3S,4R,5R,6R)-6-(аминометил)-2,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)гуанидин (соединение A280) и (соединение A281)

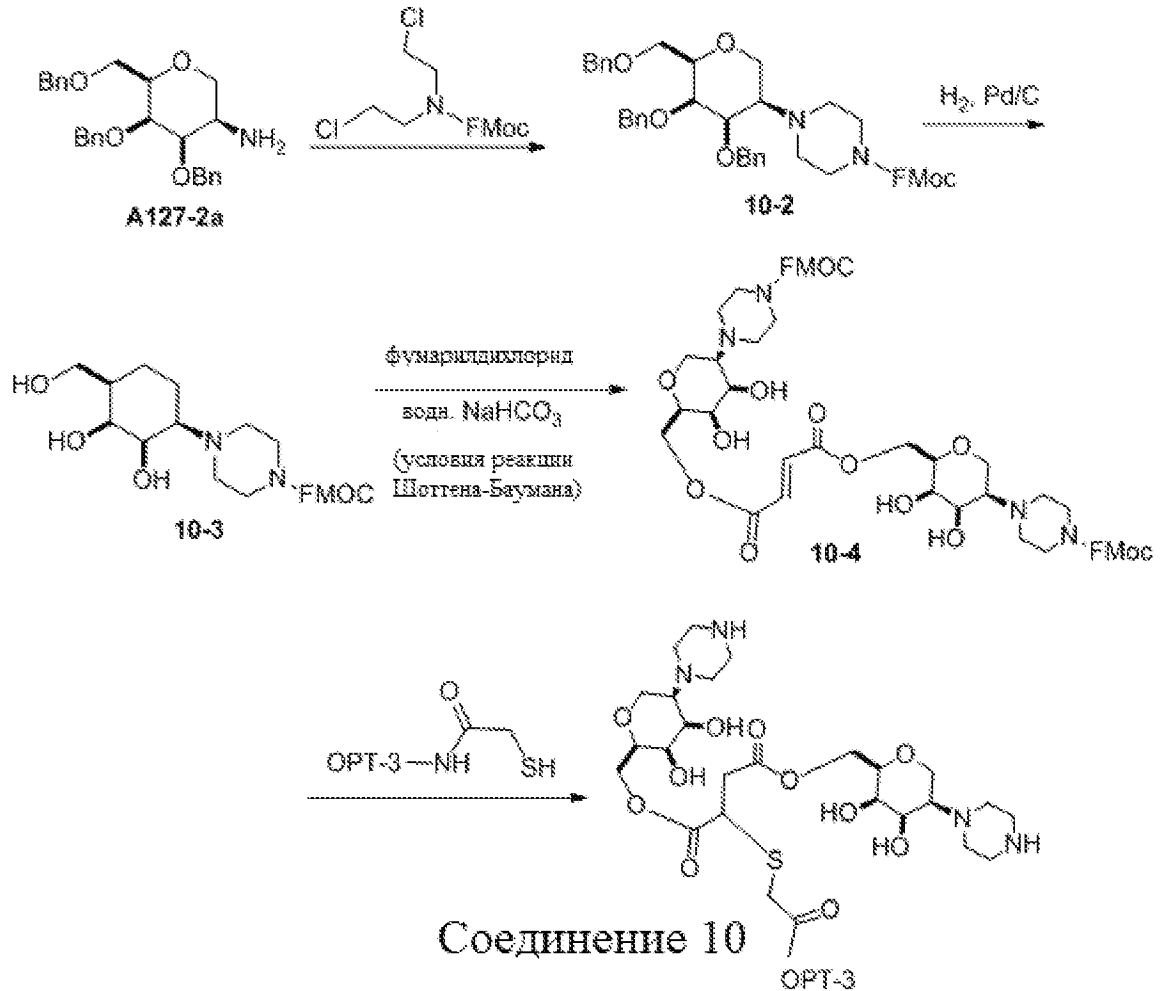


Синтез 5-91. Получение соединения A282



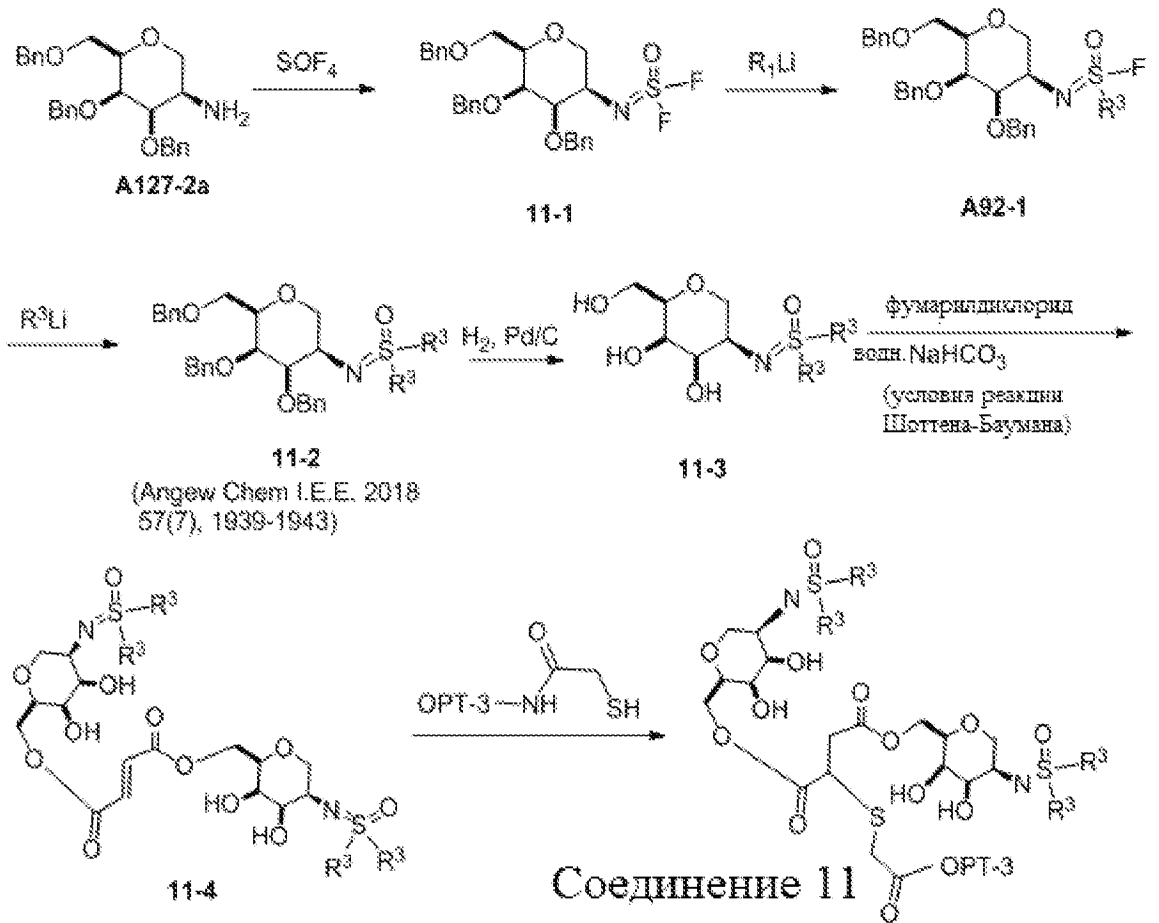
Пример 6. Синтез соединений вызывающих деградацию

Синтез 6-1. Получение бидентатного фурамарида OPT-3 (соединение 10)

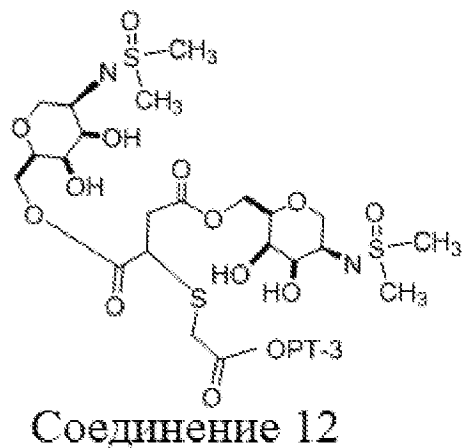


-NH(OPT-3)C(O)CH₂SH получали на месте применения в результате реакции NH₂OH и SATA-(N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат)-OPT-3.

Синтез 6-2. Общий синтез бидентатных фурамаридных соединений конъюгатов OPT-3-сульфоксимин

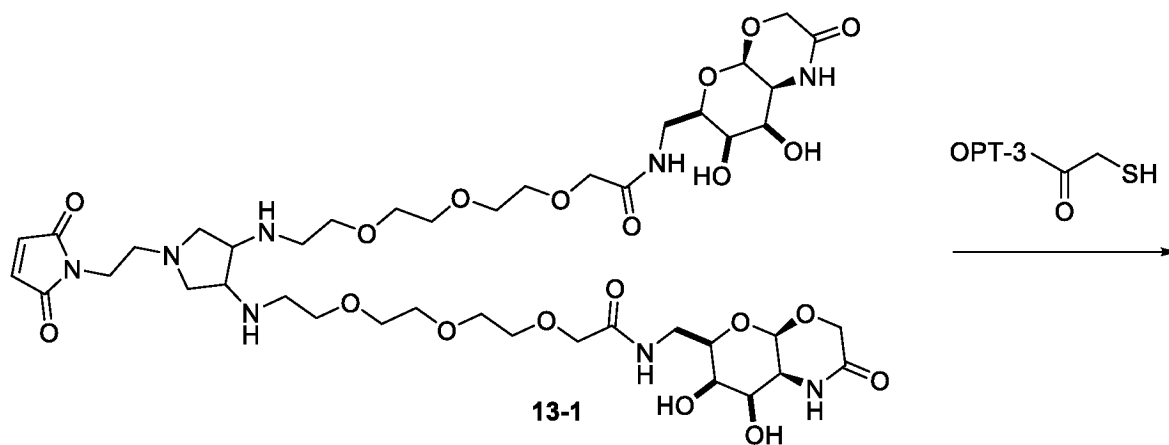


-NH(OPT-3)C(O)CH₂SH получали на месте применения в результате реакции NH₂OH и SATA-(N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат)-OPT-3. Соединение 12 можно синтезировать с применением процедуры синтеза 2-58 с MeLi.

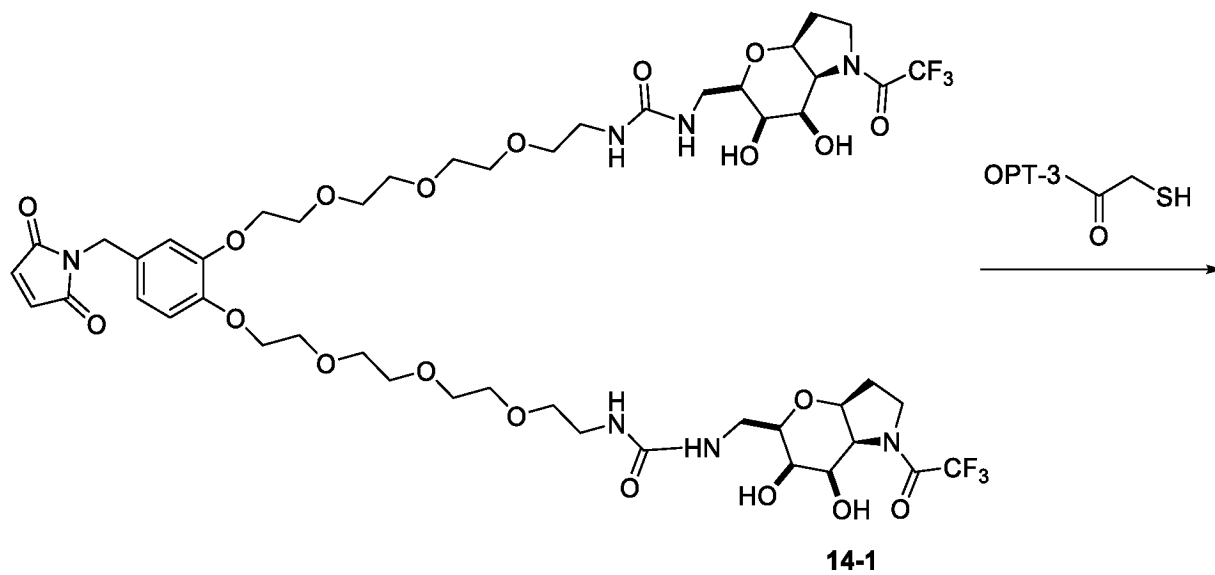


Синтез 6-3. Получение соединения 13

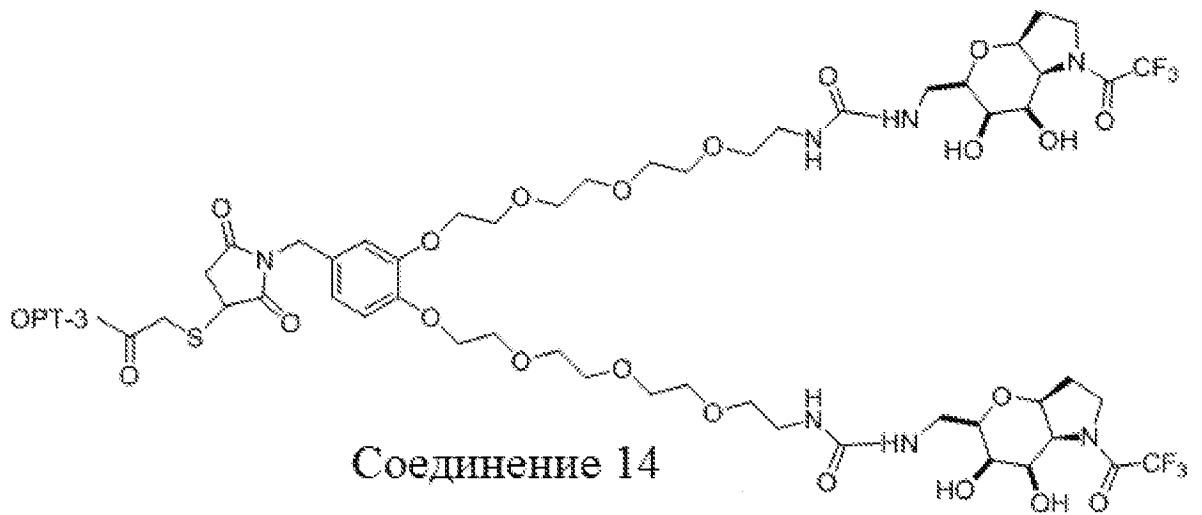
Соединение 13-1 синтезировали из лиганда ASGPR A245 способом синтеза 5-68



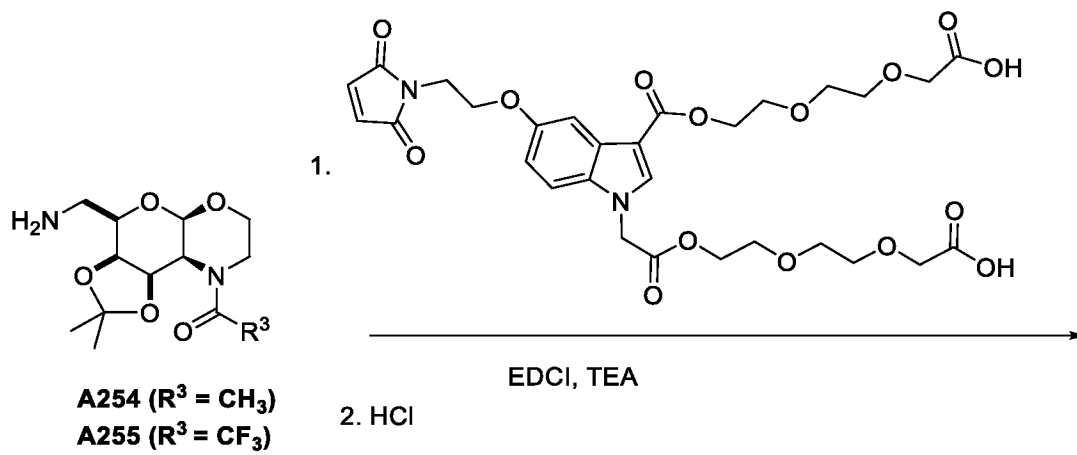
Синтез 6-4. Получение соединения 14

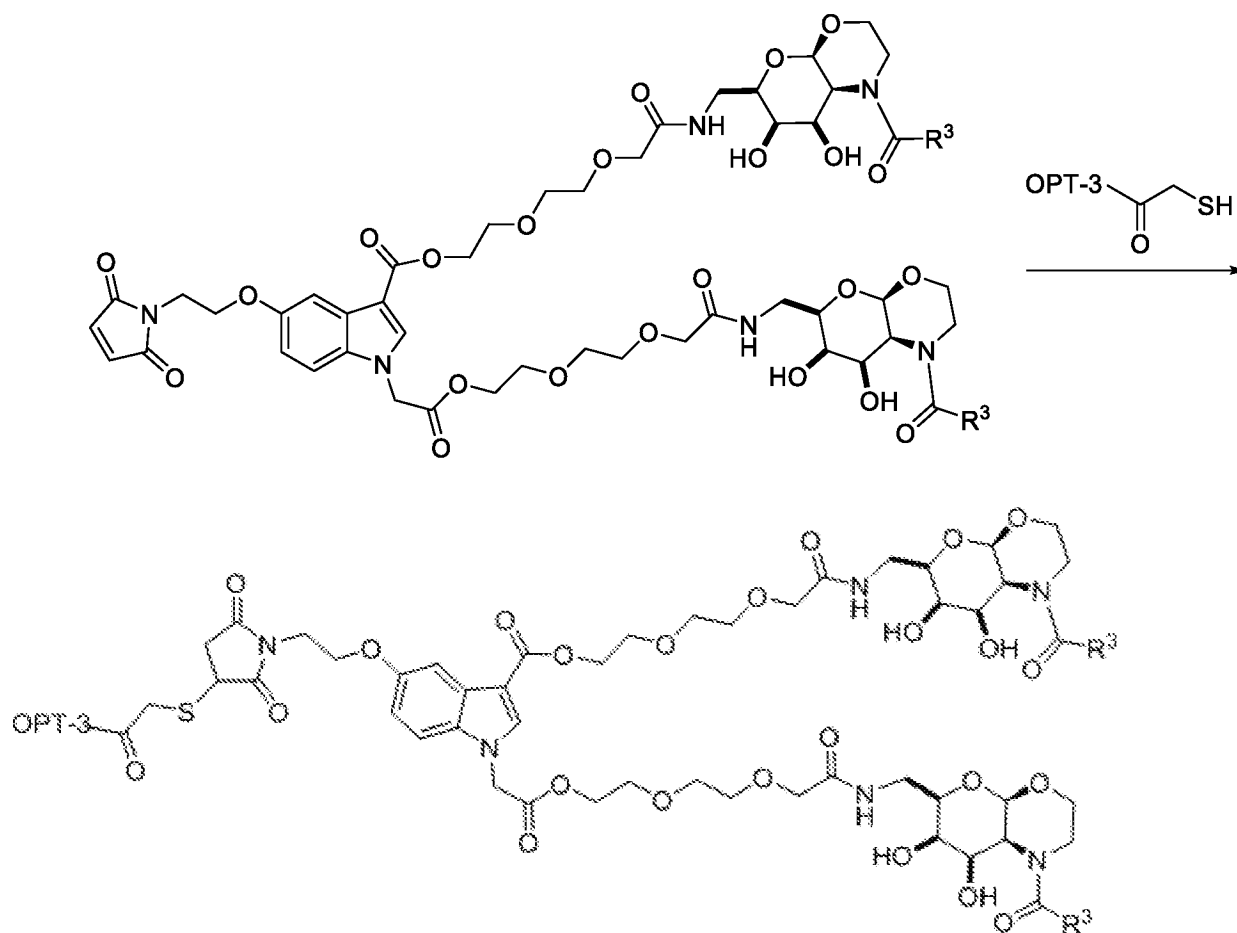


Соединение 14-1 синтезировали из лиганда ASGPR A253 способом синтеза 5-72

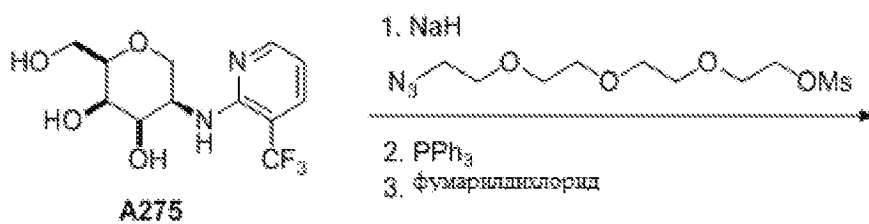


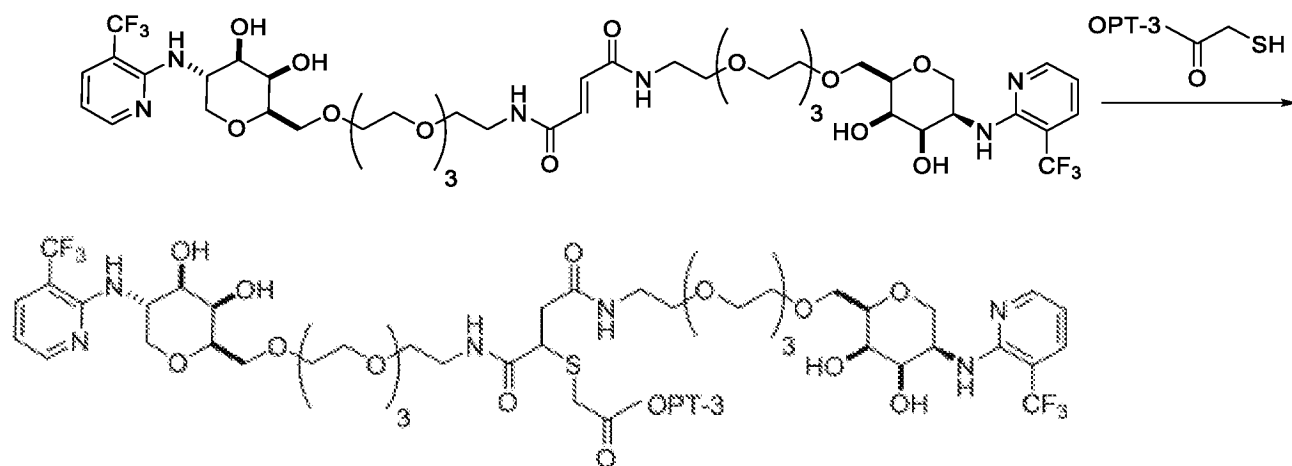
Синтез 6-5. Получение соединения 15 и соединения 16





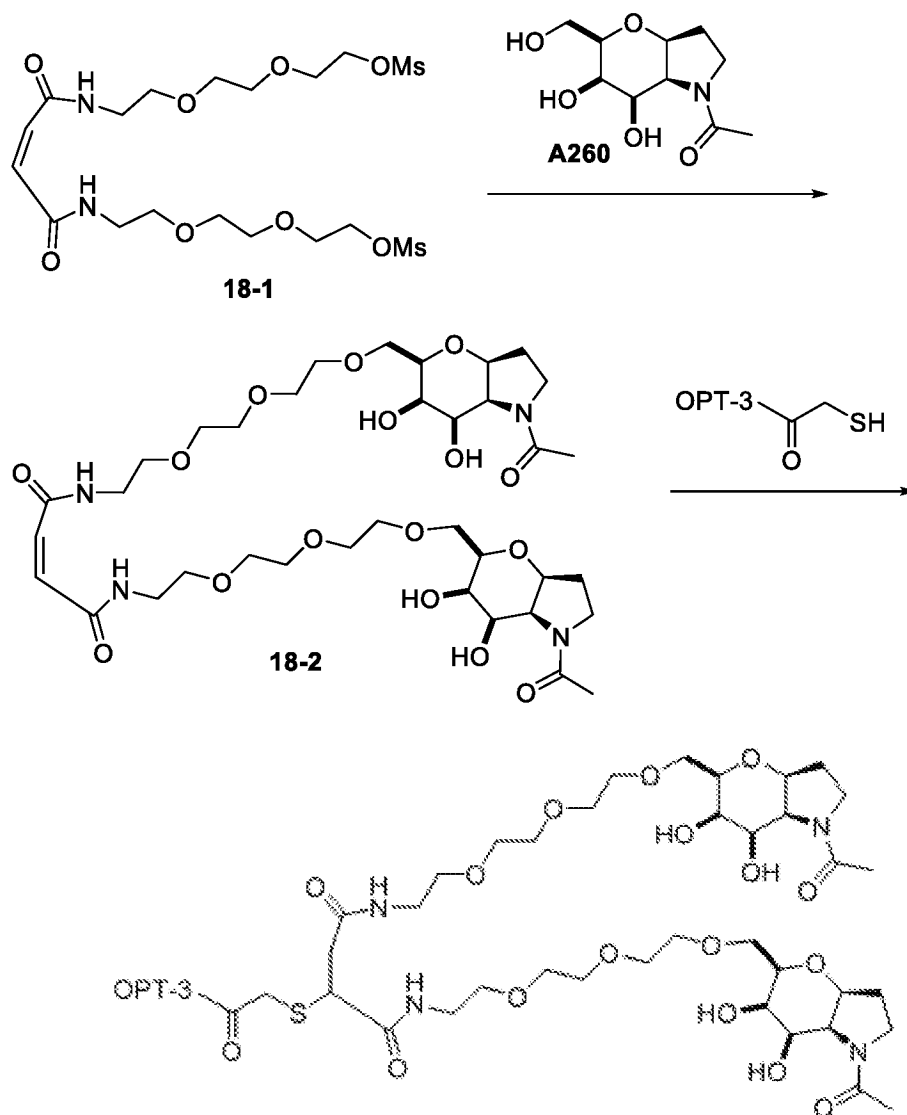
Синтез 6-6. Получение соединения 17





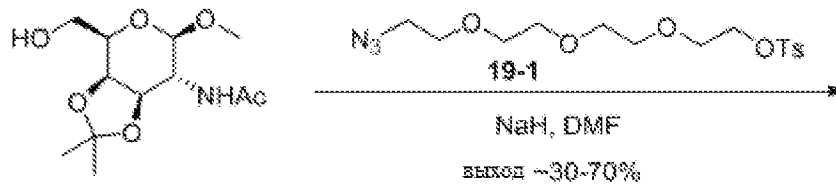
Соединение 17

Синтез 6-7. Получение соединения 18

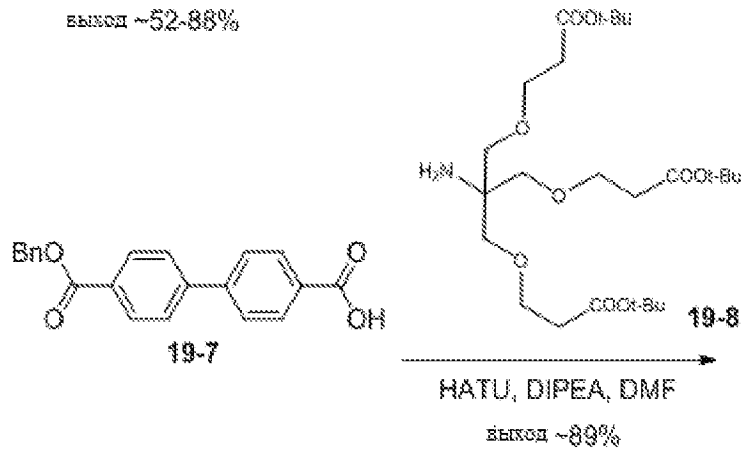
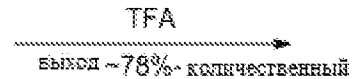
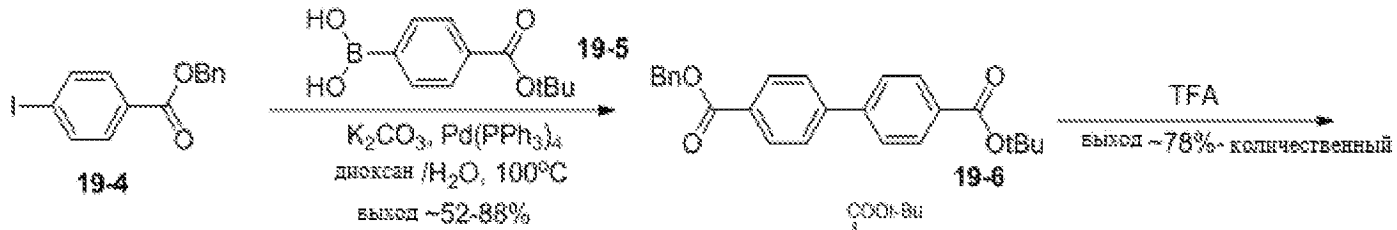
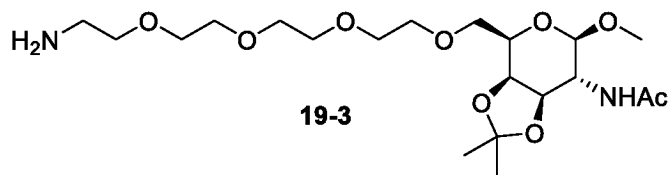
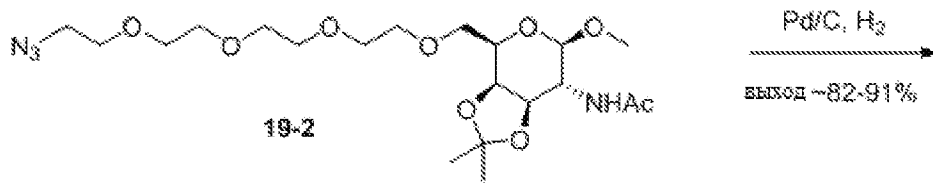


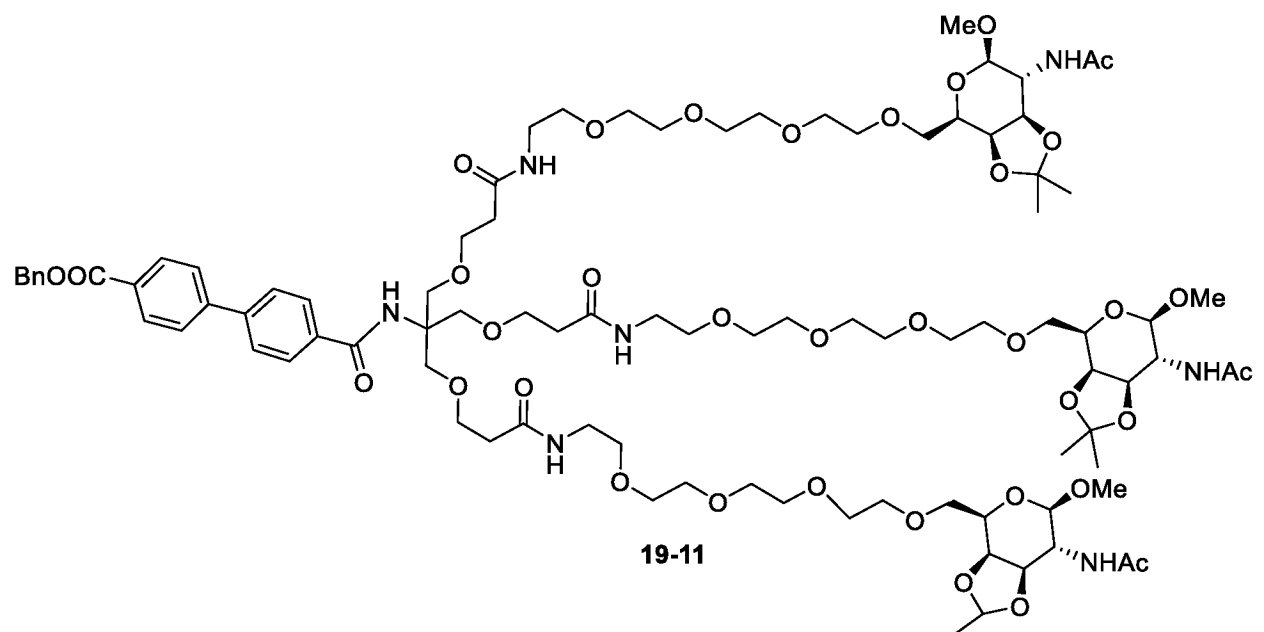
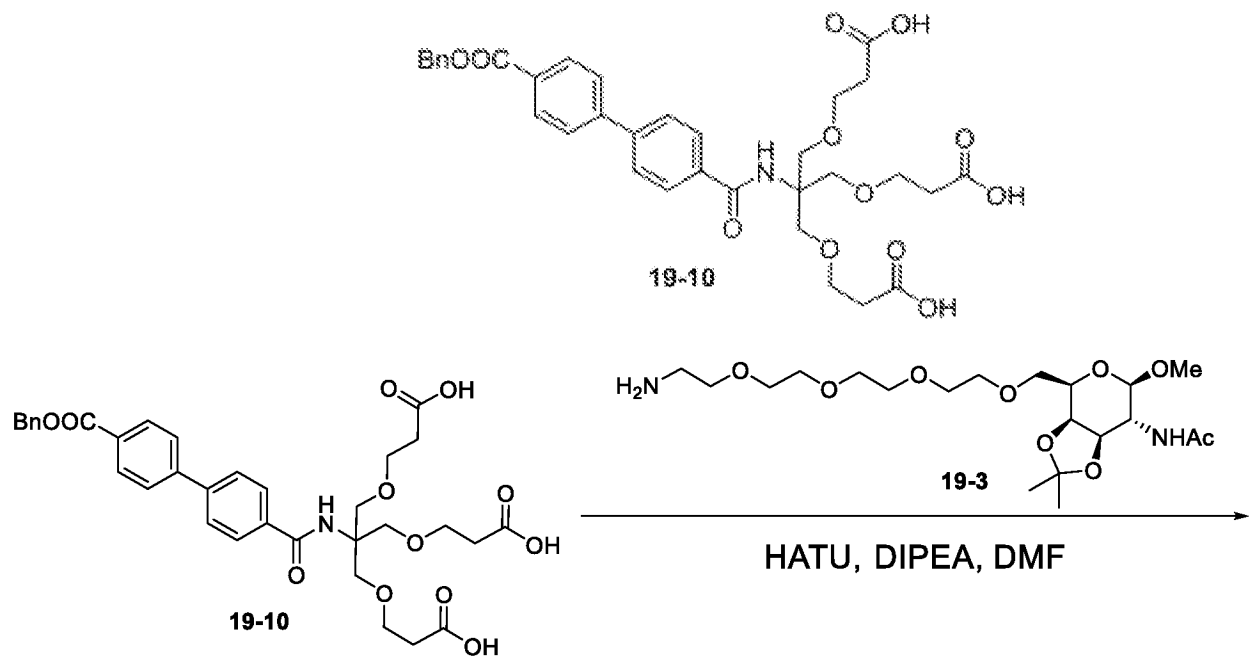
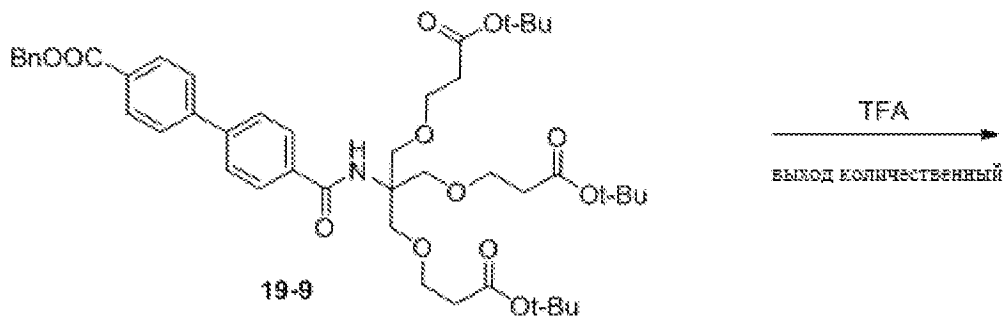
Соединение 18

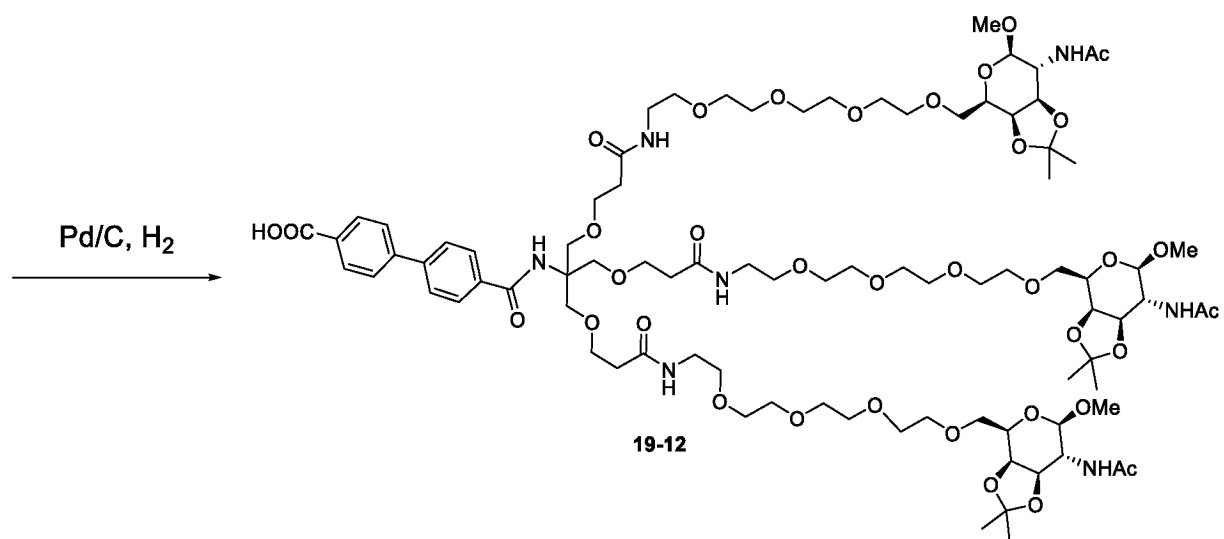
Синтез 6-8. Получение соединения 19

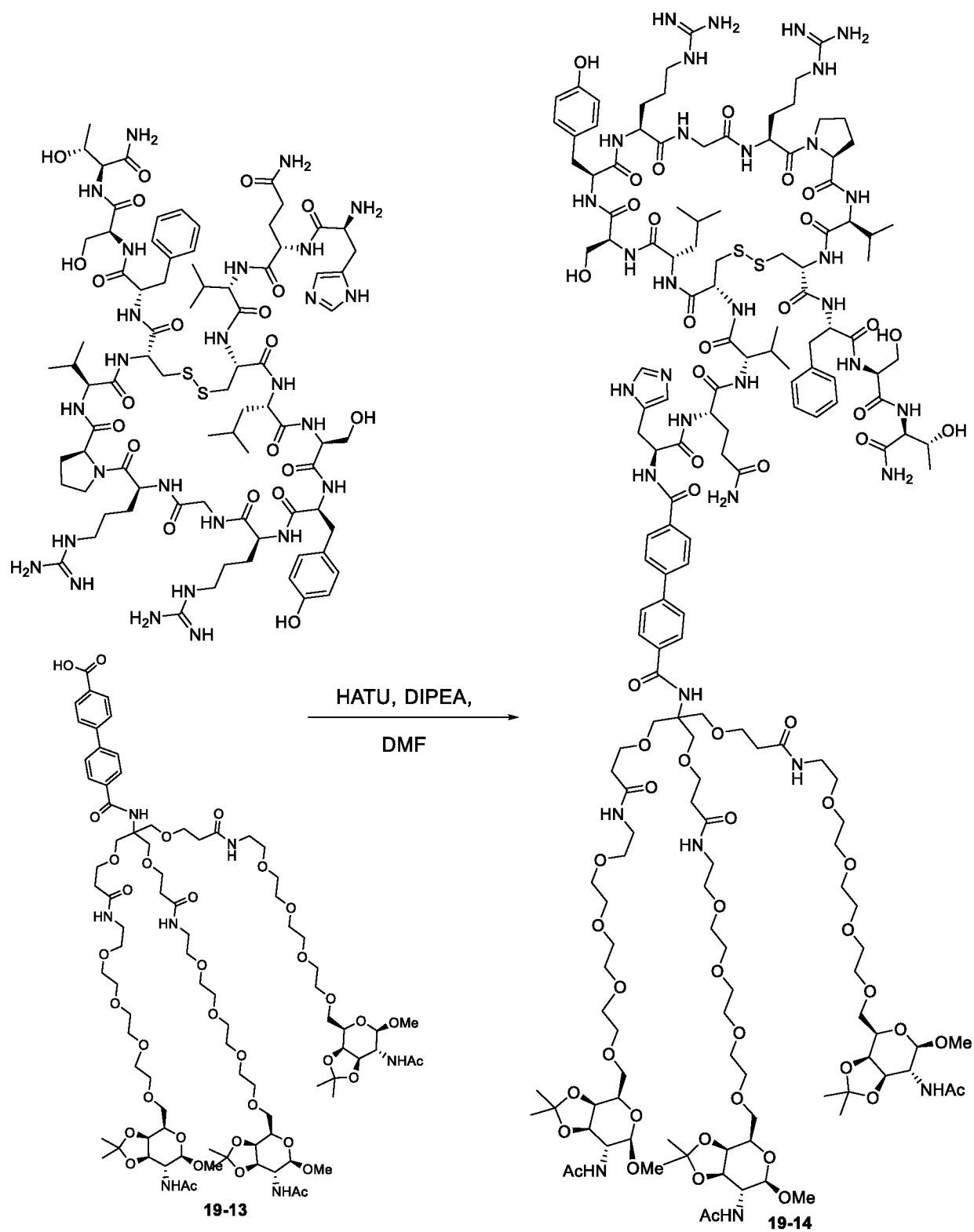


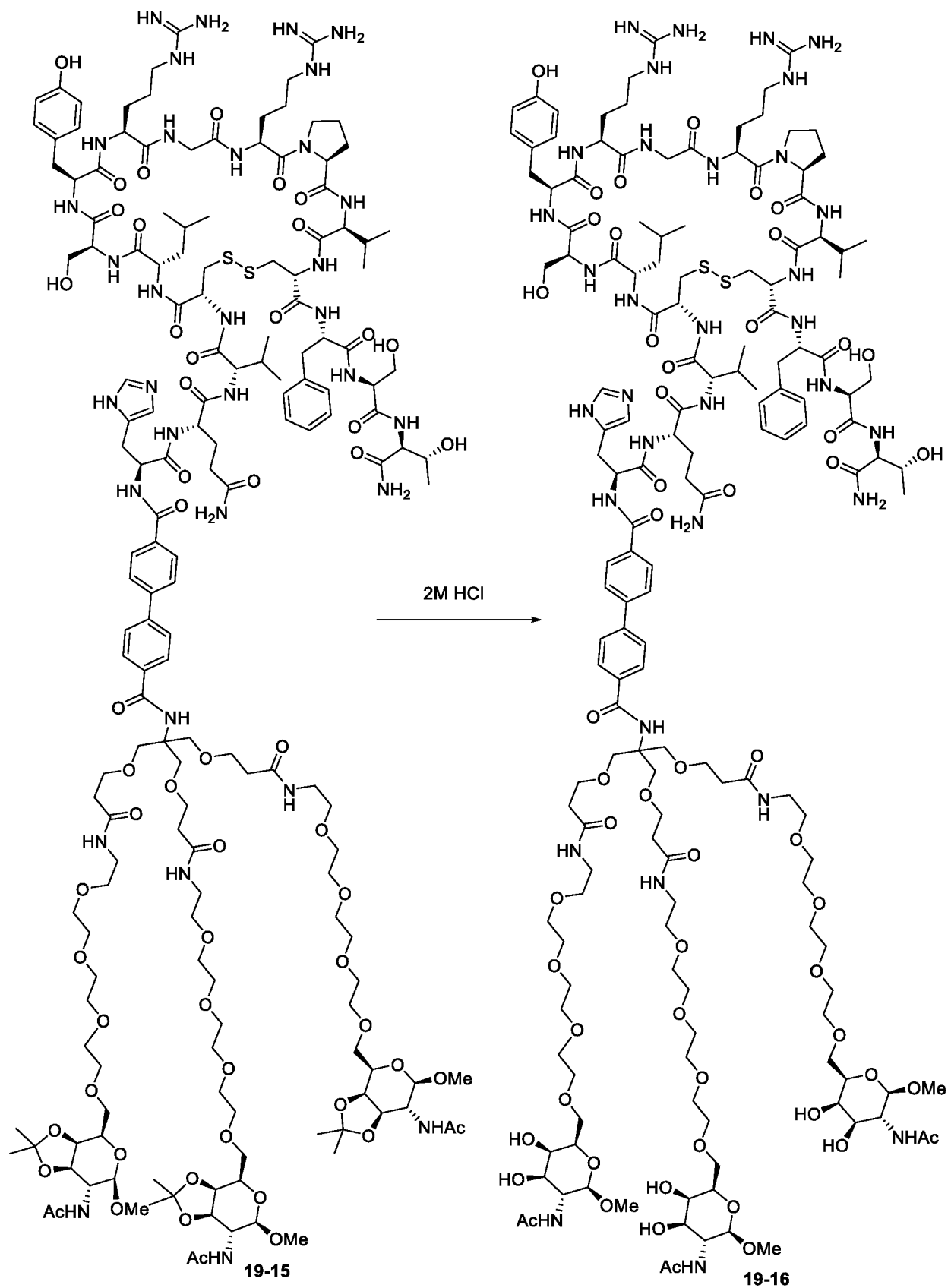
Промежуточное соединение 4

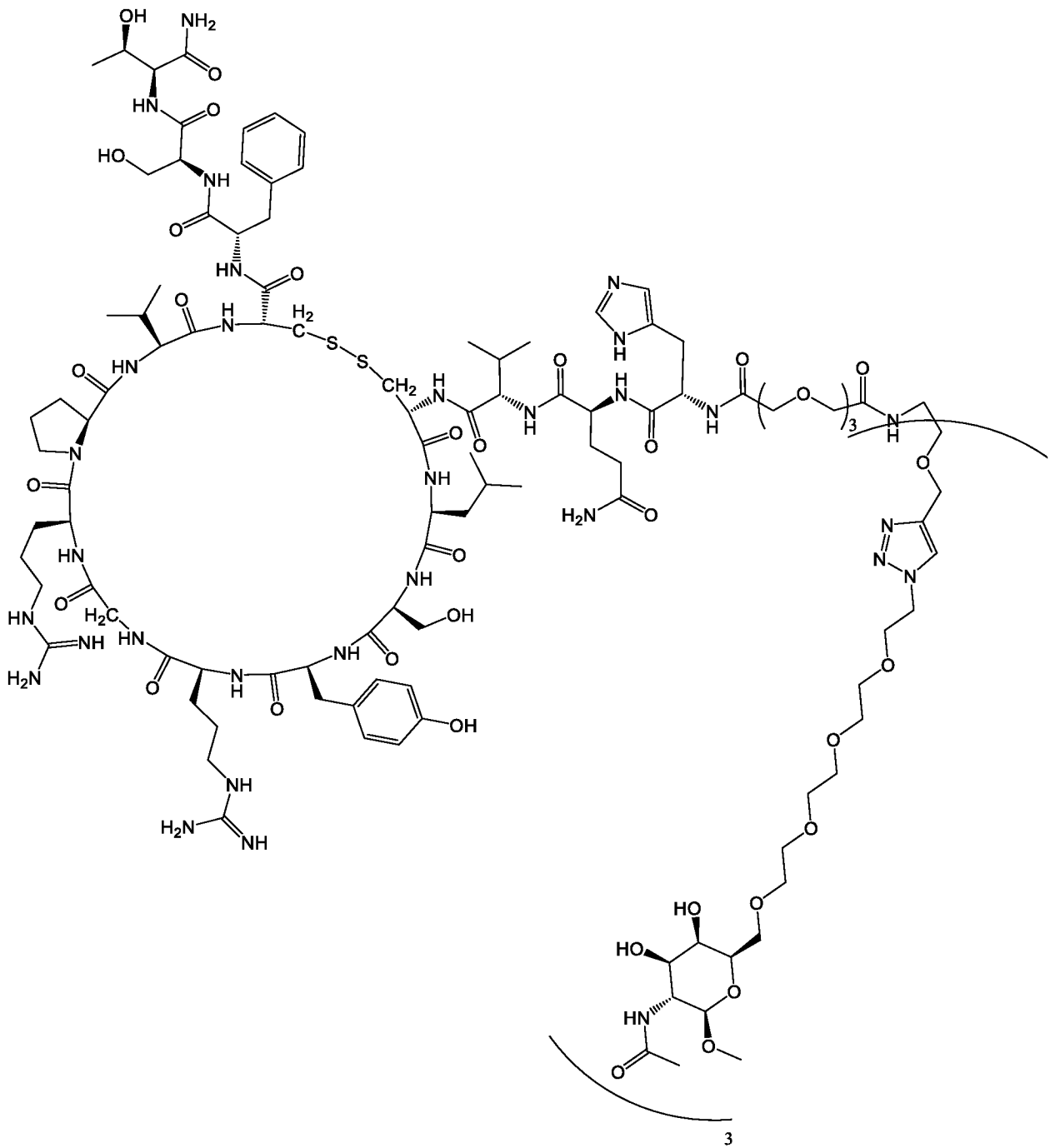




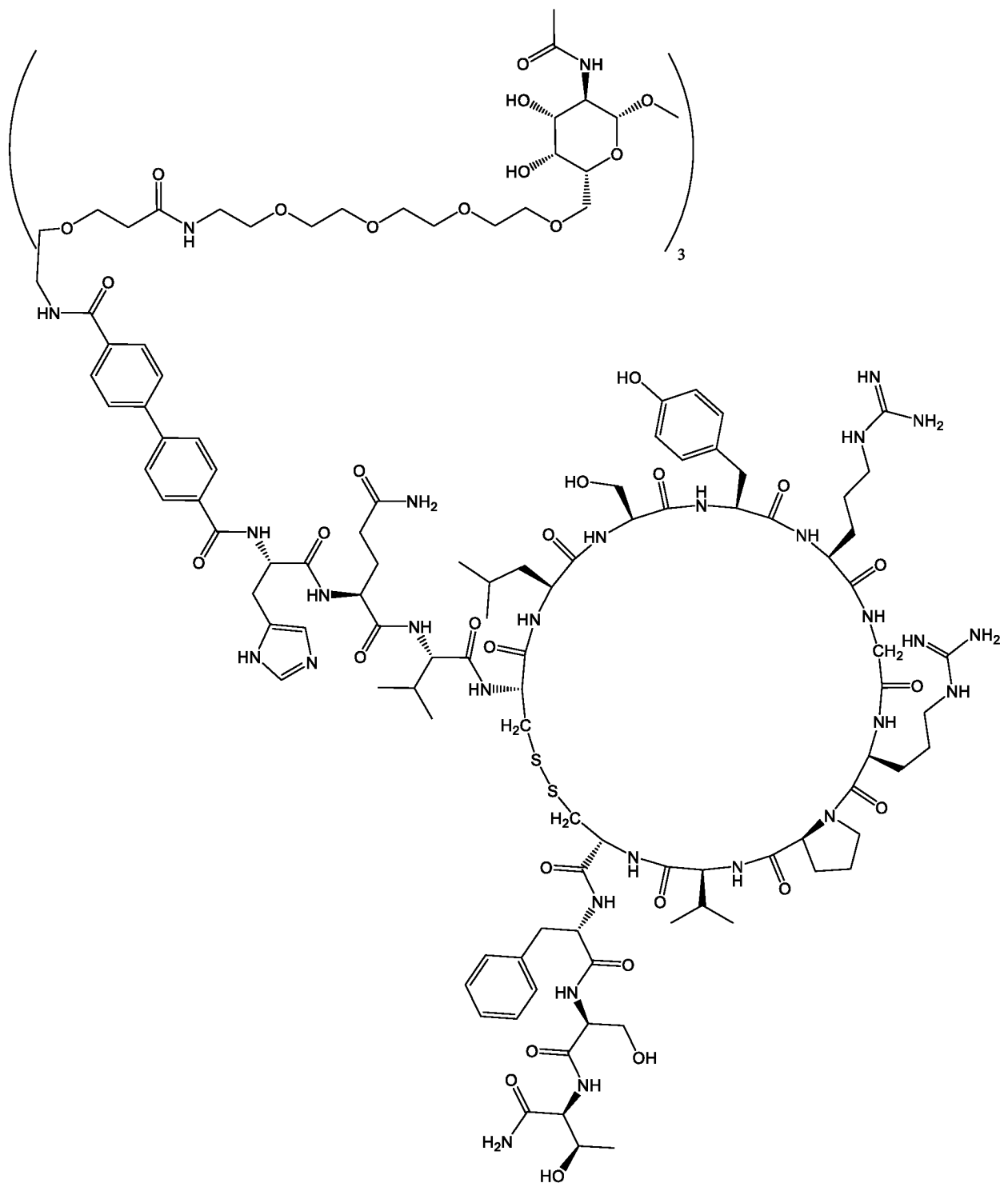




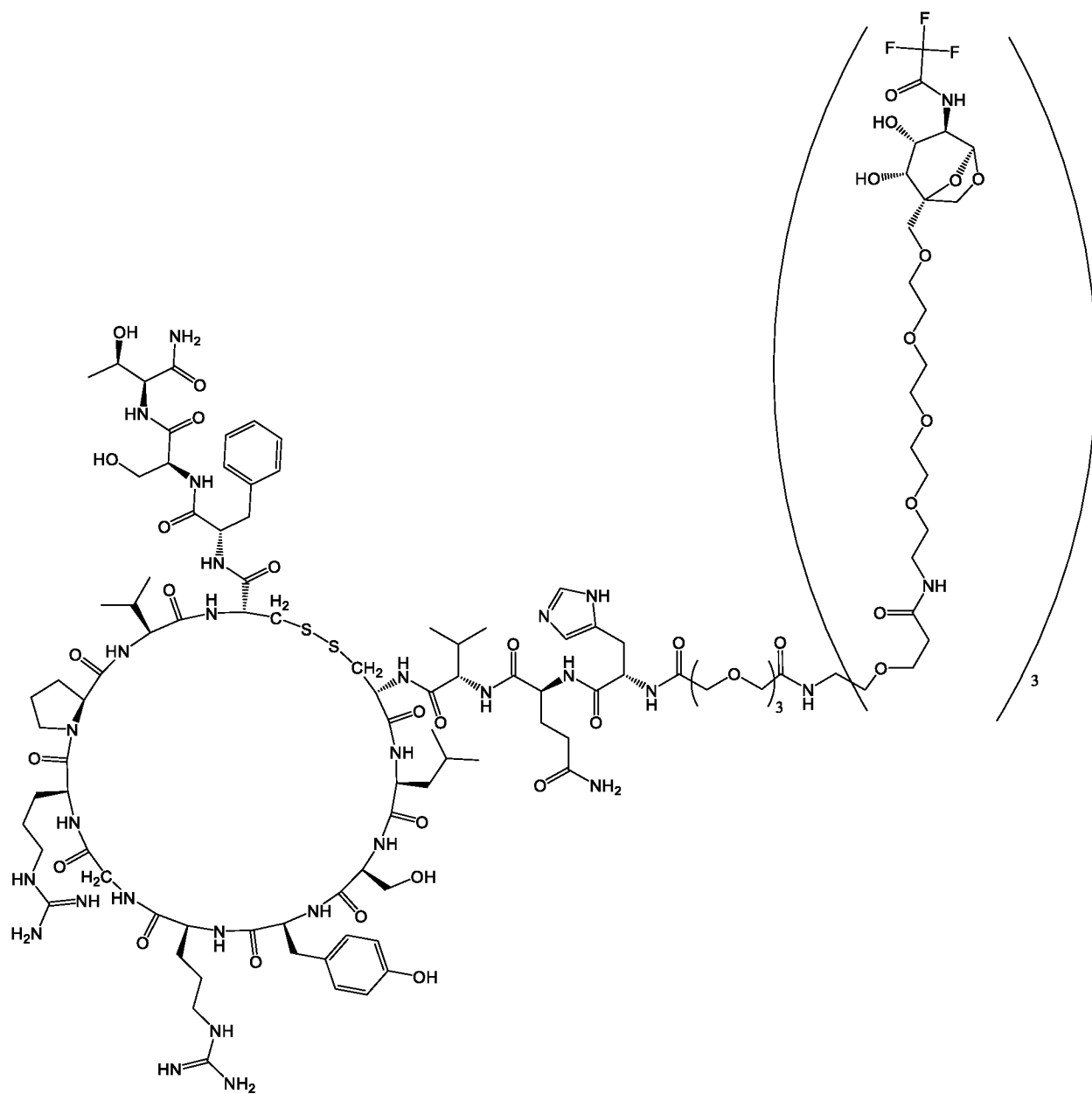




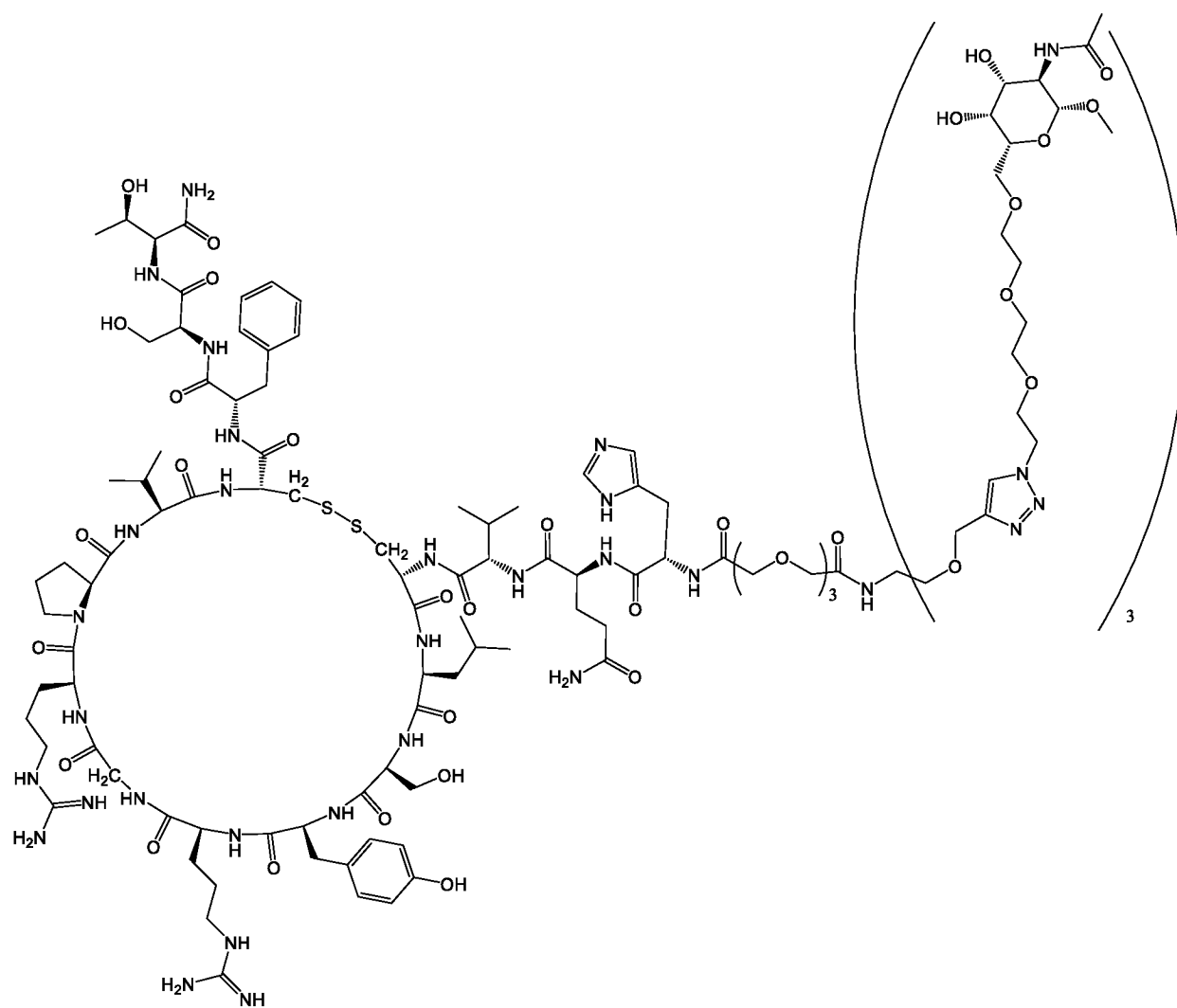
Соединение 20



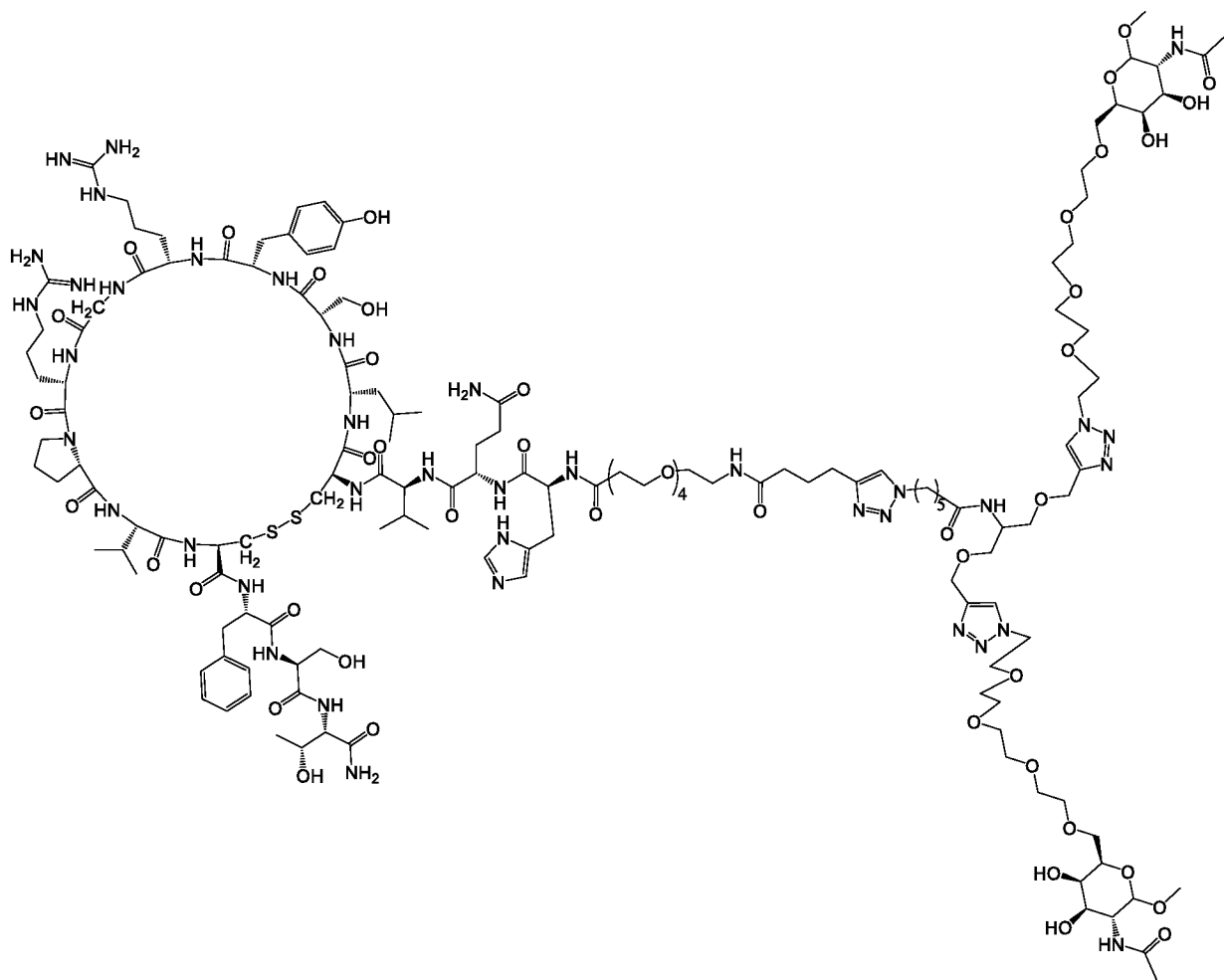
Соединение 21



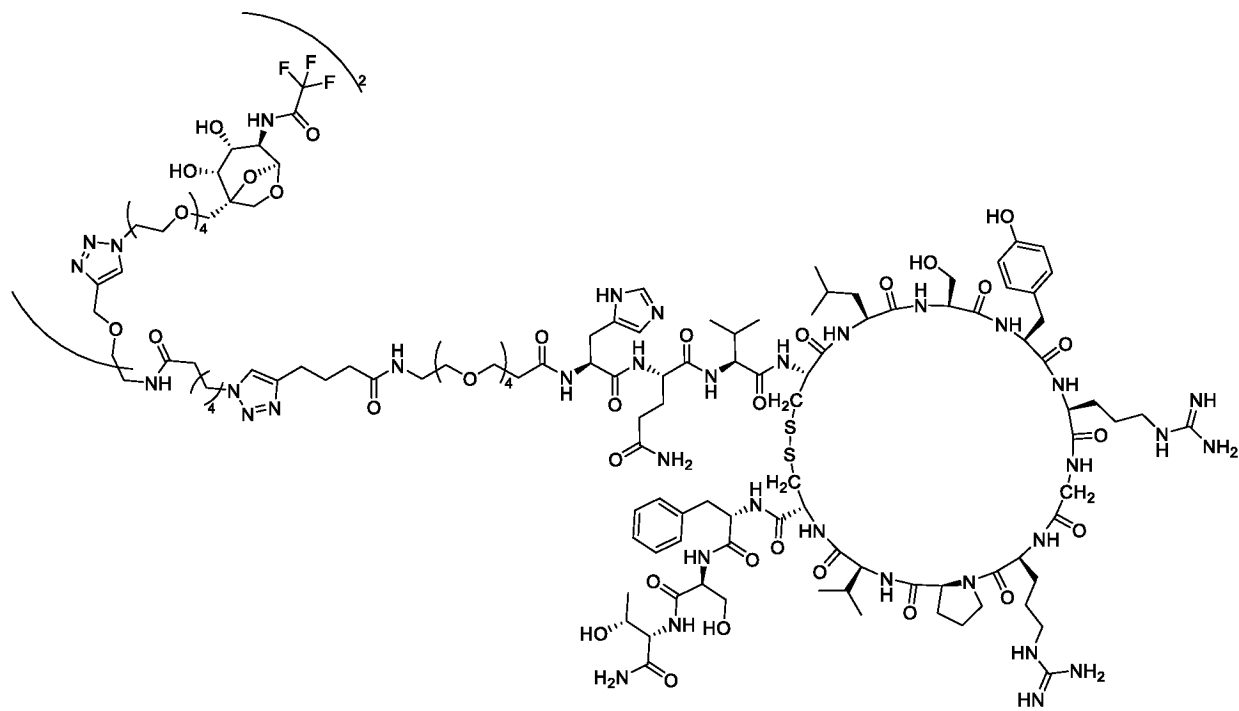
Соединение 22



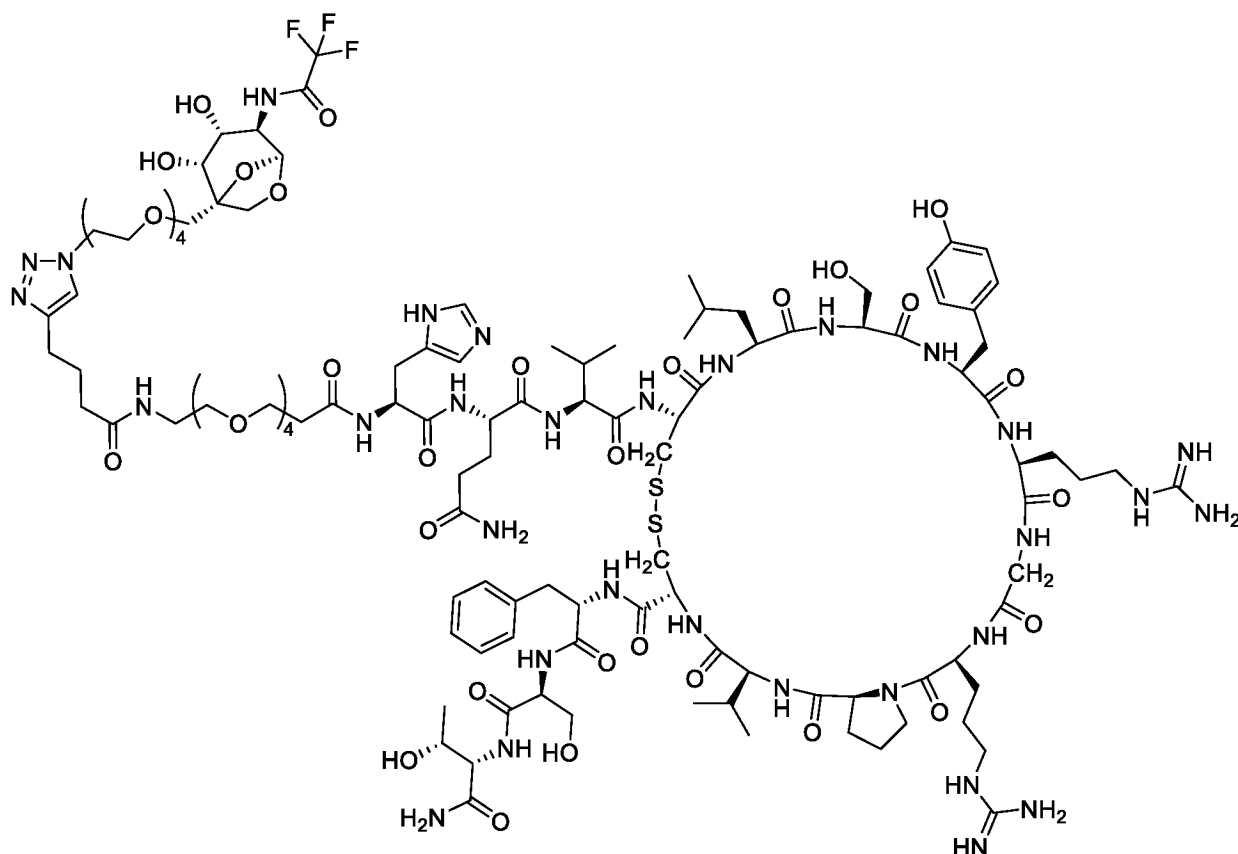
Соединение 23



Соединение 25



Соединение 26

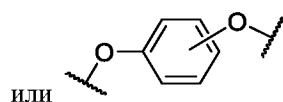


Соединение 27

Пример 7. Синтез и введение соединительных групп

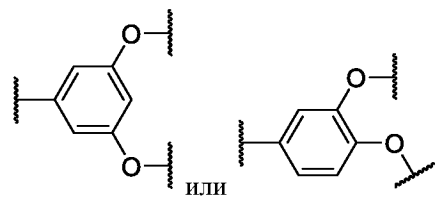
Соединительная группа В может быть синтезирована из любого химического фрагмента, содержащего по меньшей мере два реакционноспособных центра для образования связей. Например, соединение согласно настоящему изобретению, содержащее соединительную группу В, может быть

синтезирована из следующих соединений:



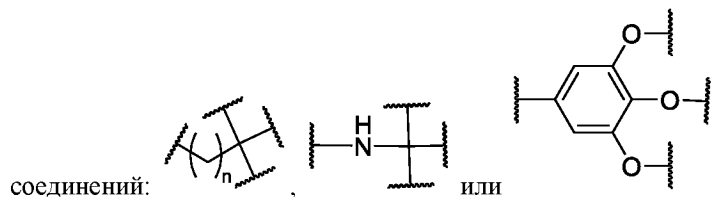
Соединительная группа С может быть синтезирована из любого химического фрагмента, содержащего по меньшей мере три реакционноспособных центра для образования связей. Например, соединение согласно настоящему изобретению, содержащее соединительную группу С, может быть

синтезирована из следующих соединений:



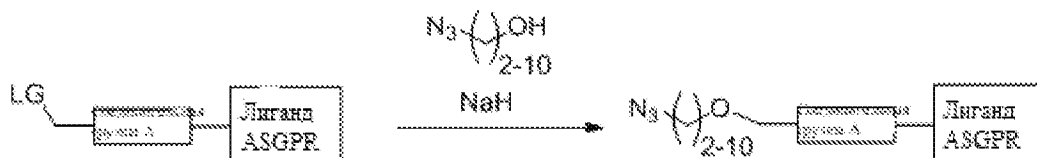
Соединительная группа D можно синтезировать из любого химического фрагмента, содержащего по меньшей мере три реакционноспособных центра для образования связей. Например, соединение согласно

настоящему изобретению, содержащее соединительную группу D, может быть синтезирована из следующих

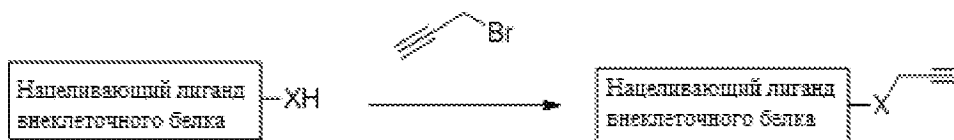


Синтез 7-1. Присоединение триазолсодержащих алкильных и полиэтиленгликольных соединительных групп

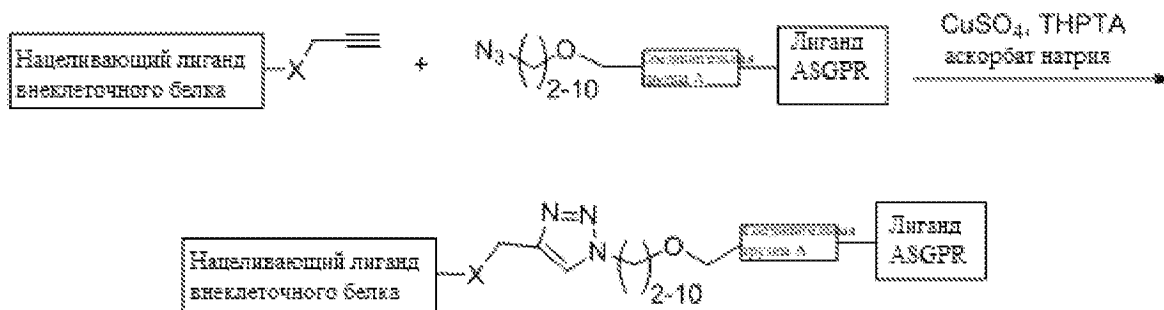
Для линейных алкильных групп:



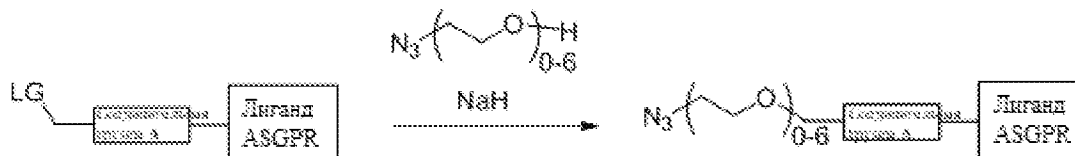
LG = уходящая группа,
например, -OTs, -OMs, -Br и -I



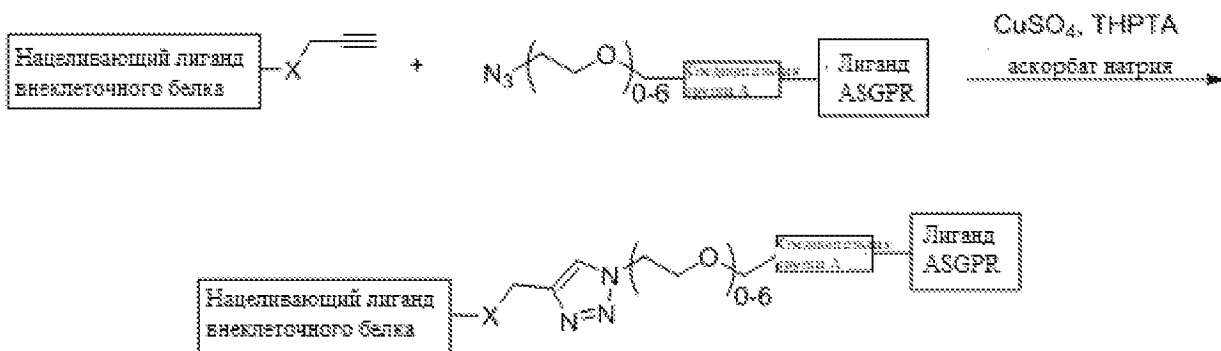
X = нуклеофильный фрагмент,
например, S, NH и O



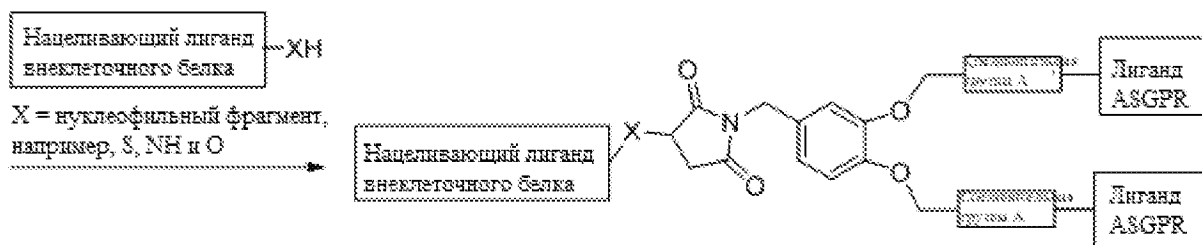
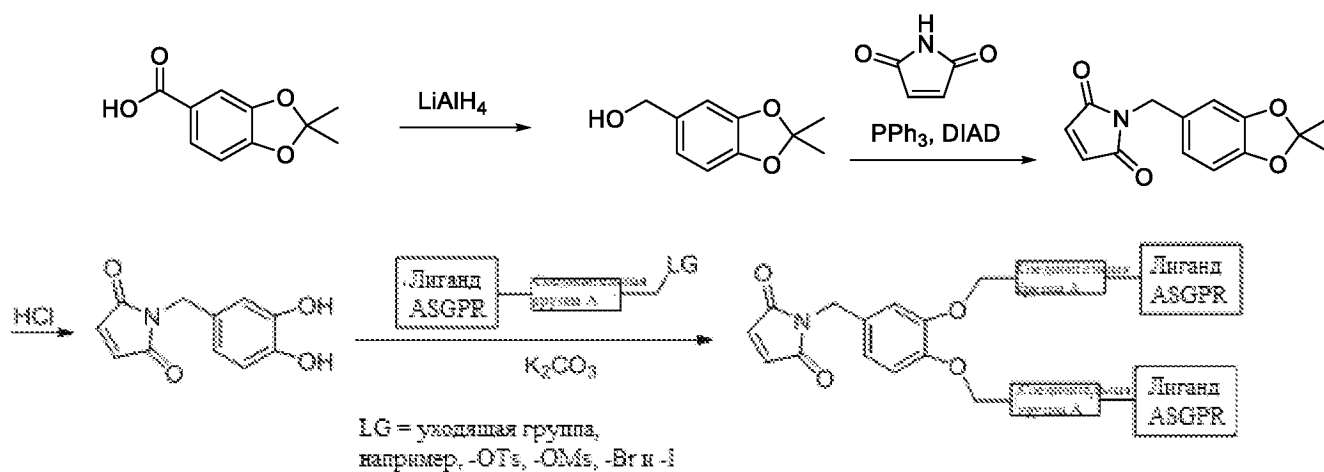
Для полиэтиленгликольных групп:



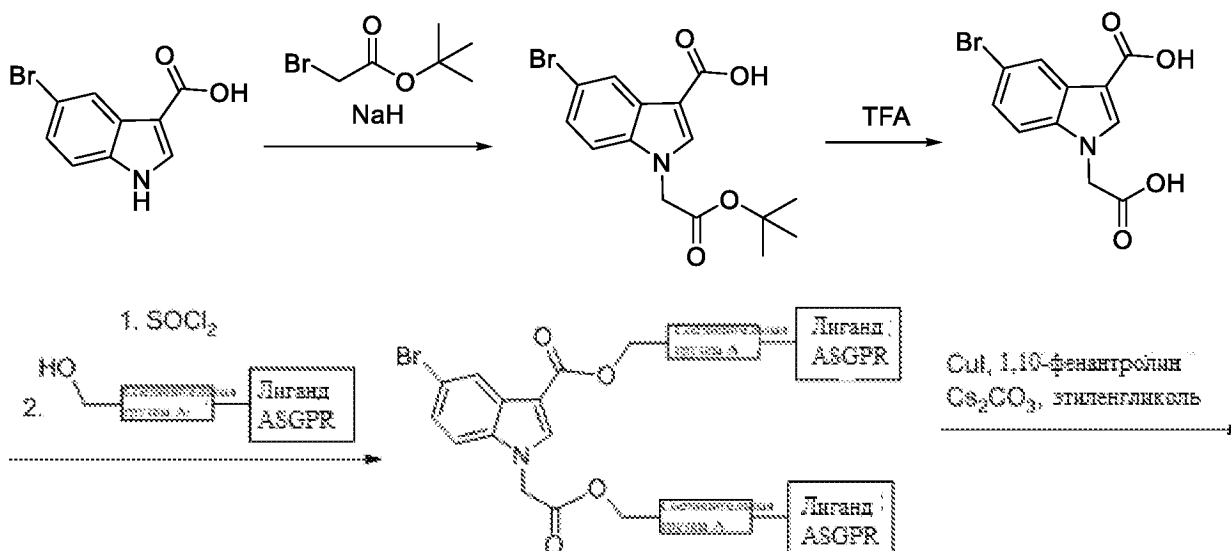
LG = уходящая группа,
например, -OTs, -OMs, -Br и -I

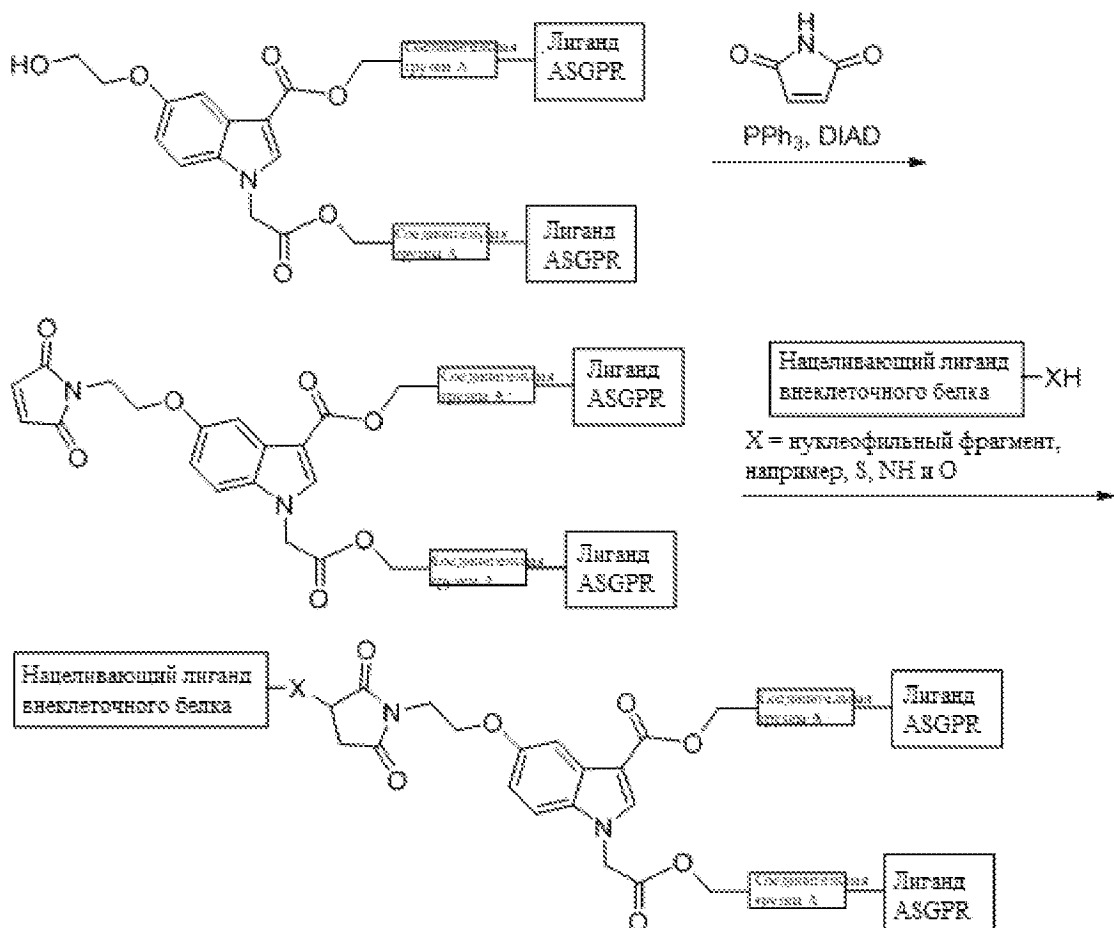


Синтез 7-2. Присоединение соединительной группы 1-(3,4-дигидроксибензил)-1H-пиррол-2,5-диола

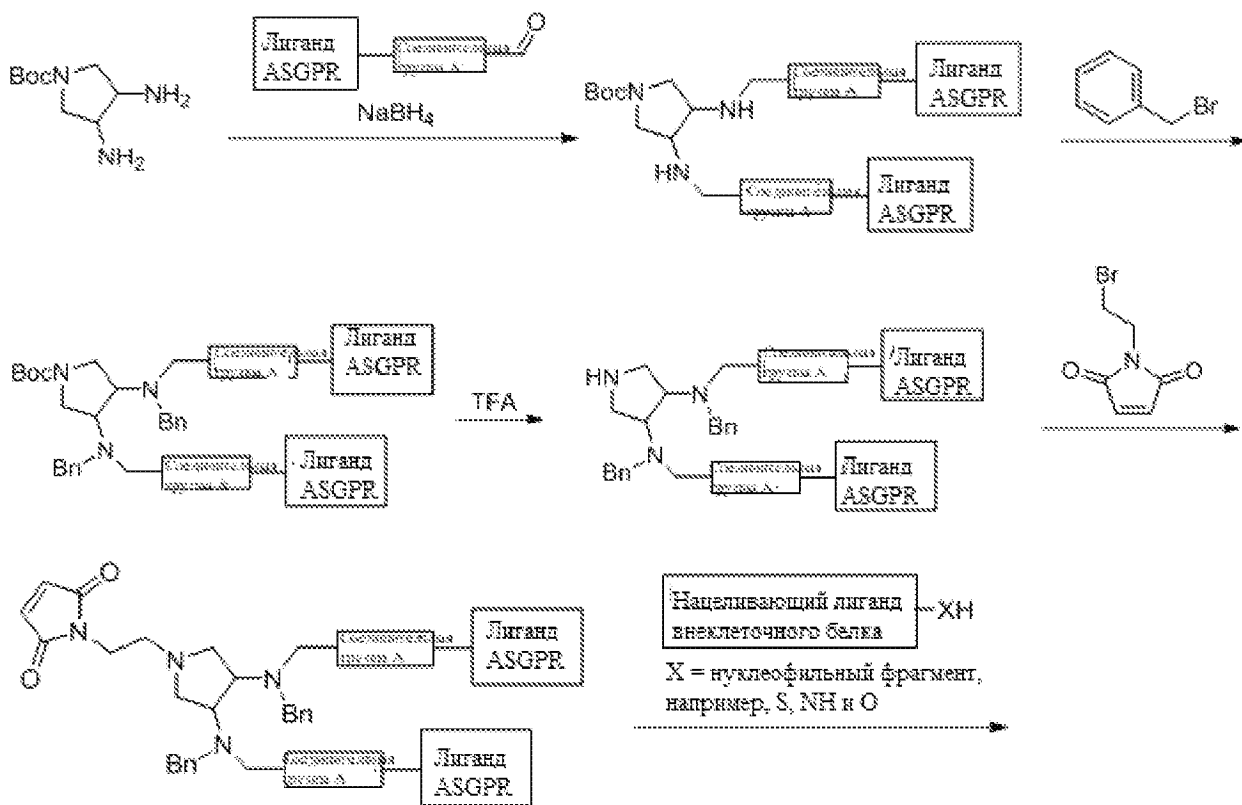


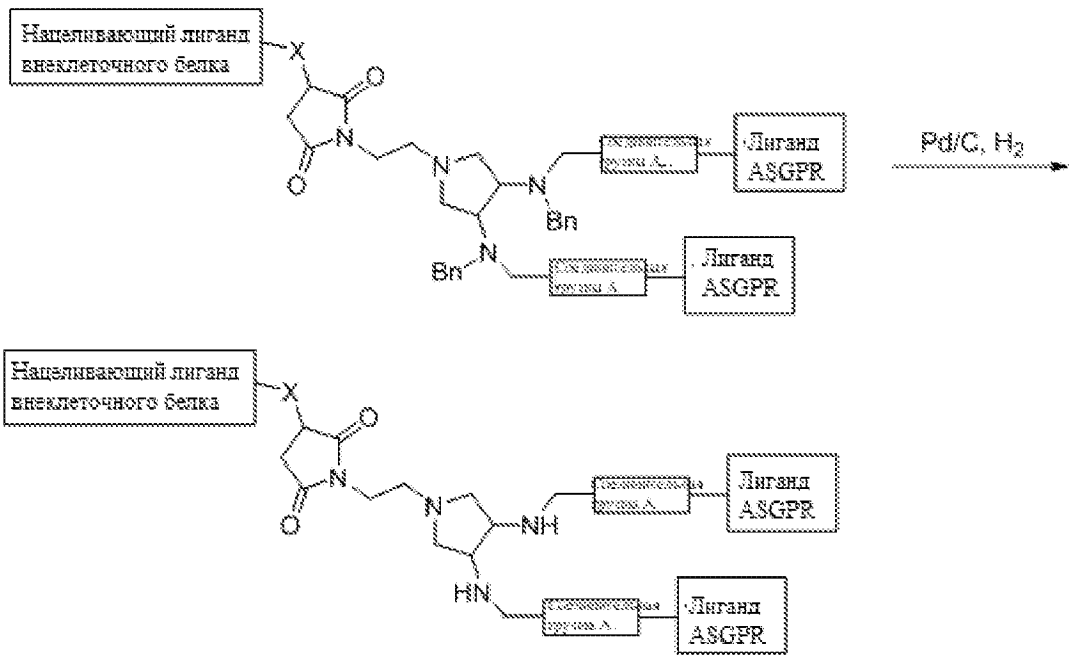
Синтез 7-3. Присоединение соединительной группы 1-(карбоксиметил)-5-гидрокси-1H-индол-3-карбоновой кислоты





Синтез 7-4. Присоединение соединительной группы пирролин-3,4-диамина

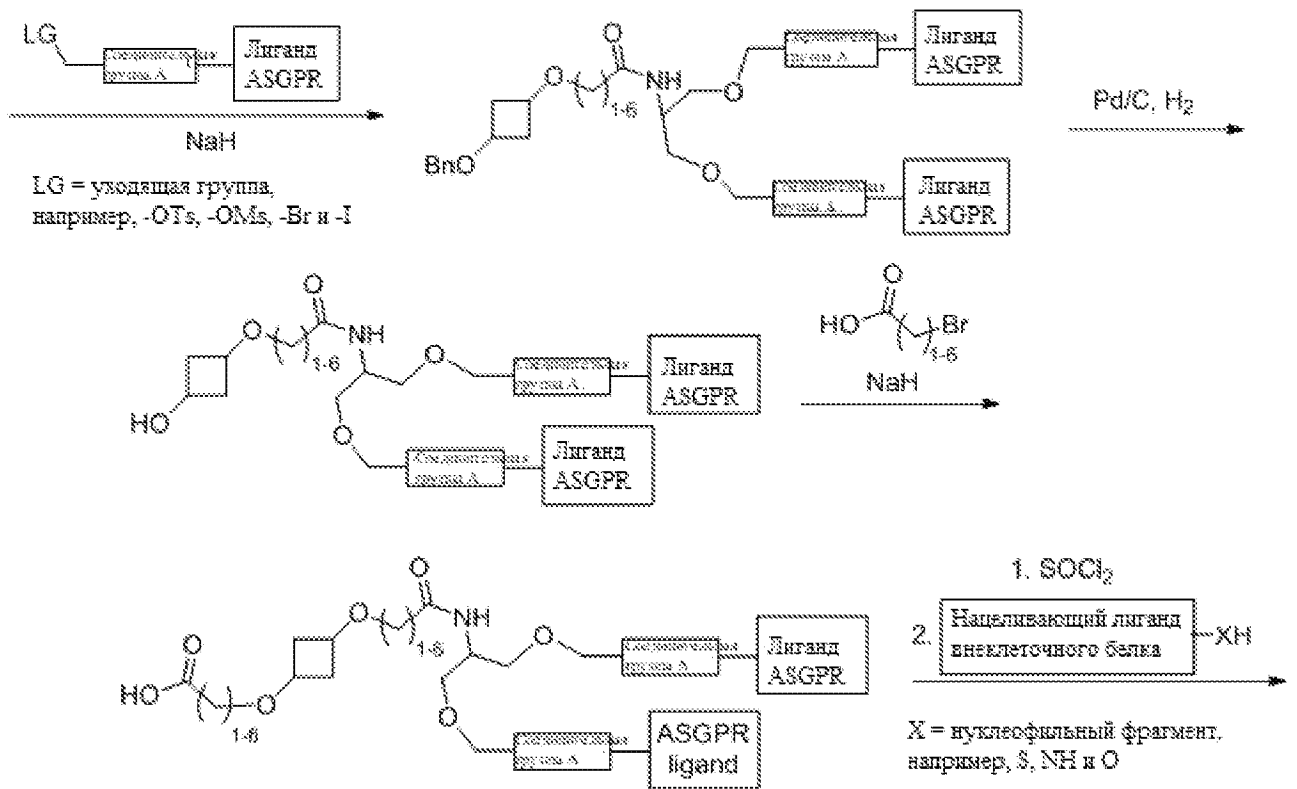
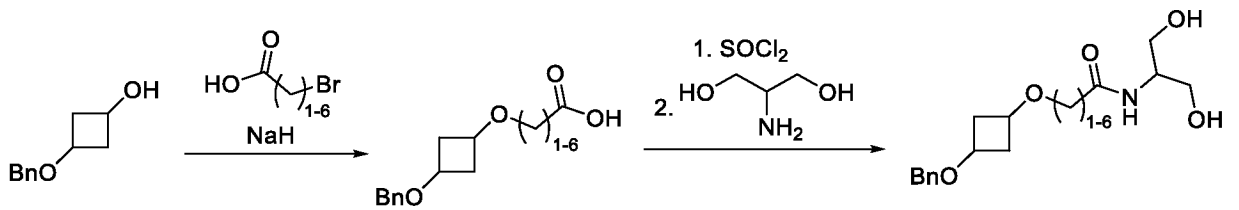


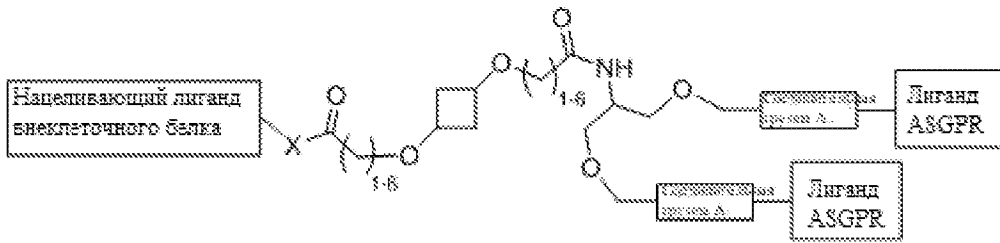


Синтез 7-5. Присоединение циклобутан-1,3-диол-содержащих алкильных и полиэтиленгликолевых соединительных групп

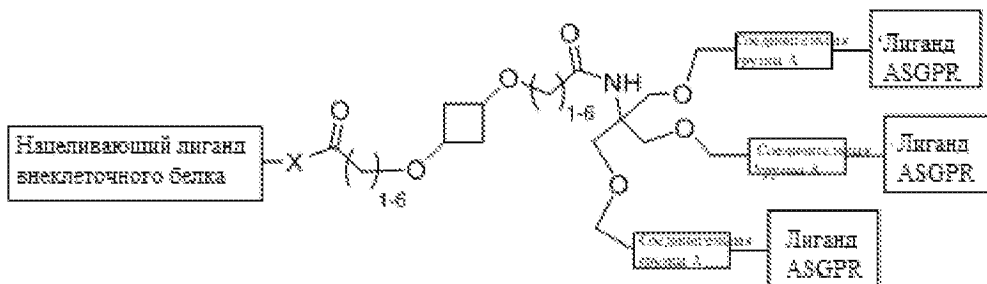
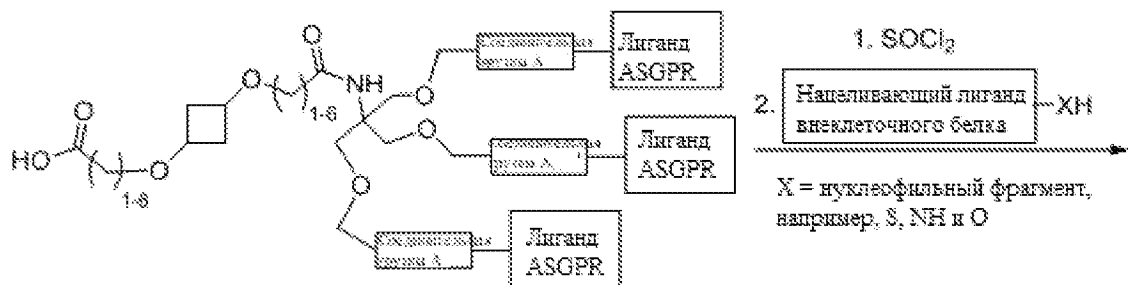
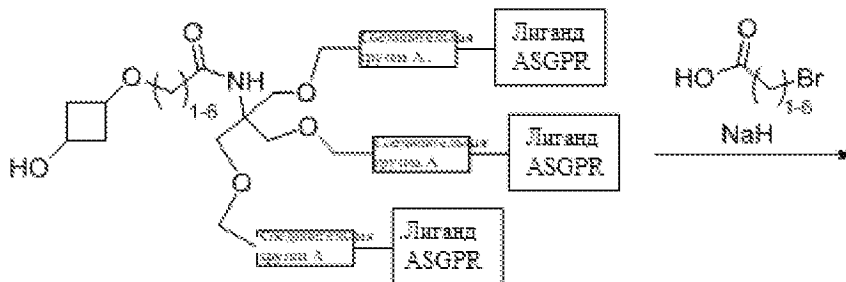
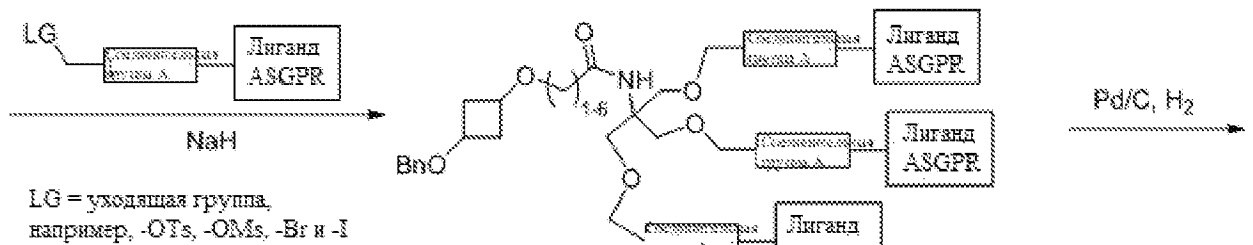
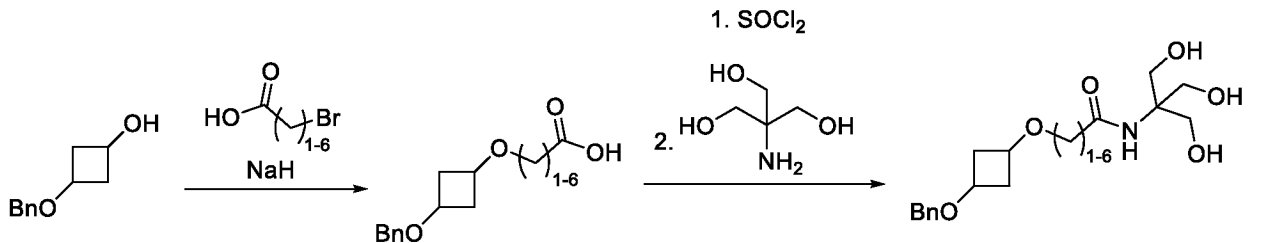
Для линейных алкильных групп:

Соединительная группа C:



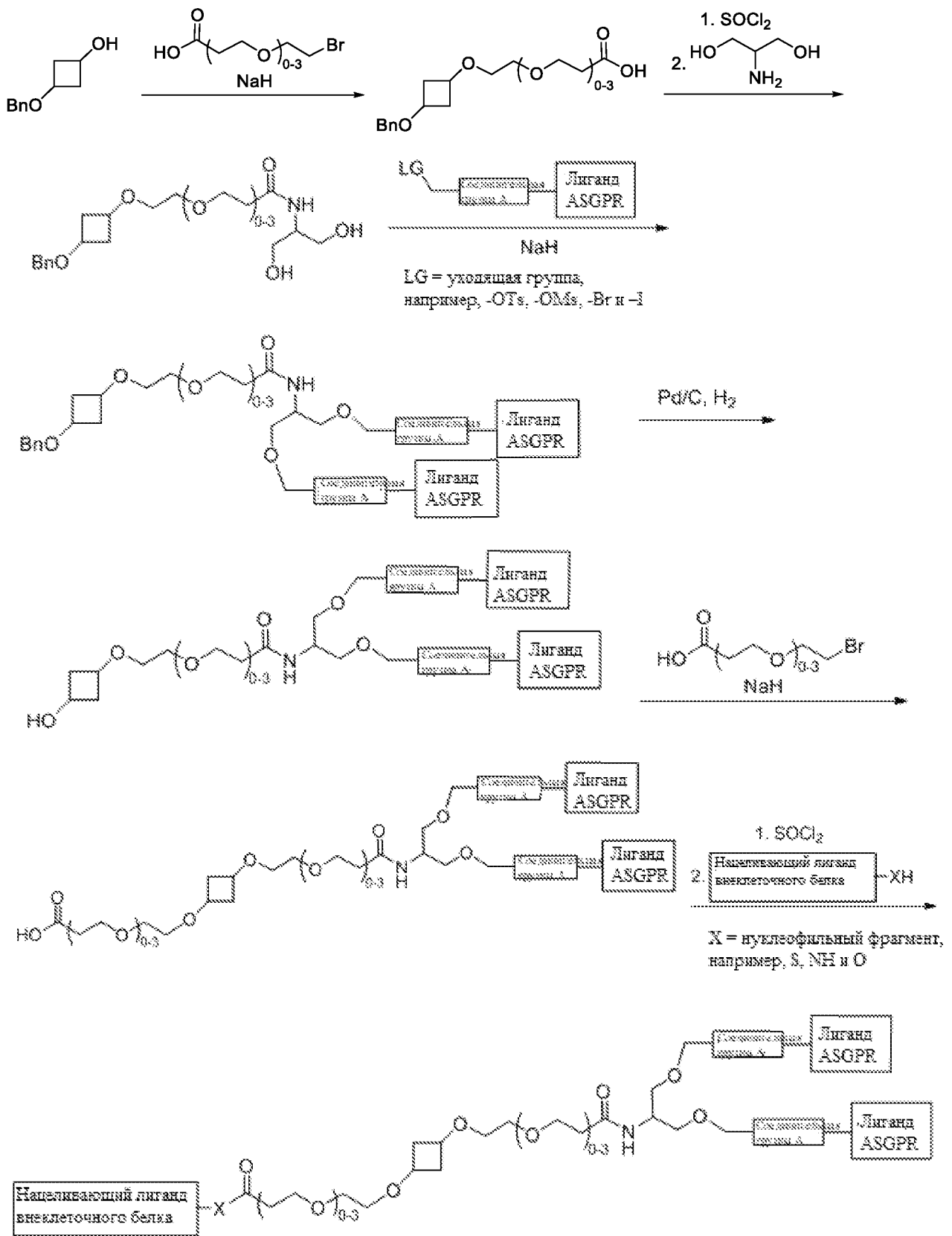


Соединительная группа D:

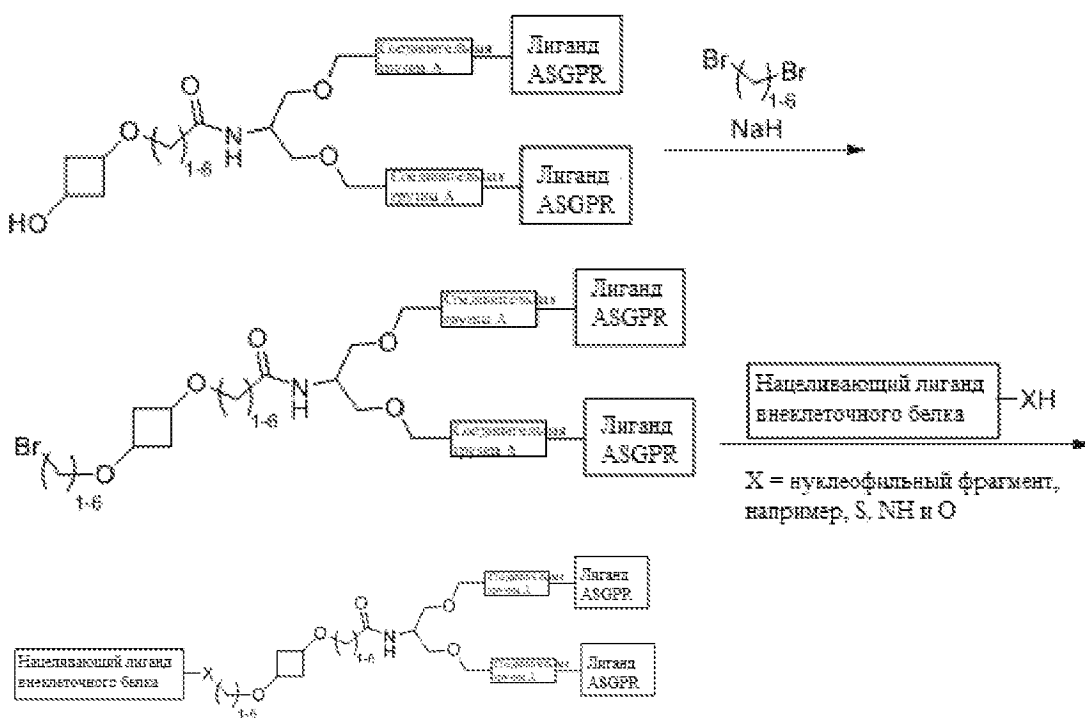
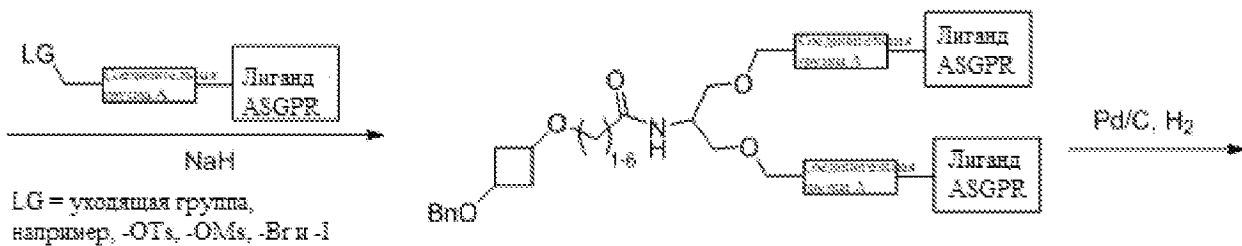
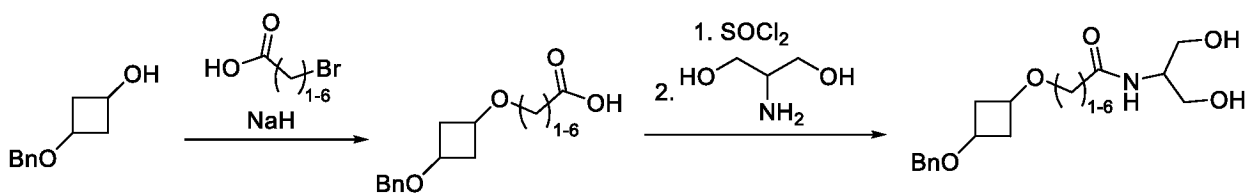


Для полиэтиленгликольных групп:

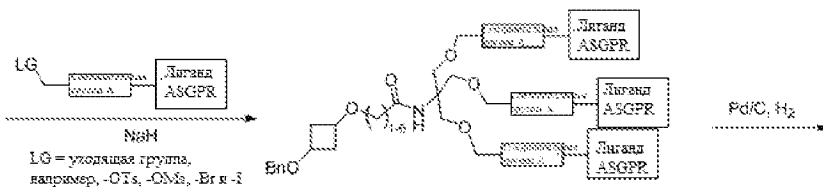
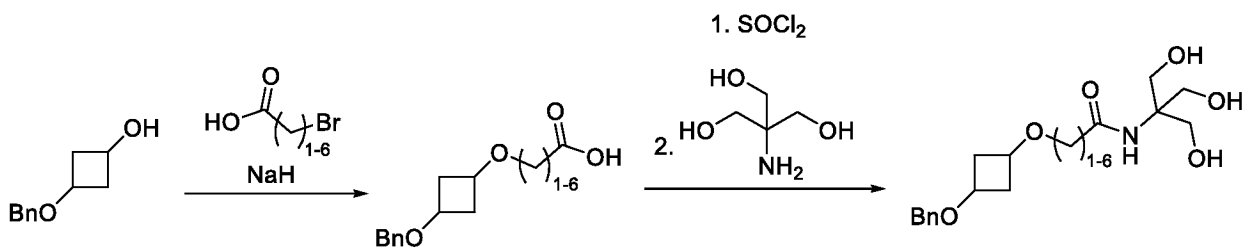
Соединительная группа C:

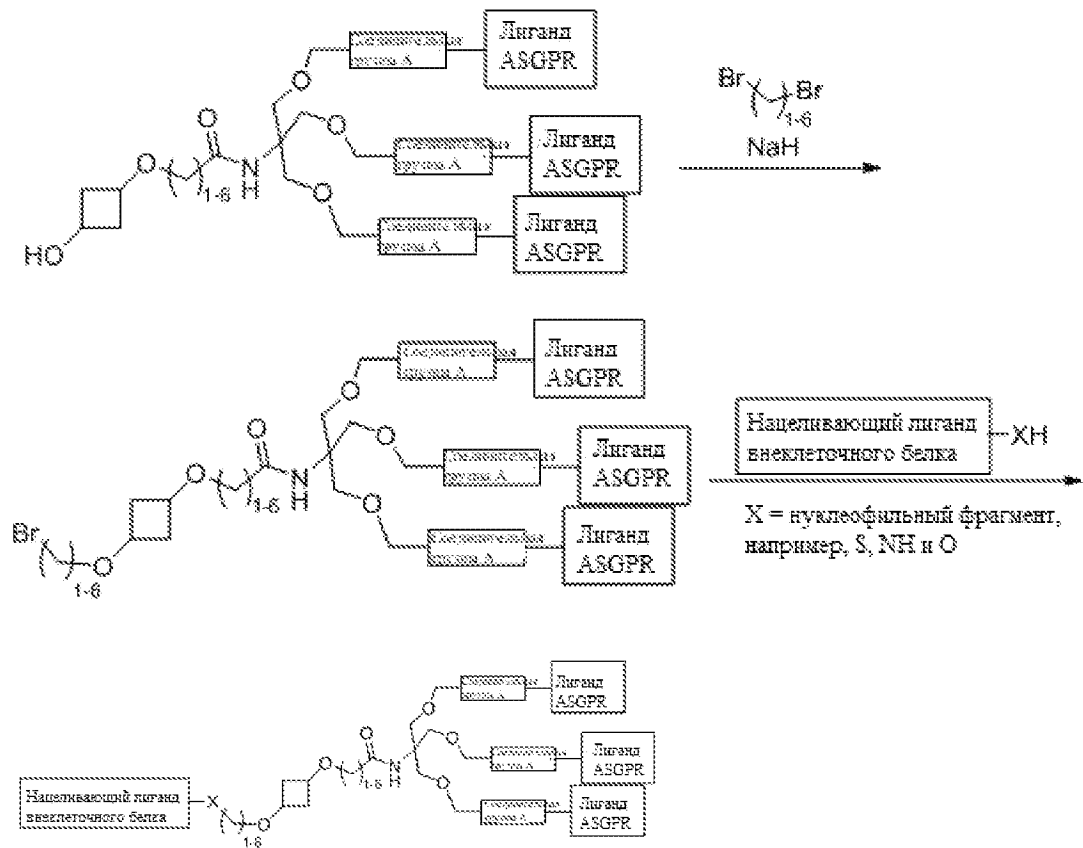


Соединительная группа D:



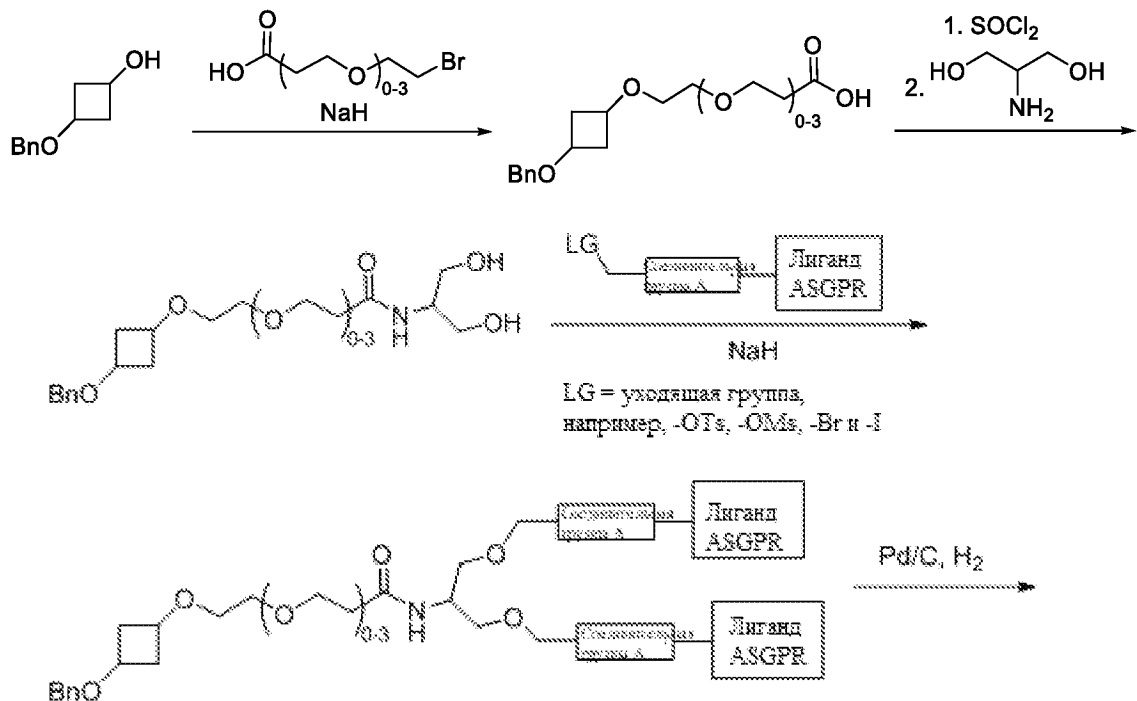
Соединительная группа D:

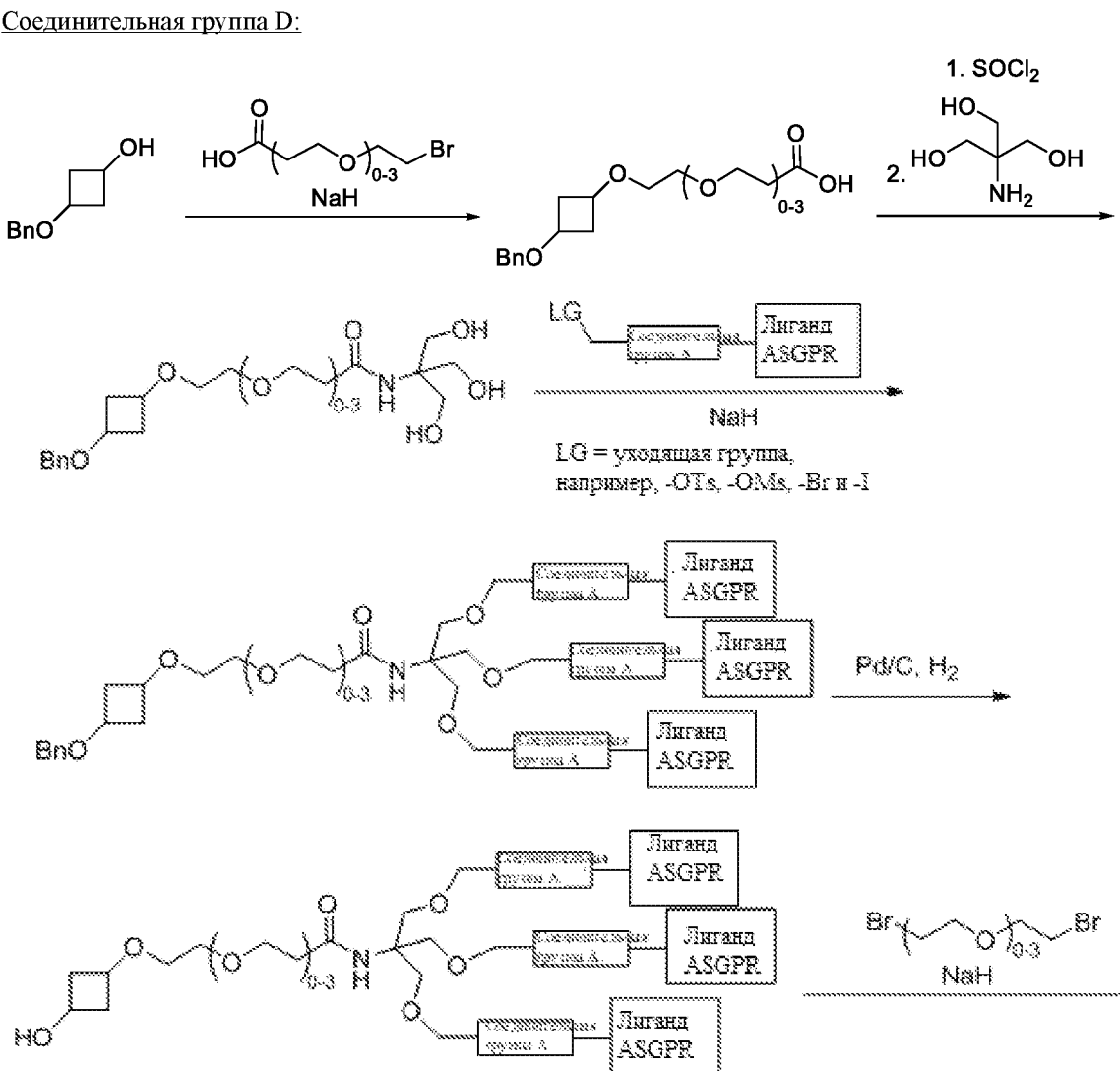
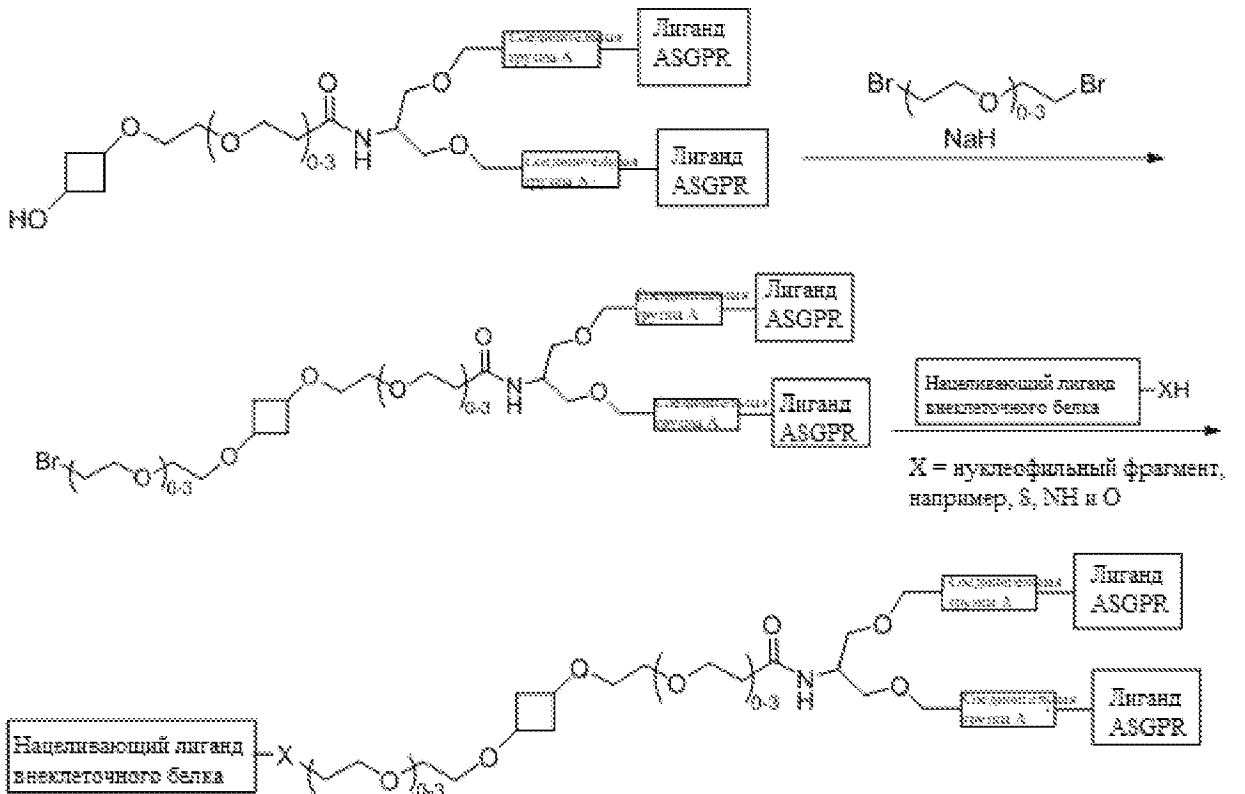


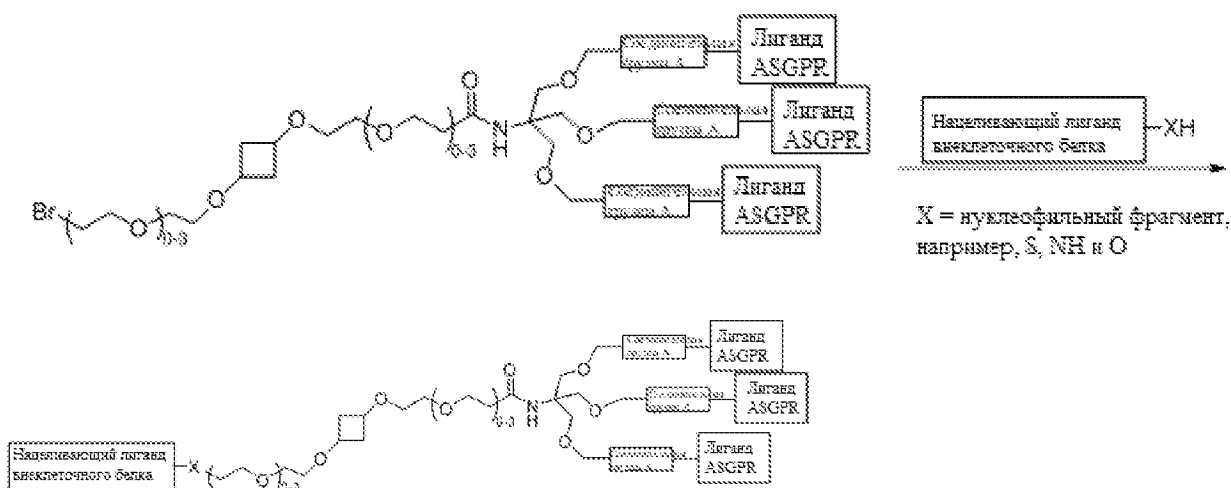


В качестве альтернативы, для полиэтиленгликольных групп:

Соединительная группа C:

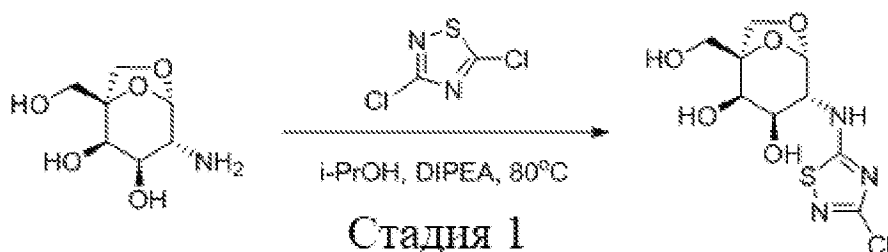






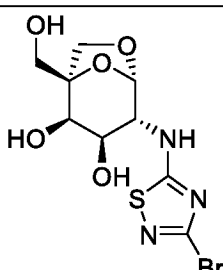
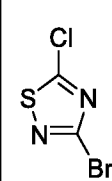
Пример 8. Дополнительные процедуры синтеза

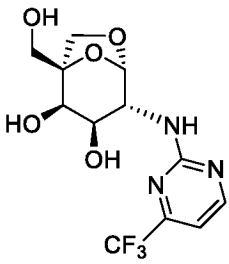
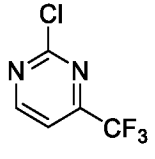
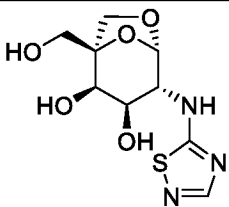
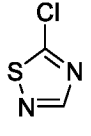
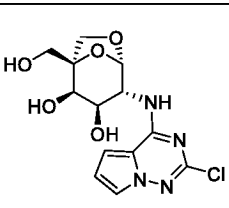
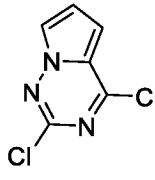
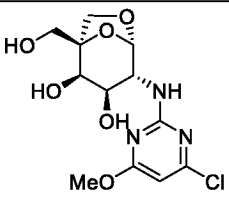
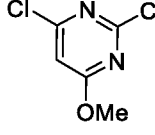
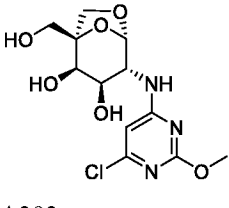
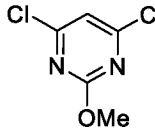
Получение (1S,2R,3R,4R,5S)-4-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксиабикло[3.2.1]октан-2,3-диола (соединение A287)



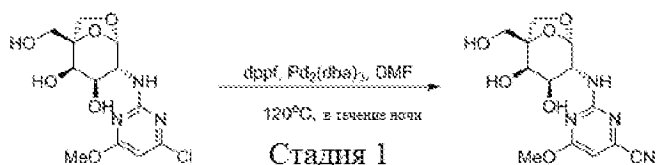
Стадия 1. Раствор (1S,2R,3R,4R,5S)-4-амино-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксиабикло[3.2.1]октан-2,3-диола (50 мг, 0,26 ммоль), 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазол (121 мг, 0,78 ммоль) и DIPEA (169 мг, 1,3 ммоль) в i-PrOH (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением (1S,2R,3R,4R,5S)-4-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксиабикло[3.2.1]октан-2,3-диола (A287, 60 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,38 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 3H), 3,83 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H).

Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением такой же процедуры, как соединение A287:

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
 A288	Выход: 3,5 мг, 3,2%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 354 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 5,38 (s, 1H), 3,91 (dd, J = 12,5, 7,7 Гц, 3H), 3,83 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H).	

 <p>A289</p>	<p>Выход: 21 мг, 48%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 338 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,52 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 14,0, 5,8 Гц, 1H), 5,39 (t, J = 14,0 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 5H), 3,71 (d, J = 7,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A290</p>	<p>Выход: 6 мг, 20%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 276 [M + H]⁺, ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (s, 1H), 5,40 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 11,8, 7,8 Гц, 3H), 3,83 - 3,77 (m, 3H), 3,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H).</p>	
 <p>A291</p>	<p>Выход: 20 мг, 22%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 343 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,48 (dd, J = 2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 4,5, 1,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 4,5, 2,6 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 1,1 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 9,9, 4,3 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,84 (dd, J = 9,6, 6,1 Гц, 2H), 3,74 (d, J = 7,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A292</p>	<p>Выход: 16 мг, 25%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 334 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,06 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,15 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 3,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H).</p>	
 <p>A293</p>	<p>Выход: 2 мг, 6%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 334 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,23 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 5H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H).</p>	

Получение 2-(((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбонитрила (соединение A294)

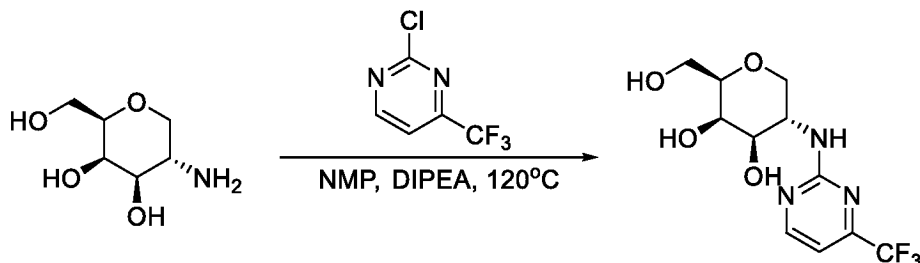


Стадия 1. К раствору (1S,2R,3R,4R,5S)-4-((4-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)амино)-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,3-диола (A292, 30 мг, 0,09 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли dppe (14 мг, 0,024 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,006 ммоль) и Zn(CN)₂ (14 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления смесь перемешивали при 120°C в атмосфере азота в течение ночи. После расходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 2-

(((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбонитрила (2,7 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 325 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,46 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 11,3 Гц, 5H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H).

Серия с восстановленной галактозой

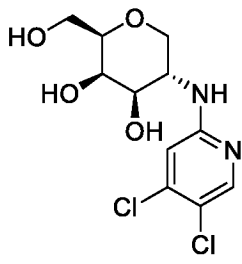
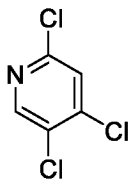
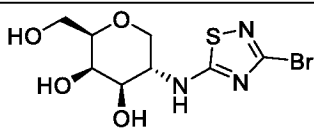
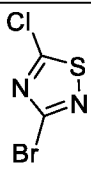
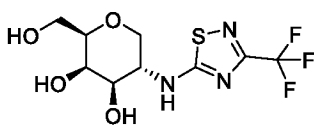
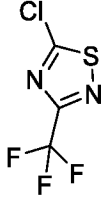
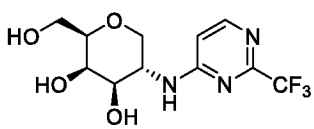
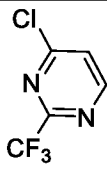
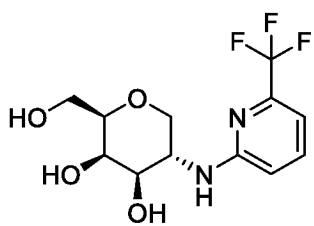
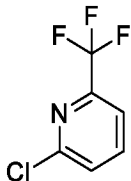
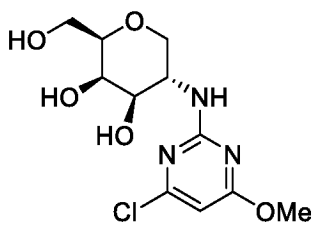
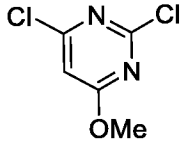
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A295)

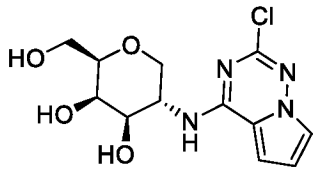
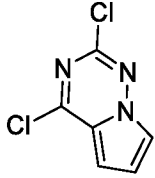
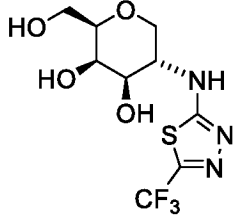
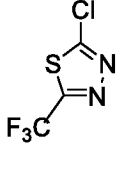
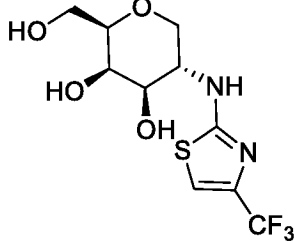
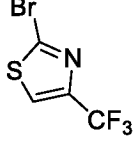
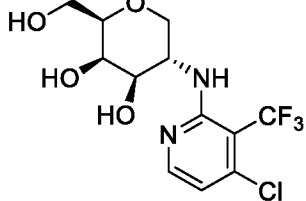
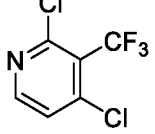
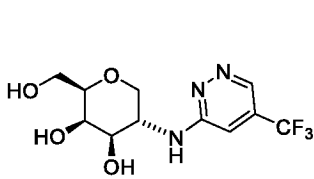
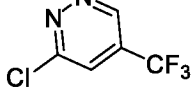
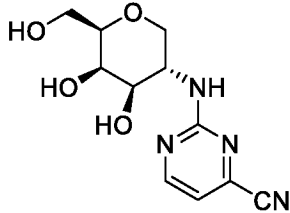
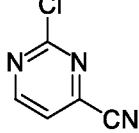


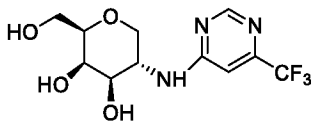
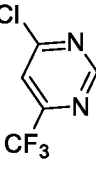
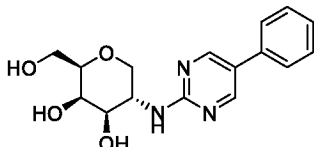
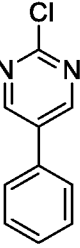
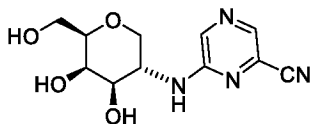
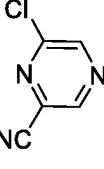
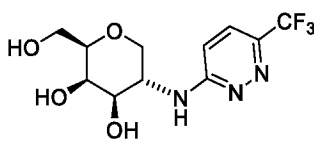
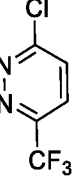
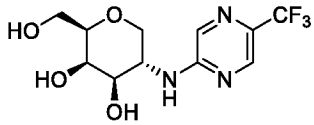
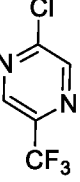
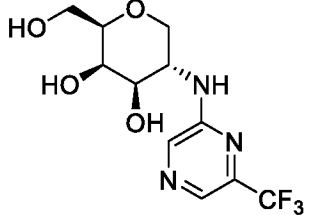
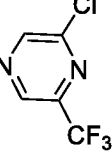
К смеси гидрохлорида (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (50 мг, 0,25 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляли 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин (168 мг, 0,92 ммоль) и ТЕА (124 мг, 1,2 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (3 мг, выход 3,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,36 (td, J = 10,6, 5,3 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 3H), 3,45 (ddd, J = 6,9, 5,0, 1,0 Гц, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

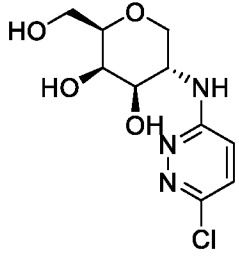
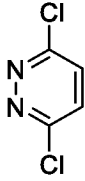
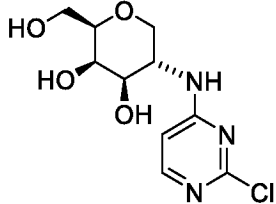
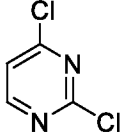
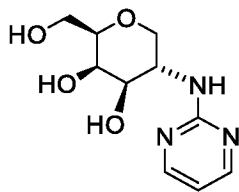
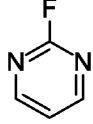
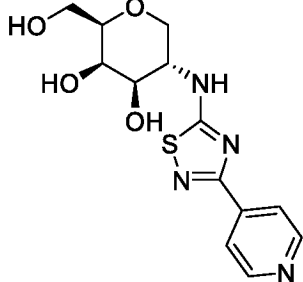
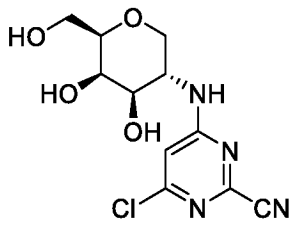
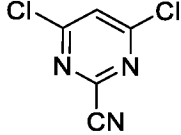
Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением способа, описанного для A295:

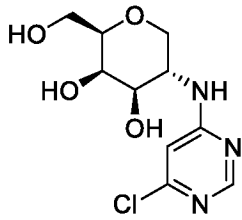
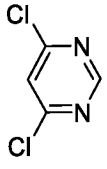
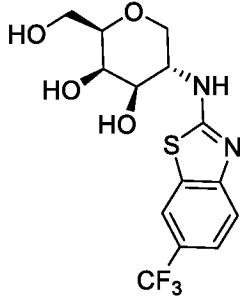
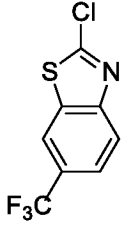
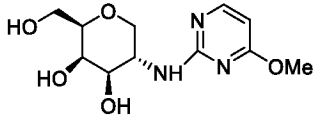
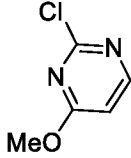
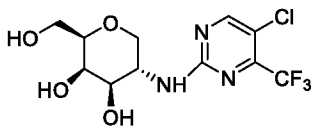
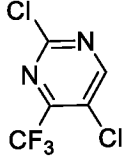
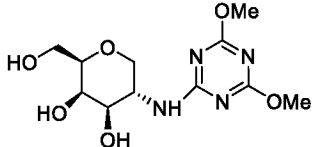
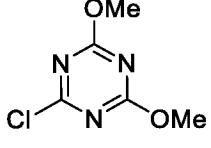
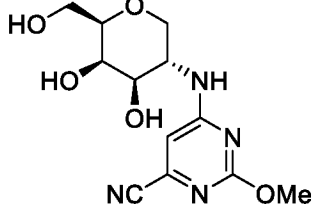
Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
 A296	Выход: 2,3 мг, 5%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 309 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,56 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,23 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,71 (dt, J = 11,4, 5,3 Гц, 2H), 3,55 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 1H), 3,08 (t, J = 10,8 Гц, 1H).	
 A297	Выход: 1,4 мг, 3%, белое твердое вещество ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 309 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,62 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 11,3, 5,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 10,0, 3,2 Гц, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 3,10 (t, J = 11,0 Гц, 1H).	

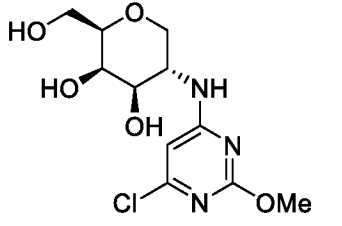
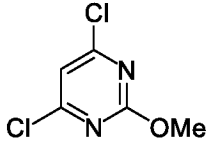
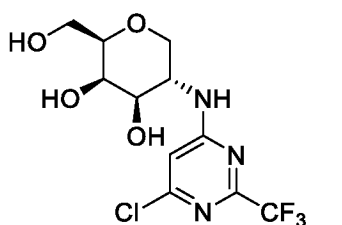
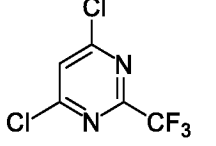
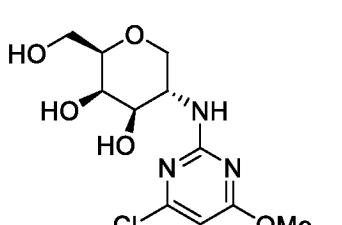
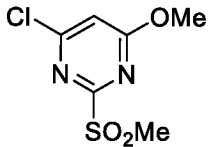
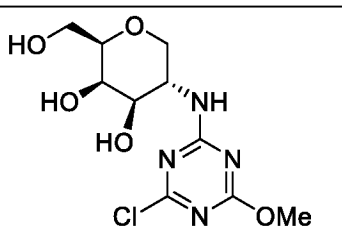
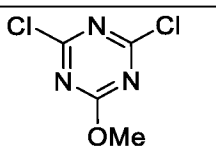
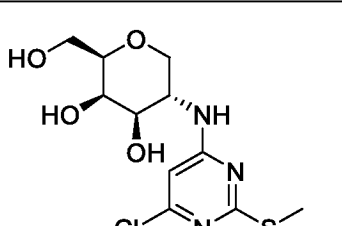
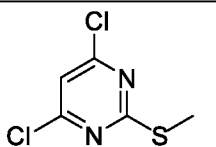
 <p>A298</p>	<p>Выход: 2,7 мг, 5%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 309 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,93 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 3H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H).</p>	
 <p>A299</p>	<p>Выход: 65 мг, 66%, масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 326 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,92 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,23 (t, J = 11,0 Гц, 1H).</p>	
 <p>A300</p>	<p>Выход: 15,3 мг, 32%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 316 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,15 (dd, J = 11,0, 5,1 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,71 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,61 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,20 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A301</p>	<p>Выход: 6,7 мг, 7%, оранжевое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,63 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,54 (dd, J = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,03 (t, J = 9,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A302</p>	<p>Выход: 2,9 мг, 3,4%, твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 309 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD) : δ 7,52 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 4,18 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J = 16,3, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,60 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,11 (t, J = 10,7 Гц, 1H).</p>	
 <p>A303</p>	<p>Выход: 8,9 мг, 30%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 306 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,04 (s, 1H), 4,31 (td, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 4H), 3,73 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,5, 2,7 Гц, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	

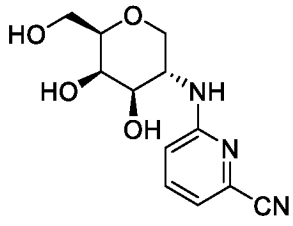

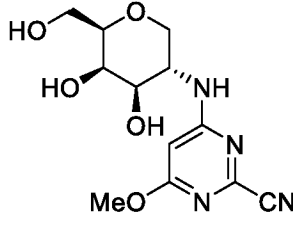
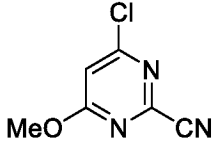
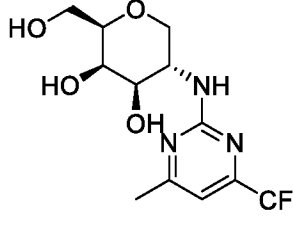
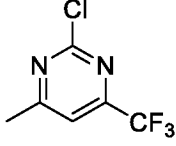
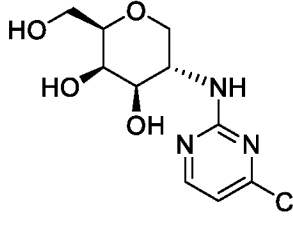
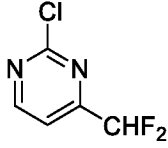
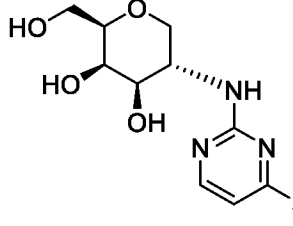
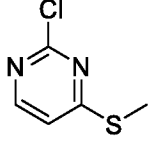
 <p>A304</p>	<p>Выход: 5 мг, 5%, твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 315 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,47 (dd, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 4,4, 1,4 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 4,4, 2,6 Гц, 1H), 4,69 (td, J = 10,8, 5,3 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 3H), 3,47 (ddd, J = 6,8, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A305</p>	<p>Выход: 6,0 мг, 7%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 316 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,20 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,07 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,3, 3,1 Гц, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,20 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A306</p>	<p>Выход: 62,8 мг, 68%, масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 315 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,08 (s, 1H), 4,16 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,89 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 11,3, 4,9 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,14 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A307</p>	<p>Выход: 3,8 мг, 11%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 343 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,98 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 3,1, 0,8 Гц, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,23 (s, 1H).</p>	
 <p>A308</p>	<p>Выход: 5,3 мг, 6,9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,34 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,11 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A309</p>	<p>Выход: 8,1 мг, 31%, желтое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 267 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,46 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,44 - 4,18 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	

 <p>A310</p>	<p>Выход: 50 мг, 65%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,14 (d, J = 10,7 Гц, 1H).</p>	
 <p>A311</p>	<p>Выход: 2,1 мг, 1%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено: 318 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,20 - 8,05 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 5,1, 1,9 Гц, 3H), 7,13 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,20 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A312</p>	<p>Выход: 3,3 мг, 5,1%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено: 267 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,34 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,11 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A313</p>	<p>Выход: 8,7 мг, 11%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,58 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,18 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,18 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A314</p>	<p>Выход: 9,1 мг, 12,8%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 4,40 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J = 16,3, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,63 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,14 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A315</p>	<p>Выход: 10,1 мг, 13%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,34 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 3,12 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	

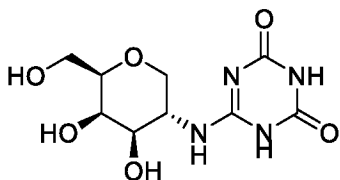
A315		
 <p>A316</p>	<p>Выход: 10 мг, 38%, желтое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 276[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,57 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,41 (ddd, J = 19,4, 11,3, 5,9 Гц, 2H), 3,97 - 3,72 (m, 3H), 3,39 (dd, J = 10,1, 3,3 Гц, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,97 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H)</p>	
 <p>A317</p>	<p>Выход: 4,1 мг, 6%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 276 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,44 (dd, J = 16,4, 9,5 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 6,9, 3,8 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,10 (t, J = 10,6 Гц, 1H).</p>	
 <p>A318</p>	<p>Выход: 9,8 мг, 16%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,30 (td, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 6,5, 5,4 Гц, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A319</p>	<p>Выход: 0,7 мг, 2,4%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 325 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,62 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,23 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 5,1 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 10,3, 3,1 Гц, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,23 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A320</p>	<p>Выход: 3,1 мг, 4,1%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 301 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,67 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 10,5, 5,1 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 11,0, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,11 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	

 <p>A321</p>	<p>Выход: 19,1 мг, 28%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 276 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 12,1, 4,9 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 6,1, 2,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,4, 3,0 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 6,5, 5,5 Гц, 1H), 3,12 (t, J = 10,0 Гц, 1H).</p>	
 <p>A322</p>	<p>Выход: 3,7 мг, 9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 365[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 4,23 (ddd, J = 15,7, 11,7, 5,3 Гц, 2H), 3,92 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,73 (ddd, J = 16,3, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 10,1, 3,2 Гц, 1H), 3,46 (ddd, J = 7,1, 5,3, 3,8 Гц, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H).</p>	
 <p>A323</p>	<p>Выход: 8,3 мг, 20%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 272 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,93 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,06 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 10,5, 5,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A324</p>	<p>Выход: 5,4 мг, 10%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 344 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,46 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A325</p>	<p>Выход: 8,3 мг, 11%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 303 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,39 (td, J = 10,7, 5,3 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A326</p>	<p>Выход: 3,0 мг, 10%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 297 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,55 (s, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 10,9, 5,3 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,4, 4,7 Гц, 6H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц,</p>	

A326	1H), 3,60 (dd, J = 9,9, 2,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 8,7, 3,3 Гц, 2H), 3,11 (t, J = 10,7 Гц, 1H).	
 <p>A327</p>	Выход: 3,0 мг, 1%, белое твердое вещество. ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,55 (s, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 10,9, 5,3 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,4, 4,7 Гц, 6H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 9,9, 2,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 8,7, 3,3 Гц, 2H), 3,11 (t, J = 10,7 Гц, 1H).	
 <p>A328</p>	Выход: 5,0 мг, 21%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 344 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,76 (s, 1H), 4,49 (td, J = 10,7, 5,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,6, 3,1 Гц, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,12 (t, J = 10,9 Гц, 1H).	
 <p>A329</p>	Выход: 3,1 мг, 4%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 306 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,04 (s, 1H), 4,31 (td, J = 10,5, 5,3 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 5,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 4H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,3, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,2, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,8 Гц, 1H).	
 <p>A330</p>	Выход: 8,0 мг, 6%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 307 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 3H), 3,92 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 3,79 - 3,61 (m, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,19 (td, J = 11,0, 5,8 Гц, 1H).	
 <p>A331</p>	Выход: 4,5 мг, 5%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 322 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,20 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 27,9, 14,4 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 15,2, 7,8 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 6,6, 5,5 Гц, 1H), 3,12 (t, 1H), 2,50 (s, 3H).	

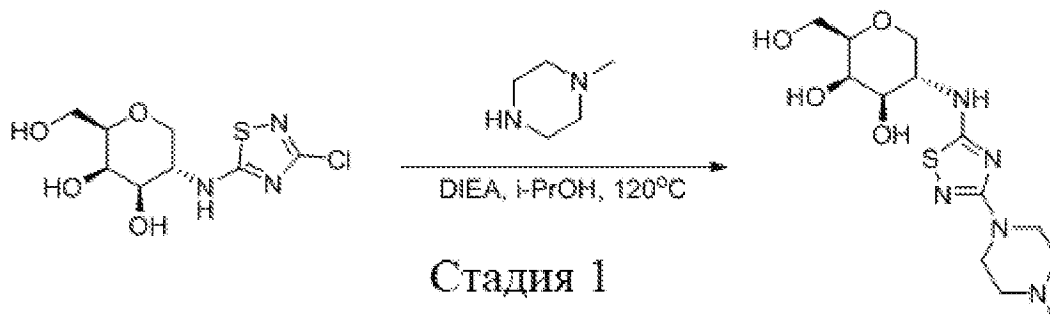
 <p>A332</p>	<p>Выход: 2,0 мг, 3%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 266 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,47 (dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 7,1, 0,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,32 (td, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 6,6, 5,5 Гц, 1H), 3,08 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A333</p>	<p>Выход: 6,0 мг, 8%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 297 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,97 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 30,8, 19,2 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 10,9, 4,6 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 10,4, 3,1 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 6,6, 5,5 Гц, 1H), 3,10 (t, J = 10,8 Гц, 1H).</p>	
 <p>A334</p>	<p>Выход: 8,0 мг, 8%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 324 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,82 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H).</p>	
 <p>A335</p>	<p>Выход: 26 мг, 36%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 292 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,42 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,42 (t, J = 55,0 Гц, 1H), 4,36 (td, J = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).</p>	
 <p>A336</p>	<p>Выход: 2,3 мг, 9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 288 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,87 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,46 - 4,26 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H).</p>	

Получение 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (соединение A337)



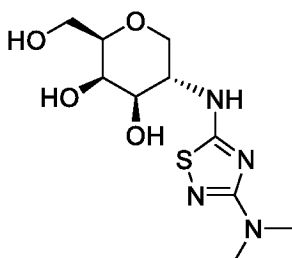
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A112. Выход: 1,5 мг, 2%, белое твердое вещество. ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): δ 4,73 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 4,42 (dt, $J = 9,6$, 3,2 Гц, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,7$, 3,0 Гц, 1H), 4,06 (td, $J = 6,7$, 2,5 Гц, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 3H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A338)



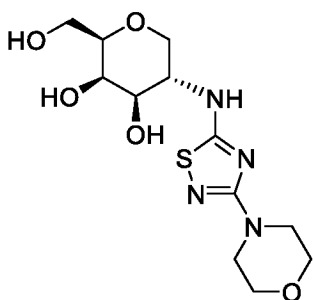
Стадия I. К смеси (2R,3R,4R,5S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A104, 100 мг, 0,36 ммоль) в i-PrOH (3,0 мл) добавляли 1-метилпиперазин (107 мг, 1,07 ммоль) и DIEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (1,8 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 8,47 (s, 1H), 4,13 (dd, $J = 11,0$, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (t, $J = 13,4$ Гц, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 6H), 3,59 (dd, $J = 10,4$, 3,2 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J = 6,1$, 5,1 Гц, 1H), 3,15 (t, $J = 10,9$ Гц, 1H), 2,94 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,64 (s, 3H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A339)



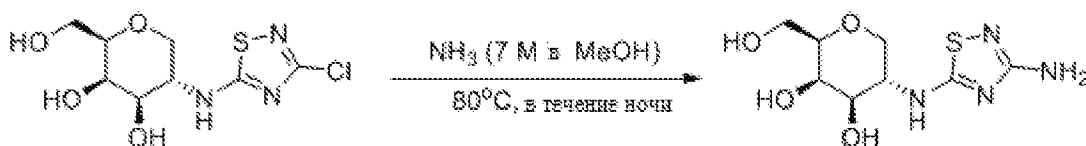
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A338. Выход: 0,9 мг, 7%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 291 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 4,16 (dd, $J = 11,0$, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,59 (dd, $J = 10,4$, 3,2 Гц, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,04 (s, 6H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-морфолино-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A340)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения А338. Выход: 0,8 мг, 5%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 333 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,14 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 6H), 3,58 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,51 (dd, J = 12,3, 7,7 Гц, 4H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

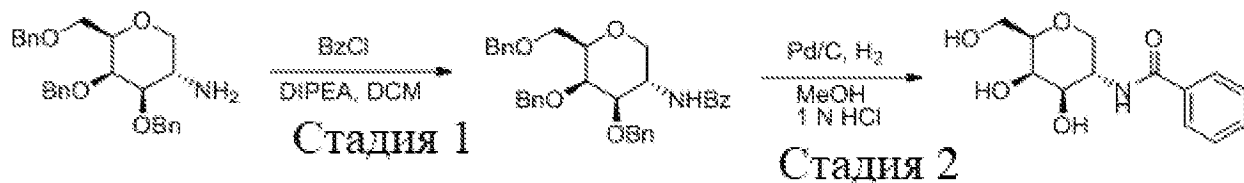
Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((3-амино-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (соединение А341)



Стадия 1

Стадия 1. Смесь (2R,3R,4R,5S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (А104, 30 мг, 0,11 ммоль) в растворе NH₃-MeOH (2,0 мл, 7 М) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((3-амино-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диола (2,1 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 263 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,11 (dd, J = 11,1, 5,2 Гц, 1H), 3,87 (dd, J = 11,0, 2,6 Гц, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 10,3, 3,3 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 16,8, 11,7 Гц, 1H), 3,16 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)бензамида (соединение А342)

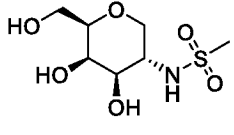
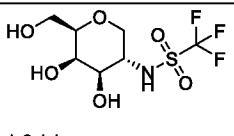


Стадия 1. К смеси (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-амина (200 мг, 0,46 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (0,13 мл, 0,923 ммоль) и BzCl (98 мг, 0,69 ммоль). Затем смесь перемешивали реакционной смесью при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)бензамида (40 мг, выход 16%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 538 [M + H]⁺.

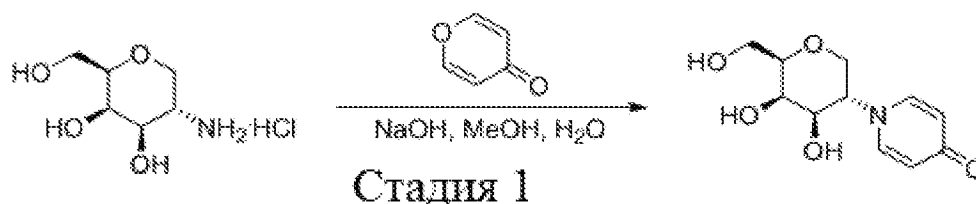
Стадия 2. К раствору N-[(3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-ил]бензамида (30 мг, 0,056 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (1 мл, 1 М в H₂O) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением в качестве продукта N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 268 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 4,39 (td, J = 10,7, 5,3 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 3H), 3,45 (dd, J = 11,8, 6,5 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением такой же процедуры, как в случае соединения A342:

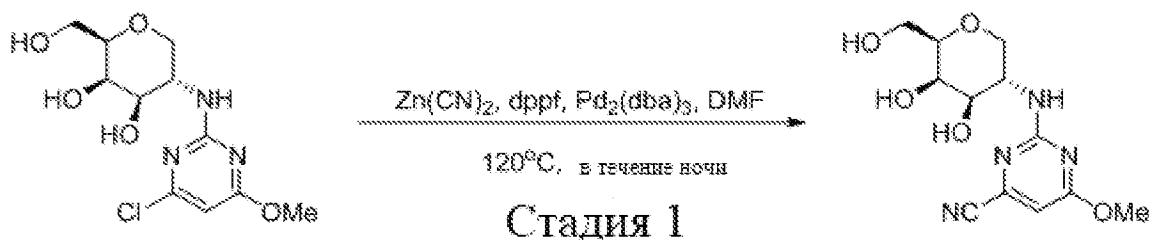
Номер соединения	Аналитические данные
 A343	Выход: 21 мг, 63%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 3,98 (dd, J = 11,2, 5,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,68 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,54 (td, J = 10,6, 5,3 Гц, 1H), 3,42 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,13 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H).
 A344	Выход: 50 мг, 77%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 318 [M + Na] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 3,97 (dd, J = 11,1, 5,3 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 3H), 3,45 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,19 (t, J = 11,1 Гц, 1H).

Получение 1-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирдин-4(1H)-она (соединение A345)



Стадия I. К раствору гидрохлорида (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A92, 100 мг, 0,61 ммоль) и 4H-пирана-4-она (59 мг, 0,61 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOH (24 мг, 0,61 ммоль) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 1-((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирдин-4(1H)-она (3,5 мг, выход 2%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 242 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,08 - 7,56 (m, 2H), 6,61 - 5,93 (m, 2H), 4,26 (td, J = 10,9, 5,0 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 11,0, 5,0 Гц, 1H), 4,03 (dt, J = 4,8, 3,3 Гц, 2H), 3,79 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,68 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H).

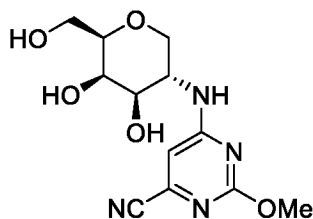
Получение 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбонитрил (соединение A346)



Стадия I. К раствору (2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A303, 20 мг, 0,06 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли dppf (7 мг,

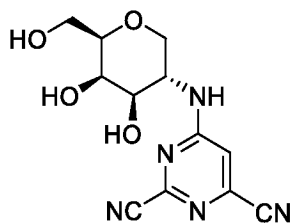
0,012 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,006 ммоль) и Zn(CN)₂ (7 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления смесь перемешивали при 120°C в атмосфере азота в течение ночи. После расходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила в виде бесцветного масла (5 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 297 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,44 (s, 1H), 4,34 (td, J = 10,6, 5,3 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,0 Гц, 2H), 3,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 1H).

Получение 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-метоксипиримидин-4-карбонитрила (соединение A347)



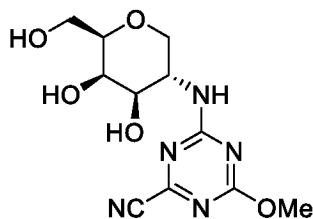
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A346, в результате использования A327 в качестве исходного материала. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 297 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,17 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 17,9, 8,3 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 13,5, 7,8 Гц, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 5H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,10 (t, 1H).

Получение 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиримидин-2,4-дикарбонитрила (соединение A348)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A346, в результате использования A320 в качестве исходного материала. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 292 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,03 (s, 1H), 4,49 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H), 4,06 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,12 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

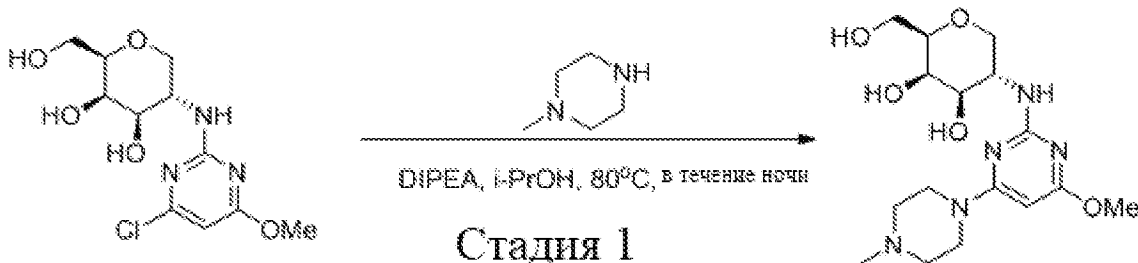
Получение 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метокси-1,3,5-триазин-2-карбонитрила (соединение A349)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A346, в результате использования A330 в качестве исходного материала. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,58 (dd, J

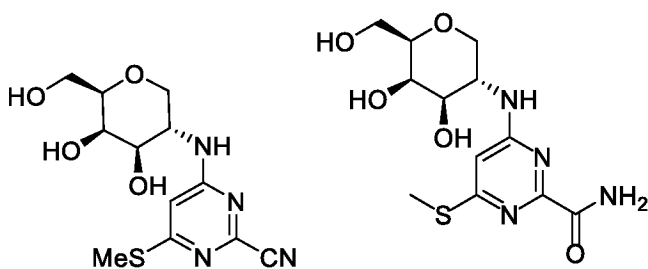
= 26,3, 8,7 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,90 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 3,86 - 3,83 (m, 1H), 3,81 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 6,1, 1,3 Гц, 2H), 3,24 (dd, J = 10,9, 5,5 Гц, 1H), 3,01 (td, J = 10,9, 6,5 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-((4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A350)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A303, 20 мг, 0,065 ммоль) и DIPEA (25 мг, 0,195 ммоль) в сухом i-PrOH (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли 1-метилпиперазин (17 мг, 0,13 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль методом ТСХ) реакционный сосуд снова охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением (2R,3R,4R,5S)-2-((4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола в виде желтого твердого вещества (12 мг, выход 50%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 370 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,38 (s, 1H), 4,24 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 4,16 (dd, J = 10,7, 5,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 4H), 3,56 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,44 (dt, J = 5,9, 5,4 Гц, 1H), 3,09 (dd, J = 20,7, 10,1 Гц, 1H), 2,54 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H).

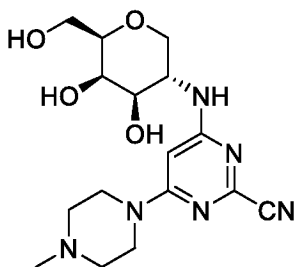
Получение 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-(метилтио)пиримидин-2-карбонитрила (соединение A351) и 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-(метилтио)пиримидин-2-карбоксамида (соединение A352)



Эти соединения были получены с применением такой же процедуры, как в случае соединения A350, в результате использования A320 в качестве исходного материала. A351: выход 2,0 мг, 4%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 313 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,46 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 12,3, 7,5 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,10 (t, 1H), 2,49 (s, 3H). A352: выход 3,0 мг, 3%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 331 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,42 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 21,4, 17,8 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 10,9, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,1 Гц,

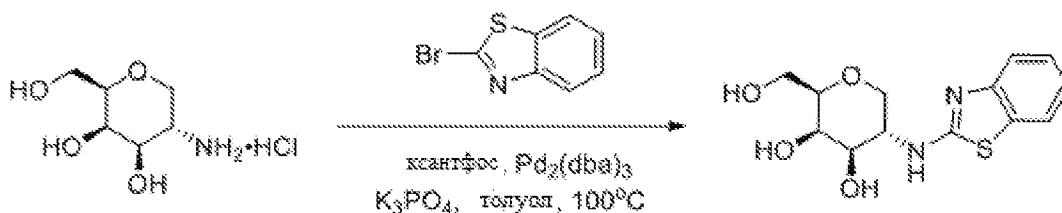
1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 12,6, 6,9 Гц, 1H), 3,13 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H).

Получение 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-карбонитрила (соединение A353)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A350, в результате использования A320 в качестве исходного материала. Выход: 2,0 мг, 3%, белое твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,79 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 21,2, 12,1 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 11,0, 5,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 5H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,09 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

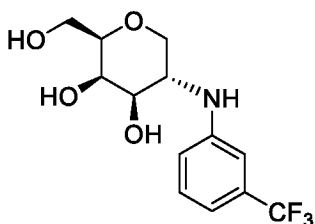
Получение (2R,3R,4R,5S)-5-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A354)



Стадия 1

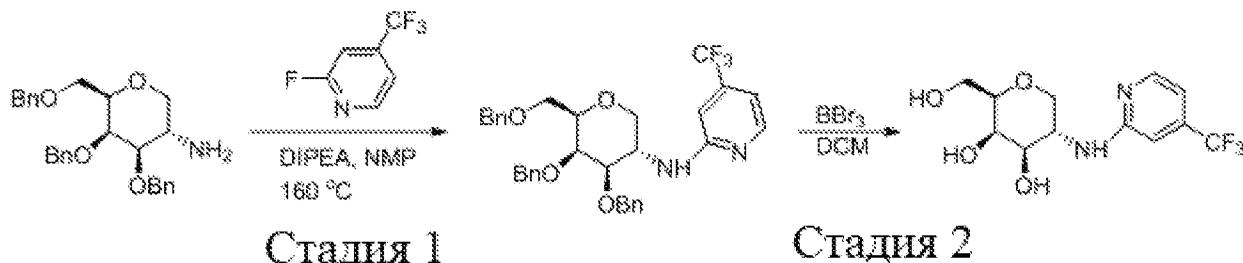
Стадия 1. Раствор (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A92, 20 мг, 0,12 ммоль), 2-бромбензо[d]тиазола (31 мг, 0,15 ммоль), K₃PO₄ (78 мг, 0,37 ммоль), Pd₂(dba)₃ (11 мг, 0,01 ммоль) и ксантфос (14 мг, 0,02 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5S)-5-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (4 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 297 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,91 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 10,0, 3,2 Гц, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,20 (d, J = 12,0 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(трифторметил)фенил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A355)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения А354. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 308 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,82 (dd, J = 10,4, 4,9 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,2, 4,3 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 10,1, 3,1 Гц, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,05 (t, J = 11,0 Гц, 1H).

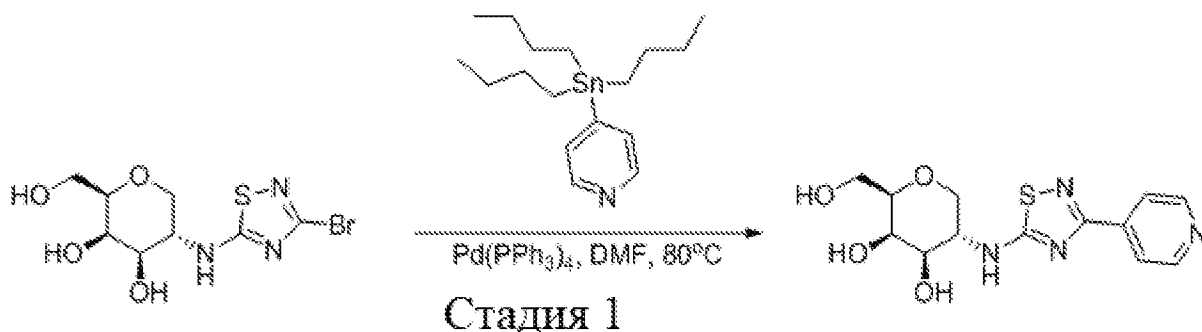
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А356)



Стадия 1. К раствору (3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-амин (100 мг, 0,23 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли 2-фтор-4-(трифторметил)пиридин (0,042 мл, 0,35 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем смесь концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (104 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 579 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-[(3S,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли BBr₃ (122 мкл, 1 М в DCM) при -40 °С. Смесь перемешивали в течение 4 часов до завершения реакции. Добавляли MeOH и затем концентрировали, твердое вещество фильтровали и промывали DCM. Его очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (7 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено 309 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,12 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 10,6, 5,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 12,4, 6,4 Гц, 1H), 3,12 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

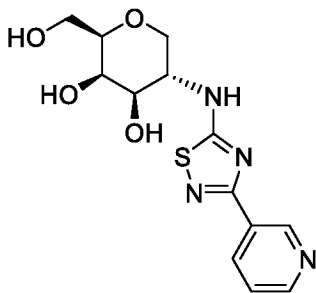
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А357)



Стадия 1. Смесь (2R,3R,4R,5S)-5-[(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино]-2-(гидроксиметил)оксан-3,4-диола (А299, 10 мг, 0,03 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиридин (23 мг, 0,06 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (18 мг, 0,02 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5S)-2-

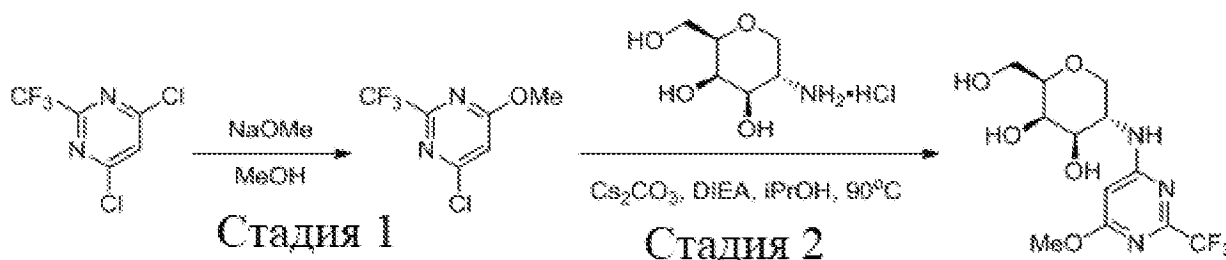
(гидроксиметил)-5-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (0,7 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 325 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,62 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 4,23 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 5,1 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 10,3, 3,1 Гц, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,23 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A358)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A357. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 325 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 10,9, 5,0 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (ddd, J = 13,5, 10,8, 4,1 Гц, 2H), 3,48 (dd, J = 6,5, 5,5 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 10,8 Гц, 1H).

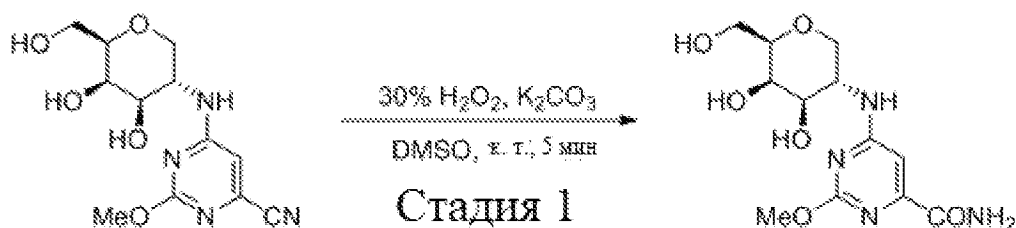
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((6-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A359)



Стадия 1. К раствору 4,6-дихлор-2-(трифторметил)пиримидина (1,0 г, 4,63 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaOMe (750 мг, 13,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали водой (50 мл × 3), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-метокси-2-(трифторметил)пиримидина. Следует отметить, что очистка этого реагента не была проведена (424 мг, выход 43%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 213 [M + H]⁺.

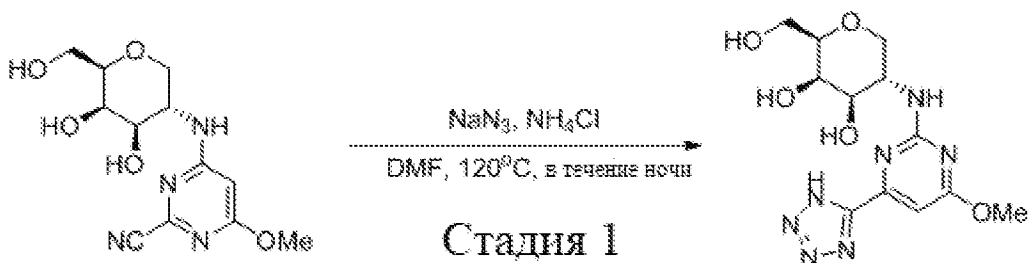
Стадия 2. К раствору 4-хлор-6-метокси-2-(трифторметил)пиримидина (42,0 мг, 0,20 ммоль) в i-PrOH (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (32,5 мг, 0,10 ммоль), DIEA (79,0 мг, 0,60 ммоль), (2R,3R,4R,5S)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (A92, 32,6 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((6-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (15 мг, выход 21%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 340 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): Δ 6,26 (s, 1H), 4,29 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 5,3 Гц, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 4H), 3,74 - 3,52 (m, 3H), 3,39 (dd, J = 12,2, 6,8 Гц, 1H), 3,08 (t, J = 10,8 Гц, 1H).

Получение 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-метоксипиримидин-4-карбоксамид (соединение А360)



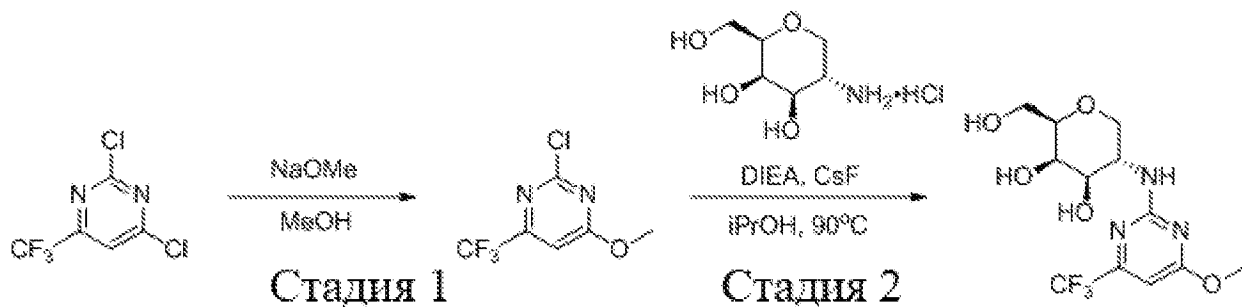
Стадия 1. Перемешиваемый раствор 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-метоксипиримидин-4-карбонитрила (А346, 30 мг, 0,01 моль) в DMSO (2 мл) охлаждали на бане со льдом, добавляли 30% H₂O₂ (0,2 мл) и K₂CO₃ (10 мг, 0,001 моль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры (наблюдался сильный экзотермический эффект). Через 5 мин добавляли дистиллированную воду (50 мл) и применяли охлаждение. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 6-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-2-метоксипиримидин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (5,2 мг, выход 16%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 315 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,62 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,92 (d, J = 2,6 Гц, 4H), 3,72 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,1 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 10,7, 3,1 Гц, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((6-метокси-2-(1H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А361).



Стадия 1. Перемешиваемый раствор 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (А346, 30 мг, 0,01 моль) и NH₄Cl (38,3 мг, 0,3 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли NaN₃ (35,8 мг, 0,2 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((6-метокси-2-(1H-тетразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола в виде желтого твердого вещества (6,5 мг, выход 16%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 340 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,81 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,95 (d, J = 2,8 Гц, 4H), 3,75 (ddd, J = 16,3, 11,3, 6,0 Гц, 2H), 3,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 6,9, 5,3 Гц, 1H), 3,20 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

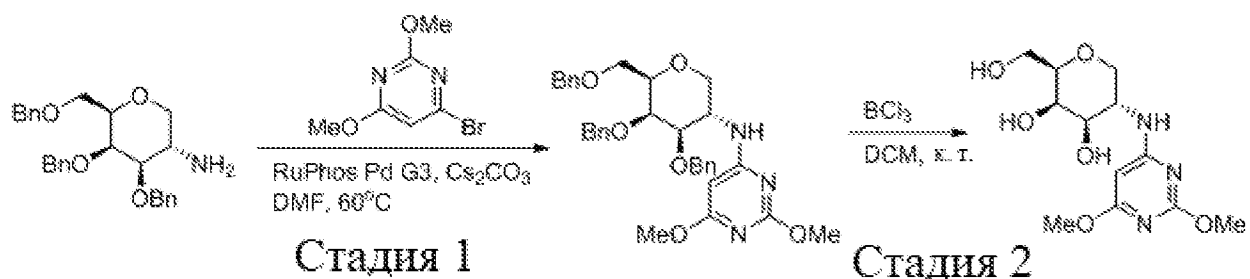
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((6-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А362)



Стадия 1. К раствору 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидина (300 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaOMe (187 мг, 3,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-хлор-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидина (200 мг, выход 68%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 213 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 2-хлор-4-метокси-6-(трифторметил)пиримидина (200 мг, 0,943 ммоль) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (371 мг, 2,83 ммоль) и CsF (72 мг, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (12 мг, выход 4%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 340 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,32 (s, 1H), 4,35 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,8 Гц, 1H)

Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A363)

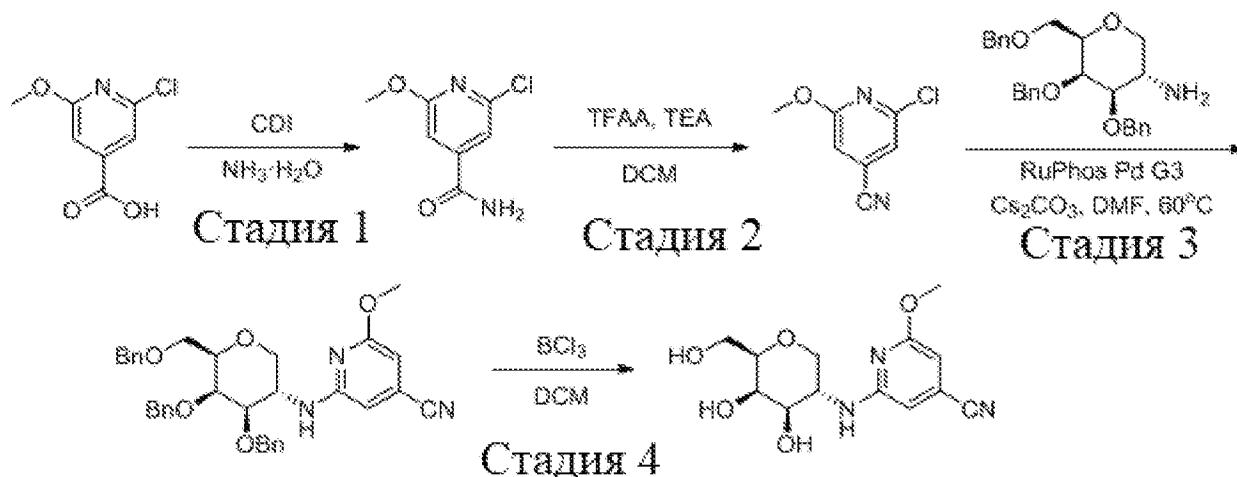


Стадия 1. К раствору (3S,4S,5R,6S)-5-бензил-4-(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (400 мг, 0,96 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 4-бром-2,6-диметоксипиримидин (209 мг, 0,96 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (80 мг, 0,10 ммоль), RuPhos (45 мг, 0,10 ммоль), Cs₂CO₃ (94 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (40 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографией с получением N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амина (200 мг, выход 37%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 572 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амина (200 мг, 0,35 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли BCl₃ (0,58 мл, 1 М в DCM). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере азота в течение 16 часов. К смеси добавляли NH₃·H₂O до тех пор, пока уровень pH не был доведен до 9. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((2,6-

диметоксиимидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (16 мг, выход 15%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 302 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,47 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 11,0, 4,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 11,3, 7,1 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,51 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,06 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинитрила (соединение А364)



Стадия 1. К раствору 2-хлор-6-метоксиизоникотиновой кислоты (400 мг, 2,139 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (381 мг, 2,353 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли NH₃·H₂O (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-хлор-6-метоксиизоникотинамида (400 мг, выход 90%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 187 [M + H]⁺.

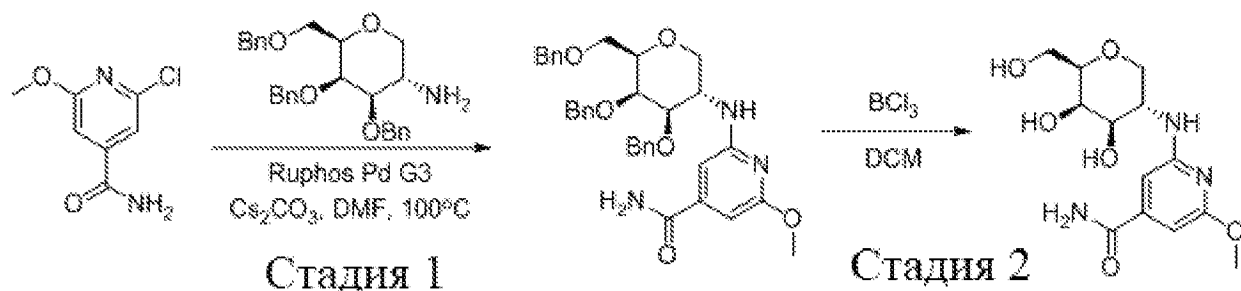
Стадия 2. К раствору 2-хлор-6-метоксиизоникотинамида (350 мг, 1,872 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли TEA (567 мг, 5,616 ммоль) и TFAA (472 мг, 2,246 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-хлор-6-метоксиизоникотинитрила (200 мг, выход 64%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 169 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 2-хлор-6-метоксиизоникотинитрила (200 мг, 1,190 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли RuPhos-Pd-G3 (99 мг, 0,119 ммоль), RuPhos (57 мг, 0,119 ммоль), Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,57 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинитрила (160 мг, выход 24%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 566 [M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинитрила (160 мг, 0,283 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BCl₃ (0,566 мл, 1 М в DCM). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинитрила (20 мг, выход 24%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 296 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,29 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,12 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,15 (dd, J = 11,0,

5,3 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,4, 5,1 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,4, 3,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 3,09 (t, J = 10,8 Гц, 1H).

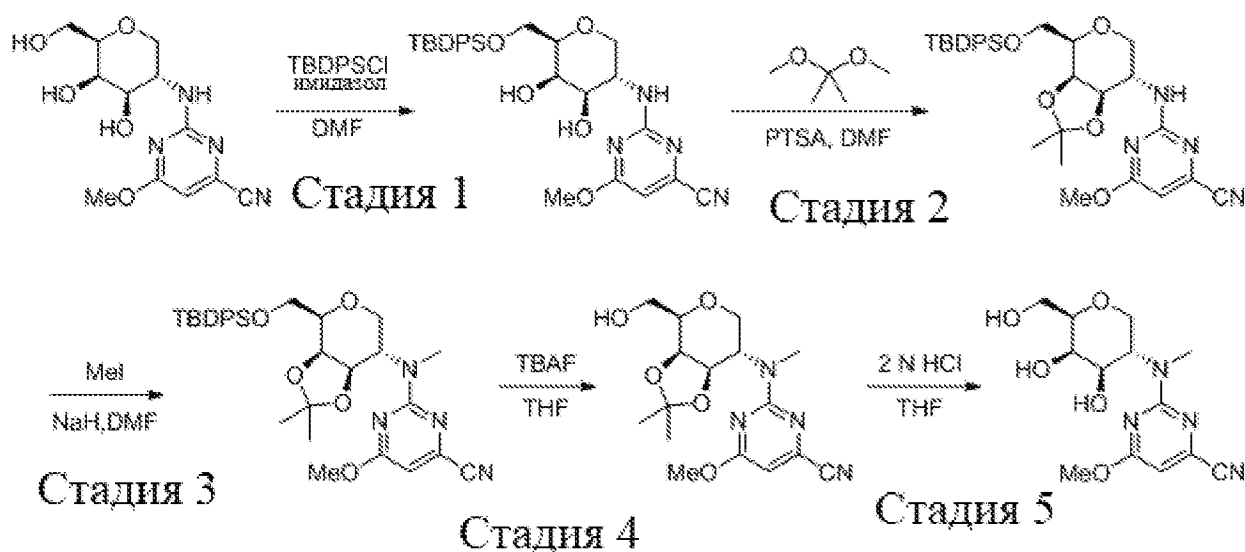
Получение 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинамида (соединение А365)



Стадия 1. К раствору 2-хлор-6-метоксиизоникотинонитрила (221 мг, 1,190 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Ruphos-Pd-G3 (99 мг, 0,119 ммоль), Ruphos (56 мг, 0,119 ммоль), Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,57 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинамида (80 мг, выход 12%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 584 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинамида (80 мг, 0,137 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BCl₃ (0,274 мл, 1 М в DCM). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксиизоникотинонитрила (10 мг, выход 23%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 314 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,44 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,91 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (ddd, J = 16,3, 11,3, 6,0 Гц, 2H), 3,59 (dd, J = 10,1, 3,2 Гц, 1H), 3,45 (dd, J = 6,6, 5,5 Гц, 1H), 3,11 (t, J = 10,4 Гц, 1H).

Получение 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (соединение А366)



Стадия 1. К раствору 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (A346, 150 мг, 0,507 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли имидазол (69 мг, 1,014 ммоль) и TBDPSCl (279 мг, 1,014 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 4-(((3S,4R,5R,6R)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (100 мг, выход 37%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 535 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 4-(((3S,4R,5R,6R)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4,5-дигидроокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (100 мг, 0,187 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (10 мл) и добавляли TsOH (4 мг, 0,018 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке до 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (70 мг, выход 65%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 575 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (70 мг, 0,122 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (9,4 мг, 0,235 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 1 часа, затем добавляли MeI (34,6 мг, 0,244 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. К смеси добавляли в капельном режиме насыщенный водный раствор NH₄Cl и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (25 мг, выход 35%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 589 [M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (15 мг, 0,043 ммоль) в THF (1 мл) добавляли TBAF (0,086 мл, 1 M в THF). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (10 мг, выход 67%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 351 [M + H]⁺.

Стадия 5. К раствору 4-(((3aR,4R,7S,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (10 мг, 0,029 ммоль) в THF (1 мл) добавляли в капельном режиме HCl (1 N в H₂O). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)амино)-6-метоксипиримидин-2-карбонитрила (1,5 мг, выход 17%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 311 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,43 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 10,8, 5,2 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,3, 7,1 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 5,0 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 6,6, 5,4 Гц, 2H), 3,13 (m, 4H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-6-этоксипиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A367) и 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-этоксипиримидин-4-карбонитрила (соединение A368)

к. т.

Стадия 1

Стадия 2

Стадия 3

Стадия 1. Смесь Na (110 мг, 4,8 ммоль) в EtOH (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (0,56 мл, 4,8 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали методом хроматографии (силикагель, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2,4-дихлор-6-этоксипиримидина (630 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 193 [M + H]⁺.

Стадия 2. К смеси 2,4-дихлор-6-этоксипиримидина (416 мг, 2,2 ммоль) в NMP (5,0 мл) добавляли A92, (200 мг, 1,2 ммоль) и NMM (0,71 мл, 4,3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном растворе) с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-6-этоксипиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A367, 200 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 320 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,02 (s, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 3H), 4,10 (dd, J = 10,8, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. К смеси (2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-6-этоксипиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A367, 60 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли Zn(CN)₂ (26 мг, 0,23 ммоль), drpf (10,4 мг, 0,02 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (17,2 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-этоксипиримидин-4-карбонитрила (4,3 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 311 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,41 (s, 1H), 4,55 - 4,20 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,57 (m, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 1,35 (t, J = 6,9 Гц, 3H).

Получение 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-4-(трифторметил)тиазол-5-карбонитрила (соединение A369)

Стадия 1

Стадия 2

Стадия 1. К 2-хлор-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамиду (200 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (184 мг, 1,82 ммоль) и TFAA (305 мг, 1,45 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь нейтрализовали NaHCO₃, экстрагировали DCM, очищали силикагелем (силикагель, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлор-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонитрила (70 мг, выход 38%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 212 [M + H]⁺.

Стадия 2. (2R,3R,4R)-5-амино-2-(гидроксиметил)оксан-3,4-диол (A92, 50 мг, 0,31 ммоль), 2-хлор-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбонитрил (68 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (119 мг, 0,92 ммоль) в i-PrOH (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали с получением 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-4-

(трифторметил)тиазол-5-карбонитрила (18 мг, выход 17%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 315 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,08 (s, 1H), 4,16 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 4,04 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 10,3, 3,2 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 6,5, 5,5 Гц, 1H), 3,14 (t, J = 10,8 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A370)

Стадия 1. Раствор (2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A331, 30 мг, 0,09 ммоль) и мета-хлорнадбензойной кислоты (mCPBA) (48 мг, 0,28 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке C18 с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (2,2 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 354 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,65 (s, 1H), 4,49 (td, J = 10,7, 5,3 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,13 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A371)

Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A370, в результате использования A336 в качестве исходного материала. Выход: 8,1 мг, 25%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 320 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,59 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,39 (td, J = 10,2, 4,8 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 4H).

Получение 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)тиазол-5-карбонитрила (соединение A372)

Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A363, в результате использования 2-хлортиазол-5-карбонитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 272 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,68 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 10,7, 5,2 Гц, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,89 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 10,1, 3,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,16 (t, J = 10,6 Гц, 1H).

Получение 4-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбонитрила (соединение A373)

Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A346, в результате использования A304 в качестве исходного материала. Выход: 6,4 мг, 13%, белое твердое вещество. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,63 (dd, J = 2,7, 1,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 4,4, 1,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 4,4, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (td, J = 10,7, 5,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,25 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение метил 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата (соединение A374)

к. т., в течение ночи

Стадия 1

Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбонитрила (A346, 30 мг, 0,01 моль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли CH₃ONa (0,1 мл, 5 М в MeOH). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При потреблении исходного материала (контроль ЖХ-МС) уровень pH смеси довели до 5 и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением метил-2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,5 мг, выход 5%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 330 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,62 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,93 (d, J = 23,1 Гц, 4H), 3,72 (ddd, J = 16,3, 11,4, 6,1 Гц, 2H), 3,65 - 3,59(m, 1H), 3,46 (dd, J = 11,5, 5,3 Гц, 1H), 3,31 (dd, J = 3,1, 1,5 Гц, 3H), 3,16 (dd, J = 18,2, 7,3 Гц, 1H).

Получение метил 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата (соединение A375)

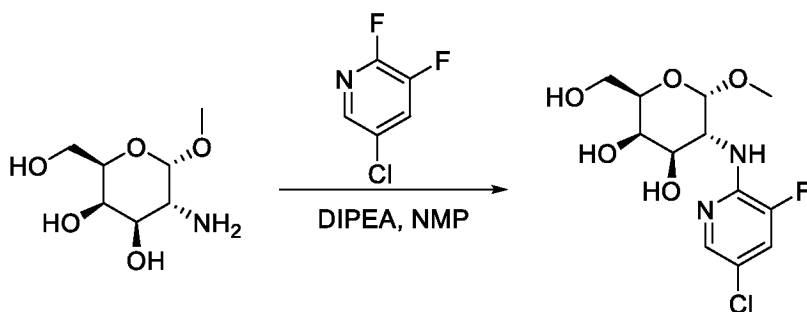
к. т., в течение ночи

Стадия 1

Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбонитрила (A346, 30 мг, 0,01 моль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли CH₃ONa (36 мг, 0,2 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали непосредственно с помощью предварительной ВЭЖХ в щелочных условиях с получением метил-2-(((3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-6-метоксипиримидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,5 мг, выход 5%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 329[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 6,43 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,13 (dd, J = 11,0, 5,3 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 23,7 Гц, 4H), 3,73 (ddd, J = 16,4, 11,4, 6,1 Гц, 2H), 3,63 (dd, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 12,8, 9,0 Гц, 1H).

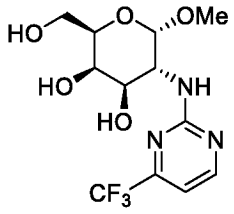
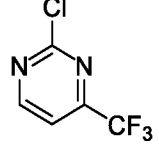
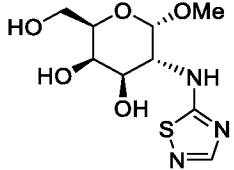
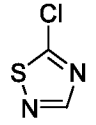
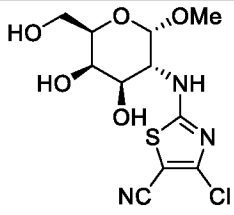
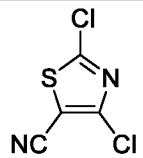
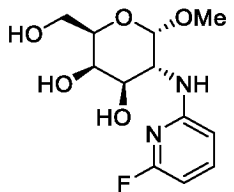
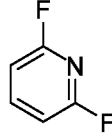
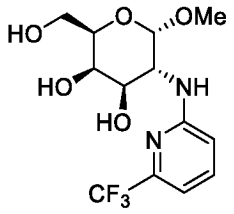
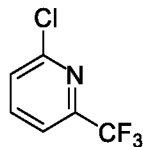
Серия 1-ОМе-α-галактозы

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((5-хлор-3-фторпиримидин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A376)

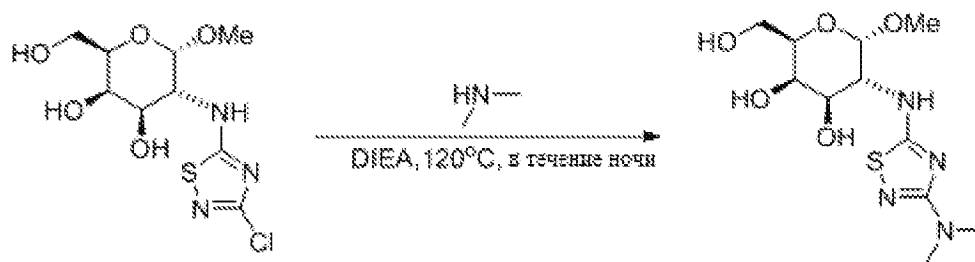


Стадия 1. К смеси (2R,3R,4R,5R,6S)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A91, 50 мг, 0,25 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (116 мг, 0,75 ммоль) и DIEA (0,17 мл, 1,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (3,9 мг, выход 7,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС не осуществляли. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением такой же процедуры, как в случае соединения A376:

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
 A377	Выход: 4,1 мг, 7,8%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 340 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,51 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).	
 A378	Выход: 0,8 мг, 1,9%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 278 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,82 (s, 1H), 4,83 - 4,82 (m, 1H), 4,17 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).	
 A379	Выход: 1,2 мг, 1,4%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 336 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,82 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,90 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 10,6, 3,0 Гц, 2H), 3,73 (dd, J = 6,9, 5,9 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H).	
 A380	Выход: 3,2 мг, 7,2%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 289 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,46 (dd, J = 16,3, 8,1 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,06 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,37 (s, 3H).	
 A381	Выход: 8 мг, 8,6%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 339 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,53 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 4H), 3,37 (s, 3H).	

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A114)



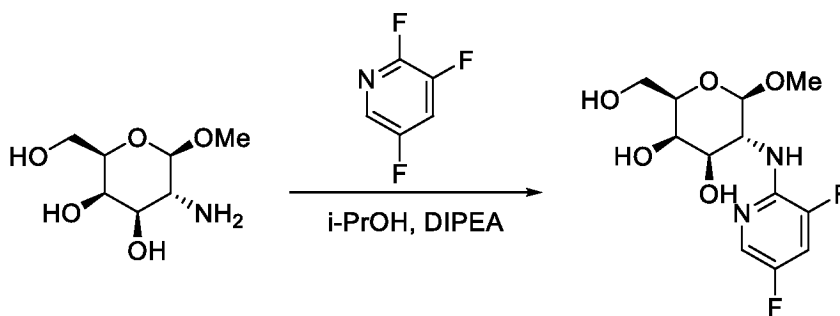
Раствор (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (10 мг, 0,03 ммоль), диметиламин (2,2 мг, 0,05 ммоль) и DIEA (11,6 мг, 0,09 ммоль) в *i*-PrOH (4 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-(диметиламино)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (0,8 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 321 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,85 - 4,81 (m, 1H), 4,12 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J = 11,4, 7,8, 3,3 Гц, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,04 (s, 6H).

Представленное ниже следующее соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A114.

<p>A382</p>	<p>Выход: 0,5 мг, 0,1%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 363 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 6H), 3,56 - 3,46 (m, 4H), 3,39 (s, 3H).</p>
-------------	--

Серия 1-ОМе-β-галактозы

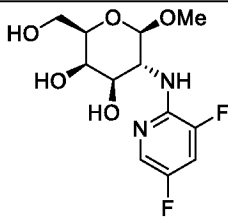
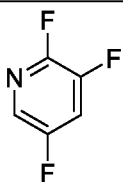
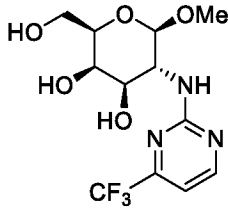
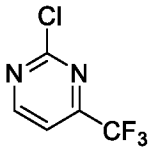
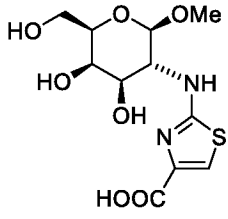
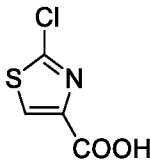
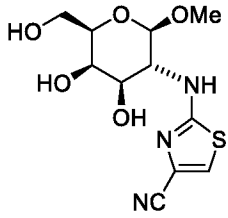
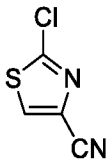
Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3,5-дифторпиридин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A383)



Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (30 мг, 0,16 ммоль), DIPEA (91 мг, 0,70 ммоль) и 2,3,5-трифторпиридин (93 мг, 0,70 ммоль) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3,5-дифторпиридин-2-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (1,2 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР)

найдено: 307 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,12 (dd, J = 4,7, 2,5 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 10,5, 3,5 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H).

Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением такой же процедуры, как в случае соединения A383:

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
 A383	<p>Выход: 1,2 мг, 2%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 307 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,12 (dd, J = 4,7, 2,5 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 10,5, 3,5 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H).</p>	
 A384	<p>Выход: 12,1 мг, 14%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 340 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,76 (dt, J = 12,4, 7,1 Гц, 3H), 3,54 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H).</p>	
 A385	<p>Выход: 32,3 мг, 33%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 321 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,22 (m, 1H), 8,18(s, 1H), 4,71 - 4,59 (m, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,44-4,33 (dd, J = 11,4, 7,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,96 (d, 1H), 3,78-3,63(m, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,30 (s,3H).</p>	
 A386	<p>Выход: 30,4 мг, 39,0%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 302[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 7,52 (s, 1H), 4,39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).</p>	

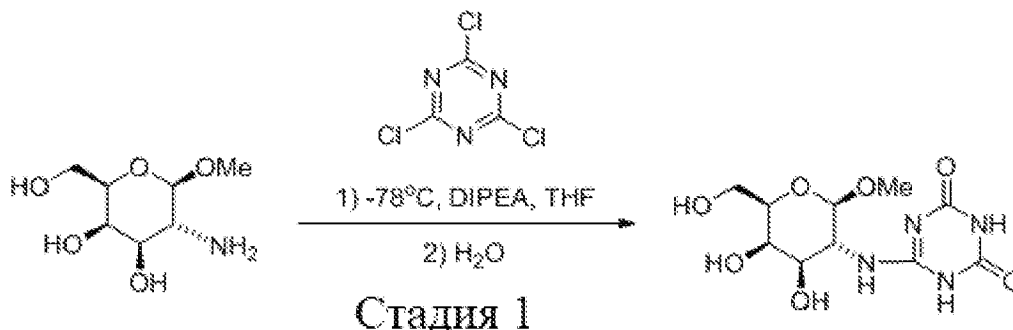
Получение (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A110)



Стадия 1. Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A90, 30 мг, 0,16 ммоль), DIPEA (40 мг, 0,31 ммоль) и 5-хлор-1,2,4-тиадиазол (22,4 мг, 0,19 ммоль) в i-PrOH (1 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-

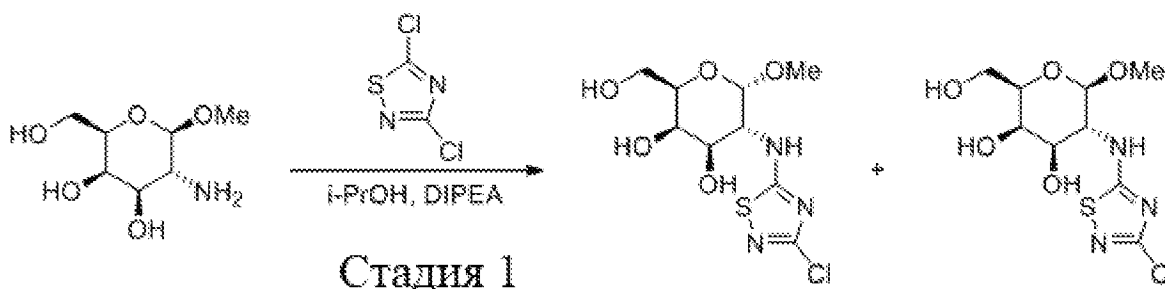
(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (6,8 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,82 (s, 1H), 4,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 4H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H).

Получение 6-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокси тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (соединение A112)



Стадия 1. К раствору 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (187 мг, 1,03 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль) при -78°C. Затем добавляли (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (100 мг, 0,51 ммоль) при -78°C. Смесь дополнительно перемешивали в течение 2 часов при -78°C. Затем смесь гасили добавлением воды (5 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение следующих 2 часов. Растворитель выпаривали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 6-(((2R,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-2-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (6,1 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 305 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O): δ 4,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 10,7, 8,5 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 7,8, 4,3 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A105) и (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A106)

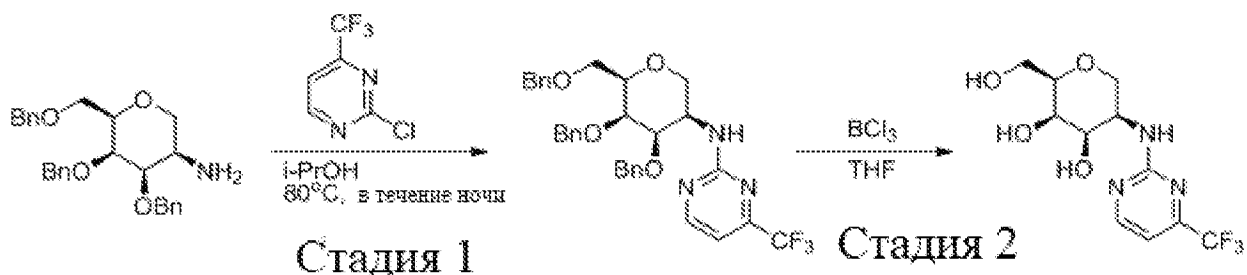


Стадия 1. Раствор (2R,3R,4R,5R,6R)-5-амино-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (224,0 мг, 1,2 ммоль), 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазола (372,0 мг, 2,4 ммоль) и DIEA (464,4 мг, 3,6 ммоль) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) и предварительной ВЭЖХ (метод В) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (0,8 мг, выход 0,2%) в виде белого твердого вещества и (2R,3R,4R,5R,6R)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-

(гидроксиметил)-6-метокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (3,7 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества. А105: ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 312 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,40 (s, 3H). А106: ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 312 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,33 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 10,4, 3,3 Гц, 1H), 3,53 (ddd, J = 6,7, 5,4, 1,1 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 1H).

Серия галозы

Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А387)



Стадия 1. Раствор (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (50 мг, 0,12 ммоль), 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидина (32 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (30 мг, 0,23 ммоль) в i-PrOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амина (50 мг, выход 75%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 580 [M + H]⁺.

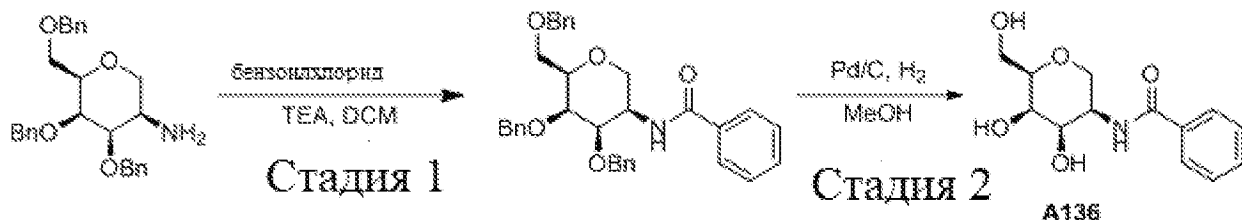
Стадия 2. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-(трифторметил) пиримидин-2-амина (25 мг, 0,043 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли BCl₃ (0,43 мл, 1 М в THF) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа смесь гасили MeOH. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ТСХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (2,7 мг, выход 20%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 310 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (s, 1H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 12,0, 1,9 Гц, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J = 6,9, 4,8, 1,2 Гц, 1H).

Перечисленные ниже следующие соединения были получены с применением такой же процедуры, как в случае соединения А387:

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
 А388	Выход: 13,4 мг, 59%, белое твердое вещество. ЖХ-МС(ИЭР) найдено 293 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,77 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 10,7, 2,1 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, J = 11,9, 1,9 Гц, 1H), 3,94 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (ddd, J = 18,5, 8,0, 5,1 Гц, 2H), 3,69 (dd, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H).	
	Выход: 5,0 мг, 37%, бесцветное масло. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 314 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4,26 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (ddd, J = 10,3, 9,1, 5,6	

A389	Гц, 3H), 3,68 (dd, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,60 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 2,19 (d, J = 5,1 Гц, 2H).	
------	---	--

Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (соединение A136)

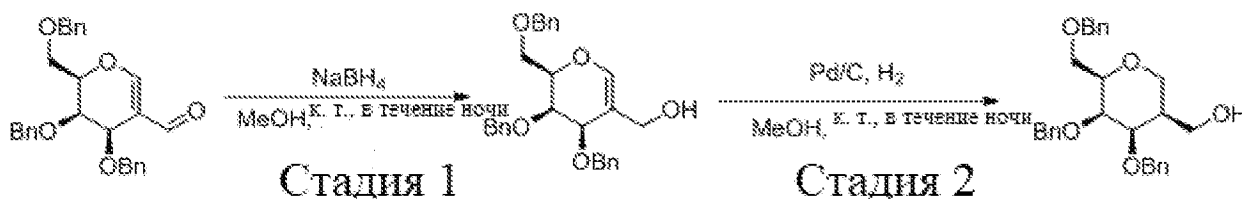


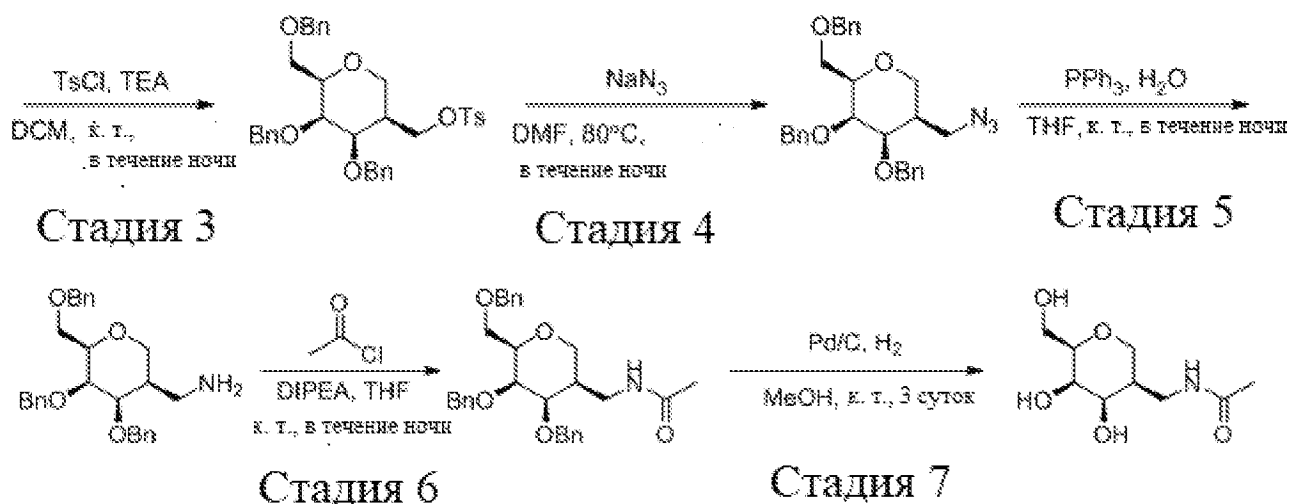
Стадия 1. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (80 мг, 0,19 ммоль) и TEA (0,03 мл, 0,19 ммоль) в сухом DCM (3 мл) при 0°C в атмосфере азота в капельном режиме добавляли бензоилхлорид (27,1 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали водой (20 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (70 мг, выход 71%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 538 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (35 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (1 мл, 1 M в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензамида (9,6 мг, 55%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 268 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 12,0, 1,9 Гц, 1H), 3,98 - 3,95 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 4,4, 3,2 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,46 (ddd, J = 6,9, 4,8, 1,1 Гц, 1H).

Дополнительные лиганды ASGPR

Получение N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (соединение A183)





Стадия 1. К раствору ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-карбальдегида (1,2 г, 2,7 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли NaBH₄ (230 мг, 6,05 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль методом ТСХ) реакционный сосуд снова охлаждали до 0°C. Реакционную смесь гасили 1 мл ледяной воды. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% MeOH в DCM) с получением ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (1 г, выход 83%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 447 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,37 - 7,26 (m, 15H), 6,39 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,7, 7,4 Гц, 2H), 4,68 - 4,40 (m, 4H), 4,33 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 4,02 (ddd, J = 20,7, 16,4, 11,9 Гц, 3H), 3,74 (ddd, J = 15,5, 10,2, 6,2 Гц, 2H).

Стадия 2. К раствору ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (1 г, 2,24 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% MeOH в DCM) с получением ((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанола (350 мг, выход 35%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 449 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,38 - 7,25 (m, 15H), 4,88 (dd, J = 13,5, 11,6 Гц, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 4H), 4,44 (dd, J = 11,9, 8,1 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 3H), 3,63 - 3,45 (m, 3H), 2,04 (dd, J = 7,0, 4,0 Гц, 1H), 1,17 (d, J = 7,1 Гц, 2H).

Стадия 3. К раствору ((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанола (350 мг, 0,78 ммоль) и TEA (394 мг, 3,90 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли TsCl (446 мг, 2,34 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали водой (40 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением ((4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (180 мг, выход 38%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 603 [M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору ((2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пирана (185 мг, 0,31 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли NaN₃ (180

мг, 3,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), промывали водой (20 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пирана (65 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 496 [M + Na]⁺.

Стадия 5. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (65 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) добавляли PPh₃ (72 мг, 0,27 ммоль) и воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (60 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 448 [M + H]⁺.

Стадия 6. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (30 мг, 0,067 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли в капельном режиме DIPEA (30 мг, 0,07 ммоль) и ацетилхлорид (11 мг, 0,14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (10 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (14 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 490 [M + H]⁺.

Стадия 7. К раствору N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (14 мг, 0,03 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)ацетамида (1 мг, выход 16%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,91 (dd, J = 11,9, 2,8 Гц, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,66 (dd, J = 11,7, 4,3 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 13,9, 4,3 Гц, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H).

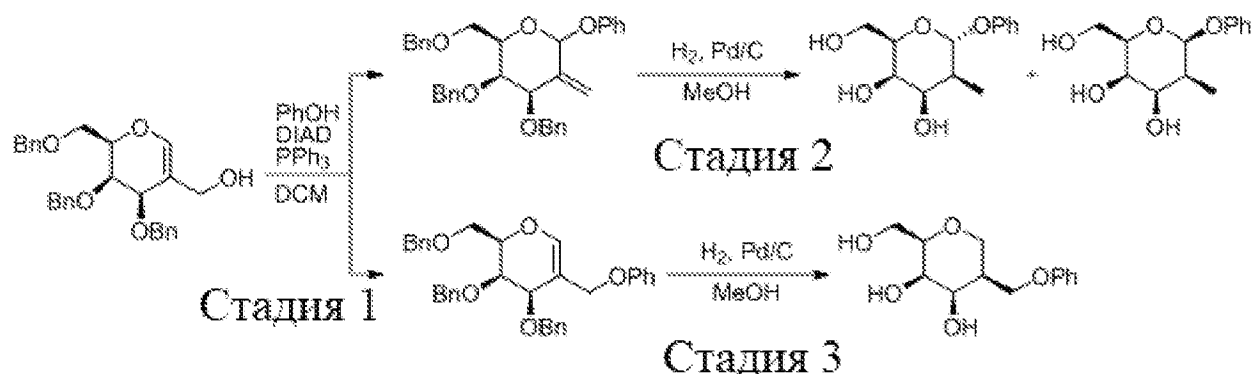
Общая процедура для реакции Мицунобу

К раствору ((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)метанола (A182-2, 100 мг, 0,224 ммоль, 1,0 экв.), PPh₃ (88 мг, 0,336 ммоль, 1,5 экв.) и нуклеофилов (1,0 экв.) в сухом DCM (1,1 мл) добавляли в капельном режиме DIAD (0,053 мл, 0,269 ммоль, 1,2 экв.) на ледяной бане в атмосфере азота. Затем реакционную смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение следующих 40 минут, после чего ТСХ показала исчезновение всего исходного вещества. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желательных продуктов.

Общая процедура для реакции гидрирования

Суспензию субстрата (1,0 экв.) и Pd/C (0,2 экв., 10 мас.%, влажность 60%) в MeOH продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ТСХ. Когда ТСХ показывала исчезновение всего исходного материала, смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желательных продуктов.

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A192), (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(гидроксиметил)-5-метил-6-фенокситетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A191) и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(феноксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A193)

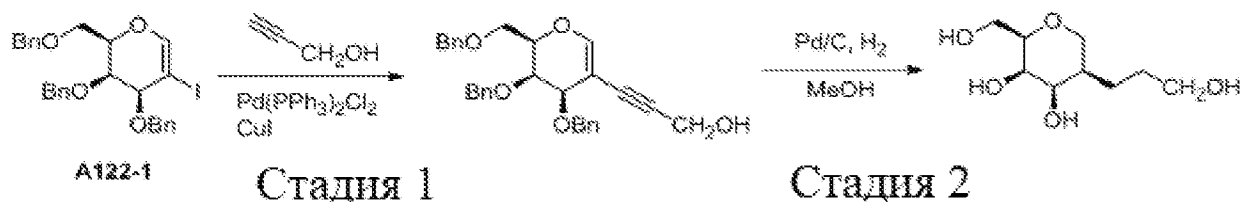


Стадия 1. Эти соединения были синтезированы с применением общей процедуры. Выход для (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилен-6-фенокситетрагидро-2H-пирана: 30 мг, 26%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 545 [M + Na]⁺. Выход для (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(феноксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирана: 70 мг, 60%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 545 [M + Na]⁺.

Стадия 2. Эти соединения были синтезированы из 100 мг (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-метилен-6-фенокситетрагидро-2H-пирана с применением общей процедуры. Выход (A192): 0,5 мг, 1%. Выход (A191): 7 мг, 14%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,96 (tt, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 5,5, 3,5 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 2,20 (ddd, J = 7,4, 5,3, 1,8 Гц, 1H), 1,23 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 3. Было получено 9,8 мг (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(феноксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола из 100 мг (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-(феноксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирана с применением общей процедуры. Выход: 20%. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 277 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 3H), 4,37 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J = 9,7, 3,0, 1,4 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 11,7, 1,9 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,51 (ddd, J = 11,7, 2,6, 1,4 Гц, 1H), 3,41 (ddd, J = 7,2, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 2,22 (ddd, J = 10,2, 5,4, 2,7 Гц, 1H).

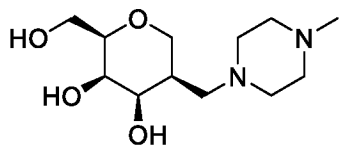
Синтез 5-38. Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A162)



Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-йод-3,4-дигидро-2H-пирана (A122-1, 100 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12,9 мг, 0,018 ммоль), CuI (3,5 мг, 0,018 ммоль), TEA (0,03 мл, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 10-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)проп-2-ин-1-ола (30 мг, выход 35%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 493 [M + Na]⁺.

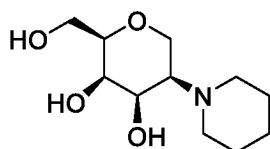
Стадия 2. К раствору 3-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)проп-2-ин-1-ола (20 мг, 0,043 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%), смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 12 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (5 мг, выход 57%). ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,96 - 3,73 (m, 3H), 3,67 (dd, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,54 (dt, J = 7,4, 5,1 Гц, 2H), 3,42 (dd, J = 11,8, 3,2 Гц, 1H), 1,73 - 1,41 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 0,91 (dd, J = 14,5, 7,2 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил) тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A390)



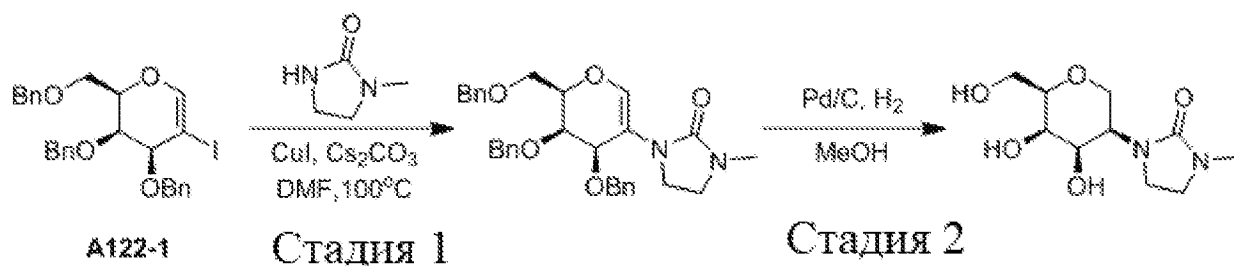
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A209. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 261 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,06 - 3,54 (m, 16H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 1H).

Получение ((2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A391)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A222. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 232 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,47 (dd, J = 14,3, 1,6 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 10,9, 7,9 Гц, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,75 (dd, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,07 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H).

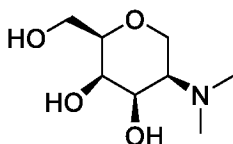
Получение 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилимидазолидин-2-она (соединение A392)



Стадия 1. К раствору (2R,3S,4S)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-5-иод-3,4-дигидро-2H-пирана (200 мг, 0,369 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-метилимидазолидин-2-он (37 мг, 0,37 ммоль), CuI (7 мг, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (360 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-метилимидазолидин-2-она (103 мг). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 515 [M + H]⁺.

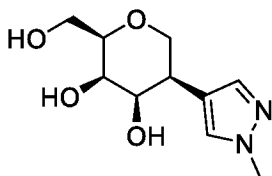
Стадия 2. К раствору 1-((2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-метилимидазолидин-2-она (103 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 16 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилимидазолидин-2-она (25 мг, выход 50%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 247 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 11,4, 7,2 Гц, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H).

Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(диметиламино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A393)



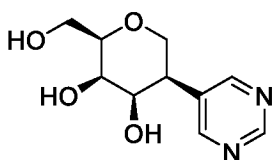
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A222. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 192 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,42 (dd, J = 14,3, 2,0 Гц, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 11,5, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (ddd, J = 14,3, 11,9, 3,1 Гц, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,42 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A394)



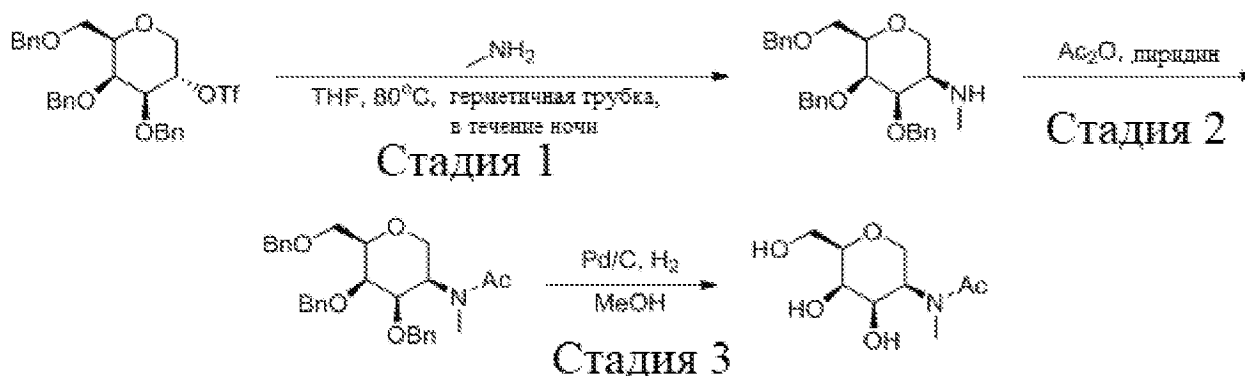
Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A164. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 229 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,06 (dd, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 11,8, 7,7 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 4,6, 3,5 Гц, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H).

Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(пиримидин-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A395)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A164. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 227[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,98 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 12,3, 2,1 Гц, 1H), 4,01 (dd, J = 6,0, 3,2 Гц, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 3H), 3,71 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,00 (m, 1H).

Получение N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (соединение A396)

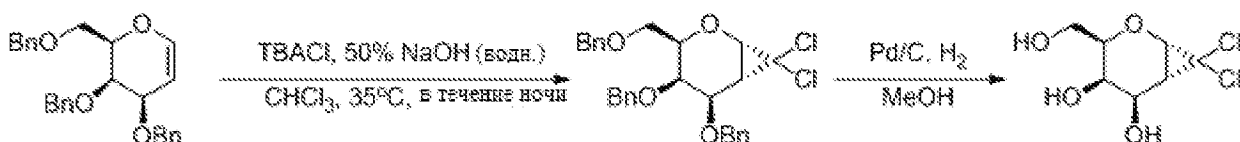


Стадия 1. Раствор (3S,4S,5S,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-илтрифтометансульфоната (100 мг, 0,18 ммоль) в метанамине (0,88 мл, 1,76 ммоль) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь очищали методом флэш-хроматографии с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-амина (60 мг, выход 76%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 448 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-амина (60 мг, 0,13 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли Ac₂O (68 мг, 0,67 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов смесь концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (40 мг, 60,9%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 490 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением N-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (4 мг, 44,7%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 4,9, 3,2 Гц, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

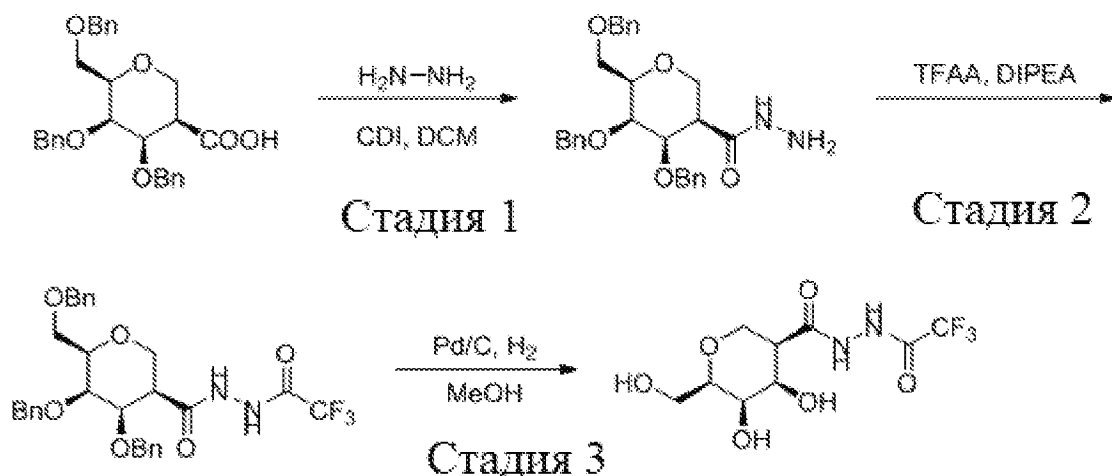
Получение (1S,3R,4R,5R,6R)-7,7-дихлор-3-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[4,1,0]гептан-4,5-диола (соединение A397)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-3,4-дигидро-2H-пирана (5 г, 12,0 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) добавляли TBACl (90 мг, 0,24 ммоль) и водный раствор NaOH (8 мл, 50 мас.% в H_2O). После перемешивания при 35°C в течение ночи смесь промывали водой и органический слой концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением (1S,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-3-((бензилокси)метил)-7,7-дихлор-2-оксабицикло[4.1.0]гептана (5 г, выход 83%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 499 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. Раствор (1S,3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-3-((бензилокси)метил)-7,7-дихлор-2-оксабицикло[4.1.0]гептана (100 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением (1S,3R,4R,5R,6R)-7,7-дихлор-3-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[4.1.0]гептан-4,5-диола (40 мг, выход 40%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 251 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD): δ 3,89 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 3,1$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,62 (dd, $J = 5,1, 1,8$ Гц, 1H), 1,82 (dd, $J = 9,0, 3,3$ Гц, 1H).

Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N'-(2,2,2-трифторацетил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразида (соединение A398)



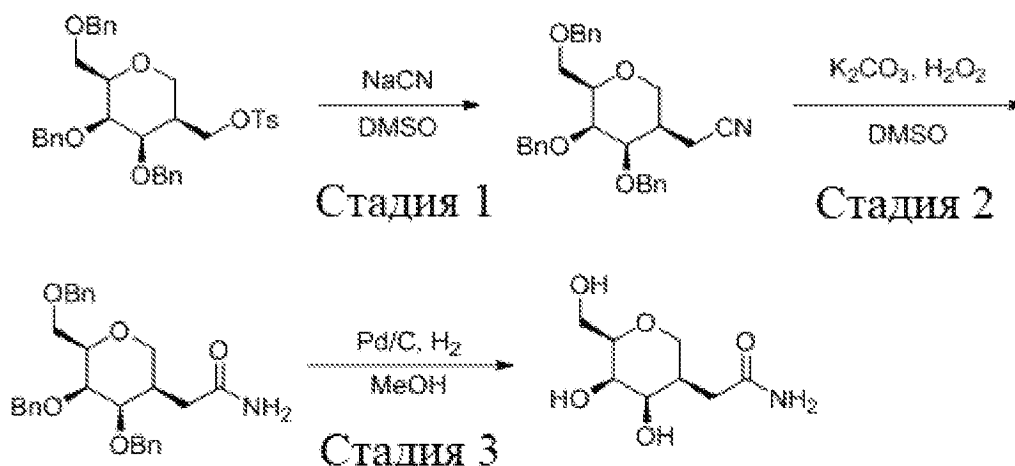
Стадия 1. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбоновой кислоты (400 мг, 0,865 ммоль) и CDI (0,12 мл, 0,951 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли гидразингидрат (4,2 мл, 86,5 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбогидразида (140 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 477 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]оксан-3-карбогидразида (140 мг, 0,30 ммоль) и TFAA (0,08 мл, 0,60 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли DIPEA (46 мг, 0,353 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)-N'-(2,2,2-

трифторацетил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбогидразида (135 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 573 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-[(бензилокси)метил]-N'-((трифторацетил)оксан-3-карбогидразида (10,0 мг, 0,017 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут 10 мас.%, влажность 60%. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N'-((2,2,2-трифторацетил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбогидразида (5,1 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 303 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,21 (dd, J = 12,2, 0,9 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 6,3, 3,7 Гц, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 6,2, 2,6 Гц, 1H).

Получение 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (соединение А399)



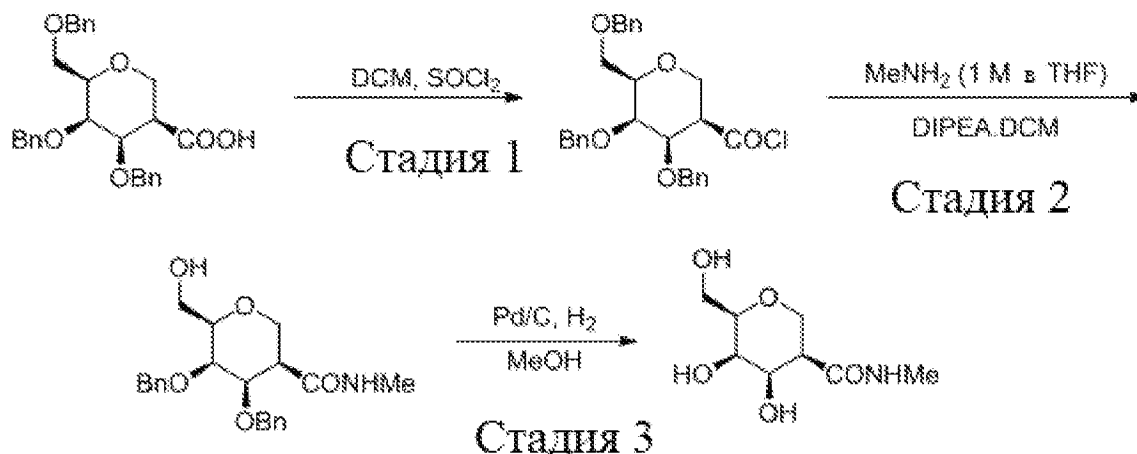
Стадия 1. К раствору ((3S,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (400 мг, 0,66 ммоль) в DMSO (3 мл), добавляли NaCN (98 мг, 1,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетонитрила (60 мг, выход 20%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 458 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 7,48 - 7,20 (m, 15H), 4,81 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,68 (q, J = 11,8 Гц, 2H), 4,48 (dt, J = 13,7, 11,8 Гц, 3H), 3,99 (dd, J = 12,3, 1,8 Гц, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 4,9, 3,1 Гц, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 4H), 2,91 (qd, J = 17,4, 7,2 Гц, 2H).

Стадия 2. К раствору 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетонитрила (22 мг, 0,048 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли K₂CO₃ (14 мг, 0,096 ммоль) и H₂O₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли, добавляли дистиллированную воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом и растворитель удаляли, очищали методом флэш-хроматографии с получением 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (16 мг, выход 70%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 476 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)ацетамида (20 мг, 0,042 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (2 мл, 2 М в H₂O). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением

неочищенного 2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил-ацетамида (8 мг, выход 93%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 206[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,62 (dd, J = 7,4, 4,5 Гц, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 18,3, 6,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H).

Получение (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксиамида (соединение A400)

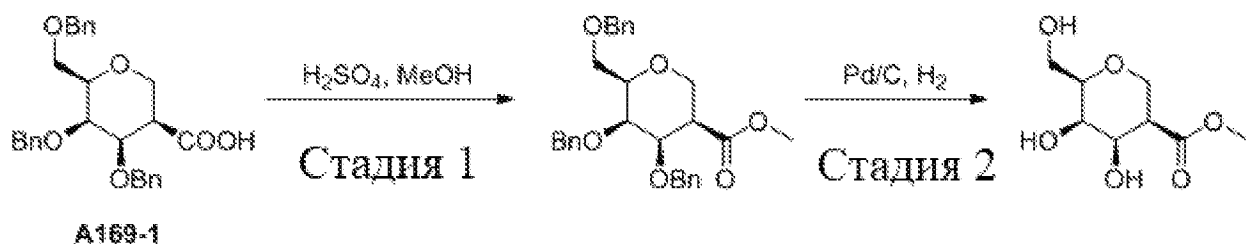


Стадия 1. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,432 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли SOCl₂ (3 мл, 43 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбонилхлорида, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбонилхлорида (100 мг, 0,208 ммоль) в DCM (2 мл). Добавляли метанамин (2,1 мл, 2 М в THF) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали DCM, концентрировали, очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-(гидроксиметил)-N-метилоксан-3-карбоксиамида (20 мг, 25%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 386 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-(гидроксиметил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксиамида (10 мг, 0,026 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (3 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксиамида (3 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 206 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,08 (dd, J = 12,2, 1,0 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 6,3, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (tdd, J = 16,0, 11,9, 5,2 Гц, 4H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 6,2, 2,9 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H).

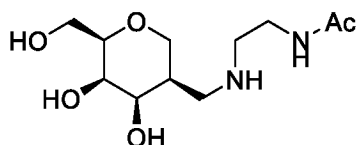
Получение метил (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата (соединение A401)



Стадия 1. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (A169-1, 100 мг, 0,217 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли H₂SO₄ (19,3 мг, 0,108 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата (55 мг, выход 53%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 477 [M + H]⁺.

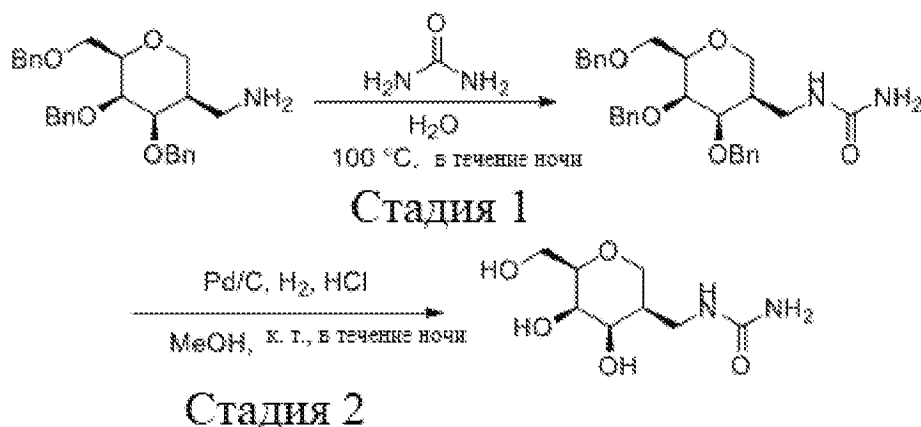
Стадия 2. К раствору (3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата (15 мг, 0,031 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (4 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата (6 мг, выход 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 207 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,18 (dd, J = 12,2, 2,9 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 5,6, 3,5 Гц, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H).

Получение N-(2-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)амино)этил)ацетамида (соединение A402)



Это соединение было получено с применением такой же процедуры, как в случае соединения A209. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 263 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,05 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 3,87 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 11,5, 7,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 4H), 3,25 (dd, J = 12,7, 3,2 Гц, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

Получение 1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамида (соединение A403)

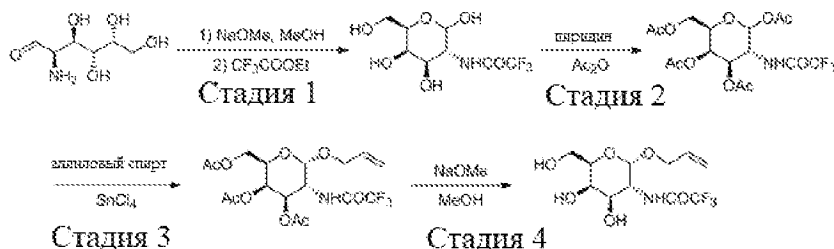


Стадия 1. К раствору ((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина (40 мг, 0,089 ммоль) в H₂O (10 мл) добавляли карбамид (8 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Полученную смесь разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-20% MeOH в DCM) с получением 1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамида (40 мг, выход 91%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 491 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору 1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-бис(бензилокси)-6-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамида (40 мг, 0,082 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (0,1 мл, 1 М в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением 1-(((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)карбамида (2 мг, выход 11%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 221 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 11,6, 4,4 Гц, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 4H), 1,97 - 1,83 (m, 1H).

Аллиловые спирты

Получение N-((2S,3R,4R,5R,6R)-2-(аллилокси)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (соединение A404)



Стадия 1. К раствору гидрохлорида (2R,3R,4R,5R)-2-амино-3,4,5,6-тетрагидроксигексаналя (20 г, 92 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли NaOMe (20,5 мл, 5 М в MeOH) при 0°C, затем добавляли CF₃COOEt (15 г, 102 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и промывали i-PrOH с получением 2,2,2-трифтор-N-((3R,4R,5R,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (20 г, выход 78%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 298 [M + Na]⁺.

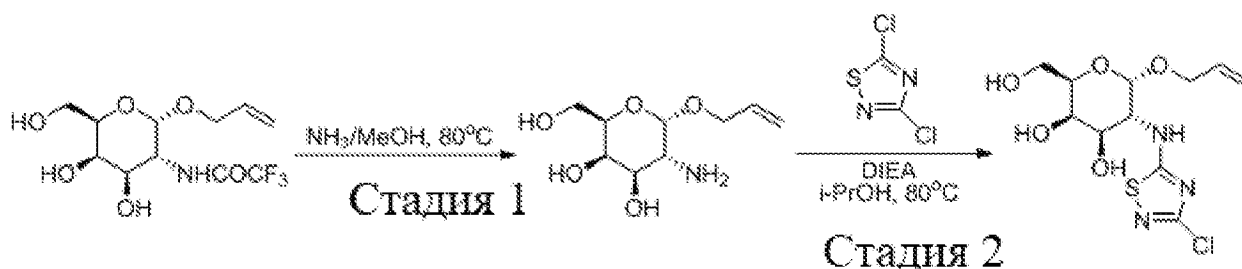
Стадия 2. К раствору 2,2,2-трифтор-N-((3R,4R,5R,6R)-2,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (20 г, 73 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли Ac₂O (44 г, 434 ммоль) при 0°C, затем добавляли DMAP (1,2 г, 10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и промывали i-PrOH с получением (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (20 г, выход 62%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 442 [M - H]⁻.

Стадия 3. К раствору (3R,4R,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (5 г, 11,28 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли аллиловый спирт (2 г, 37,76 ммоль), затем добавляли SnCl₄ (7 г, 28,19 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь медленно выливали в ледяную воду, органический слой отделяли и промывали NaHCO₃. Затем органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(аллилокси)-5-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (2,6 г, выход 52%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 440 [M - H]⁻.

Стадия 4. К раствору (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(аллилокси)-5-(2,2,2-трифторацетамидо)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диилдиацетата (2,6 г, 30,18 ммоль) в MeOH (30 мл), добавляли NaOMe (6 мл, 5 М в MeOH) при 0°C, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь подкисляли, используя амберлит IR120 в форме (H⁺) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением N-((2S,3R,4R,5R,6R)-2-(аллилокси)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (1,4 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 316 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,98 - 5,82 (m, 1H), 5,30 (ddd, J = 17,3, 3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,17 (ddd, J = 10,5, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 10,9, 3,7 Гц, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 4,01 (ddt, J = 13,2, 6,2, 1,3 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 10,9, 3,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H).

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A405)



Стадия 1. Раствор N-((2S,3R,4R,5R,6R)-2-(аллилокси)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A404, 200 мг, 0,6 ммоль) в NH₃/MeOH (6 мл, 7 М) перемешивали при 80°C в течение ночи в запаянной трубке. Смесь концентрировали и очищали на колонке C18 с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (50 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 220 [M + H]⁺.

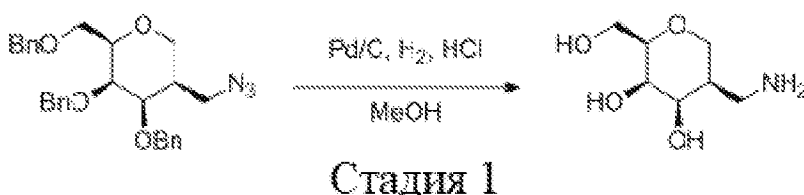
Стадия 2. Смесь (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (30 мг, 0,1 ммоль), 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазол (31 мг, 0,2 ммоль) и DIEA (39 мг, 0,3 ммоль) в изопропанол (3 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в запаянной трубке. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (0-20% метанола в метилхлориде) с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-5-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (1,1 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 338 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,93 (ddd, J = 21,9, 10,8, 5,7 Гц, 1H), 5,30 (dd, J = 17,2, 1,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 13,1, 5,1 Гц, 2H), 4,02 (dd, J = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 2H).

Получение (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-2-(гидроксиметил)-5-((4-трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A406)



Стадия 1. К смеси (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-5-амино-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (30 мг, 0,14 ммоль) в i-PrOH (2 мл) добавляли 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин (0,03 мл, 0,27 ммоль) и DIEA (0,06 мл, 0,41 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при 120°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ТСХ с получением (2R,3R,4R,5R,6S)-6-(аллилокси)-2-(гидроксиметил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (21 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 366 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,52 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,27 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 13,1, 5,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,79 - 3,70 (m, 2H).

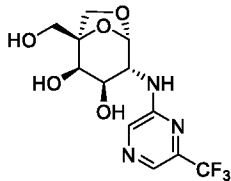
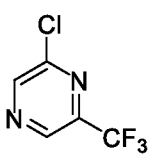
Получение (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A425)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5R)-5-(азидометил)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2H-пирана (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли MeOH (5 мл), Pd/C (5 мг, 10 мас.%, влажность 60%) и HCl (0,1 мл, 1 N в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3R,4R,5R)-5-(аминометил)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (16 мг, выход 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 178 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 13,0, 3,7 Гц, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 1H).

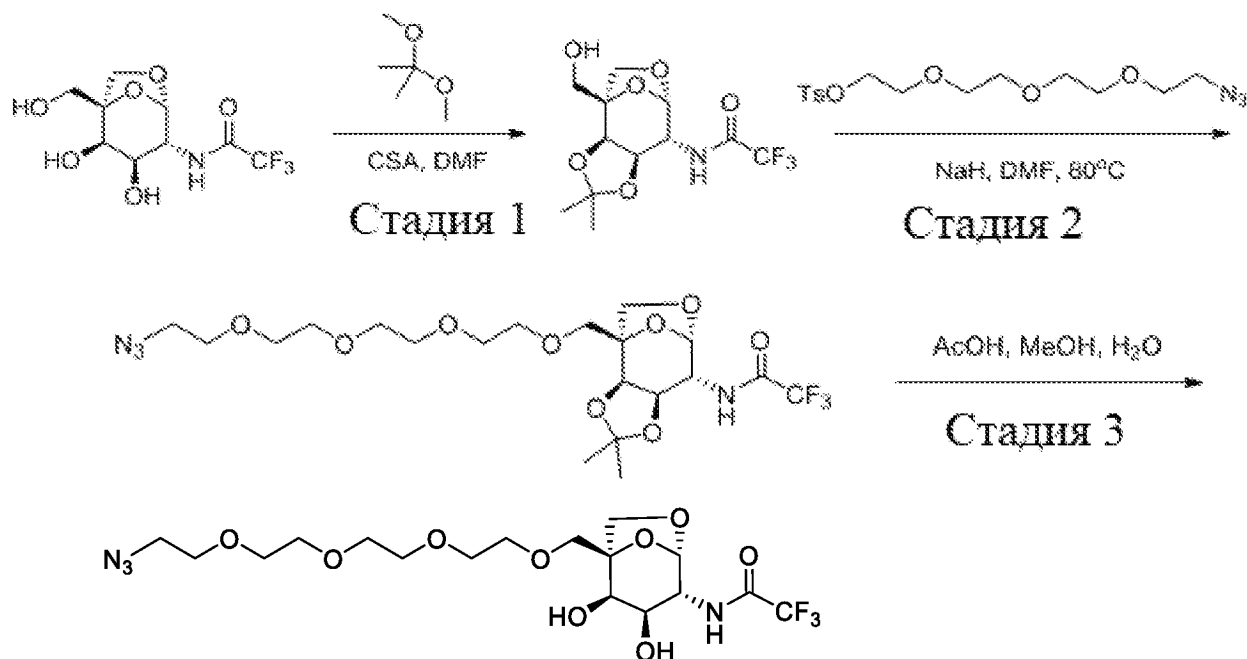
Οελεϑρλενηύε ν0ζε ρλεδσωθε ρξεδθενθ Γ αυλθ οξλσχενυ ρ ολθμενεθεμ ζυκκι ζε ολξφεδσπυ, κυκ β ρλσχε ρξεδθενθ Γ A287:

Номер соединения	Аналитические данные	Исходный материал
<p>A426</p>	Выход: 2,6 мг, 3%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 325 [M + H] ⁺ . ЯМР ¹ H (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6,00 (s, 1H), 5,29 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 4,25 (dd, J = 17,2, 7,1 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 8,8, 4,5 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H).	

 <p>A427</p>	<p>Выход: 1,4 мг, 2%, белое твердое вещество. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 338 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,35 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,21 (dd, J = 9,9, 1,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,84 (dd, J = 9,6, 4,5 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 7,9 Гц, 1H).</p>	
---	---	---

Соединительные группы

Получение N-((1S,2R,3R,4R,5S)-1-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксиабикло[3,2,1]октан-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид (соединение A407)

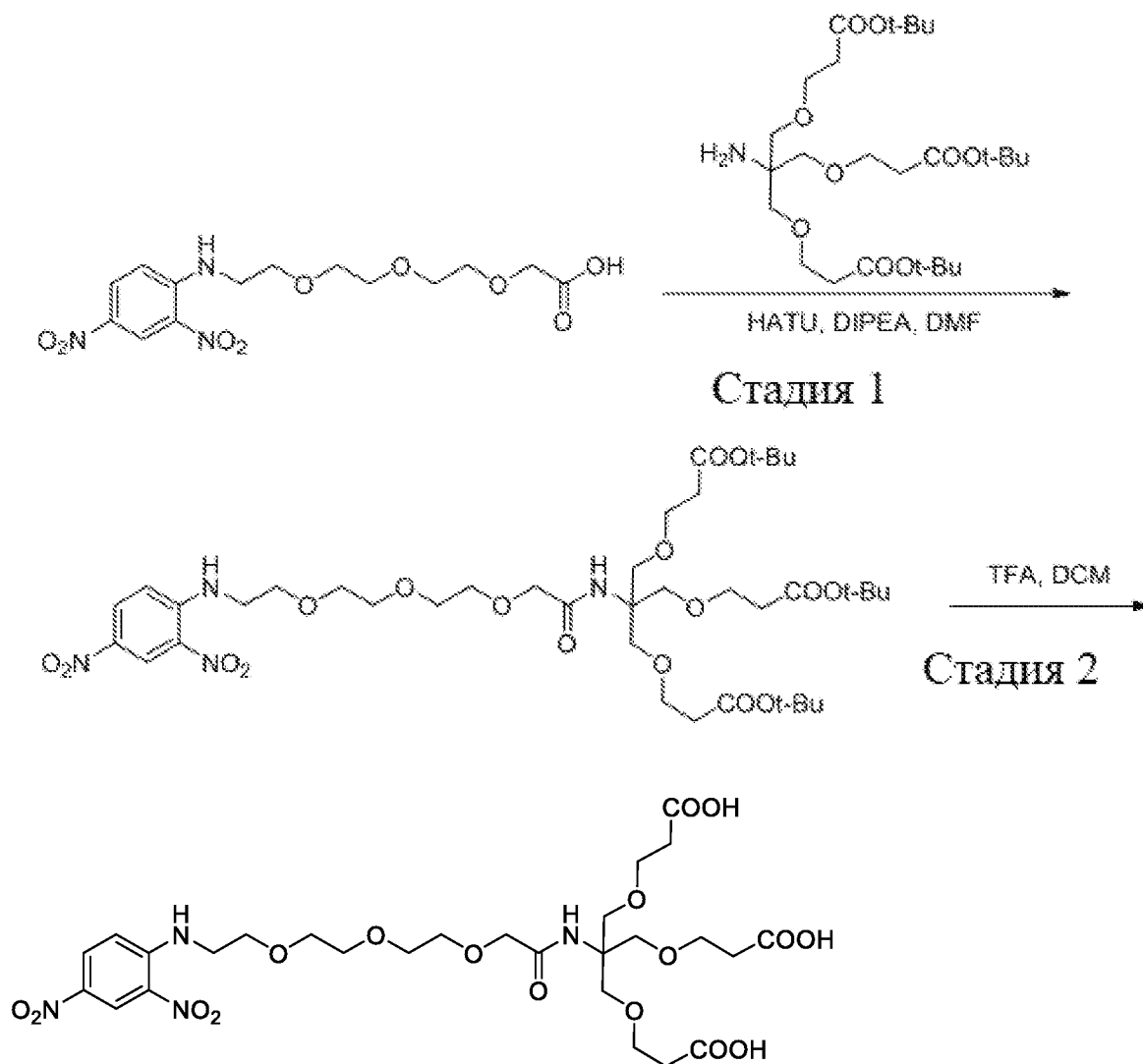


Стадия 1. Раствор N-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-1-(гидроксиметил)-6,8-диоксиабикло[3,2,1]октан-4-ил)-2,2,2-трифторацетамид в DMF (20 мл) добавляли CSA (0,81 г, 3,48 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (7,54 г, 72,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи и гасили TEA. Затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (DCM:MeOH = 10:1) с получением 2,2,2-трифтор-N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-8-ил)ацетамида (2 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 328 [M + H]⁺.

Стадия 2. К суспензии 2,2,2-трифтор-N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-8-ил)ацетамид (2,27 г, 6,94 ммоль) в сухом DMF (30 мл) добавляли NaN (0,33 г, 8,32 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч добавляли 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат (2,85 г, 7,63 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, добавляли водный раствор NH₄Cl, удаляли растворитель и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-8-ил)-2,2,2-трифторацетамида (650 мг, выход 18%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 529 [M + H]⁺.

Стадия 3. Раствор N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолан-8-ил)-2,2,2-трифторацетамид (30 мг, 0,057 ммоль) в AcOH (3,2 мл), MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 14 часов. Растворитель выпаривали, а остаток дважды выпаривали совместно с толуолом. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением N-((1S,2R,3R,4R,5S)-1-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида (10 мг, выход 39%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 489 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 6,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,38 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 3H), 3,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 16H), 3,58 (s, 1H), 3,42 (td, J = 4,7, 1,9 Гц, 2H), 3,18 (d, J = 10,1 Гц, 1H)

Получение 13,13-бис((2-карбоксиэтокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (соединение A408)

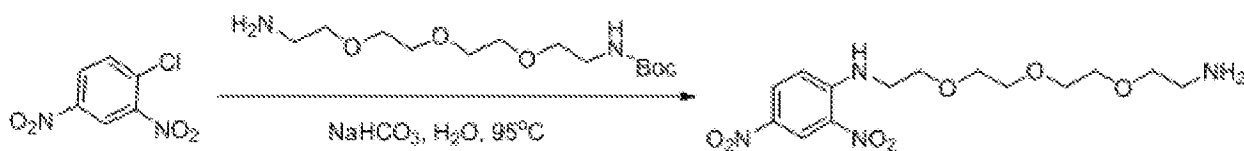


Стадия 1. К раствору 2-[2-(2-{2-[(2,4-динитрофенил)амино]этокси}этокси)этоксипропан-1,3-диилбис(окси)дипропионат (3 г, 8,04 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли HATU (3,97 г, 10,45 ммоль) и DIEA (3,98 мл, 24,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной воде в течение 30 минут, затем добавляли ди-трет-бутил-3,3'-((2-амино-2-((3-(трет-бутоксипропан-1,3-диилбис(окси)дипропионат (4,47 г, 8,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением трет-бутил-13,13-бис((3-(трет-бутоксипропан-1,3-диилбис(окси)дипропионат

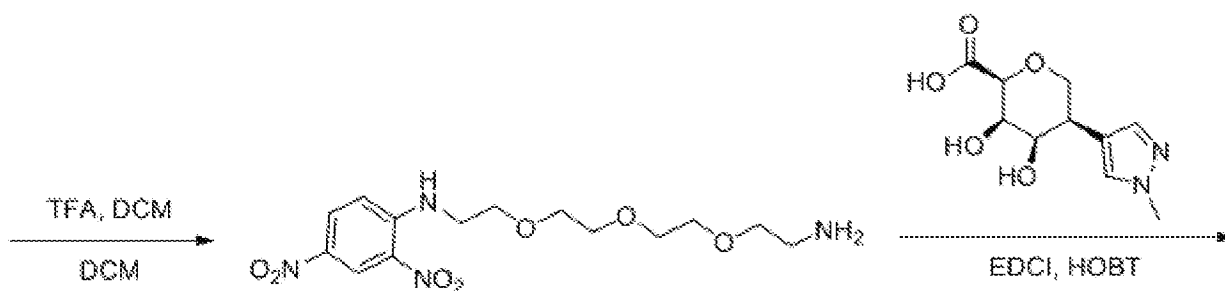
оксопропокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-оата (4 г, выход 89%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 861 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору трет-бутил-13,13-бис((3-(трет-бутоксипропокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-оата (500 мг, 0,58 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом флэш-хроматографии (C18) (вода/CH₃CN) с получением 13,13-бис((2-карбокسيэтоксипропокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (110 мг, выход 75%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 693 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 22H), 2,51 (t, J = 6,1 Гц, 6H).

Получение (2S,3R,4R,5R)-N-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этоксипропокси)этоксипропокси)этил)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид (соединение A409)

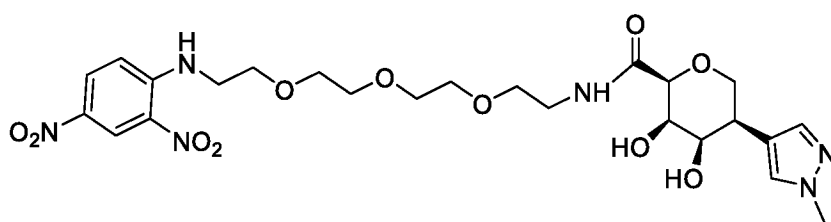


Стадия 1



Стадия 2

Стадия 3



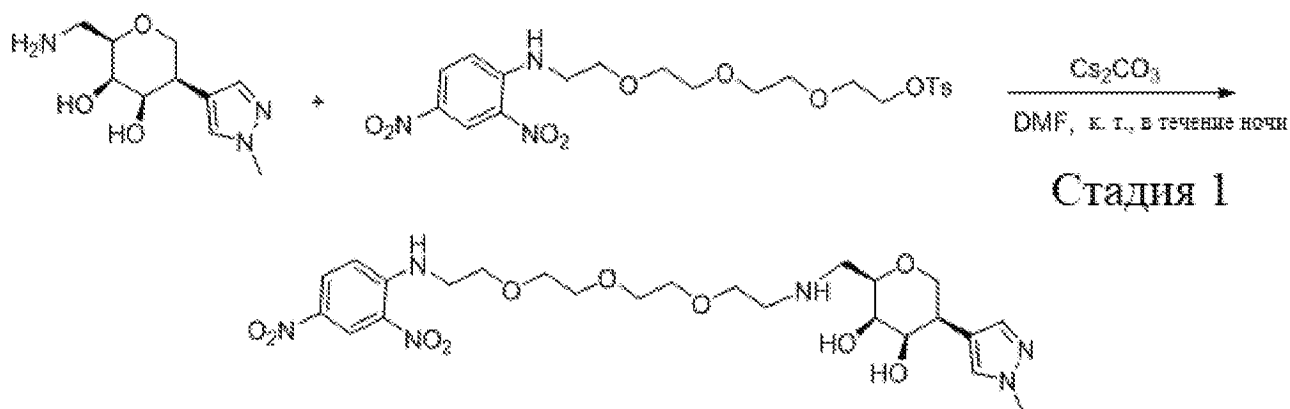
Стадия 1. К раствору 1-хлор-2,4-динитробензола (1,0 г, 4,94 ммоль) в H₂O (20 мл) порциями добавляли NaHCO₃ (0,4 г, 5,13 ммоль) и трет-бутил (2-(2-(2-(2-аминоэтоксипропокси)этоксипропокси)этил)карбамат (0,5 г, 1,71 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь доводили до уровня pH 6 и экстрагировали DCM, промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением (2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этоксипропокси)этоксипропокси)этил)карбамата (710 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 459 [M + H]⁺.

Стадия 2. К раствору трет-бутил (2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этоксипропокси)этоксипропокси)этил)карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,8 мл, 10,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали

с получением неочищенного N-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этил)-2,4-динитроанилина (75 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 359 [M + H]⁺.

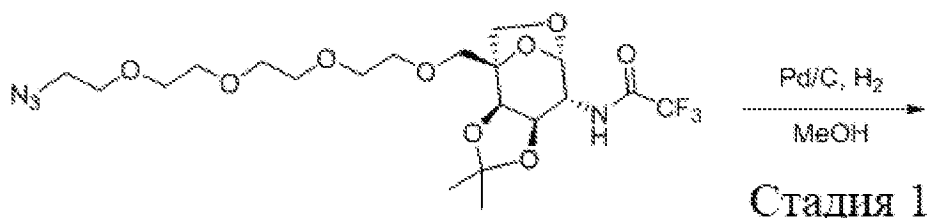
Стадия 3. К раствору N-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этил)-2,4-динитроанилина и (2S,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты в DCM добавляли EDCI, HOBT, NMM при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2S,3R,4R,5R)-N-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этил)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамида.

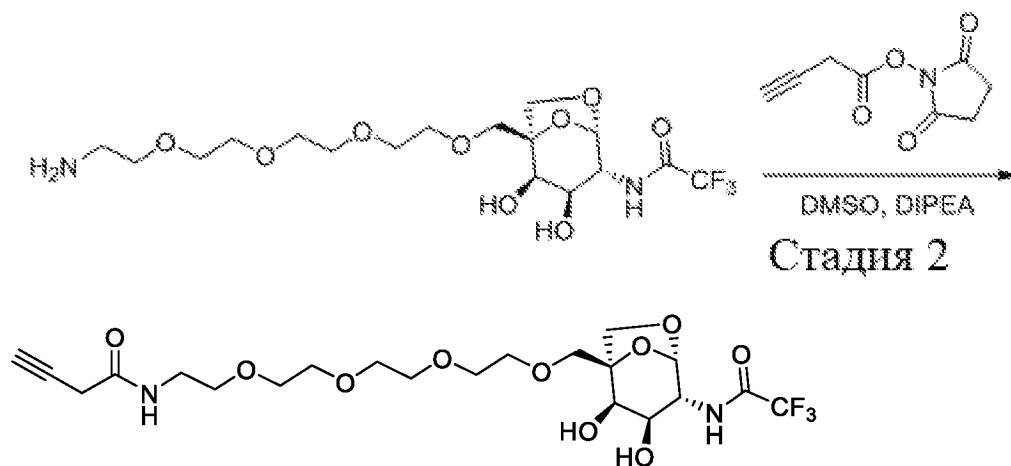
Получение 6-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)бензо[d]тиазол-2-карбонитрила (соединение А410)



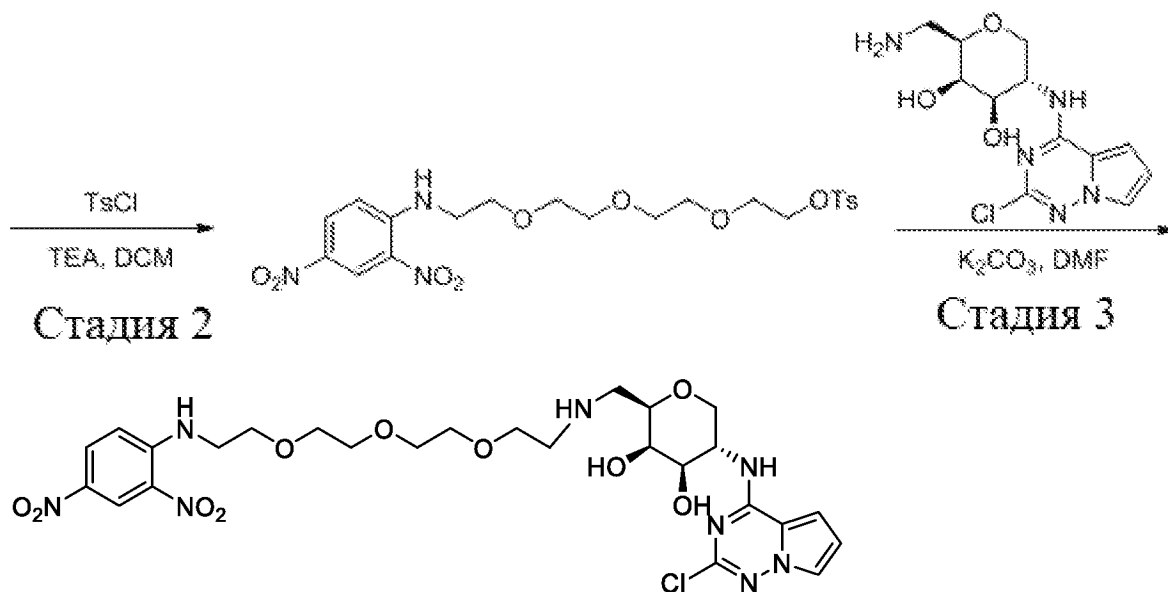
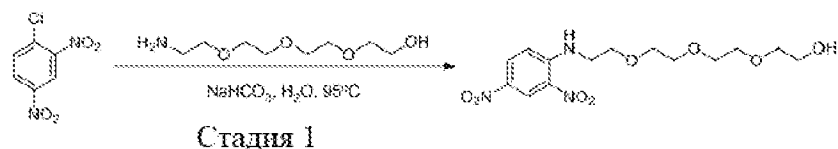
Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(аминометил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола в DMF добавляли 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат и Cs₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой и концентрированным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,3R,4R,5R)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-5,8,11-триокса-2-азатридецил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола.

Получение N-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетиламино)-6,8-диоксабицикло[3,2,1]октан-1-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)бут-3-инамида (соединение А411)





Получение (2R,3R,4R,5S)-5-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-5,8,11-триокса-2-азатридецил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение А412)

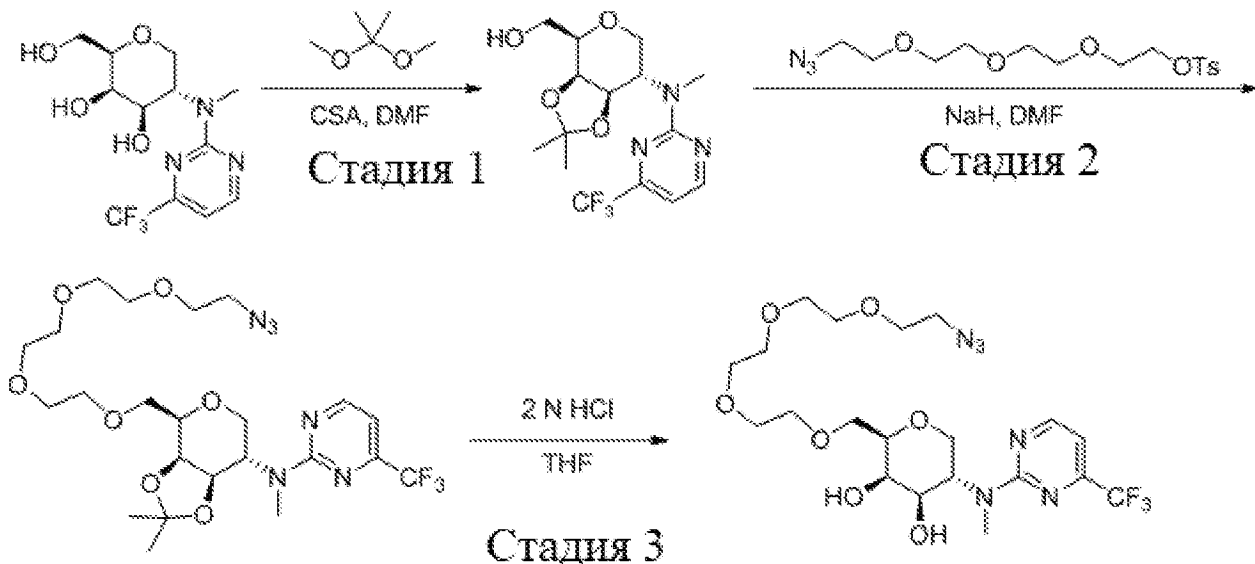


Стадия 1. К раствору 2-(2-(2-(2-аминоэтокс)этокс)этокс)этан-1-ола (1,2 г, 6,21 ммоль) в H₂O (20 мл) добавляли NaHCO₃ (1,6 г, 18,63 ммоль) и 1-хлор-2,4-динитробензол (2,5 г, 12,42 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь доводили уровень pH до 6 и экстрагировали DCM, промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокс)этокс)этокс)этан-1-ола (2,1 г, 94,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 360 [M + H]⁺.

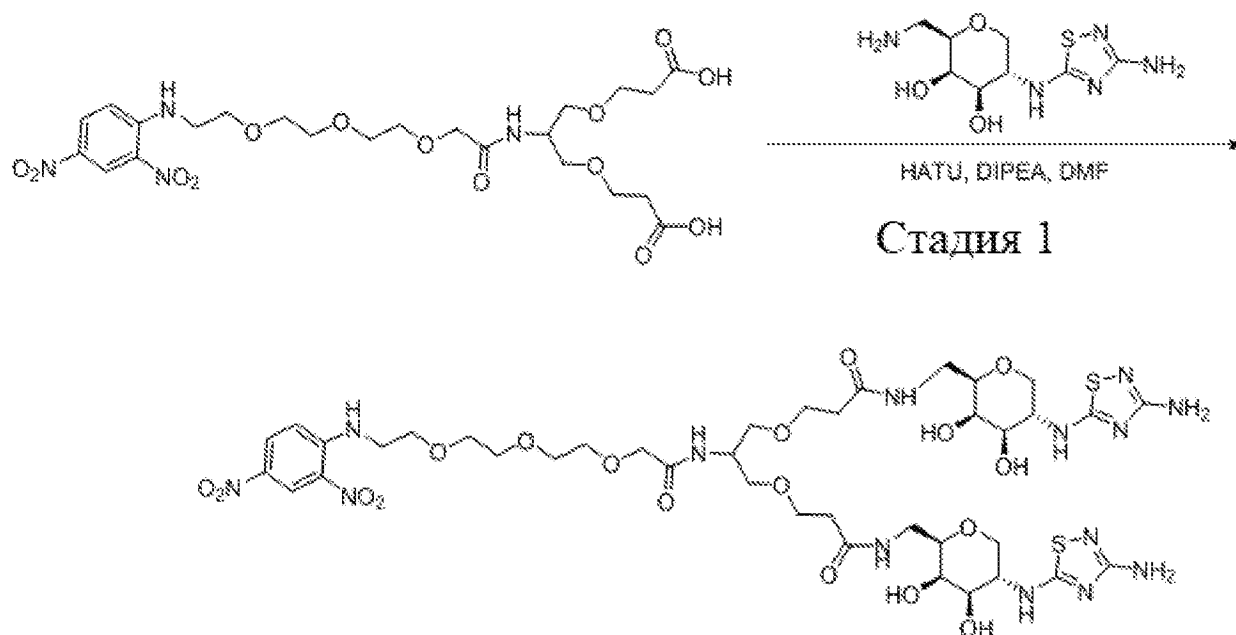
Стадия 2. К раствору 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокс)этокс)этокс)этан-1-ола (1,0 г, 2,78 ммоль) в DCM (20 мл) порциями добавляли TsCl (635 мг, 3,340 ммоль) и TEA (1,16 мл, 8,35 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокс)этокс)этокс)этил-4-метилбензолсульфоната (1,2 г, 87%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 514 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната в DMF добавляли (2R,3R,4R,5S)-2-(аминометил)-5-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол и K₂CO₃ при 0°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищают на колонке с силикагелем с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-5,8,11-триокса-2-азатридецил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола.

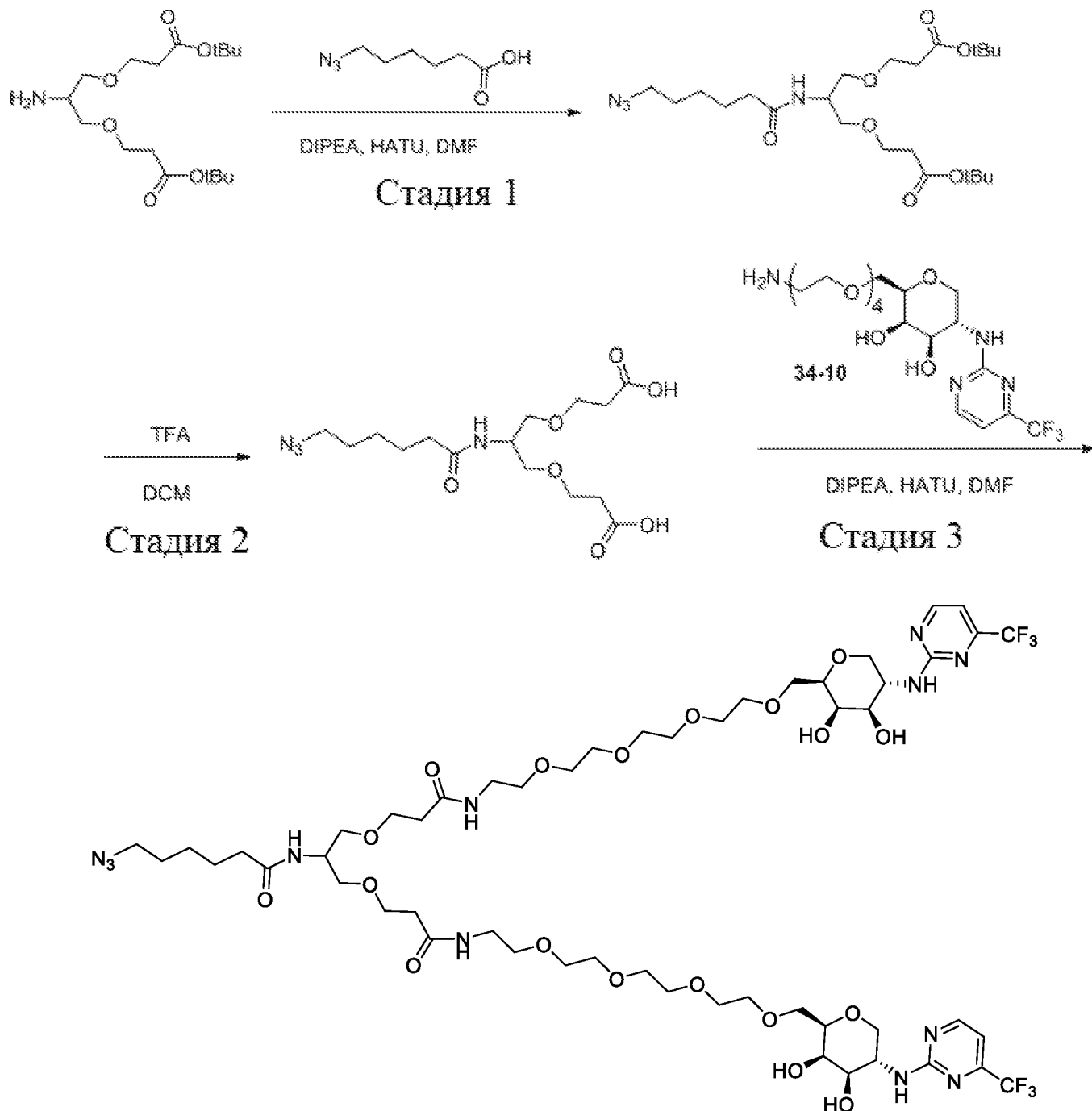
Получение (2R,3R,4R,5S)-2-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-(метил(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение A413)



Получение 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетида)пропан-1,3-дипил)бис(окси)бис(N-(((2R,3R,4R,5S)-5-((3-амино-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)пропанамида (соединение A414))



Получение 3,3'-((2-(6-азидогексаноидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида (соединение A415)



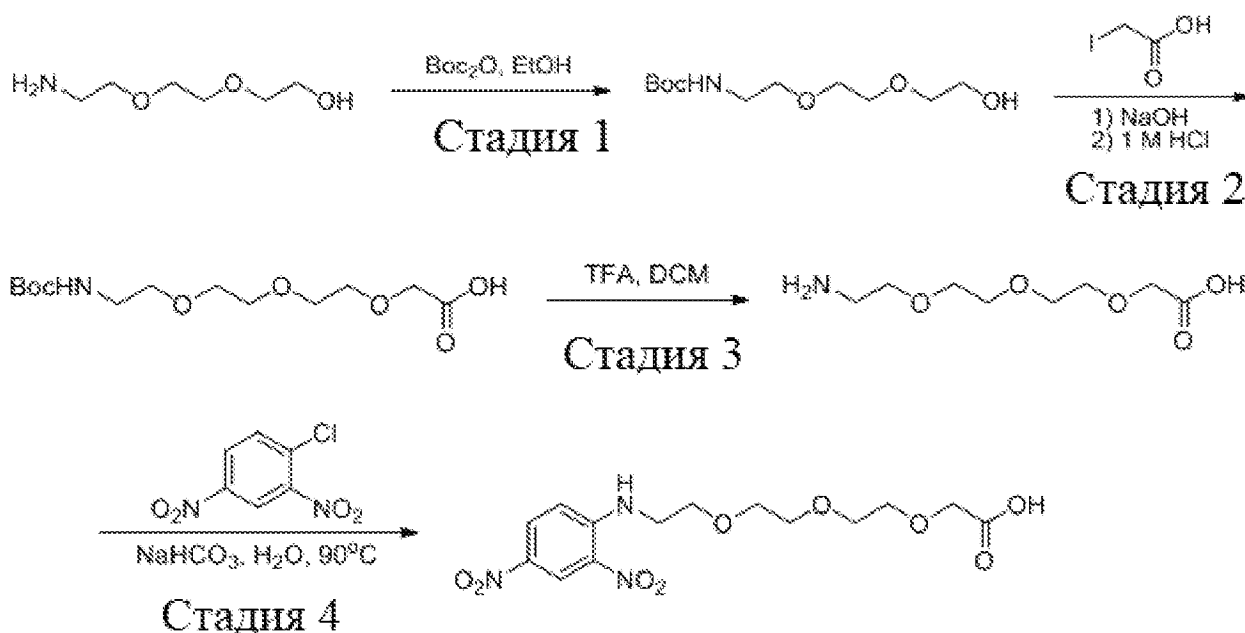
Стадия 1. Раствор 6-азидогексановой кислоты (0,54 г, 3,45 ммоль) и HATU (1,3 г, 3,45 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли ди-трет-бутил-3,3'-((2-аминопропан-1,3-диил)бис(окси))дипропионат (1 г, 2,88 ммоль) и DIPEA (0,95 мл, 5,76 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали водой (50 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением ди-трет-бутил-3,3'-((2-(6-азидогексамидо)пропан-1,3-

дил)бис(окси)дипропионат (800 мг, выход 93%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 487 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 6,28 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,58 (dd, J = 9,6, 4,0 Гц, 2H), 3,40 (dd, J = 9,6, 6,1 Гц, 2H), 3,26 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,52 - 2,38 (m, 4H), 2,20 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,67 - 1,63 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 20H).

Стадия 2. К раствору 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-дил)бис(окси)дипропионата (800 мг, 1,64 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,93 ммоль) в капельном режиме при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-дил)бис(окси)дипропионовую кислоту (470 мг, выход 76%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 375 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,14 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,57 (t, J = 6,3 Гц, 4H), 3,34 (d, J = 5,8 Гц, 4H), 3,29 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2,43 (t, J = 6,3 Гц, 4H), 2,07 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 4H), 1,33 - 1,23 (m, 2H).

Стадия 3. Раствор 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-дил)бис(окси)дипропионовой кислоты (70 мг, 0,19 ммоль) и HATU (163 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. (2R,3R,4R,5S)-2-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (208 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA (73 мг, 0,56 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-дил)бис(окси)бис(N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (65 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 654 [M + 2H]²⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 4,36 (td, J = 10,6, 5,3 Гц, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 3H), 3,92 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 36H), 3,56 (dt, J = 10,6, 3,0 Гц, 6H), 3,51 - 3,43 (m, 4H), 3,38 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 3,17 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,45 (dd, J = 6,7, 5,4 Гц, 4H), 2,23 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 4H), 1,44 - 1,36 (m, 2H). ЯМР ¹⁹F (377 МГц, CD₃OD): δ -72,30 (s).

Получение 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусной кислоты (соединение A416)



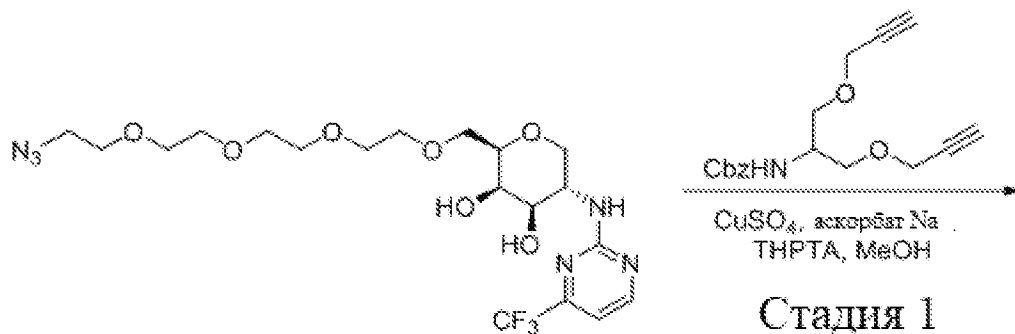
Стадия 1. К раствору 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этан-1-ола (5,0 г, 33 ммоль) в EtOH (60 мл) порциями добавляли TEA (61,5 мл, 442 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (8,6 мл, 40 ммоль) при 0°C. Смесь энергично перемешивали и выдерживали для медленного нагревания до комнатной температуры в течение ночи (16 часов). Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиент растворителя: от DCM до 1:9 MeOH/DCM) с получением трет-бутил-2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата в виде бесцветного масла (4,5 г, выход 55%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 250 [M + H]⁺.

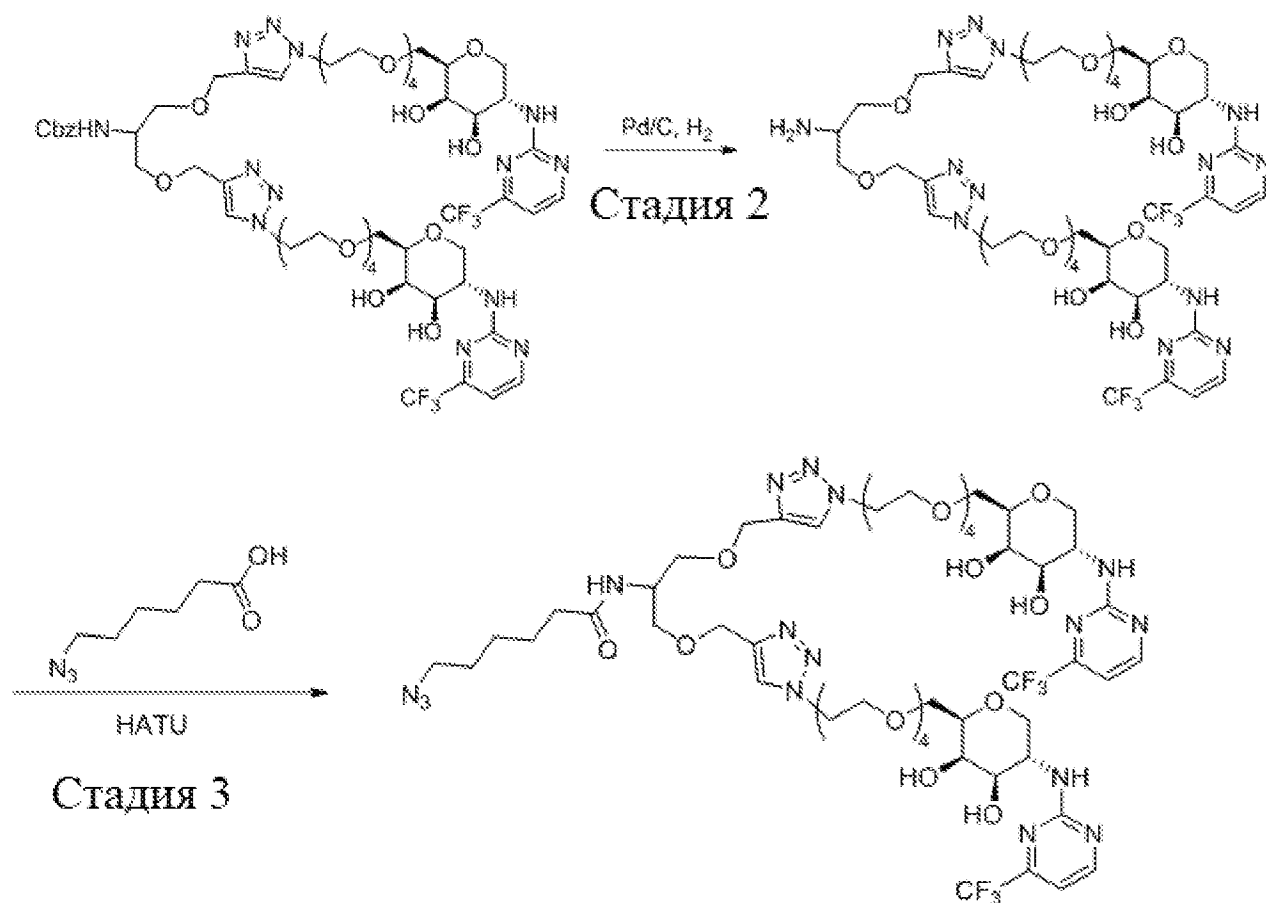
Стадия 2. К раствору трет-бутил-2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата в виде бесцветного масла (72 г, 288 ммоль) в THF (100 мл) порциями добавляли 2-йодоуксусную кислоту (160 г, 866 ммоль) и NaOH (69 г, 1,7 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а затем добавляли раствор NaOH в воде. DCM использовали для промывания смеси. Затем водную фазу подкисляли раствором 3 N HCl при интенсивном перемешивании до pH 4. Осуществляли экстракцию DCM и концентрирование с получением 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овой кислоты в виде желтоватого масла (80 г, выход 90%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 308 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овой кислоты в виде желтоватого масла (42 г, 136 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли TFA (51 мл, 683 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенной 2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)уксусной кислоты (28 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 208 [M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору 2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)уксусной кислоты (28 г, 135 ммоль) в H₂O (300 мл) порциями добавляли NaHCO₃ (34 г, 405 ммоль) и 1-хлор-2,4-динитробензол (41 г, 203 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь доводили до уровня pH 6, экстрагировали DCM, концентрированным водным раствором хлорида натрия, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусная кислота (20 г, выход 40%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 374 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,81 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 10H).

Получение **6-азидо-N-(1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)гексанамида (соединение A417)**





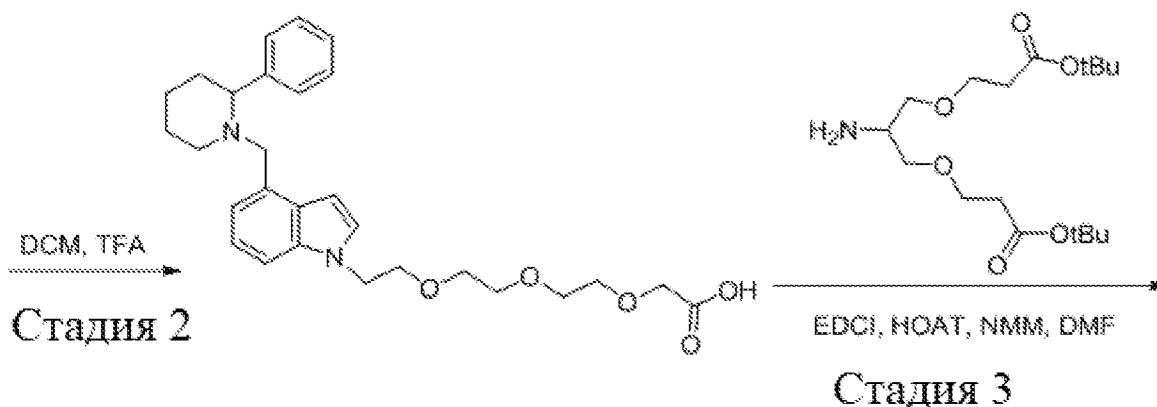
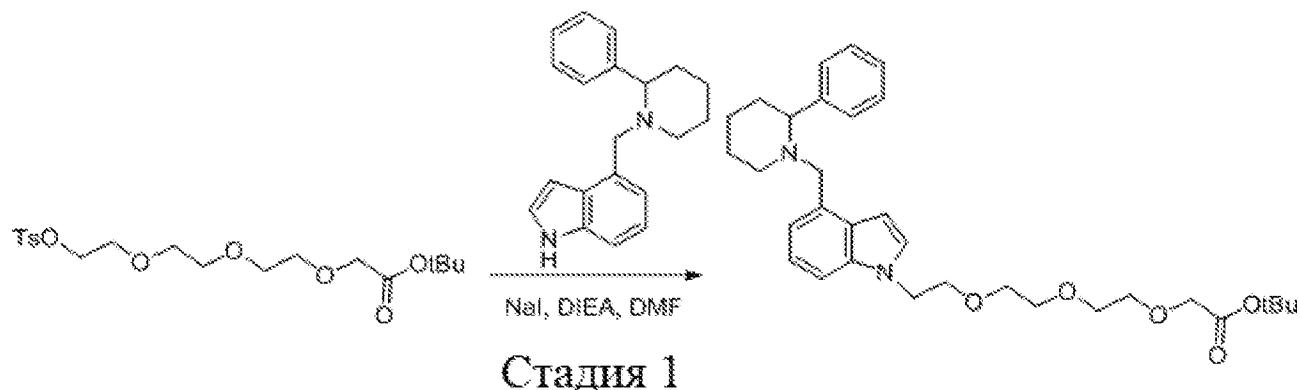
Стадия 1. К раствору бензил-(1,3-бис(проп-2-ин-1-илокси)пропан-2-ил)карбамата (80 мг, 0,27 ммоль) и (2R,3R,4R,5S)-2-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A419, 300 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли CuSO₄ (4,2 мг, 0,03 ммоль) и ТНРТА (20 мг, 0,004 ммоль) в H₂O (0,5 мл) и аскорбат натрия (11 мг, 0,05 ммоль) в H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением бензил-(1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S))-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамата (A420, 320 мг, выход 91%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1322 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,47 - 7,19 (m, 5H), 6,88 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,57 (dd, J = 9,5, 4,6 Гц, 8H), 4,35 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,06 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 7H), 3,69 - 3,63 (m, 6H), 3,62 - 3,51 (m, 30H), 3,13 (t, J = 10,9 Гц, 2H).

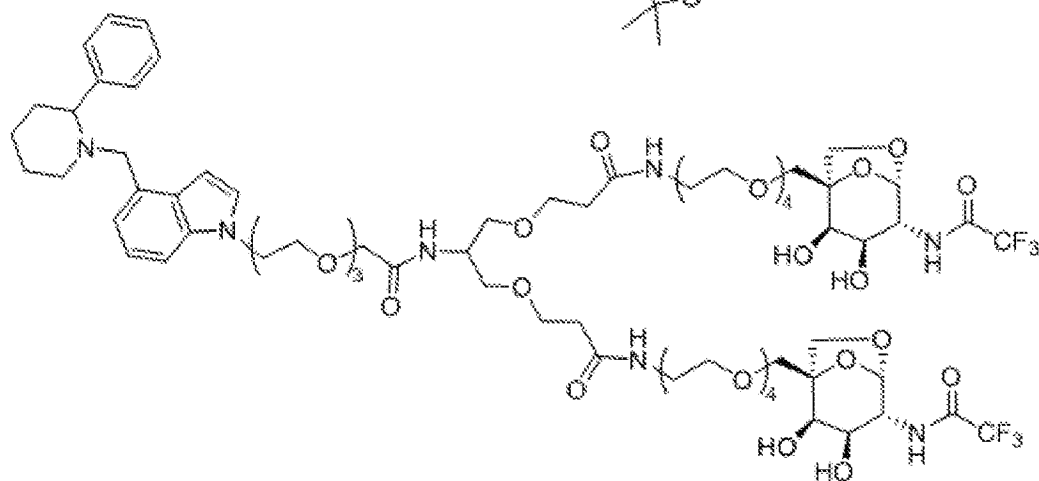
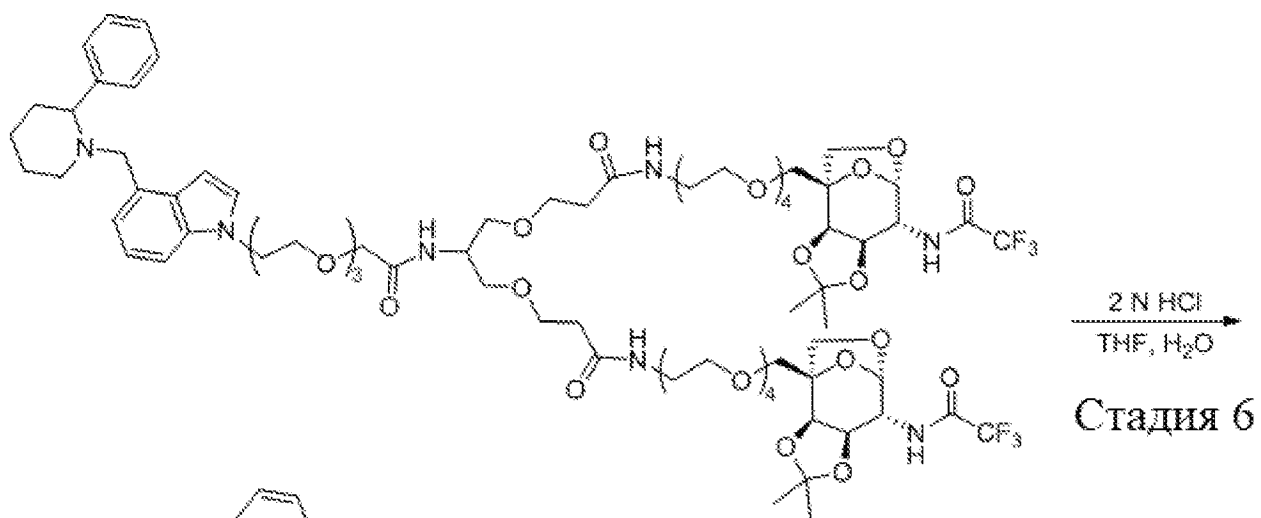
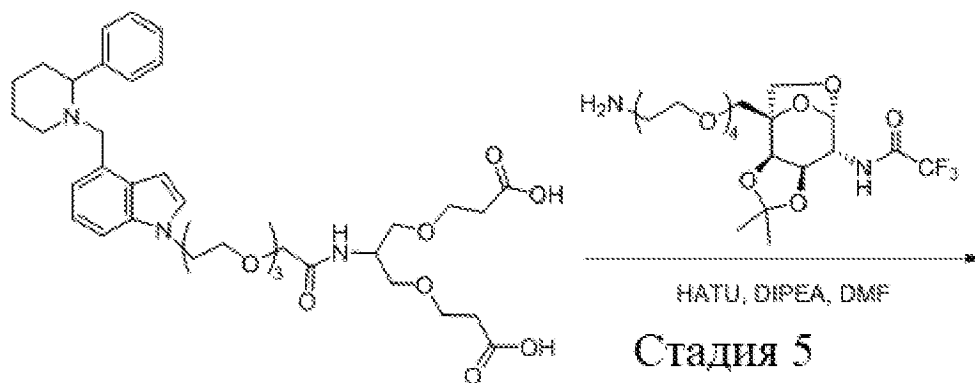
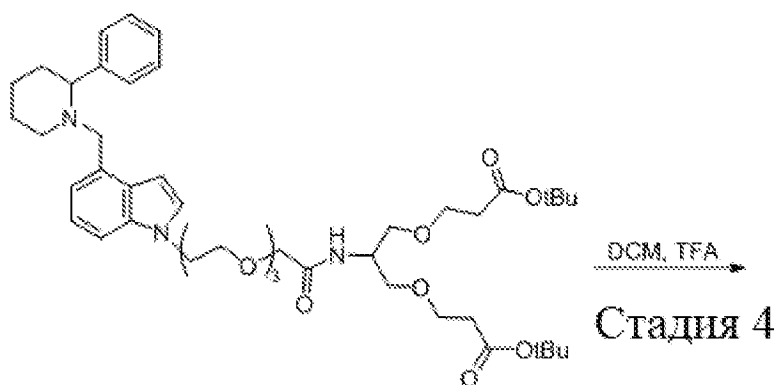
Стадия 2. Раствор бензил-(1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S))-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,23 ммоль) и Pd/C (30 мг, 10 мас.%, влажность 60%) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-2,2'-((((2-аминопропан-1,3-диил)бис(окси)бис(метилден)бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-диил)бис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13,1-диил)бис(5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола) (160 мг, выход 60%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1188 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 6-азидогексановой кислоты (13 мг, 0,08 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (35 мг, 0,09 ммоль) и DIPEA (22 мг, 0,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение

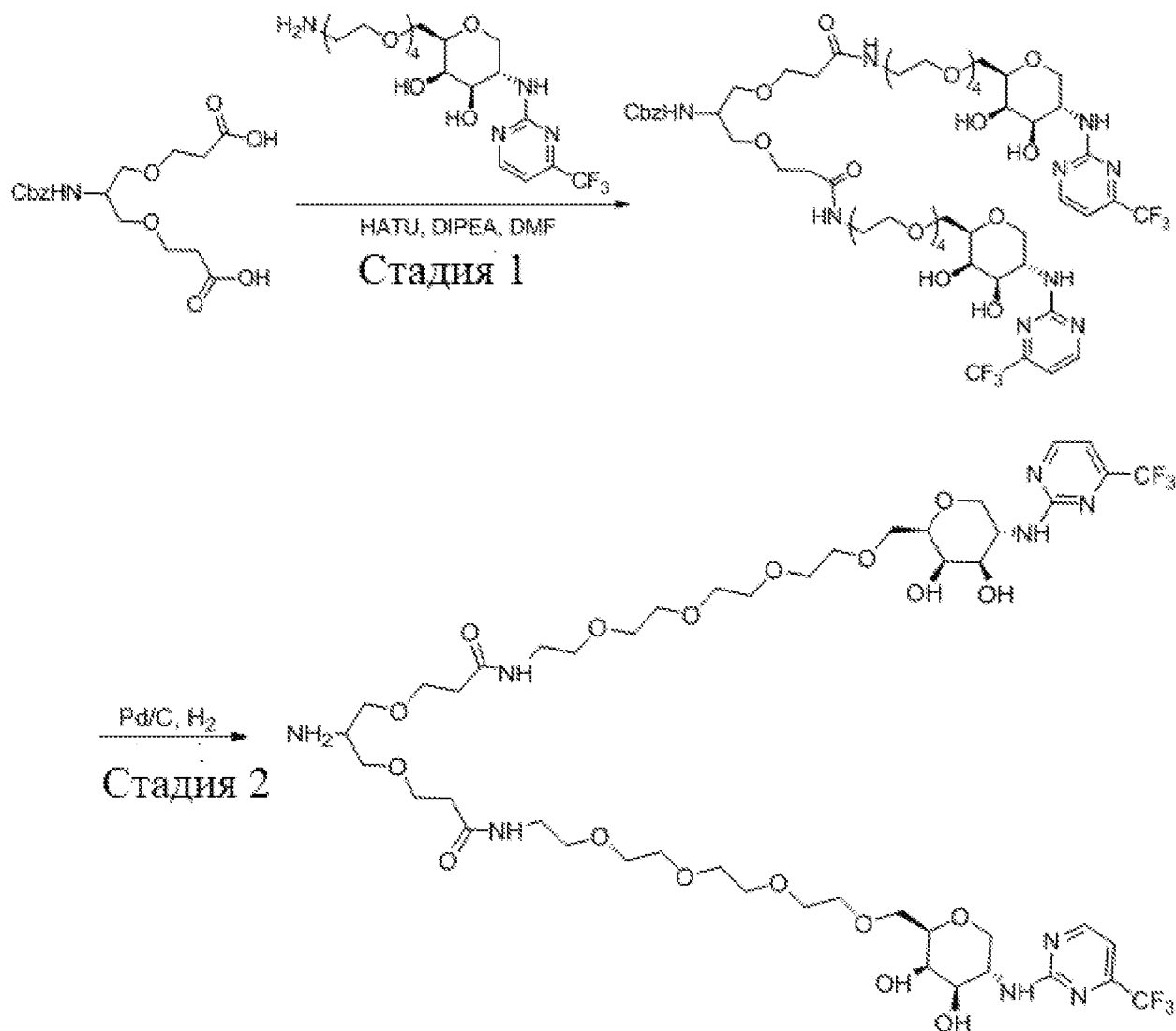
30 минут добавляли (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5S,5'S)-2,2'-((((2-аминопропан-1,3-дил)бис(окси))бис(метилен))бис(1H-1,2,3-триазол-4,1-дил)бис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13,1-дил)бис(5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол) (147 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 6-азидо-N-(1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S))-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)гексанамида (36 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1327 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 8,02 (s, 2H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 4,67 - 4,53 (m, 8H), 4,35 (td, J = 10,4, 5,2 Гц, 2H), 4,19 (p, J = 5,5 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 2H), 3,89 (t, J = 4,9 Гц, 5H), 3,69 - 3,50 (m, 37H), 3,26 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,21 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 4H), 1,45 - 1,27 (m, 2H).

Получение **3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-(4-((2-фенилпиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-1-ил)этоксид)этоксид)этоксид)ацетамидо)пропан-1,3-дил)бис(окси))бис(N-(1-((1S,2R,3R,4R,5S))-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетамидо)-6,8-диоксабицикло[3,2,1]октан-1-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (соединение A421)**





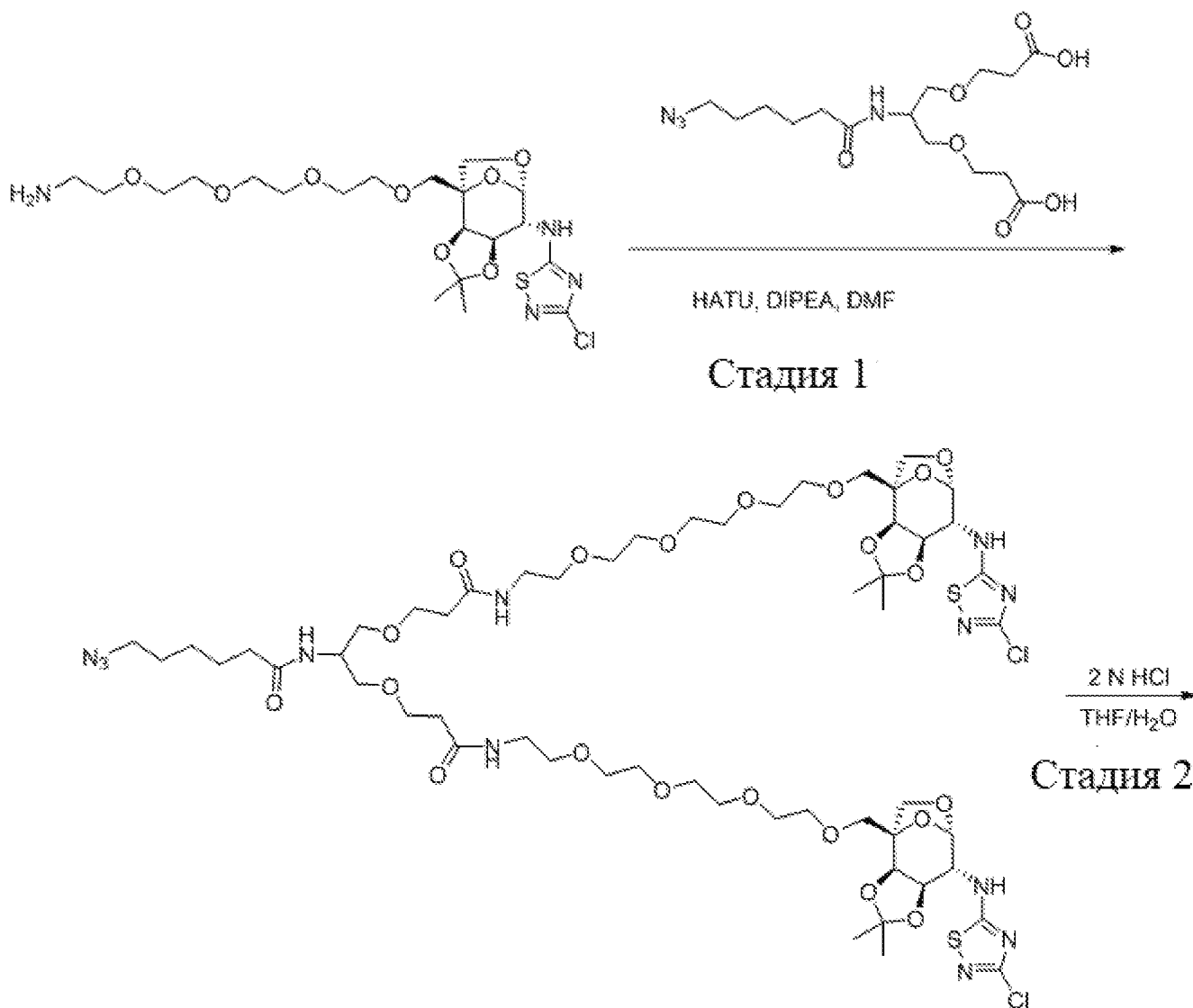
Получение 3,3'-((2-аминопропан-1,3-дил)бис(окси))бис(N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (соединение A422)

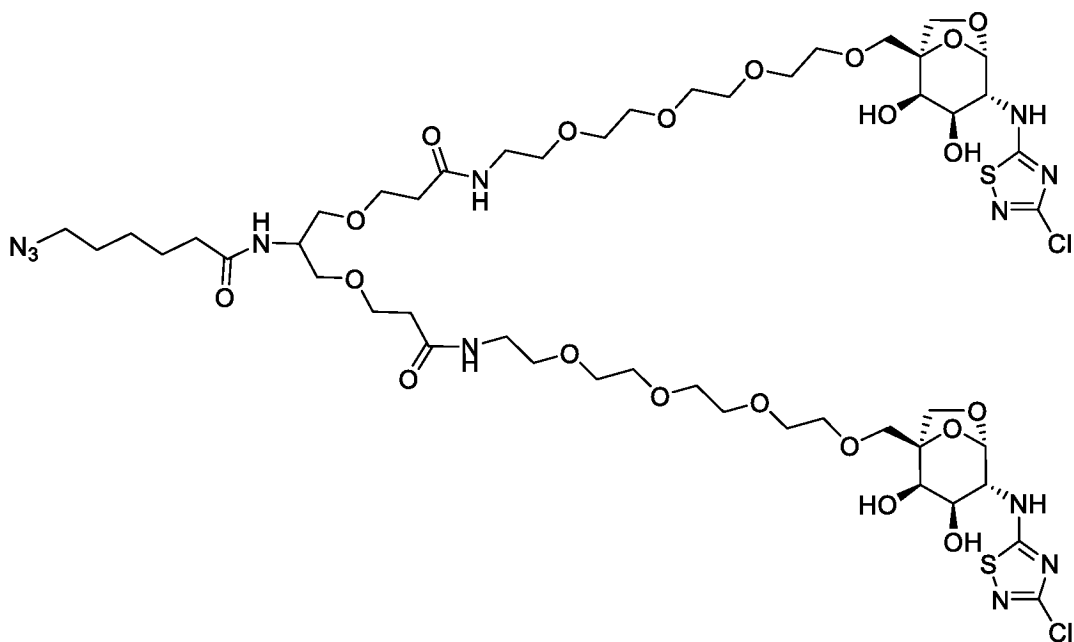


Стадия 1. К раствору 3,3'-((2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропан-1,3-дил)бис(окси))дипропионовой кислоты (0,72 г, 1,96 ммоль) и HATU (2,23 г, 5,88 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (1,0 г, 7,84 ммоль) и (2R,3R,4R,5S)-2-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (2,1 г, 4,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (C18, 0-80%, MeOH в H₂O) с получением бензил-(1,39-бис((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-15,25-диоко-2,5,8,11,18,22,29,32,35,38-декаокса-14,26-диазанонатриаконтан-20-ил)карбамата (A423, 1,2 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1303[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,43 - 4,27 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 36H), 3,55 - 3,42 (m, 8H), 3,35 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 3,15 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,43 (t, J = 6,1, 4H).

Стадия 2. К раствору бензил-(1,39-бис((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-15,25-диоксо-2,5,8,11,18,22,29,32,35,38-декаокса-14,26-дiazанонатриаконтан-20-ил)карбамата (1,2 г, 0,92 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение ночи. Полученную смесь разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (C18, 0-40%, MeOH в H₂O) с получением 3,3'-((2-аминопропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (800 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1169[M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,08 (dd, J = 11,0, 5,1 Гц, 2H), 3,89 (t, J = 17,0 Гц, 2H), 3,79 - 3,52 (m, 40H), 3,46 (dt, J = 20,7, 10,3 Гц, 2H), 3,37 (td, J = 8,5, 4,9 Гц, 6H), 3,13 (dt, J = 10,3, 8,0 Гц, 3H), 2,46 (t, J = 6,0 Гц, 4H).

Получение 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-(3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксибицикло[3,2,1]октан-1-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (соединение A424)





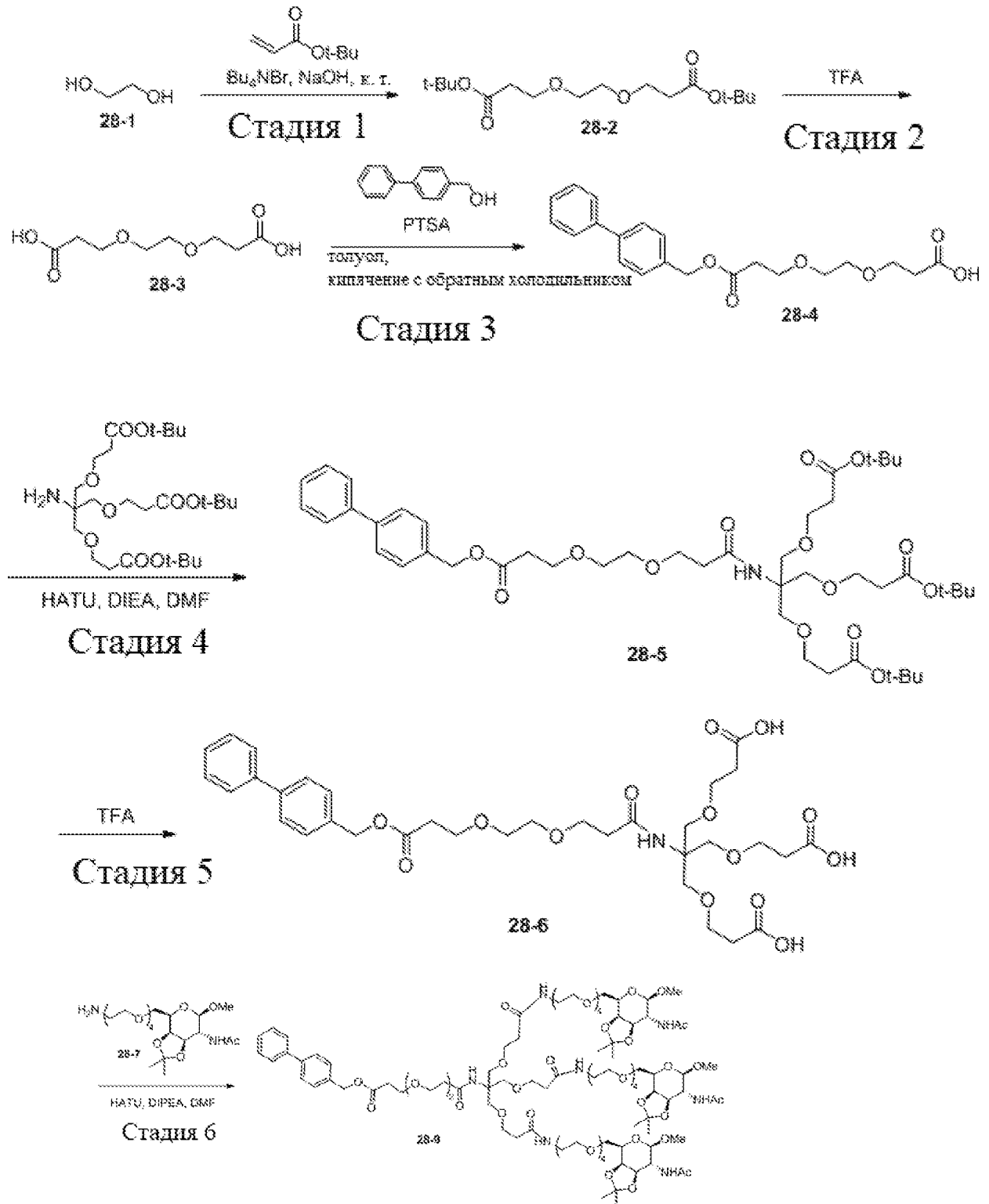
Стадия 1. Раствор 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропионовой кислоты (28 мг, 0,08 ммоль) и HATU (62,7 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. N-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола [4,5-d]оксепин-8-ил)-3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-амин (98 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 3,3'-((2-(6-азидогексамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-4(5H)-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамид) (50 мг, выход 48%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1389 [M + H]⁺.

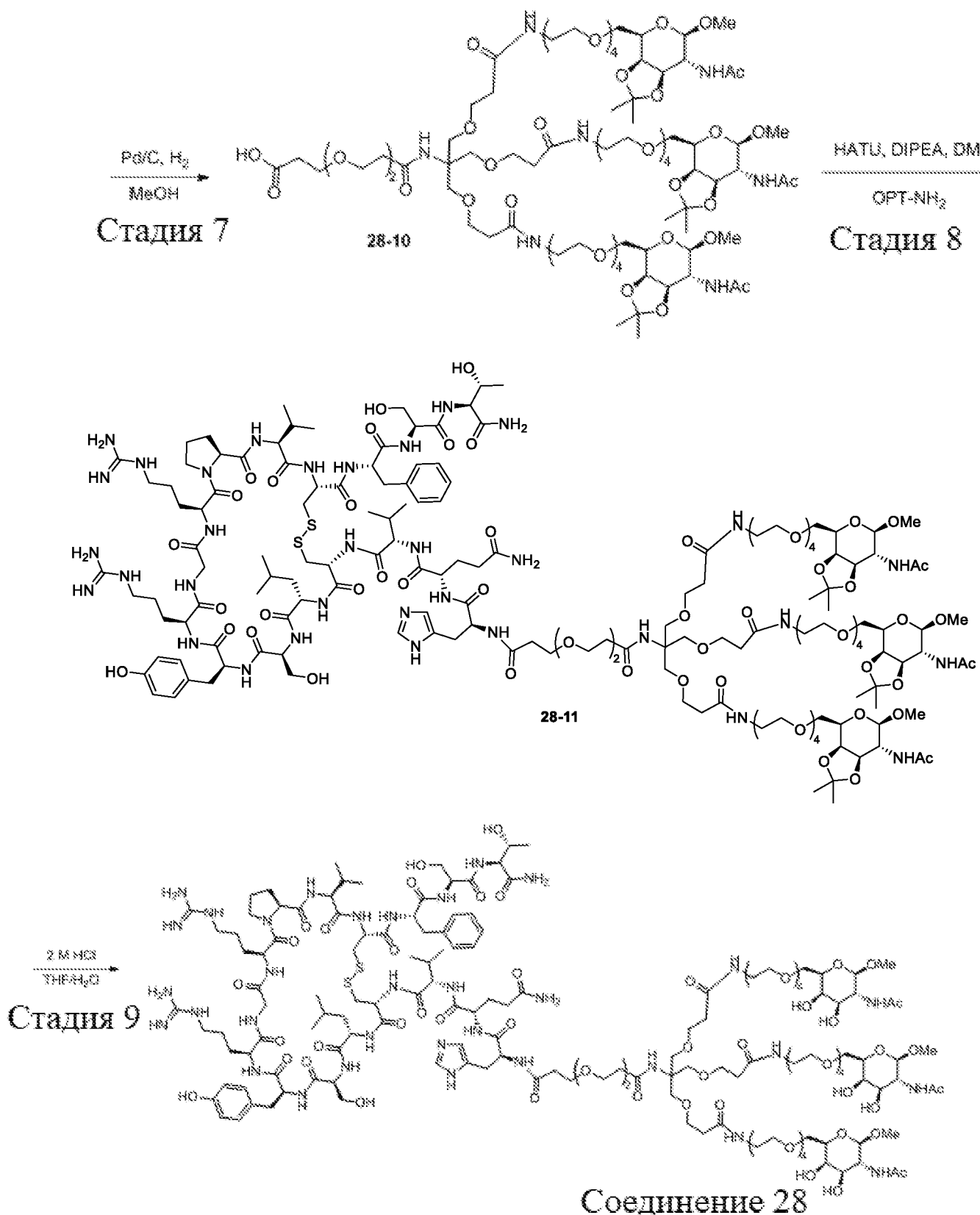
Стадия 2. К раствору 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-8-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксола[4,5-d]оксепин-4(5H)-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамид) (50 мг, 0,04 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (1 мл, 2 M в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением 3,3'-((2-(6-азидогексамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-4-((3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2,3-дигидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамид) (30 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1309 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,39 (s, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,93 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 3,83 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,77 (dd, J = 9,6, 4,2 Гц, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 35H), 3,56 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 3,52 - 3,45 (m, 4H), 3,39 (t, J = 5,5 Гц, 4H), 3,28 (s, 1H), 2,46 (dd, J = 6,6, 5,4 Гц, 4H), 2,23 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 4H), 1,44 - 1,36 (m, 2H).

Соединения, вызывающие деградацию

Получение соединения 28 ((S)-2-((S)-33-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетамидо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-20,20-бис(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетамидо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22,31-триоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21,32-триазатетра триаконтан-34-

амидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксoproпан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазазикалодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида)





Стадия 1. К раствору этан-1,2-диола (1,8 мл, 32,2 ммоль) и трет-бутилпроп-2-еноата (11,7 мл, 80,6 ммоль) в DCM (65 мл) и H₂O (2,6 мл) добавляли Cu₄NBr (6,2 г, 19,3 ммоль) и гидроксид натрия (2,6 г, 65,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем смесь экстрагировали DCM и органическую фазу концентрировали. Затем остаток очищали методом

флэш-хроматографии (силикагель, 0-15% этилацетата в петролейном эфире) с получением ди-трет-бутил-3,3'-(этан-1,2-диилбис(окси))дипропионата (4,3 г, выход 42%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 319 [M + H]⁺.

Стадия 2. К смеси ди-трет-бутил-3,3'-(этан-1,2-диилбис(окси))дипропионата (4,3 г, 13,51 ммоль) в DCM (28 мл) добавляли TFA (5,6 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали с получением неочищенной 3,3'-(этан-1,2-диилбис(окси))дипропионовой кислоты (2,8 г, выход 94%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 207 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору 3,3'-(этан-1,2-диилбис(окси))дипропионовой кислоты (2,8 г, 13,6 ммоль) и (4-фенилфенил)метанола (2,50 г, 13,58 ммоль) добавляли PTSA (0,02 г, 0,14 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 140°C в течение 3 часов. Затем добавляли NaHCO₃, смесь экстрагировали DCM и органическую фазу концентрировали. Затем остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% метанола в дихлорметане) с получением 3-(2-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметокси)-3-оксопропокси)этокси)пропановой кислоты (0,88 г, выход 17%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 373 [M + H]⁺.

Стадия 4. К раствору 3-(2-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметокси)-3-оксопропокси)этокси)пропановой кислоты (500 мг, 1,34 ммоль) и ди-трет-бутил-3,3'-((2-амино-2-((3-трет-бутоксиди)пропокси)метил)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропионата (792 мг, 1,61 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NATU (765 мг, 2,01 ммоль) и DIPEA (0,7 мл, 4,02 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем смесь экстрагировали DCM и органическую фазу концентрировали. Затем остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-48% этилацетата в петролейном эфире) с получением 17-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1-(трет-бутил)-6,6-бис((3-трет-бутоксиди)пропокси)метил)-8-оксо-4,11,14-триокса-7-азагептадекандиоата (1 г, выход 87%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 860 [M + H]⁺.

Стадия 5. К смеси 17-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1-(трет-бутил)-6,6-бис((3-трет-бутоксиди)пропокси)метил)-8-оксо-4,11,14-триокса-7-азагептадекандиоата (1 г, 1,16 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали с получением неочищенной 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-14,14-бис((2-карбокситокси)метил)-3,12-диоксо-2,6,9,16-тетраокса-13-азанонадекан-19-овой кислоты (620 мг, выход 77%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 692 [M + H]⁺.

Стадия 6. К раствору 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-14,14-бис((2-карбокситокси)метил)-3,12-диоксо-2,6,9,16-тетраокса-13-азанонадекан-19-овой кислоты (40 мг, 0,060 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NATU (102 мг, 0,27 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли N-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолло[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамид (103 мг, 0,23 ммоль) и DIPEA (77 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с получением [1,1'-бифенил]-4-илметил-1-((3aR,4R,6R, 7R,7aR)-7-ацетамидо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолло[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетамидо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолло[4,5-с]пиран-4-ил)-15- оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21-диазагептаконтан-31-оата (60 мг, выход 50%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1989 [M + H]⁺.

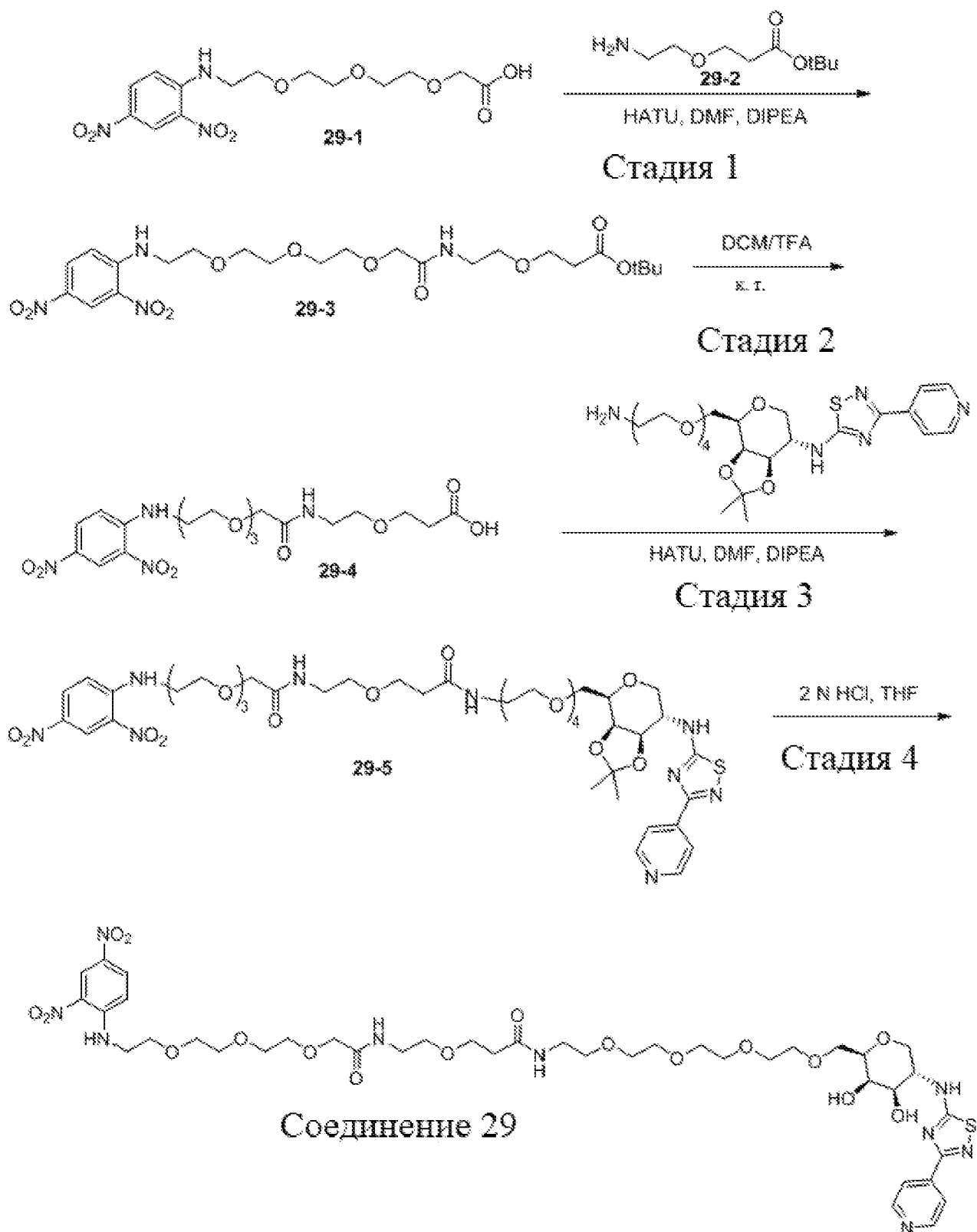
Стадия 7. К раствору [1,1'-бифенил]-4-илметил 1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетамидо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1, 3]диоксолло[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетамидо-6-

метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанодекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21-диазагептаконтан-31-оата (60 мг, 0,030 ммоль) в MeOH (5 мл), Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанодекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21-диазагептаконтан-31-овой кислоты (14 мг, выход 26%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1822 [M + H]⁺.

Стадия 8. К раствору 1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанодекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21-диазагептаконтан-31-овой кислоты (14 мг, 0,008 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (3,8 мг, 0,010 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли (S)-2-((S)-2-амино-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамидо)-N1-((S)-1-((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-((S)-1-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодтриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (15 мг, 0,008 ммоль) и DIPEA (2 мг, 0,015 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов, затем смесь очищали с помощью предварительной ВЭЖХ (метод В) с получением соединения 28-11 (20 мг, выход 71%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1219 [M + 3H]³⁺.

Стадия 9. К раствору 28-11 (20 мг, 0,014 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли HCl (0,1 мл, 2 N в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением (S)-2-((S)-33-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-20,20-бис(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанодекан-19-ил)-15,22,31-триоксо-2,5,8,11,18,25,28-гептаокса-14,21,32-триазатетрапентаконтан-34-амидо)-N1-((S)-1-((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-((S)-1-((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодтриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (соединение 28, 8,2 мг, выход 40%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1179 [M + 3H]³⁺.

Получение соединения 29: N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид



Стадия 1. К раствору 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусной кислоты (200 мг, 0,54 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (306 мг, 0,81 ммоль) и DIPEA (207 мг, 1,61 ммоль) при 0°C порциями. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут добавляли трет-бутил-3-(2-аминоэтокси)пропаноат (152 мг, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь экстрагировали DCM, промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил-1-((2,4-

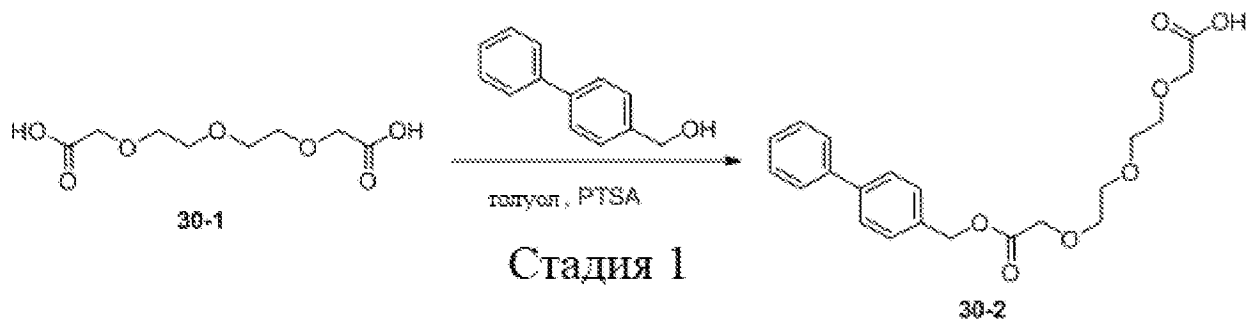
динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-оата (280 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 545 [M + H]⁺.

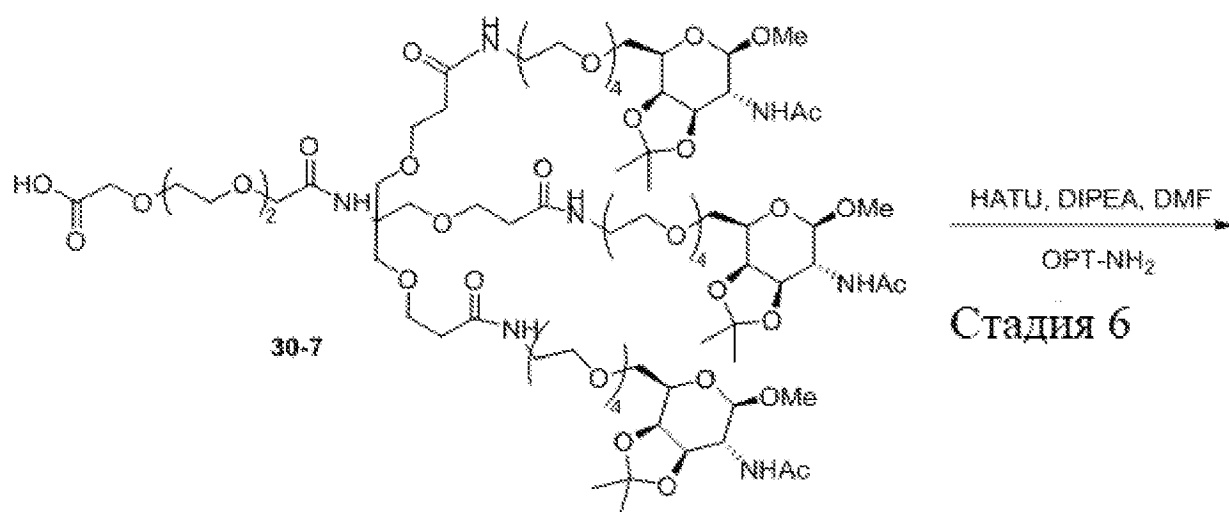
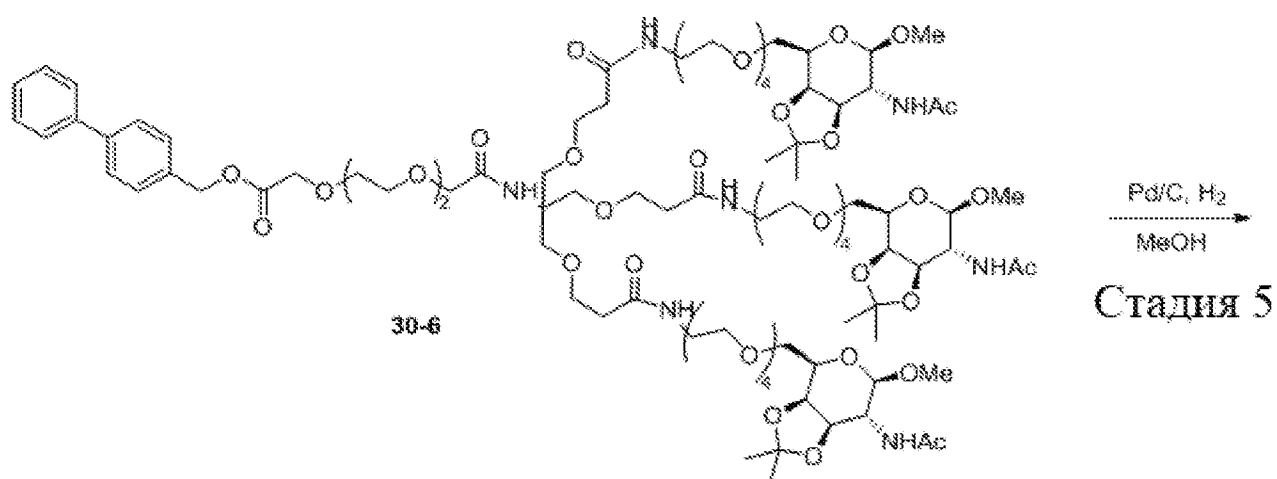
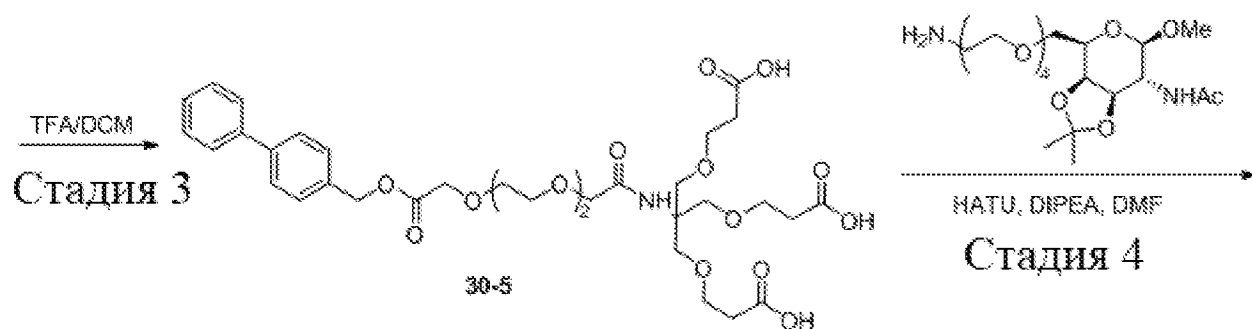
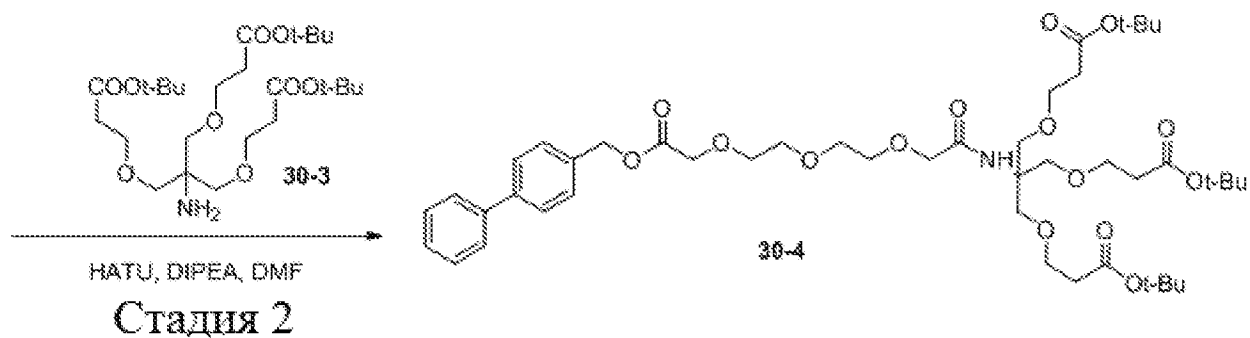
Стадия 2. К раствору трет-бутил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-оата (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали с получением 1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (88 мг, выход 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 489 [M + H]⁺.

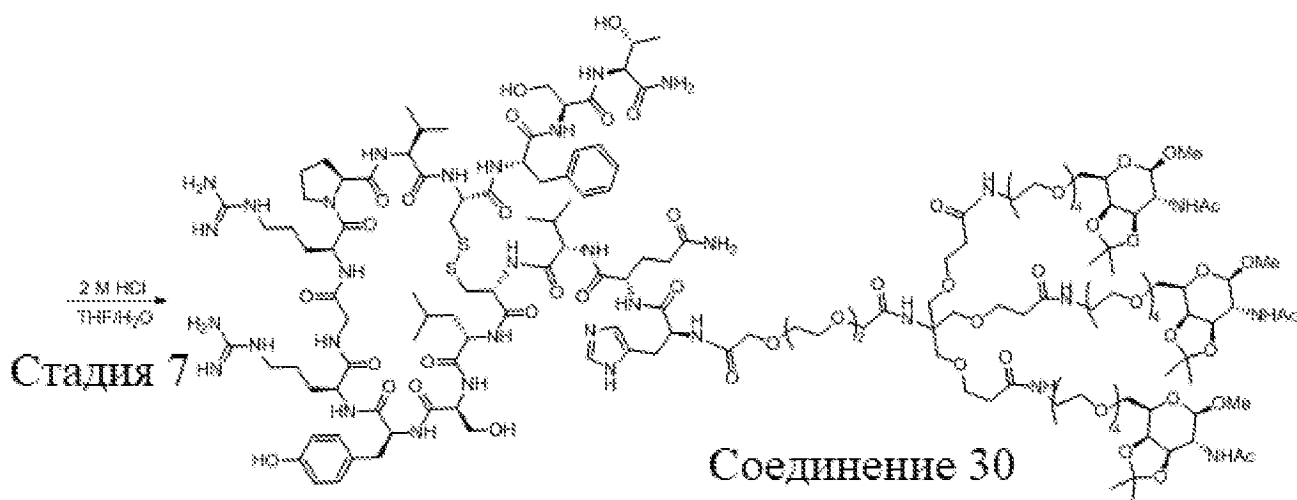
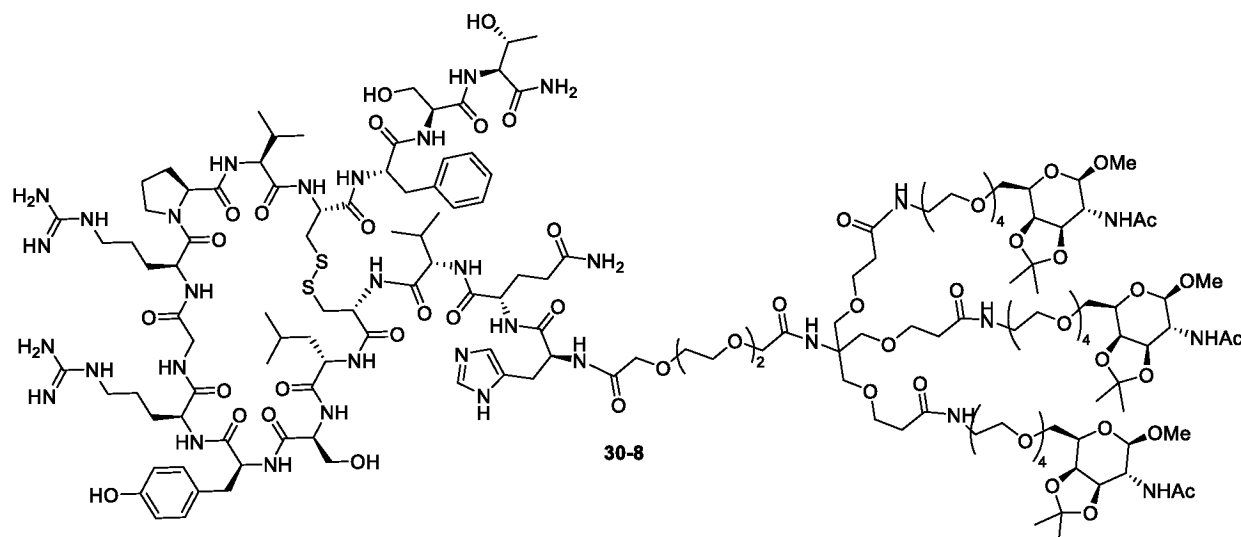
Стадия 3. К раствору 1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и N-((3aR,4R,7S,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-7-ил)-3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением N-(1-((3aR,4R,7S,7aR)-2,2-диметил-7-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропенамида.

Стадия 4. К раствору N-(1-((3aR,4R,7S,7aR)-2,2-диметил-7-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропенамида (0,01 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (0,5 мл, 2 N в H₂O) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением N-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамида (соединение 29).

Получение соединения 30 (((S)-2-((S)-34-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-20,20-бис(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанодекан-19-ил)-15,22,32-триоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21,33-триазапентаатриаконтан-35-амидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентадиамид)







Стадия 1. Раствор 2,2'-((оксибис(этан-2,1-дил))бис(окси))диуксусной кислоты (5 г, 22,5 ммоль), (4-фенилфенил)метанола (4,2 г, 22,5 ммоль) и PTSA (400 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (70 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 часов. Смесь гасили добавлением водного раствора NaHCO₃ (10 мас.%), и экстрагировали EA. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, затем уровень pH водной фазы доводили до 3 с помощью концентрированного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, органический слой концентрировали с получением 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-овой кислоты (1,4 г, выход 16%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 389 [M + H]⁺.

Стадия 2. Раствор 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-овой кислоты (1,4 г, 3,6 ммоль), DIPEA (1,4 г, 10,8 ммоль) и HATU (2,0 г, 5,4 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли ди-трет-бутил-3,3'-((2-амино-2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси)метил)пропан-1,3-дил)бис(окси))дипропионат (2,2 г, 4,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, а остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением [1,1'-бифенил]-4-илметил-13,13-бис(((4,4-диметил-3-оксопентил)окси)метил)-19,19-диметил-11,18-диоксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаикозаноата (2,7 г, выход 86%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 828 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору [1,1'-бифенил]-4-илметил-13,13-бис(((4,4-диметил-3-оксопентил)окси)метил)-19,19-диметил-11,18-диоксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаикозаноата (1 г, 1,1 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали методом

препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-15,15-бис((2-карбокситоксиметил)-3,13-диоксо-2,5,8,11,17-пентаокса-14-азанкозан-20-овой кислоты (600 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 707 [М + Н]⁺.

Стадия 4. Раствор 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-15,15-бис((2-карбокситоксиметил)-3,13-диоксо-2,5,8,11,17-пентаокса-14-азанкозан-20-овой кислоты (70 мг, 0,1 ммоль), DIPEA (38 мг, 0,3 ммоль) и NATU (169 мг, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли N-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]-диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамид (155 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, а остаток очищали методом флэш-хроматографии с последующей препаративной ВЭЖХ с получением [1,1'-бифенил]-4-илметил-1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21-диазодотриаконтан-32-оата (60 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1003 [М + 2Н]²⁺.

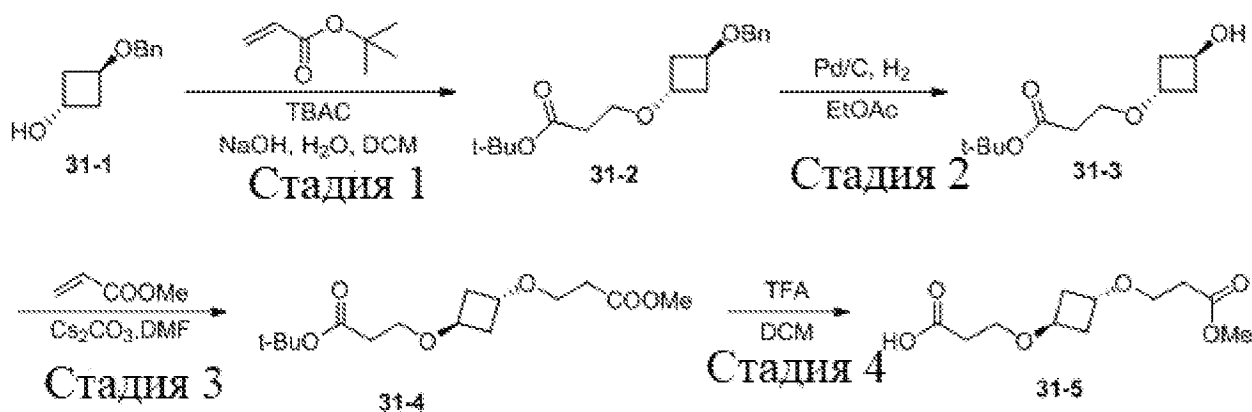
Стадия 5. В раствор [1,1'-бифенил]-4-илметил-1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21-диазодотриаконтан-32-оата (60 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10 мас.%, влажность 60%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали, затем очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21-диазодотриаконтан-32-овой кислоты (40 мг, выход 73%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1837 [М + Н]⁺.

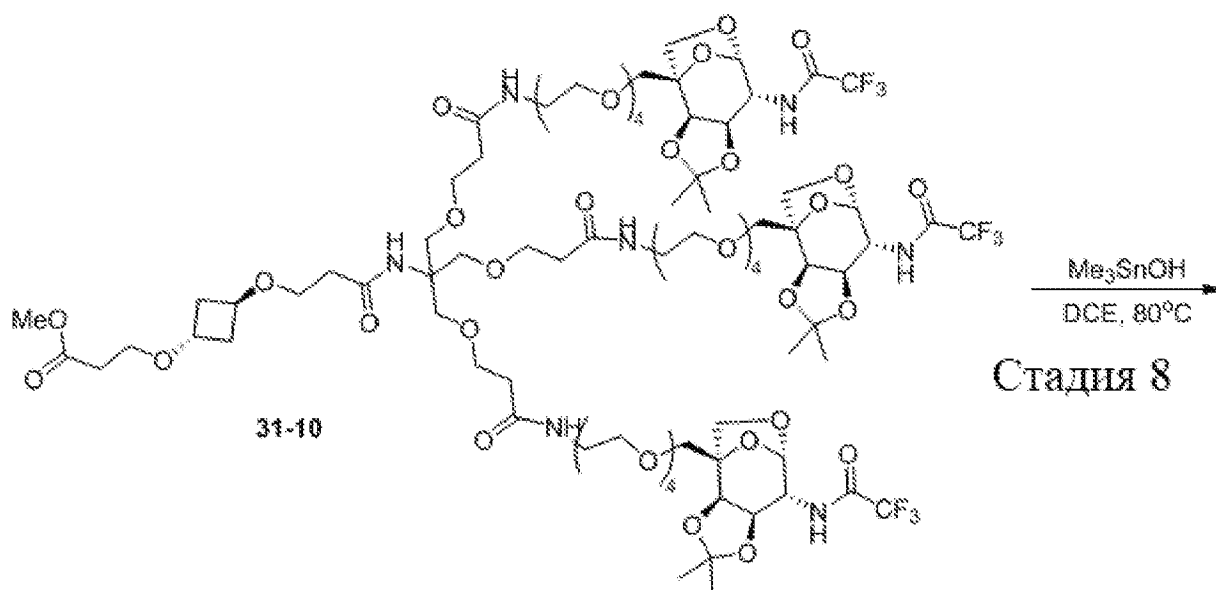
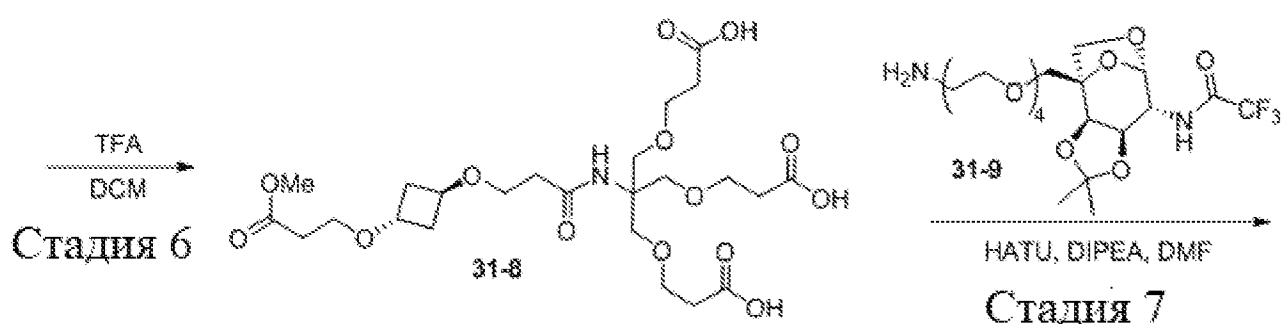
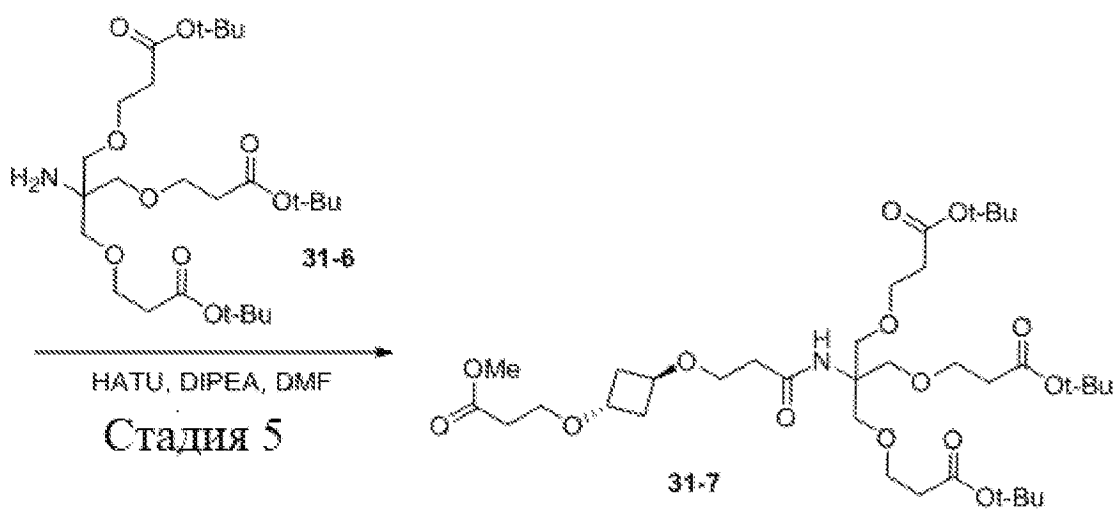
Стадия 6. Раствор 1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пирана-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21-диазотриаконтан-32-овая кислота (40 мг, 0,022 ммоль), DIPEA (8,4 мг, 0,065 ммоль) и NATU (12,4 мг, 0,033 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли OPT-NH₂ (42 мг, 0,023 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением (S)-2-((S)-34-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22,32-триоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21,33-триазепентатриаконтан-35-амидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11

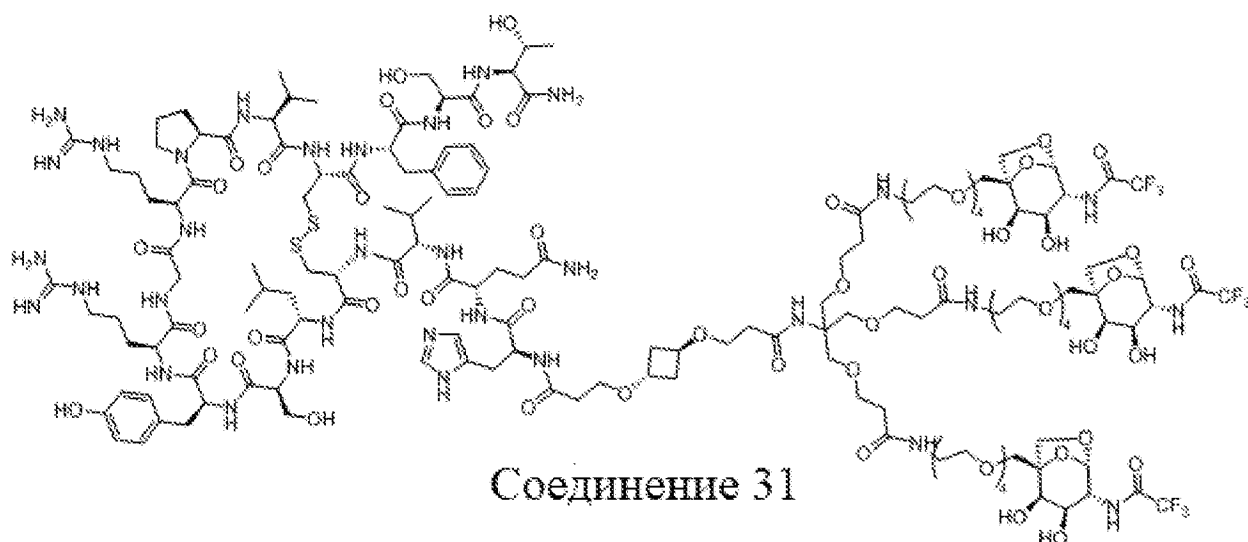
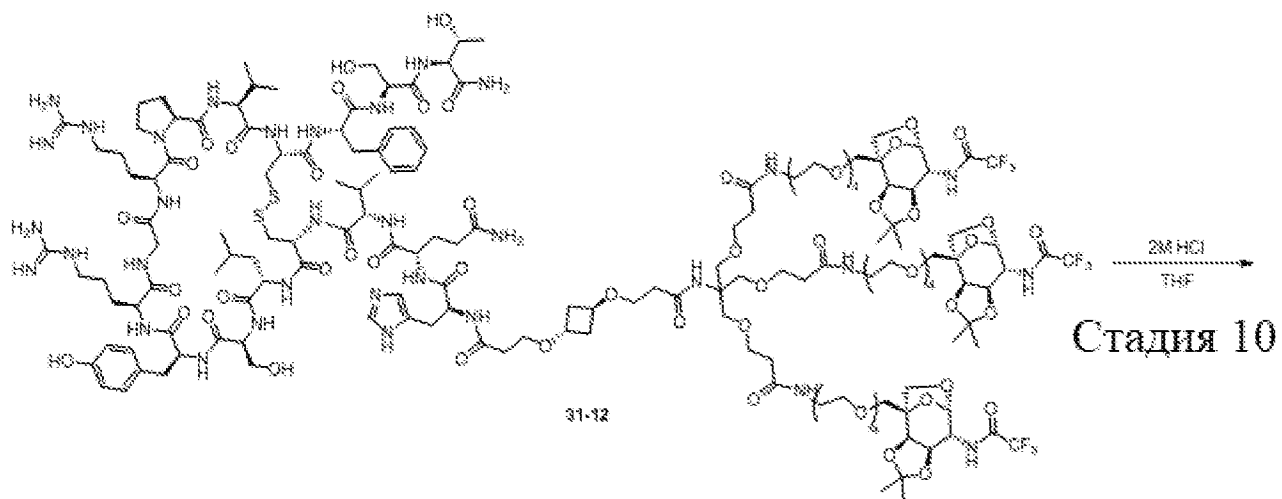
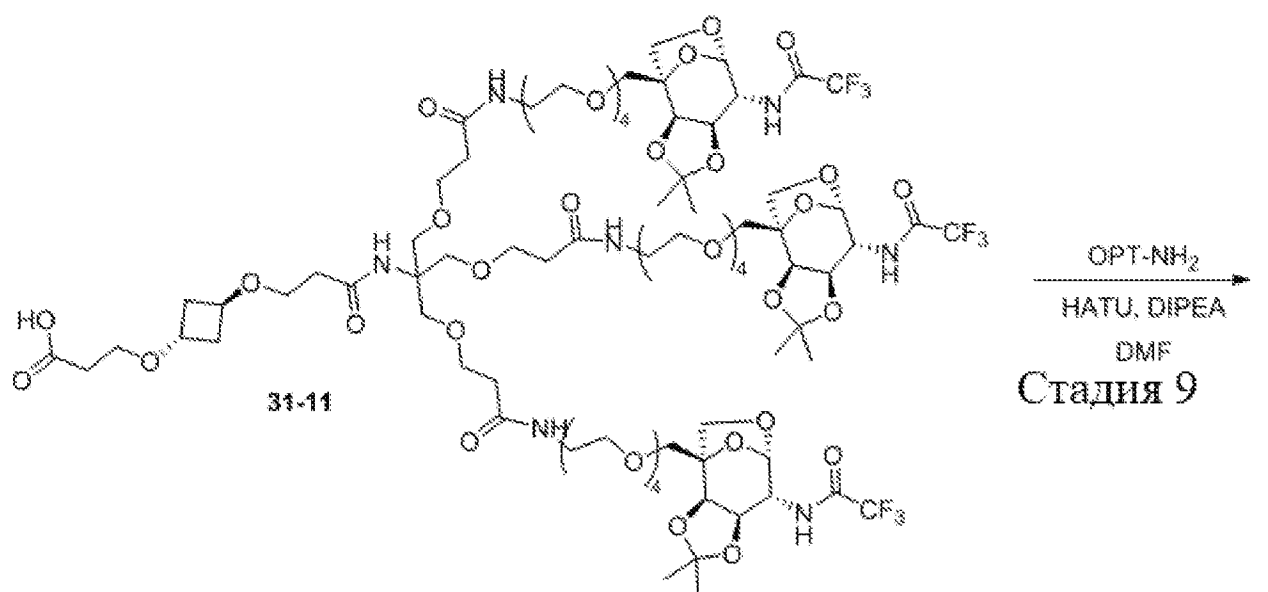
,14,17,20,23,26,29]нонаазациклотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (40 мг, выход 50%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 919 [M + 4H]⁴⁺.

Стадия 7. К раствору (S)-2-((S)-34-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4R,6R,7R,7aR)-7-ацетидамо-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22,32-триоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21,33-триазапентаэтриаконтан-35-амидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (20 мг, 0,005 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (0,1 мл, 2 N в H₂O). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением ((S)-2-((S)-34-((1H-имидазол-5-ил)метил)-1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-20,20-бис(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетидамо-3,4-дигидрокси-6-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22,32-триоксо-2,5,8,11,18,24,27,30-октаокса-14,21,33-триазапентаэтриаконтан-35-амидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (соединение 30, 8 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 711 [M + 5H]⁵⁺.

Получение соединения 31 ((S)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2-(3-((1r,3S)-3-((20,20-бис(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетидамо)-6,8-диоксабицикло[3,2,1]октан-1-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетидамо)-6,8-диоксабицикло[3,2,1]октан-1-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14,21-диазатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропанамидо)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамидо)пентандиамида)







Стадия 1. К раствору (1*r*,3*r*)-3-(бензилокси)циклобутанола (1,3 г, 7,29 ммоль) и хлорида тетрабутиламмония (0,67 г, 2,41 ммоль) в DCM (20 мл). Добавляли NaOH (1,22 г, 30,63 ммоль) в H₂O (3,5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли в капельном режиме трет-бутилакрилат (2,8 г, 21,88 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-3-((1г,3г)-3-(бензилокси)циклобутокси)пропаноата (1,6 г, 5,22 ммоль, выход 72%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 329 [M + Na]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,36 - 7,26 (m, 5H), 4,41 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,27 - 4,11 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,46 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-((1г,3г)-3-(бензилокси)циклобутокси)пропаноата (1,8 г, 5,88 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли Pd/C (60 мг, 10 мас.%, влажность 60%) при комнатной температуре в атмосфере водорода (15 фунтов на квадратный дюйм). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (трет-бутил-3-((1г,3г)-3-гидроксициклобутокси)пропаноат) (1,1 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 217 [M + H]⁺.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-3-((1г,3г)-3-гидроксициклобутокси)пропаноата (1,1 г, неочищенный) и Cs₂CO₃ (3,31 г, 10,17 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли метилакрилат (1,83 мл, 20,34 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропаноата (400 мг, выход 26%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 303 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,56 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,46 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,20 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4. К раствору трет-бутил-3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропаноата (100 мг, 0,33 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,5 ммоль) в капельном режиме при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропановая кислота) (80 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 247 [M + H]⁺.

Стадия 5. К раствору 3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропановой кислоты (200 мг, 0,81 ммоль) и NATU (401 мг, 1,1 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавляли ди-трет-бутил-3,3'-((2-амино-2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси)метил)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропаноат (492,8 мг, 0,97 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,4 мл, 2,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали водой (50 мл × 2) и концентрированным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением ди-трет-бутил-3,3'-((2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси)метил)-2-(3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропаноата (300 мг, 50% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 734 [M + H]⁺.

Стадия 6. К раствору ди-трет-бутил-3,3'-((2-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси)метил)-2-(3-((1г,3г)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропаноата (300 мг, 0,41 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям TFA (1 мл, 13,5 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-((2-карбокситокси)метил)-2-(3-((1r,3r)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропановой кислоты (200 мг, 86%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 566 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 6,52 (s, 1H), 4,13 (dd, J = 11,1, 6,0 Гц, 2H), 3,71 (dd, J = 7,6, 3,8 Гц, 15H), 3,60 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 6,0 Гц, 8H), 2,43 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,22 (t, J = 5,7 Гц, 4H).

Стадия 7. Раствор 3,3'-((2-((2-карбокситокси)метил)-2-(3-((1r,3r)-3-(3-метокси-3-оксопропокси)циклобутокси)пропанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропановой кислоты (15 мг, 0,03 ммоль) и НАТУ (35,9 мг, 0,09 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем N-((3aR, 4S,7S,8R,8aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилгексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-8-ил)-2,2,2-трифторацетамид (47,5 мг, 0,09 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением метил-3-((1r,3r)-3-((1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14,21-диазатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропаноата (6 мг, выход 11%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1010 [M + 2]²⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 5,29 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 4,35 (q, J = 5,9 Гц, 6H), 4,10 (dd, J = 9,8, 5,6 Гц, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 9H), 3,80 (dd, J = 9,0, 4,6 Гц, 6H), 3,71 - 3,61 (m, 53H), 3,57 - 3,53 (m, 8H), 3,38 (t, J = 5,5 Гц, 6H), 2,55 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,44 (q, J = 6,1 Гц, 8H), 2,19 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

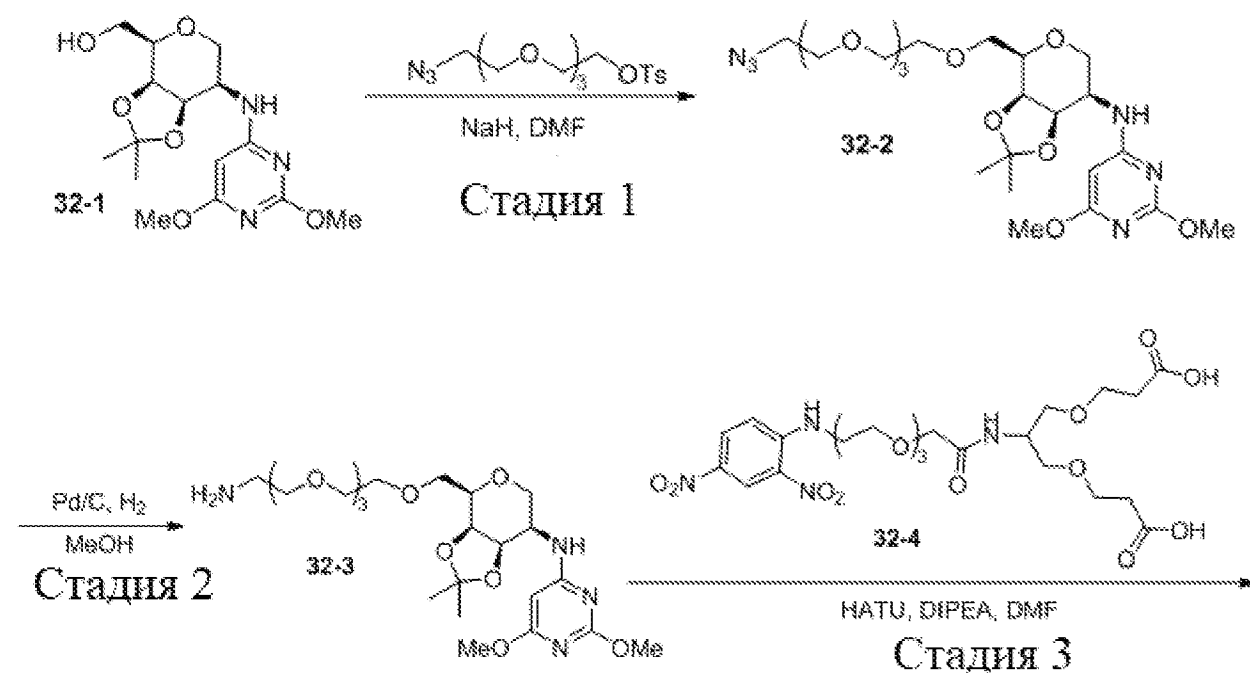
Стадия 8. К раствору метил-3-((1r,3r)-3-((1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14,21-диазатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропаноата (6 мг) в DCM (2 мл) добавляли Me₃SnOH (0,45 мг, 0,002 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 суток. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 3-((1r,3r)-3-((1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14,21-диазатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропановая кислота (3 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1003 [M + 2H]²⁺.

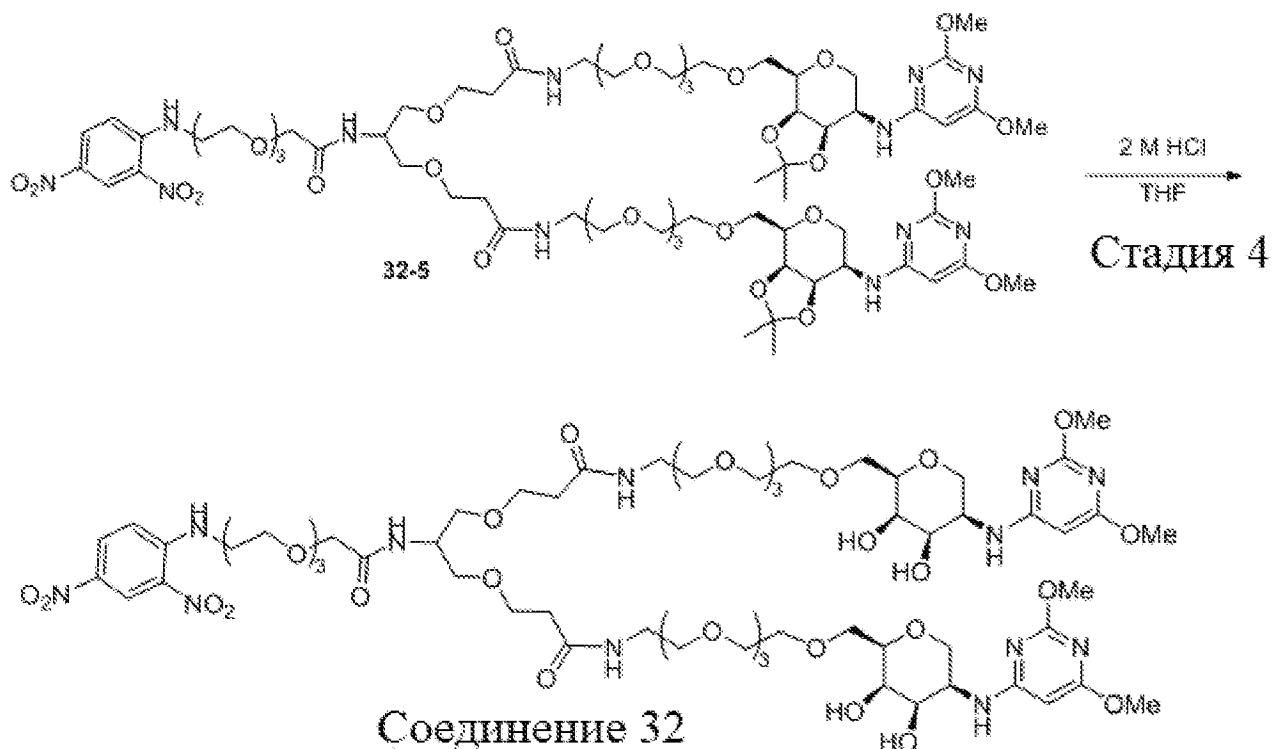
Стадия 9. Раствор 3-((1r,3r)-3-((1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-20,20-бис(1-((3aR,4S,7S,8R,8aR)-2,2-диметил-8-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидро-4,7-эпокси[1,3]диоксолло[4,5-d]оксепин-4-ил)-15-оксо-2,5,8, 11,18-пентаокса-14-азанонадекан-19-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентаокса-14,21-диазатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропановой кислоты (3 мг, 0,001 ммоль) и НАТУ (0,85 мг, 0,002 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем ОПТ-NH₂ (3,05 мг, 0,002 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,05 мл) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ

(метод А) с получением целевого вещества (1 мг) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1280 [М + 3Н]³⁺.

Стадия 10. К раствору полученного на стадии 9 продукта (1 мг) в THF (3 мл) добавляли HCl (0,1 мл, 1 М в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (S)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2-(3-((1r,3S)-3-((20,20-бис(1-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетида)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-15-оксо-2,5,8,11,18-пентакса-14-азанонадекан-19-ил)-1-((1S,2R,3R,4R,5S)-2,3-дигидрокси-4-(2,2,2-трифторацетида)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)-15,22-диоксо-2,5,8,11,18-пентакса-14,21-дiazатетракозан-24-ил)окси)циклобутокси)пропанамидо)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамидо)пентандиамида (соединение 31, 0,9 мг) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1240 [М + 3Н]³⁺.

Получение соединения 32: 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетида)пропан-1,3-дил)бис(окси))бис(N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокси тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраокса тридекан-13-ил)пропанамид)





Стадия 1. К раствору ((3aR,4R,7R,7aR)-7-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метанола в DMF добавляли NaNH при 0°C и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем добавляли 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли DCM и водой. Водную фазу экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амин.

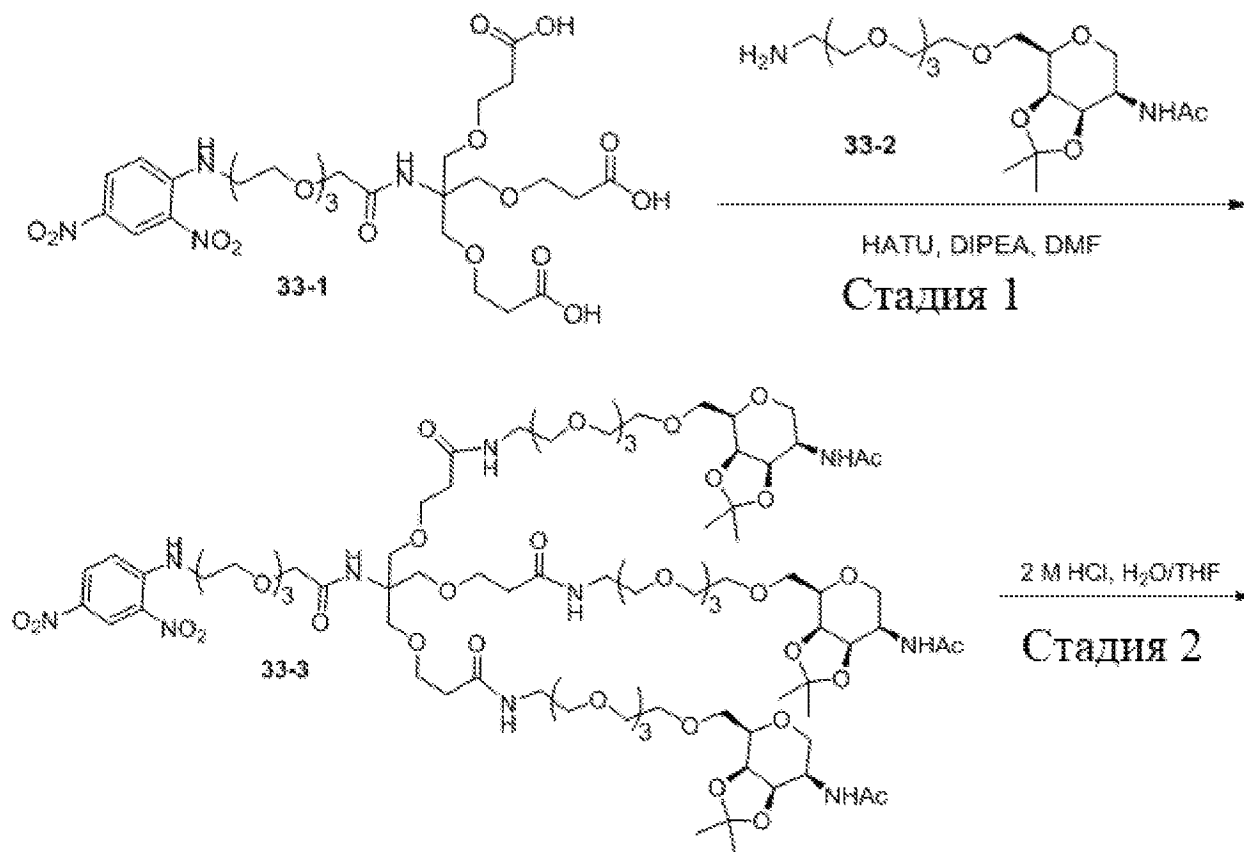
Стадия 2. К раствору N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амин в MeOH добавляли Pd/C при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

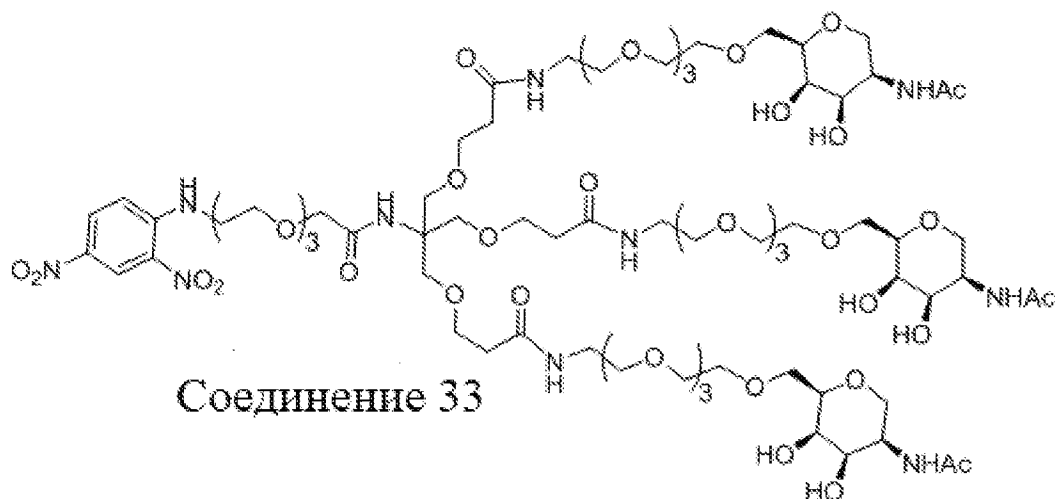
Стадия 3. К раствору 13-((2-карбокситокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты и HATU в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)-2,6-диметоксипиримидин-4-амин и N,N-диизопропилэтиламин при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетида)пропан-1,3-диил)бис(окси)бис(N-(1-

((3aR,4R,7R,7aR)-7-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) в виде желтого масла.

Стадия 4. К раствору 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((3aR,4R,7R,7aR)-7-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолан-4-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) в THF добавляли HCl (1 M в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (соединение 32).

Получение соединения 33: 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)трис(окси))трис(N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-ацетиамидо-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида)

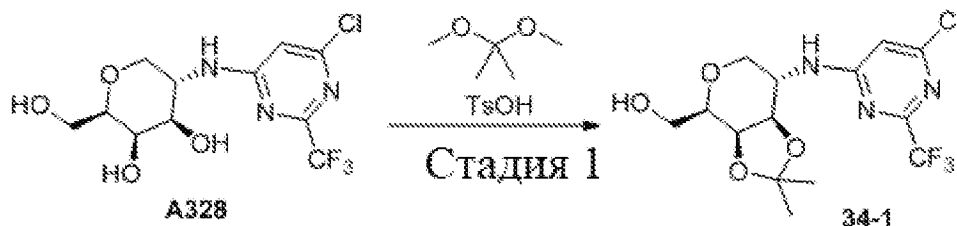


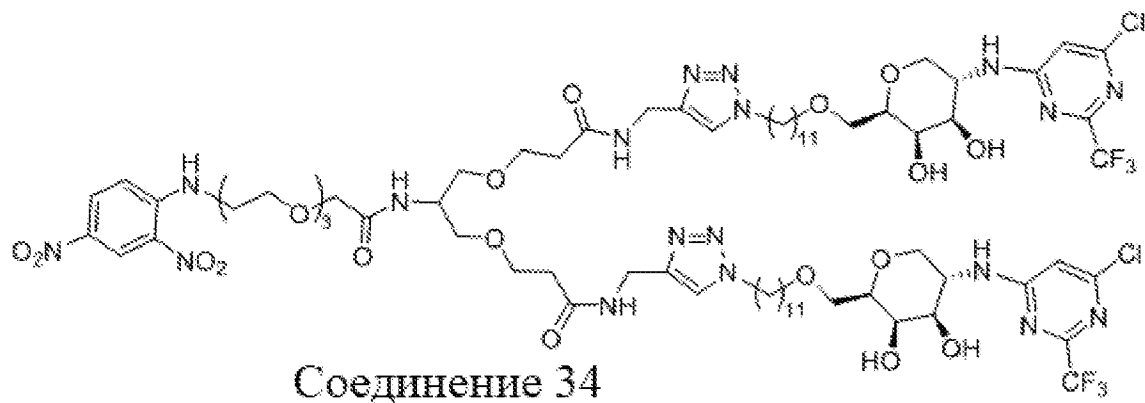
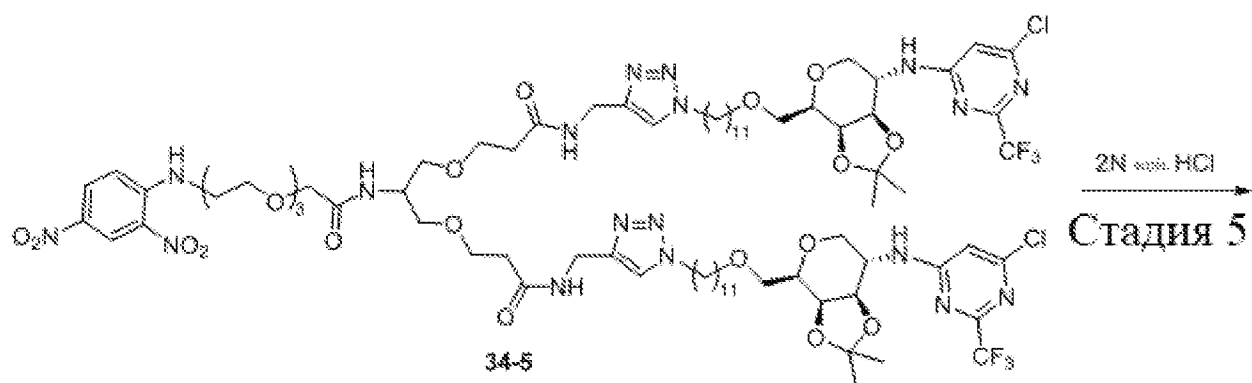
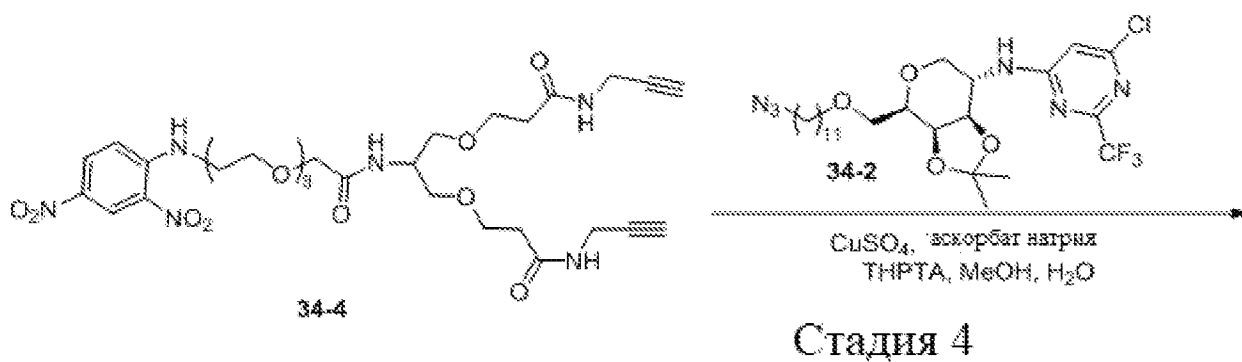
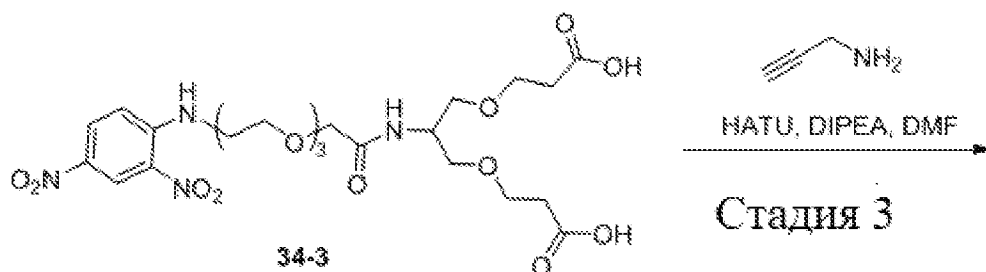
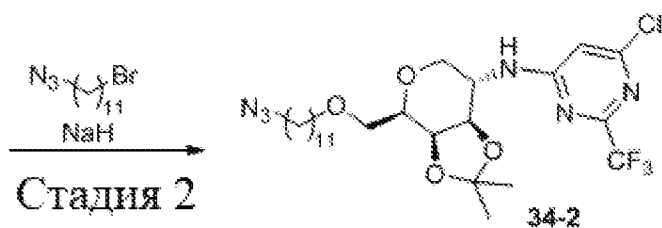


Стадия 1. Раствор 13,13-бис((2-карбокситокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) и HATU (19,2 мг, 0,05 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем N-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-[1,3]диоксолон[4,5-с]пиран-7-ил)ацетамид (24,3 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (0,01 мл, 0,07 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением продукта (10 мг, выход 37%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1900 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9,13 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 9,5, 2,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 3H), 6,84 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 4,39 (d, J = 5,8 Гц, 6H), 4,26 (dd, J = 7,1, 2,0 Гц, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 9H), 3,72 - 3,68 (m, 28H), 3,64 (dd, J = 8,6, 4,3 Гц, 40H), 3,55 (t, J = 5,3 Гц, 6H), 3,45 - 3,40 (m, 6H), 2,43 (t, J = 5,7 Гц, 6H), 2,01 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

Стадия 2. К раствору полученного на стадии 1 материала (10 мг, 0,005 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (0,5 мл, 1 М в H₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетамидо)пропан-1,3-диил)трис(окси))трис(N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-ацетамидо-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)пропанамида) (соединение 33, 0,7 мг, выход 7,5%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 1780 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 - 3,86 (m, 8H), 3,82 (t, J = 5,2 Гц, 3H), 3,76 - 3,74 (m, 3H), 3,71 - 3,66 (m, 24H), 3,65 - 3,62 (m, 36H), 3,57 - 3,47 (m, 15H), 3,37 (t, J = 5,5 Гц, 6H), 2,44 (t, J = 6,1 Гц, 6H), 2,00 (s, 9H).

Получение соединения 34: 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)ацетамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-((1-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пропанамида)





Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (1 экв.) в 2,2-диметоксипропане добавляли TsOH (0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта ((3aR,4R,7S,7aR)-7-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метанола.

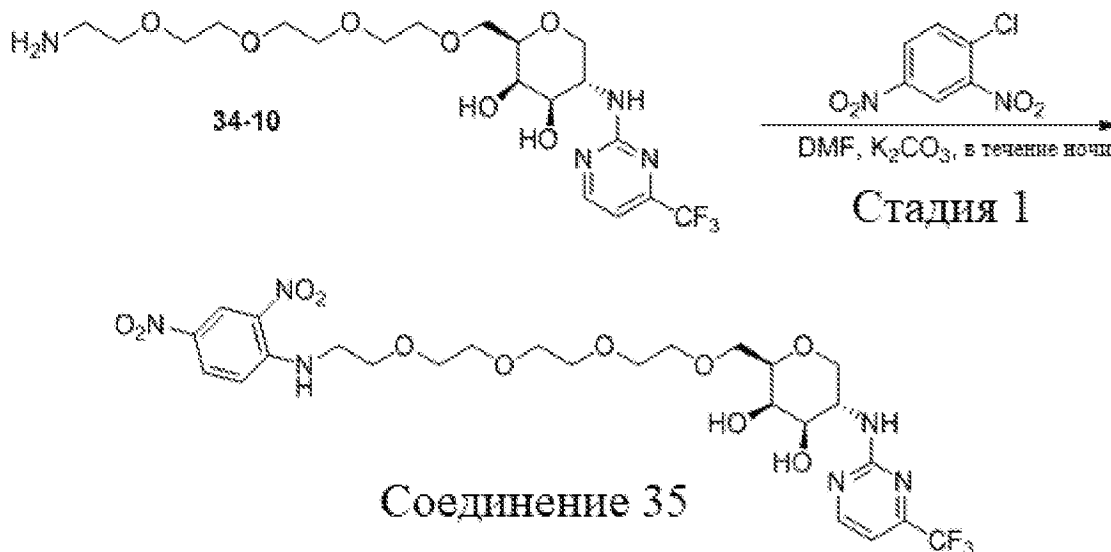
Стадия 2. К раствору ((3aR,4R,7S,7aR)-7-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3] диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метанола в DMF при 0°C добавляли NaNH (60 мас.% в минеральном масле) и 1-азидо-11-бромундекан, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до 0°C, медленно добавляли воду и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией с получением N-((3aR,4R,7S,7aR)-4-(((11-азидоундецил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-7-ил)-6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-аминина.

Стадия 3. К раствору 13-((2-карбокситокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и пропаргиламин (2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали на колоночной флэш-хроматографией колонке с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(проп-2-ин-1-ил)пропанамида).

Стадия 4. THPTA и CuSO₄ растворяли в воде. Смесь добавляли к раствору N-((3aR,4R,7S,7aR)-4-(((11-азидоундецил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-7-ил)-6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-аминина и 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(проп-2-ин-1-ил)пропанамида) в MeOH. Добавляли водный раствор аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-((1-(11-((3aR,4R,7S,7aR)-7-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метокси)ундецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пропанамида).

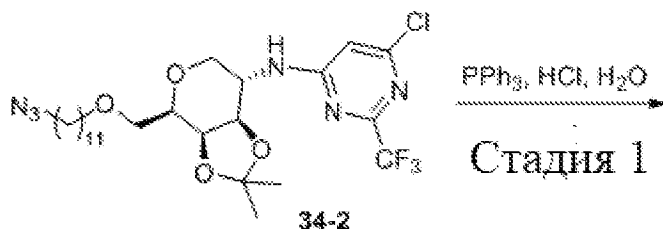
Стадия 5. К раствору 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-((1-(11-((3aR,4R,7S,7aR)-7-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метокси)ундецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пропанамида) в THF добавляют HCl (2 N в H₂O) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-((1-(11-((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пропанамида) (соединение 34).

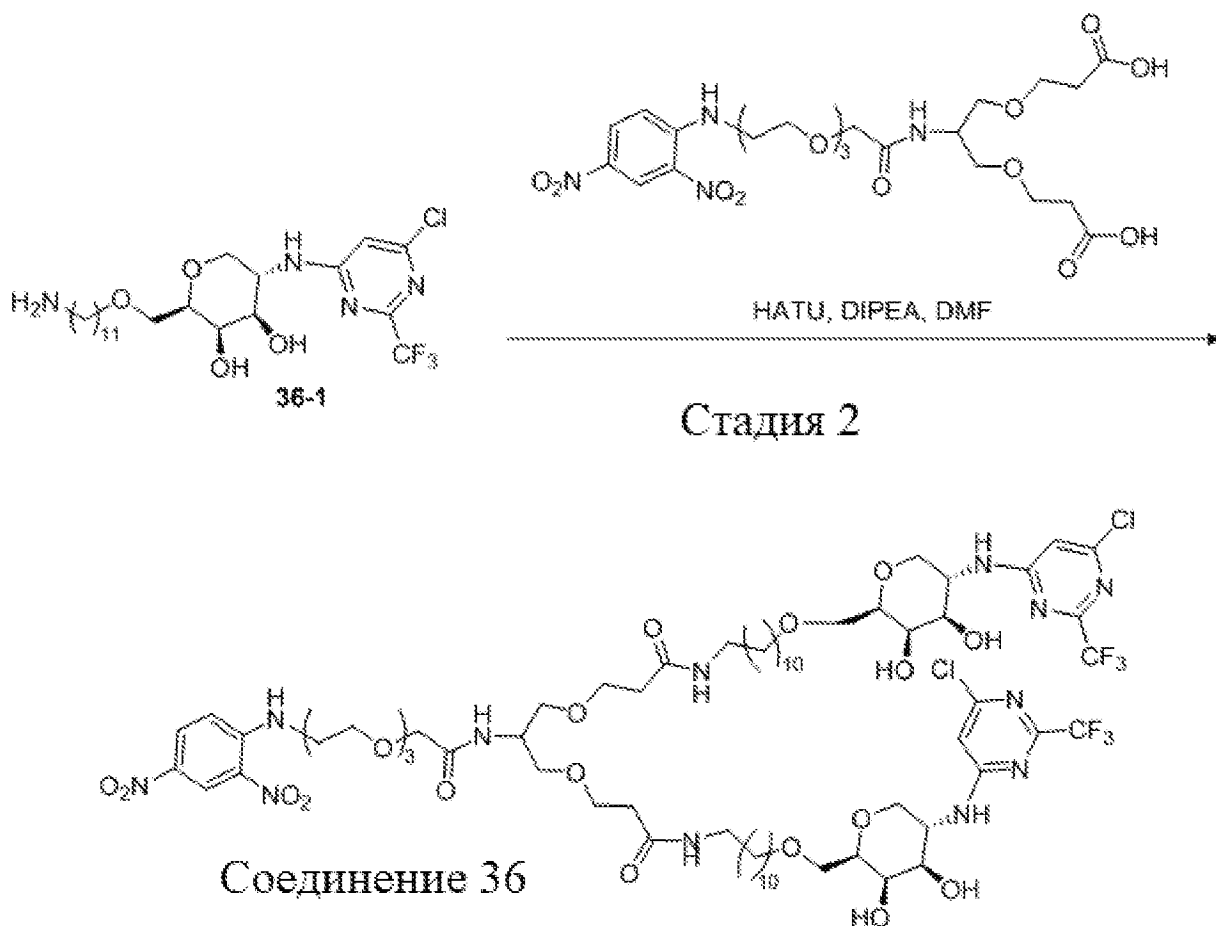
Получение соединения 35 ((2R,3R,4R,5S)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол)



Стадия 1. К раствору (2R,3R,4R,5S)-2-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (72 мг, 0,149 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (62 мг, 0,446 ммоль) и 1-хлор-2,4-динитробензол (30 мг, 0,149 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение 35, 7,0 мг, выход 7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 651 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 9,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,34 (td, J = 10,5, 5,2 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 3,81 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 18H), 3,15 (t, J = 10,9 Гц, 1H).

Получение соединения 36: N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид



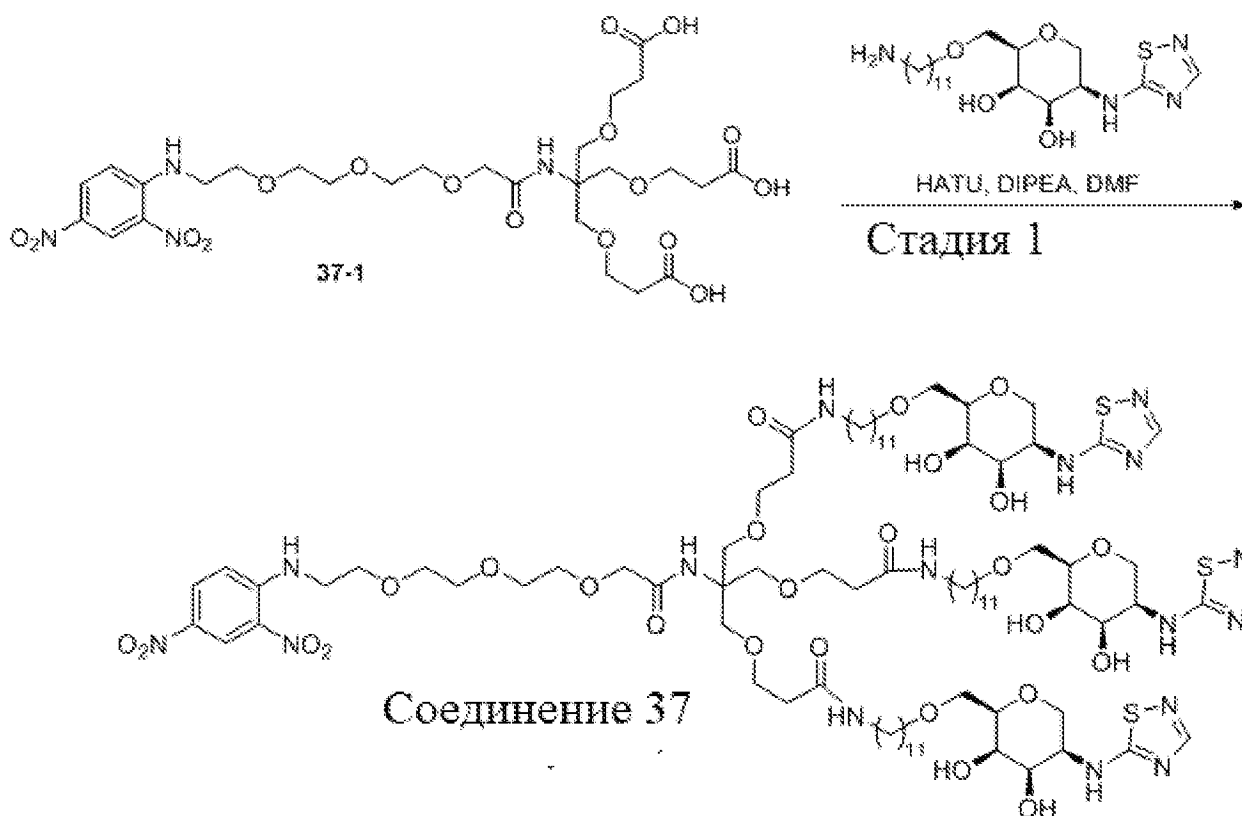


Стадия 1. К раствору N-((3aR,4R,7S,7aR)-4-(((11-азидоундецил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-7-ил)-6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-амин в THF добавляли PPh_3 и воду. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола.

Стадия 2. К раствору 13-((2-карбоксиэтокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3R,4R,5S)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагируют DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-(((3-((2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропенамида (соединение 36).

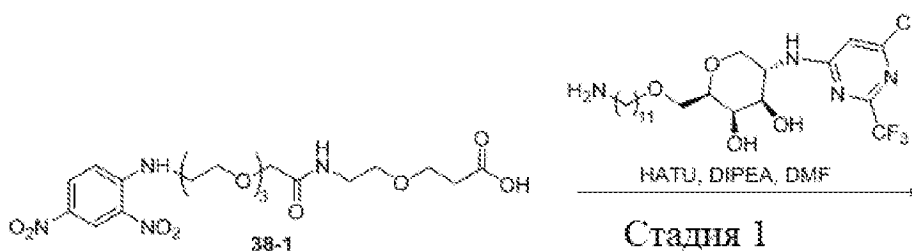
Получение соединения 37: 3,3'-((2-((3-(((11-(((2R,3R,4R,5R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-2-(2-(2-(2-(2-(2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиламино)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(11-

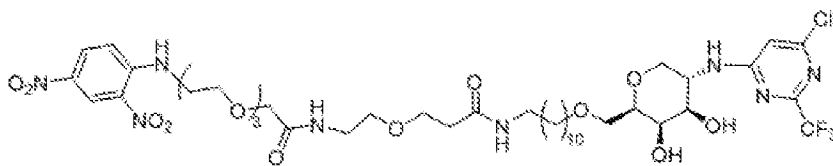
(((2R,3R,4R,5R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)пропанамид)



Стадия 1. К раствору 13,13-бис((2-карбокситокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3R,4R,5R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением 3,3'-((2-(((3-((11-(((2R,3R,4R,5R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-2-(2-(2-(2-(2-(2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетиамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-(11-(((2R,3R,4R,5R)-5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)пропанамид) (соединение 37).

Получение соединения 38: N-(2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид

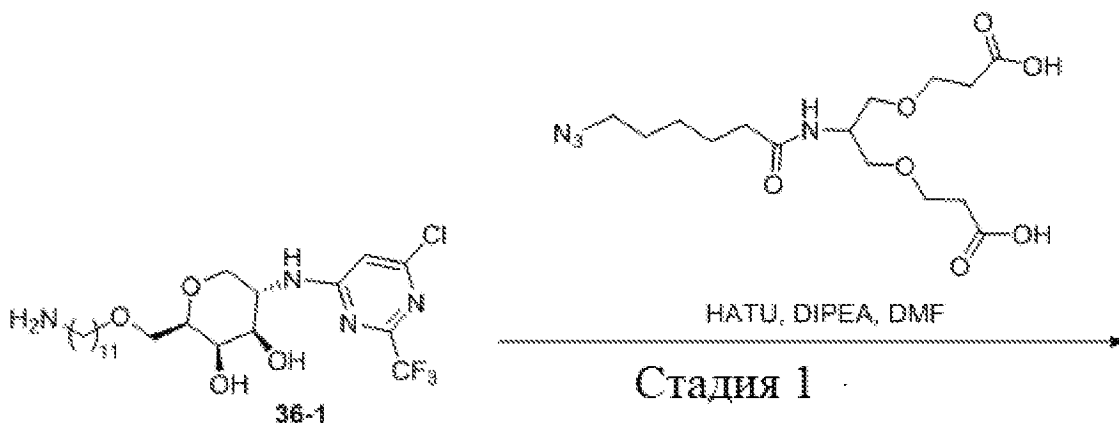


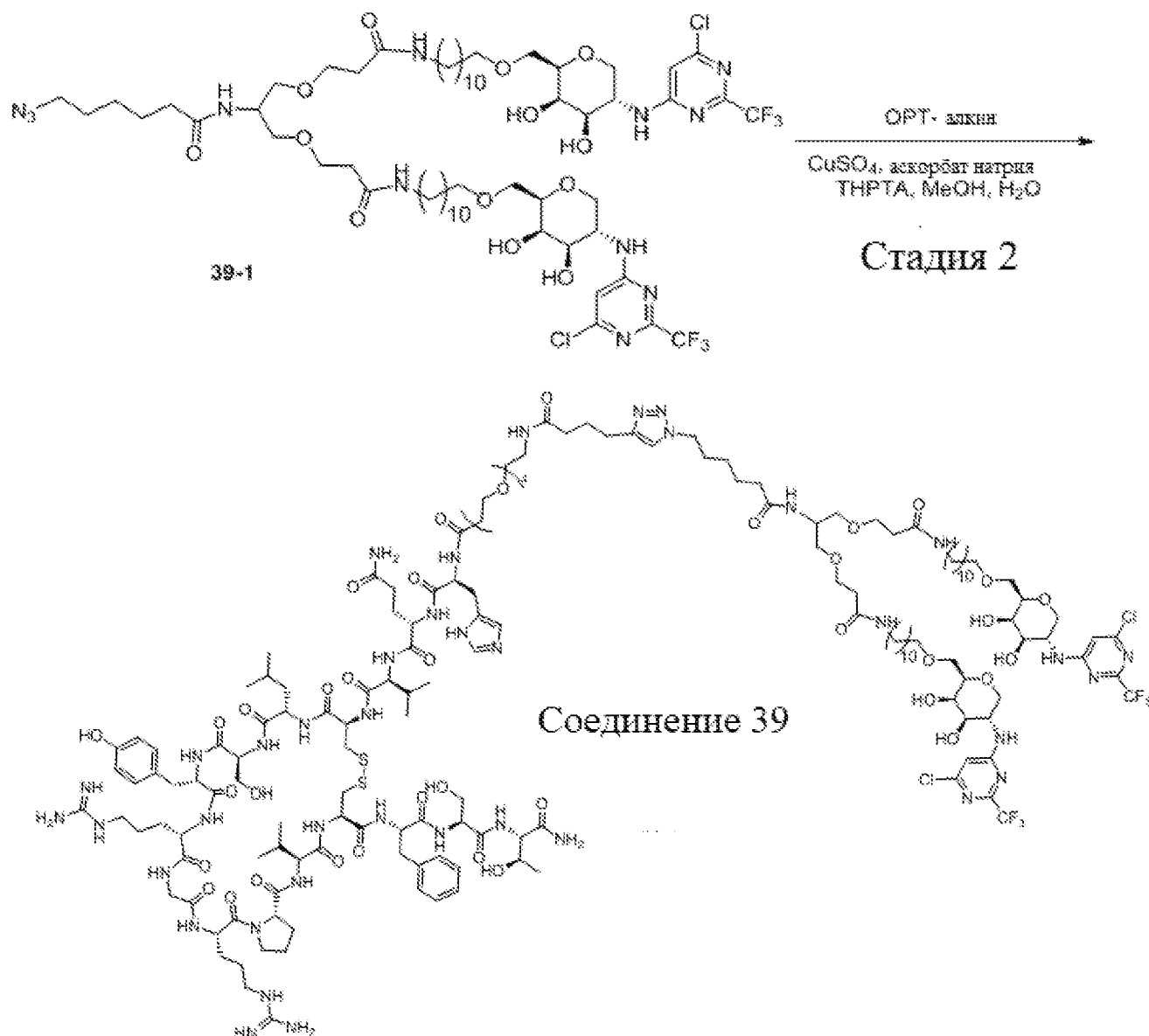


Соединение 38

Стадия 1. К раствору 1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азаоктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3R,4R,5S)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением N-(2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид (соединение 38).

Получение соединения 39: (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(1-((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-20-(((11-((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-15,22-диоксо-2,18-диокса-14,21-диазагептакозан-27-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-дiazатрикозанамидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамид



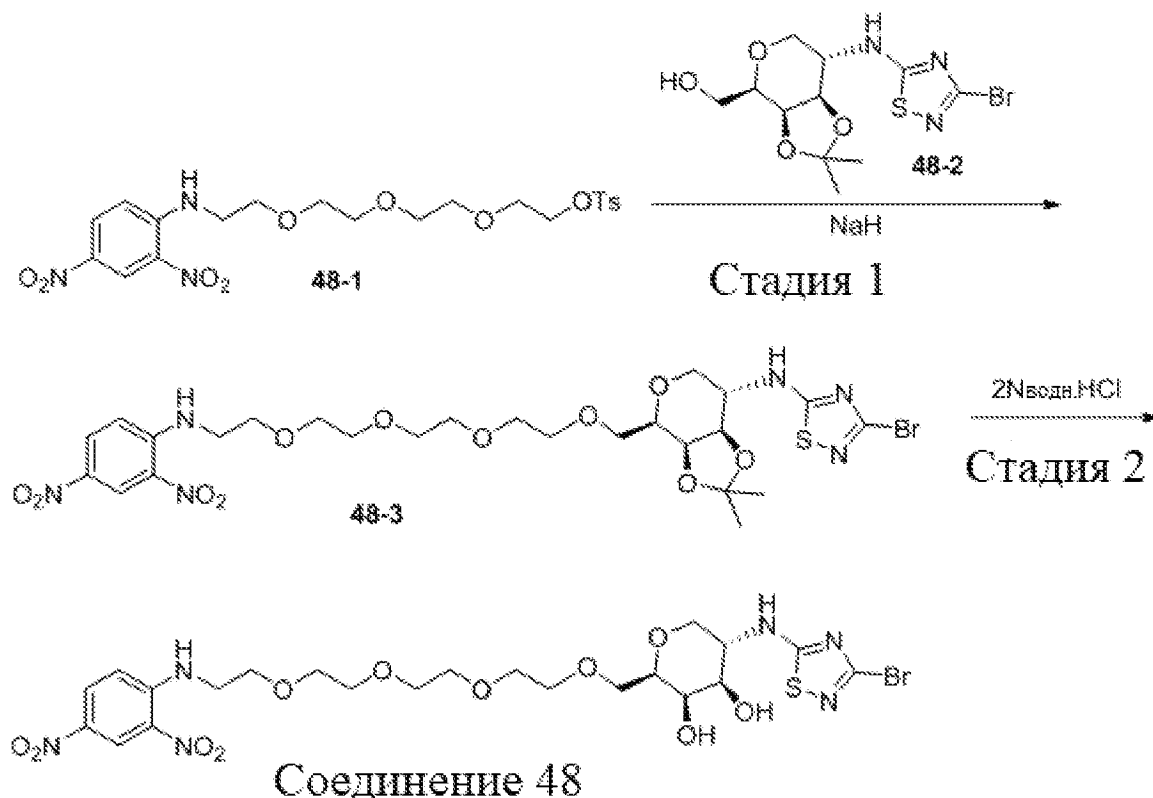


Стадия 1. К раствору 3,3'-((2-(6-азидогексанамидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))дипропионовой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3R,4R,5S)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((2-((3-((2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропенамида.

Стадия 2. THPTA и CuSO₄ растворяли в воде. Смесь добавляли к раствору N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((2-((3-((2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-

динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропенамида и ОРТ-алкина в MeOH. Добавляли водный раствор аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь фильтровали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(1-((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)-20-((3-((11-((2R,3R,4R,5S)-5-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-15,22-диоксо-2,18-диокса-14,21-диазагептакозан-27-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-дiazатрикозамидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S, 17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентадиамида (соединение 39).

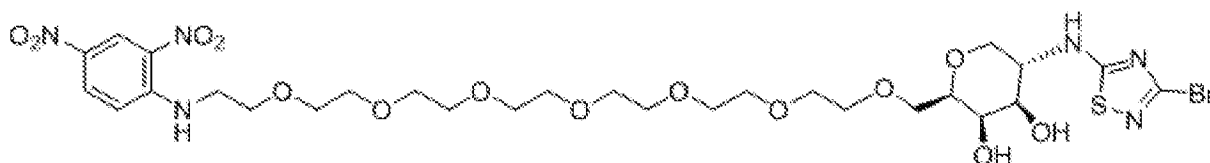
Получение соединения 48: (2R,3R,4R,5S)-5-((3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11-тетраоксатридецил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол



Стадия 1. NaH добавляли к суспензии ((3aR,4R,7S,7aR)-7-((3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксол-4,5-с]пиран-4-ил)метанола в сухом DMF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем к вышеуказанному раствору добавляли 2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этокси)этокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат. Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли водный раствор NH₄Cl и удаляли растворитель. Затем остаток очищали методом флэш-хроматографии (DCM:MeOH = 15:1) с получением 3-бром-N-((3aR,4R,7S,7aR)-4-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксол-4,5-с]пиран-7-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-амин.

Стадия 2. К раствору 3,3'-((2-(2-(2-(2-(2-((2,4-динитрофенил)амино)этоксид)этоксид)этоксид)ацетиламино)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(N-((1-(11-(((3aR,4R,7S,7aR)-7-((6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксолан-4-ил)метокси)ундецил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пропанамида) в THF добавляли HCl (2 N в H₂O) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (2R,3R,4R,5S)-5-((3-бром-1,2,4-гиадiazол-5-ил)амино)-2-(13-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11-тетраоксатридецил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (соединение 48).

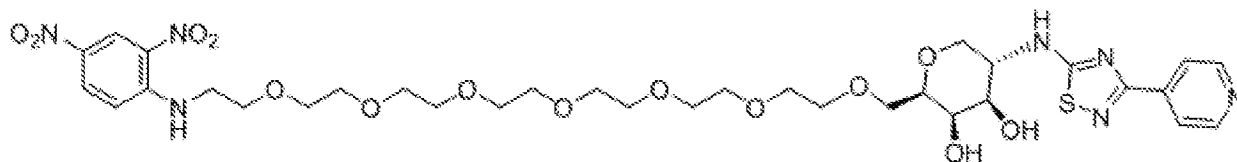
Получение соединения 49: (2R,3R,4R,5S)-5-((3-бром-1,2,4-гиадiazол-5-ил)амино)-2-(22-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11,14,17,20-гептаоксадоксозил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол



Соединение 49

Это соединение было получено с применением таких же процедур, как в случае получения с соединения 48, в результате использования 20-((2,4-динитрофенил)амино)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозил-4-метилбензолсульфоната в качестве исходного материала.

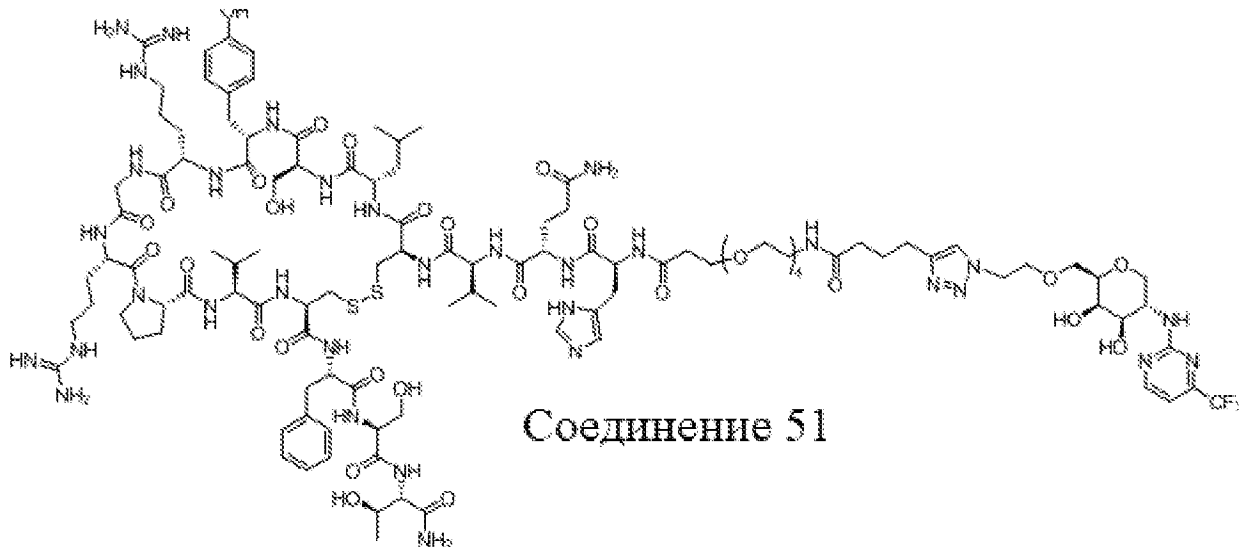
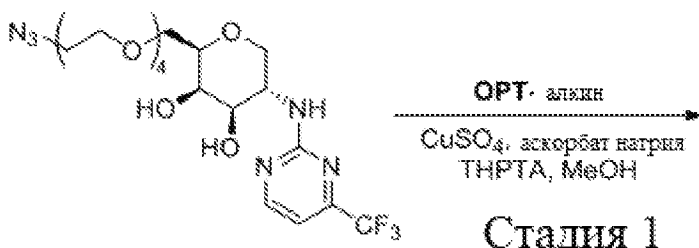
Получение соединения 50: (2R,3R,4R,5S)-2-(22-((2,4-динитрофенил)амино)-2,5,8,11,14,17,20-гептаоксадоксозил)-5-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-гиадiazол-5-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол



Соединение 50

Это соединение было получено с применением таких же процедур, как в случае получения соединения А357, в результате использования соединения 49 в качестве исходного материала.

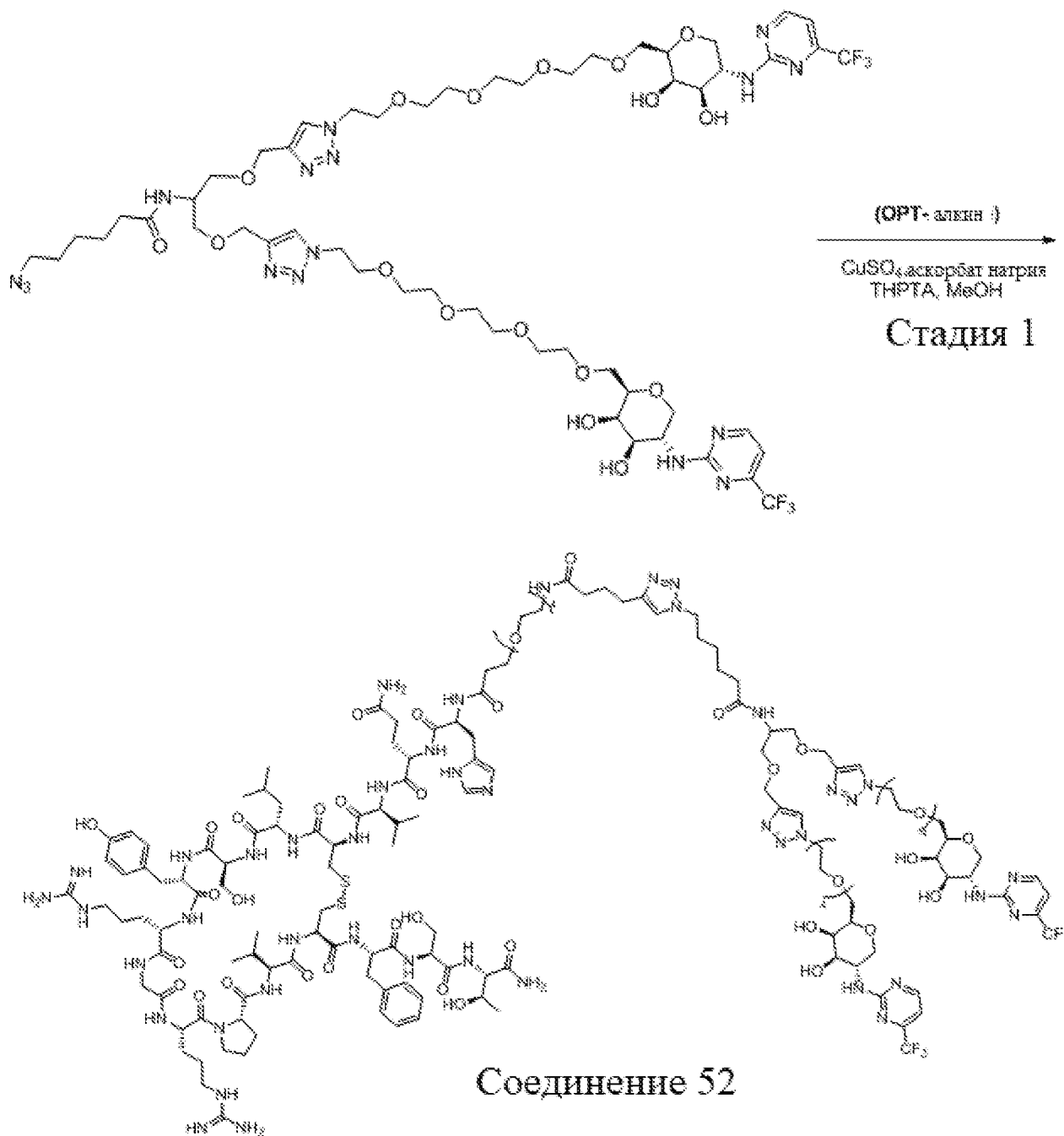
Получение соединения 51: (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-дiazатрикозанамида)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиаמיד



Стадия 1. THPTA (2,97 мг, 0,007 ммоль) и CuSO_4 (0,22 мг, 0,001 ммоль) растворяли в воде (0,5 мл). Затем к вышеуказанной смеси добавляли раствор (2R,3R,4R,5S)-2-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диола (A419, 7,69 мг, 0,015 ммоль) и OPT-алкина (30 мг, 0,014 ммоль) в MeOH (2 мл). Затем добавляли свежеприготовленный раствор аскорбата натрия (0,54 мг, 0,003 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь фильтровали и остаток очищали с помощью предварительной ВЭЖХ (метод А) с получением (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2, 5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-диазатрикозамидо) -N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксибензил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18, 21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (14 мг, выход 36%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 676 $[\text{M} + 4\text{H}]^{4+}$. ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): δ 8,43 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 4H), 6,83 - 6,73 (m, 4H), 4,52 - 4,44 (m, 5H), 4,40 - 4,31 (m, 4H), 4,28 - 4,18 (m, 3H), 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,97 (dd, J = 10,9, 5,0 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J = 30,0, 10,0, 4,0 Гц, 10H), 3,56 (ddd, J = 19,4, 12,8, 7,5 Гц, 46H), 3,28 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 3,17 (dd, J = 14,4, 8,8 Гц, 5H), 3,07 - 2,95 (m, 4H), 2,83 (d, J = 38,1 Гц, 8H), 2,63 (dd, J = 17,2, 9,6 Гц, 6H), 2,45 (dd, J = 10,1, 5,2 Гц, 3H), 2,19 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 2,14 - 2,00 (m, 6H), 1,94 - 1,76 (m, 11H), 1,59 (dd, J = 7,7, 2,6 Гц, 6H), 1,40 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 5H), 0,88 - 0,52 (m, 24H).

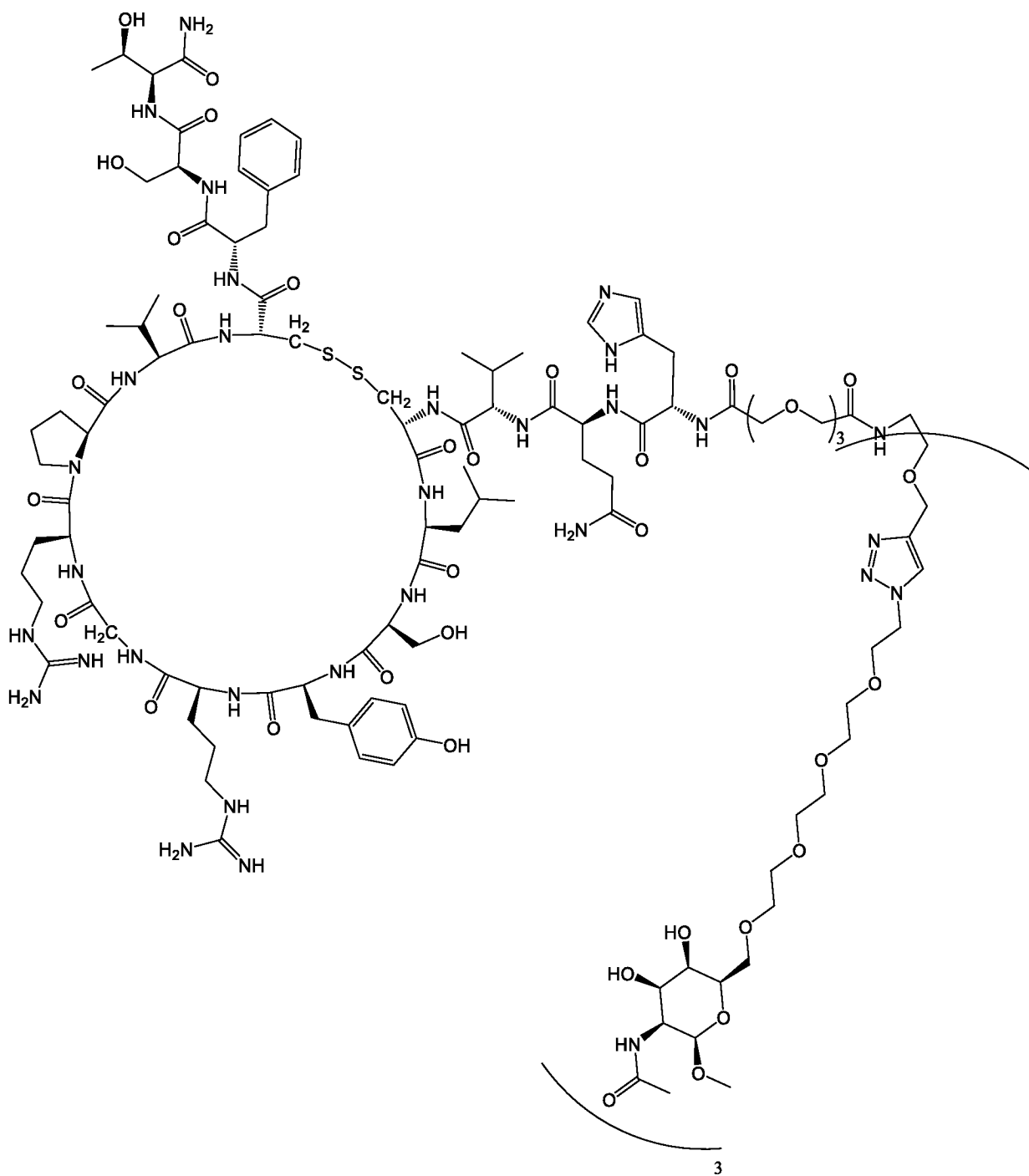
Получение соединения 52: (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(6-((1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-6-

оксогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-дiazатрикозанамидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27,30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиаид

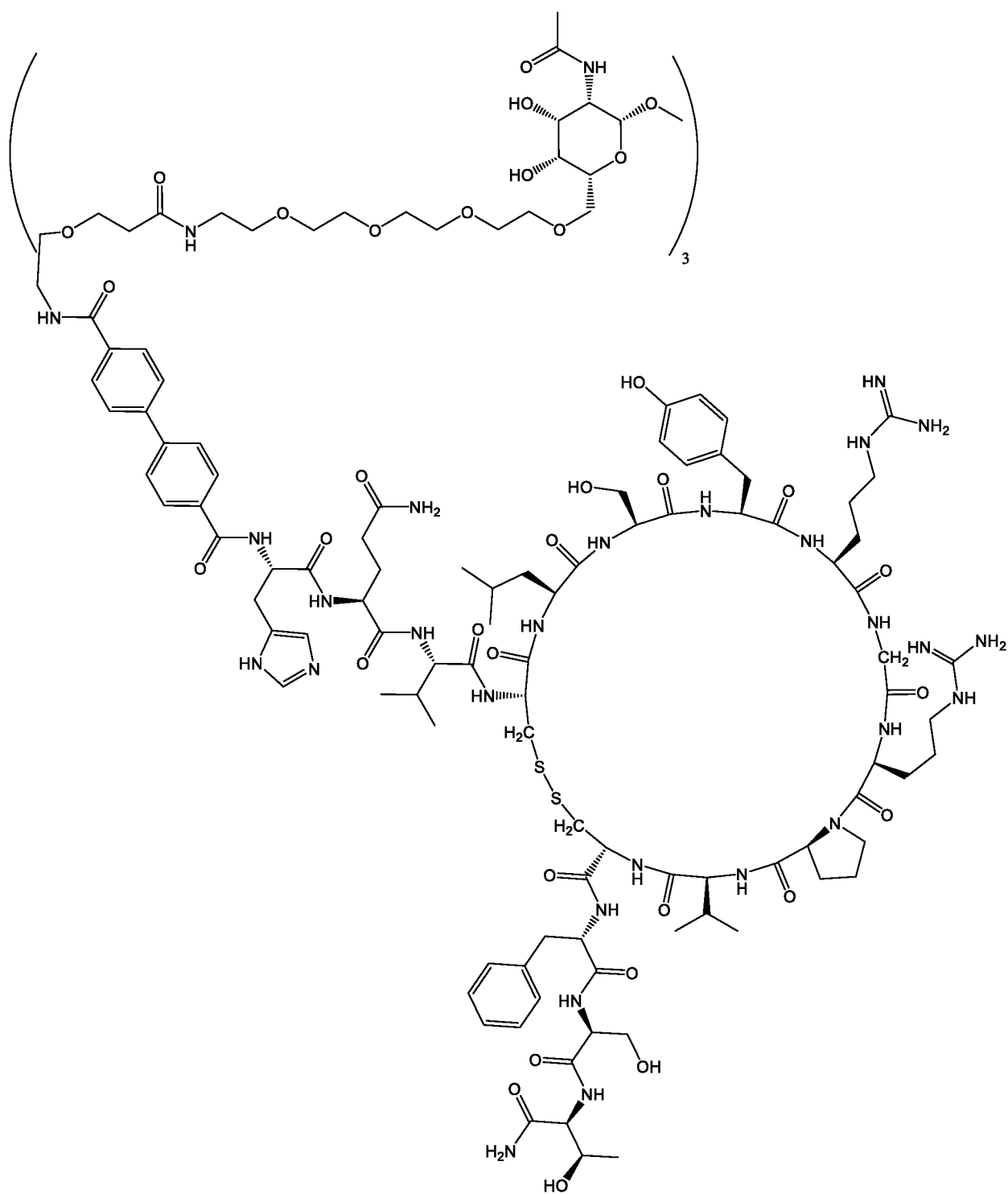


Стадия 1. THPTA (3,91 мг, 0,009 ммоль) и CuSO_4 (0,29 мг, 0,002 ммоль) растворяли в воде (0,5 мл). Затем к вышеуказанной смеси добавляли раствор 6-азидо-N-(1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S))-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин)-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)гексанамида (A417, 25,96 мг, 0,020 ммоль) и OPT-алкина (39 мг, 0,018 ммоль) в MeOH (3 мл). Затем добавляли свежеприготовленный раствор аскорбата натрия (0,71 мг, 0,004

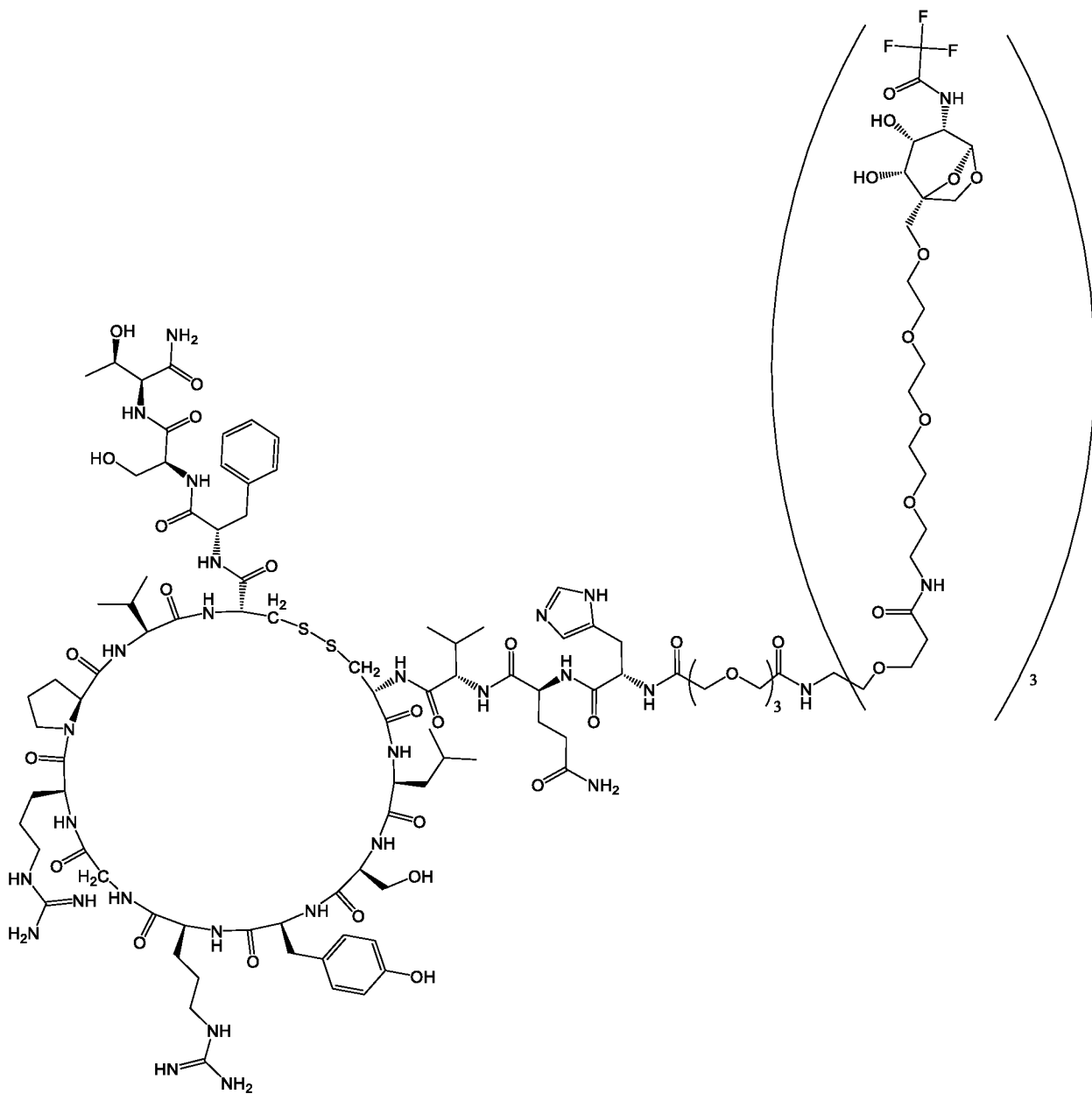
ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель испаряли и неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением (S)-2-((S)-2-((1H-имидазол-5-ил)метил)-23-(1-(6-((1,3-бис((1-(1-((2R,3R,4R,5S)-3,4-дигидрокси-5-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино))тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-6-оксогексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4,20-диоксо-7,10,13,16-тетраокса-3,19-дiazатрикозамидо)-N1-((S)-1-(((3S,6R,11R,14S,17S,20S,23S,29S,34aS)-6-(((S)-1-(((S)-1-(((2S,3R)-1-амино-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-23,29-бис(3-гуанидинопропил)-20-(4-гидроксibenзил)-17-(гидроксиметил)-14-изобутил-3-изопропил-1,4,12,15,18,21,24,27, 30-нонаоксотриаконтагидро-1H,10H-пирроло[2,1-j][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодтриаконтин-11-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)пентандиамида (10 мг, выход 17%). ЖХ-МС (ИЭР) найдено: 705 [M + 5H]⁵⁺. ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD): δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 7H), 6,89 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,78 (dt, J = 22,6, 11,6 Гц, 2H), 5,24 - 5,10 (m, 3H), 5,05 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,79 - 4,69 (m, 2H), 4,57 (d, J = 6,9 Гц, 8H), 4,52 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 7H), 4,19 (dd, J = 10,4, 4,8 Гц, 2H), 4,06 (dd, J = 10,9, 5,1 Гц, 2H), 3,89 (dd, J = 10,0, 4,3 Гц, 7H), 3,78 - 3,47 (m, 59H), 3,34 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 3,23 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 10,9 Гц, 4H), 3,06 - 2,88 (m, 6H), 2,81 (dd, J = 17,6, 9,7 Гц, 2H), 2,70 (dd, J = 17,5, 8,4 Гц, 3H), 2,61 - 2,34 (m, 3H), 2,22 (dt, J = 21,7, 7,3 Гц, 7H), 2,09 - 1,80 (m, 14H), 1,77 - 1,69 (m, 4H), 1,69 - 1,52 (m, 4H), 1,39 - 1,13 (m, 7H), 1,06 - 0,93 (m, 10H), 0,85 (t, J = 6,2 Гц, 9H).



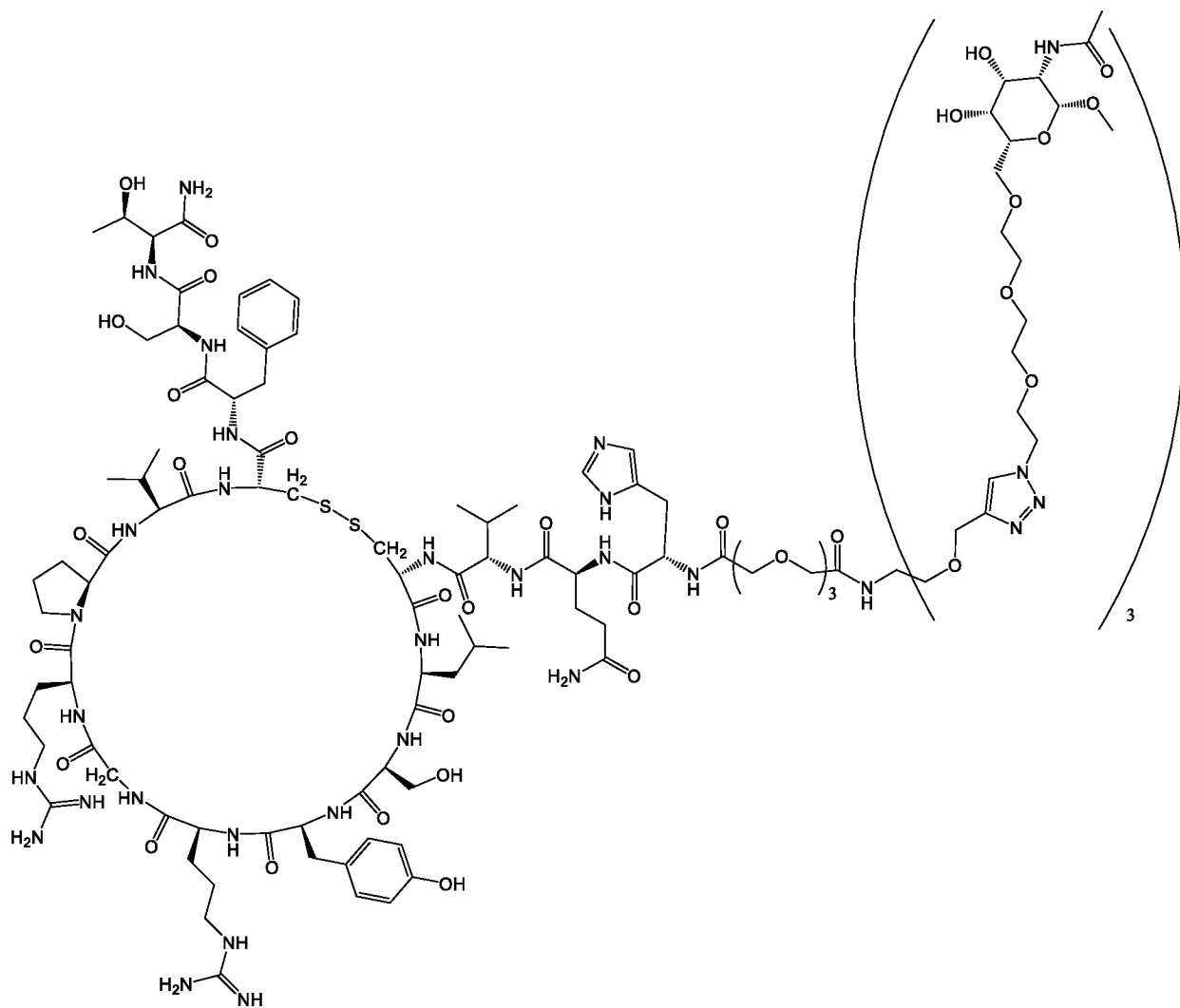
Соединение 40



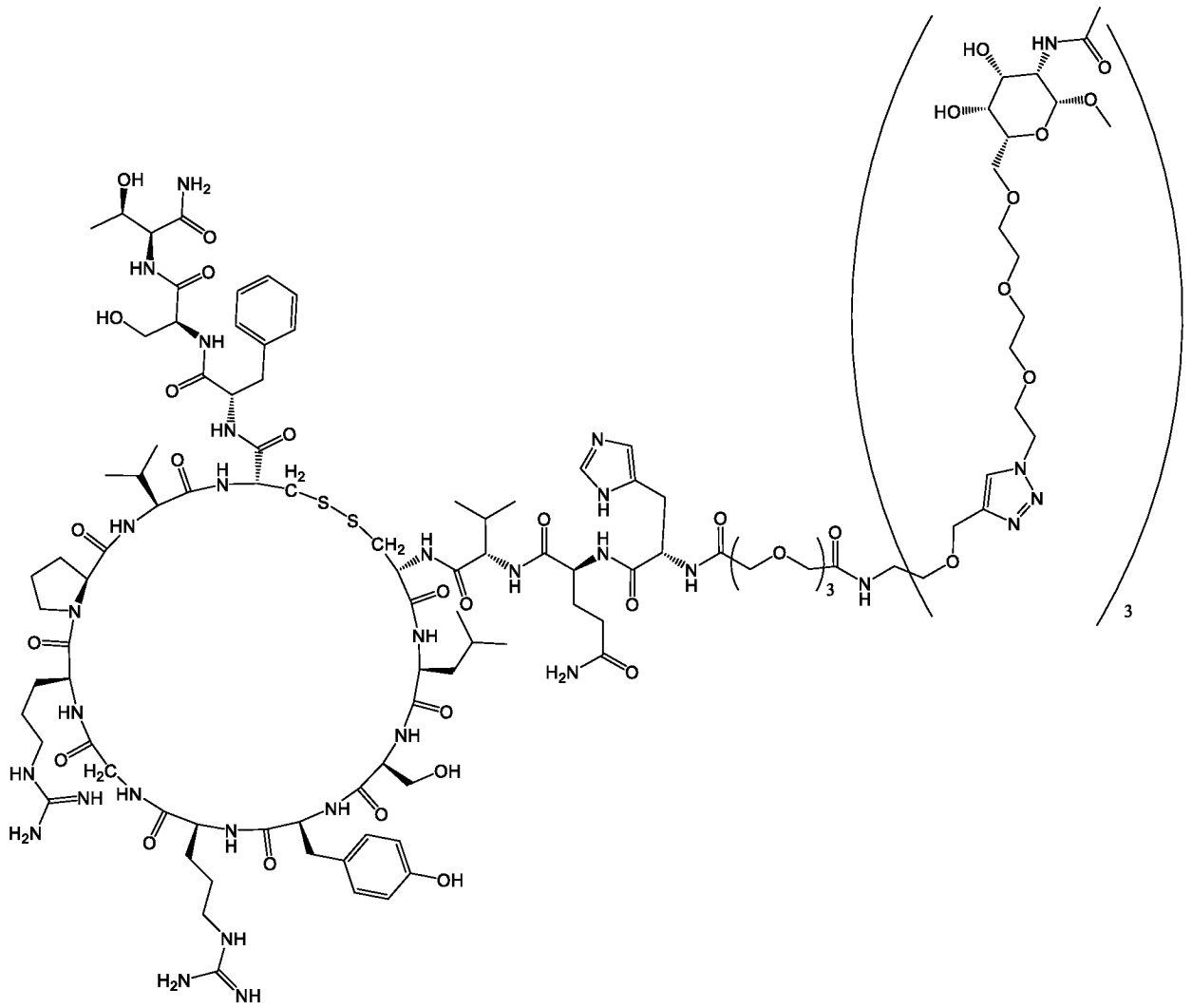
Соединение 41



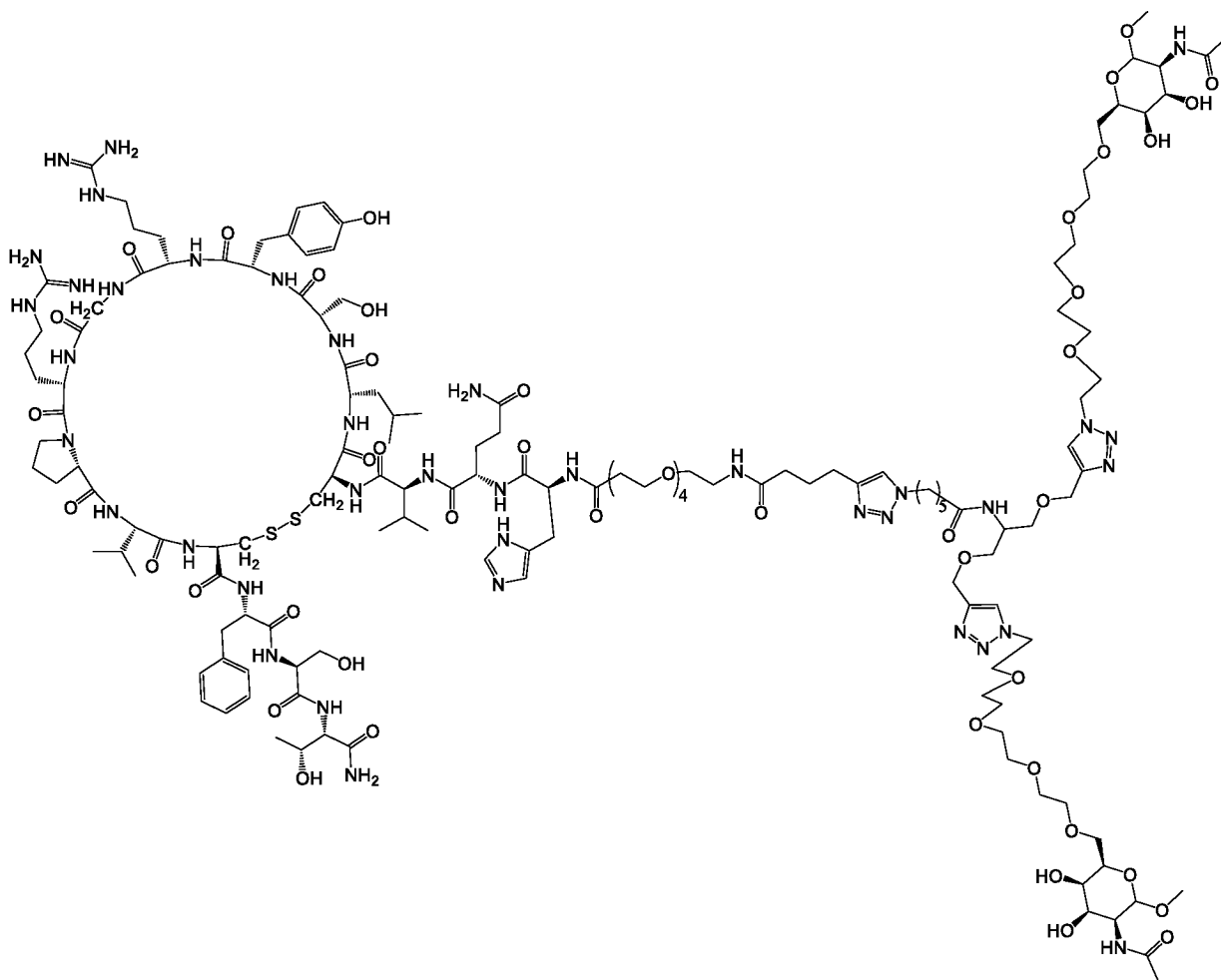
Соединение 42



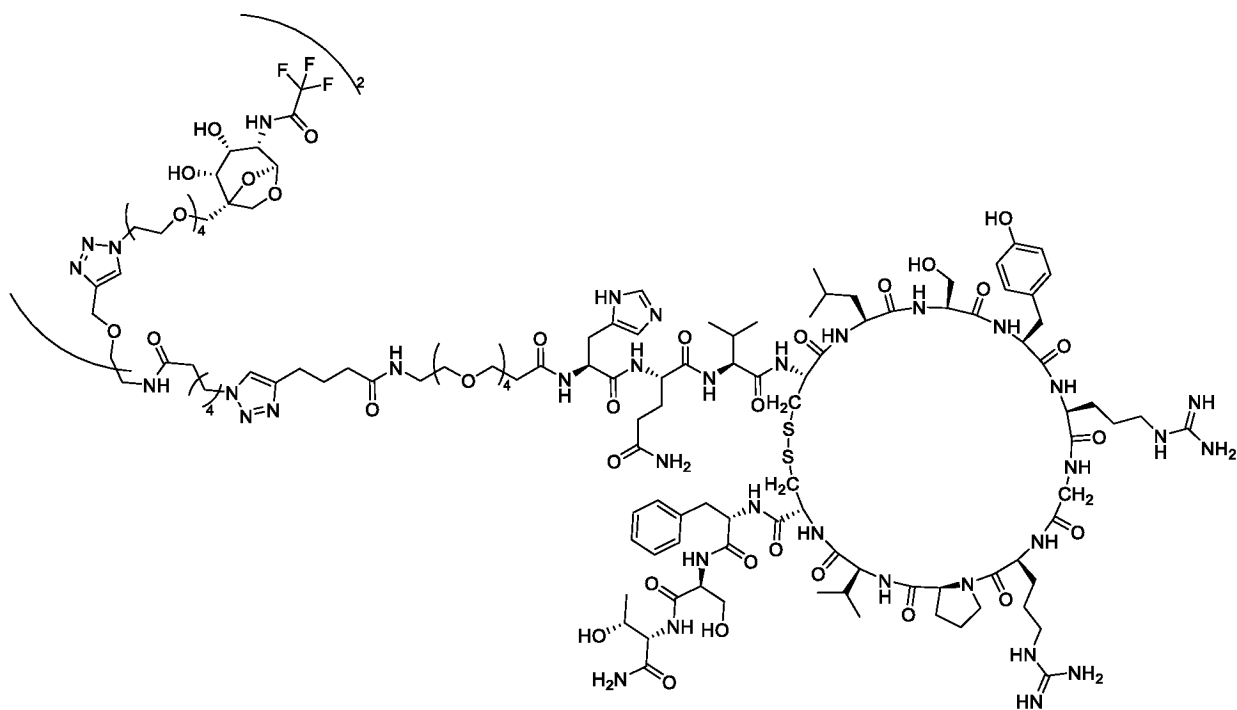
Соединение 43



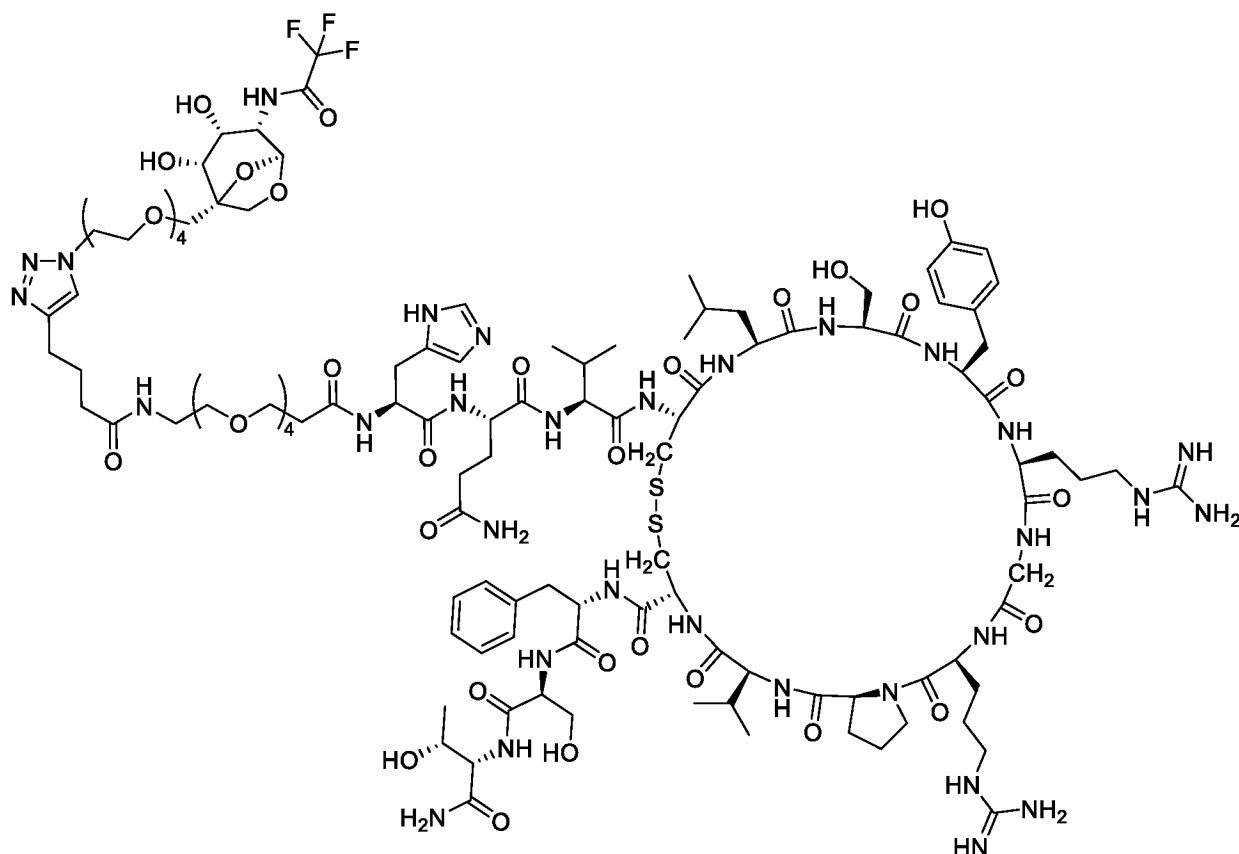
Соединение 44



Соединение 45

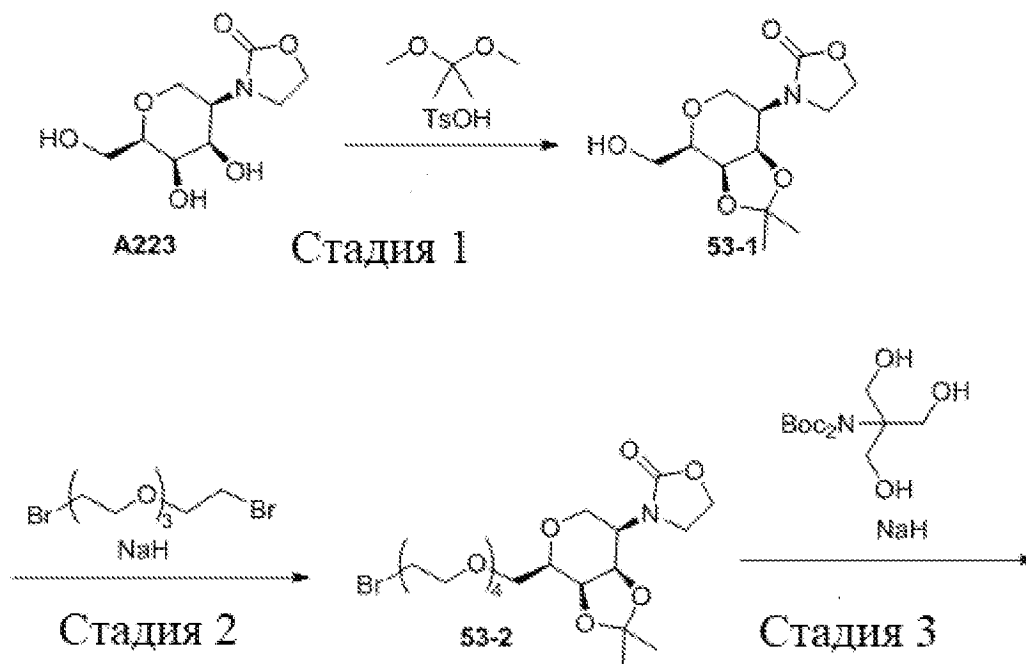


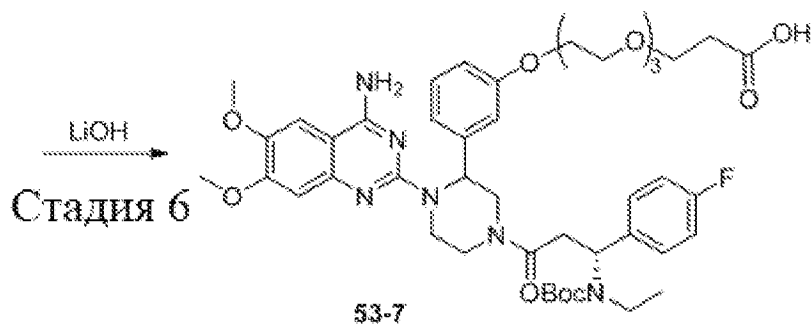
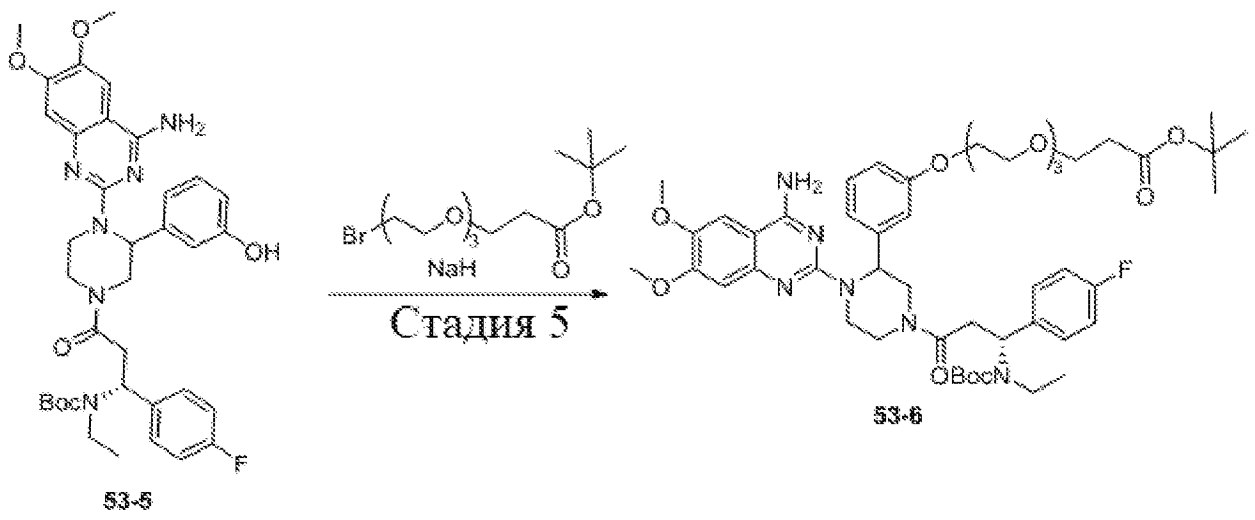
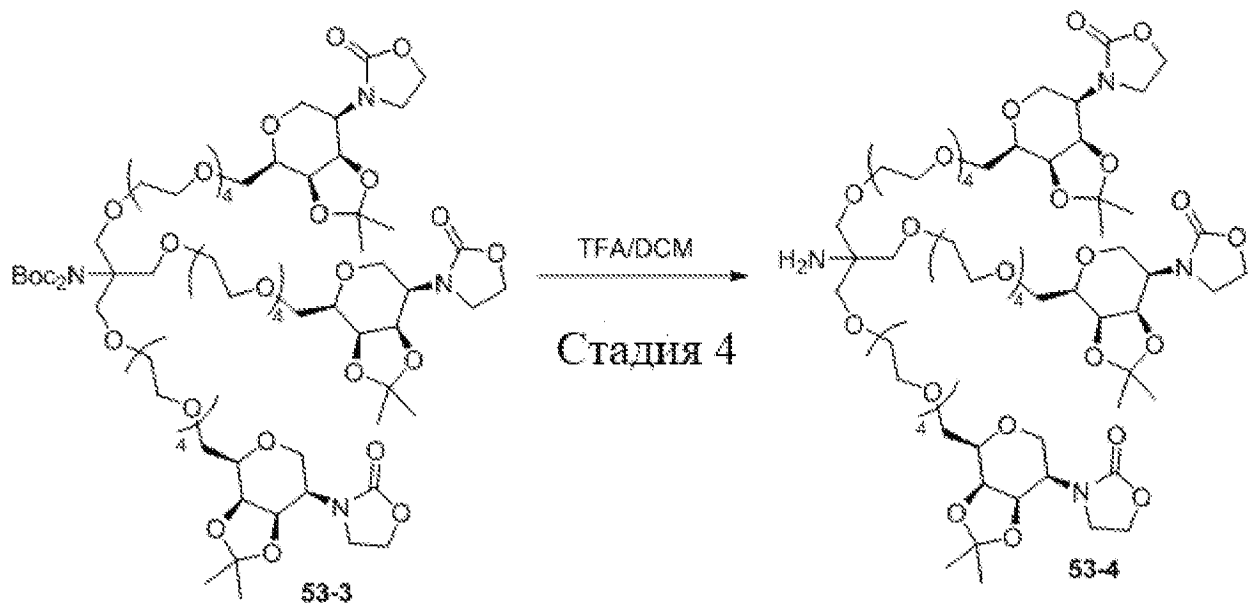
Соединение 46

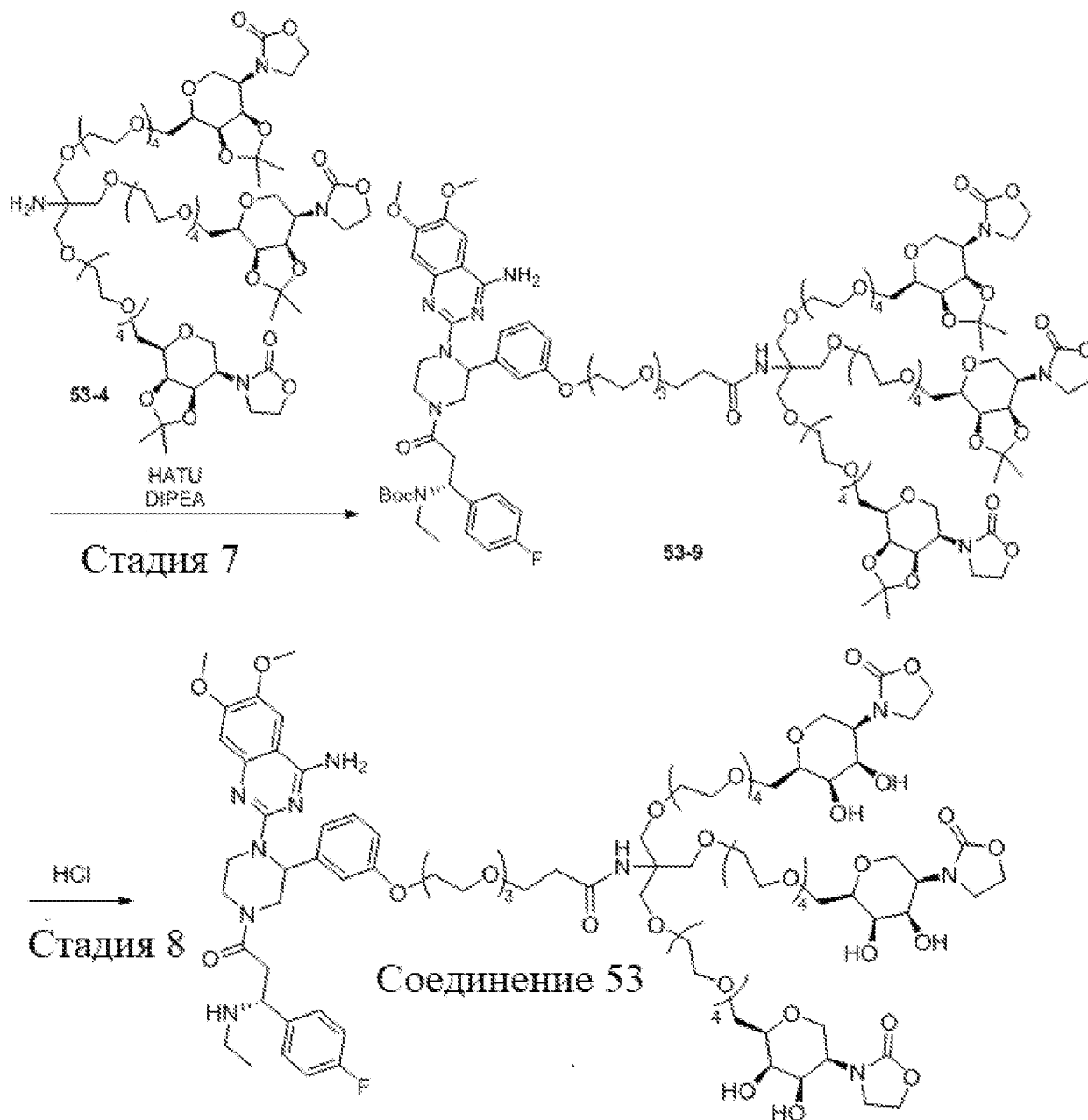


Соединение 47

Получение соединения 53: 3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-4-((R)-3-(этиламино)-3-(4-фторфенил)пропанонил)пиперазин-2-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этоксид)-N-(1,31-бис((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-16-(15-((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-2,5,8,11,14,18,21,24,27,30-десаоксагептриаконтан-16-ил)пропанамид







Стадия 1. К раствору 3-((3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксазолидин-2-она (1 экв.) в 2,2-диметоксипропане добавляли TsOH (0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 3-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)оксазолидин-2-она.

Стадия 2. К раствору 3-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)оксазолидин-2-она в DMF при 0°C добавляли NaNH (60 мас.% в минеральном масле) и 1-бром-2-(2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этокси)этан, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до 0°C, медленно добавляли воду и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением 3-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-бром-2,5,8,11-тетраокса тридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-[1,3]диоксола[4,5-с]пиран-7-ил)оксазолидин-2-она.

Стадия 3. К раствору трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)карбамата в DMF добавляли NaN при 0°C и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем 3-((3aR,4R,7R,7aR)-4-(13-бром-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-7-ил)оксазолидин-2-он добавляли при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли DCM и водой. Водную фазу экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-(1,31-бис((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4Н-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-4-ил)-16-(15-((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4Н-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-2,5,8,11,14,18,21,24,27,30-декаоксагептаконтан-16-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата.

Стадия 4. К раствору трет-бутил-(1,31-бис((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4Н-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-4-ил)-16-(15-((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4Н-[1,3]диоксол[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-2,5,8,11,14,18,21,24,27,30-декаоксагептаконтан-16-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата в DCM добавляли к TFA при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 ч смесь гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали и очищают хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением соединения 53-4.

Стадия 5. К раствору трет-бутил-((1R)-3-(4-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-3-(3-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)(этил)карбамата в DMF при 0°C добавляли NaN (60 мас.% в минеральном масле) и трет-бутил-3-(2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этокси)пропаноат, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до 0°C, медленно добавляли воду и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением трет-бутил-3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-4-((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-3-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-2-ил)фенокси)этокси)этокси)этокси)пропаноата.

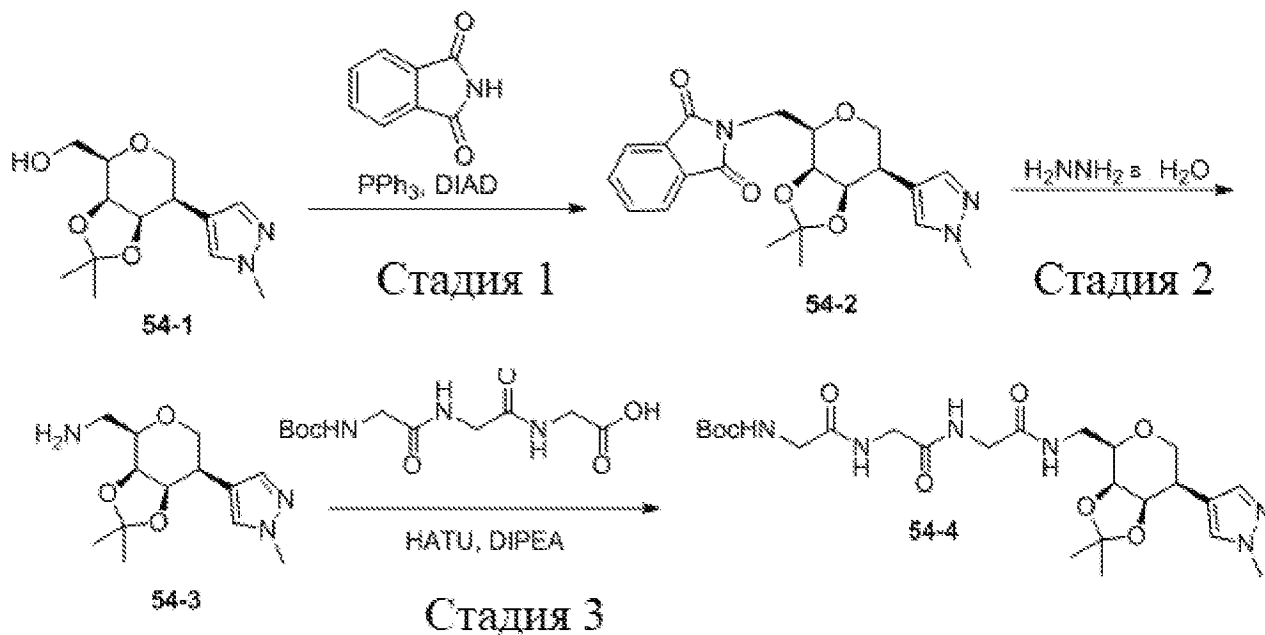
Стадия 6. К раствору трет-бутил-3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил))-4-((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-3-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-2-ил)фенокси)этокси)этокси)этокси)пропаноата в THF при комнатной температуре добавляли LiOH (5 М в воде) и перемешивали в течение ночи. После израсходования исходного материала смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением 3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-4-((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-3-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-2-ил)фенокси)этокси)этокси)этокси)пропановой кислоты.

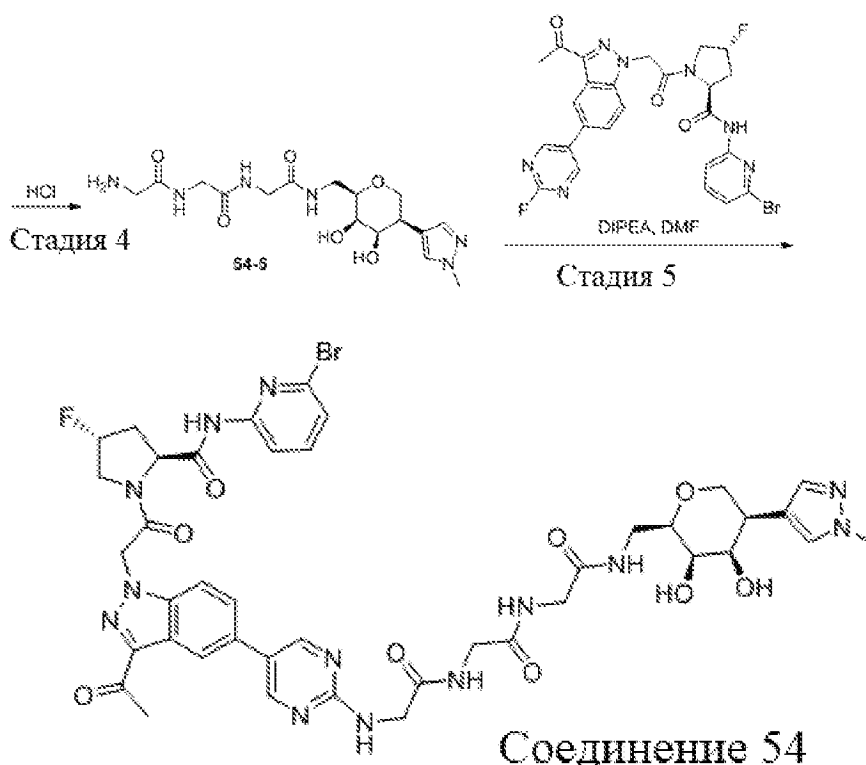
Стадия 7. К раствору 3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил))-4-((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-3-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-2-ил)фенокси)этокси)этокси)этокси)пропановой кислоты (1 экв.) в DMF добавляли NATU (1,5 экв.), DIPEA (3

экв.) и 53-4 (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((1R)-3-(4-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-3-(3-((1-((3aR),4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-16,16-бис(15-((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-18-оксо-2,5,8,11,14,21,24,27-октаокса-17-азанокозан-29-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)(этил)карбамата.

Стадия 8. К раствору трет-бутил-((1R)-3-(4-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил)-3-(3-((1-((3aR),4R,7R, 7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-16,16-бис(15-((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-18-оксо-2,5,8,11,14,21,24,27-октаокса-17-азанокозан-29-ил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)(этил)карбамата в THF добавляли HCl (2 N в H₂O) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 3-(2-(2-(2-(3-(1-(4-амино-6,7-диметоксихиназолин-2-ил))-4-((R)-3-(этиламино)-3-(4-фторфенил)пропаноил)пиперазин-2-ил)фенокси)этокси)этокси)этокси)-N-(1,31-бис((2R,3R, 4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-16-(15-((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(2-оксооксазолидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)-2,5,8,11,14, 18,21,24,27,30-декаоксагептриаконтан-16-ил)пропанамида (соединение 53).

Получение соединения 54: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((2-((2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид





Стадия 1. К раствору ((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метанола (1,0 экв.), PPh₃ (1,5 экв.) и фталимид (1,0 экв.) в сухом DCM добавляли в капельном режиме DIAD (1,2 экв.) на бане со льдом в атмосфере азота. Затем реакционную смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре до тех пор, пока не израсходовался исходный материал. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона.

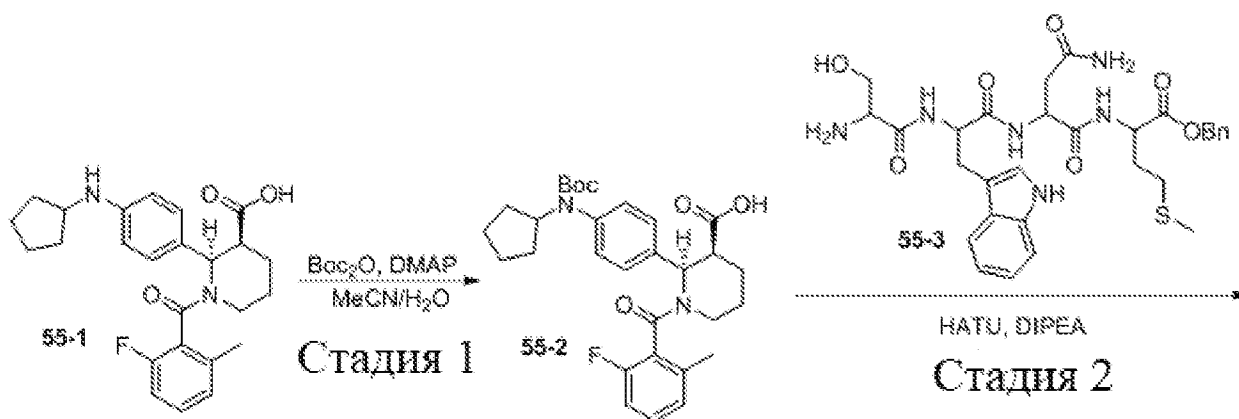
Стадия 2. К раствору 2-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в DMF добавляли гидразин (35 мас.% в H₂O) и перемешивали при необходимости при нагревании в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль мониторинг ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением ((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метанамина.

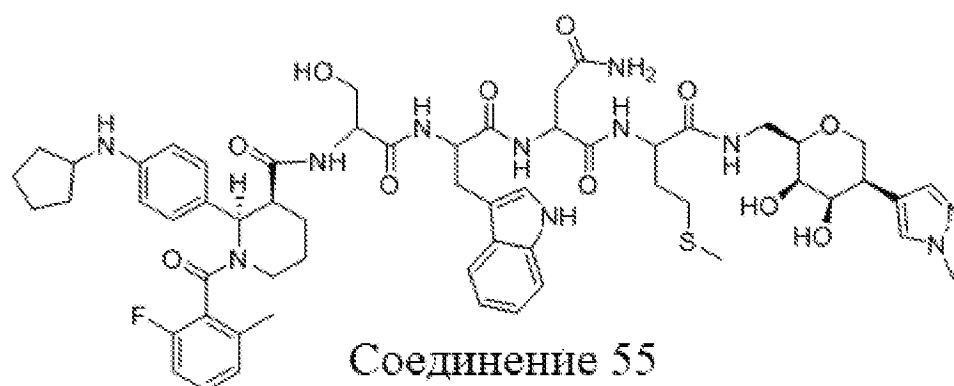
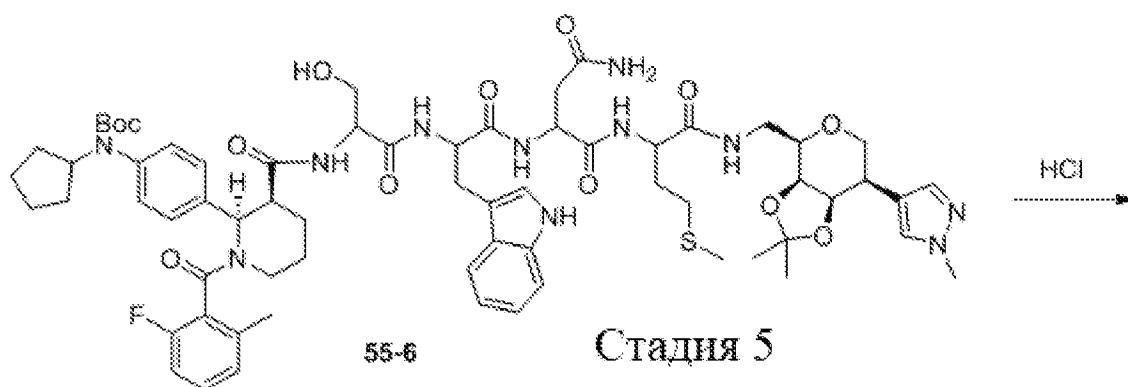
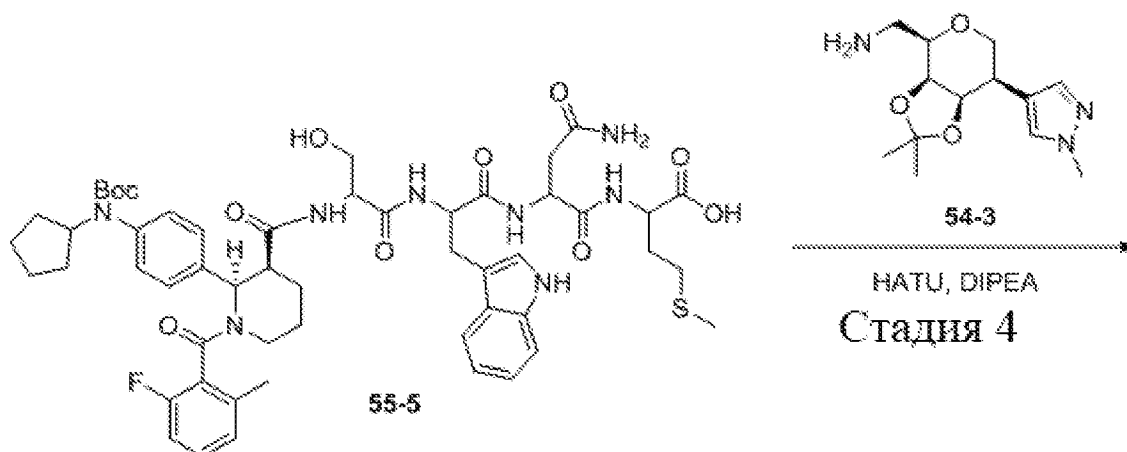
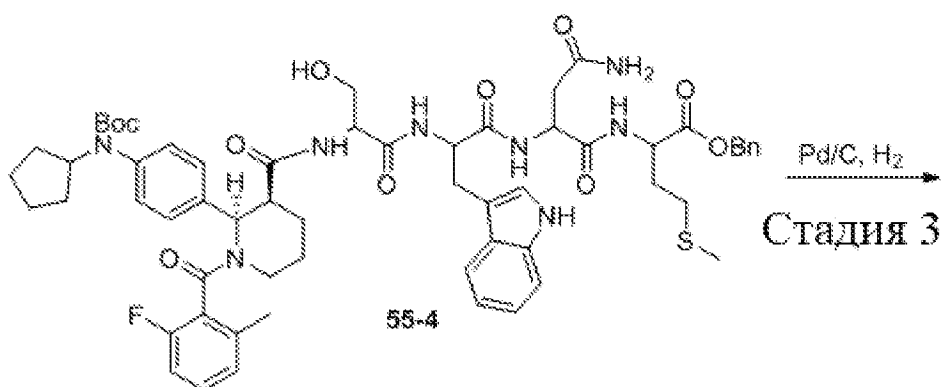
Стадия 3. К раствору ((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метанамин (1 экв.) в DMF добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (трет-бутоксикарбонил)глицилглицилглицин (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(2-((2-((2-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксо[4,5-с]пиран-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамата.

Стадия 4. К раствору трет-бутил-2-((2-((2-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамата в DCM добавляли HCl (6 M в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов смесь гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-амино-N-(2-((2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)ацетамида.

Стадия 5. К раствору 2-амино-N-(2-((2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)ацетамида в DMF добавляли DIPEA и (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид, затем смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль ЖХ-МС) реакционный сосуд снова охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((2-((2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (соединение 54).

Получение соединения 55: 2-(2-(2-((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-N1-(1-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)сукцинамид





Стадия 1. К раствору (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в EtOH порциями добавляли DMAP и ди-трет-бутилдикarbonat при 0°C. Смесь интенсивно перемешивали и выдерживали для медленного нагревания до комнатной температуры в течение ночи (16 часов). Растворители испаряли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной

хроматографией (силикагель, градиент растворителя от DCM до 1:9 MeOH/DCM) с получением (2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 2. К раствору бензилсерилтриптофиласпарагинилметионината (1 экв.) в DMF добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоновую кислоту (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагируют DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением бензил-((2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбонил)серилтриптофиласпарагинилметионината.

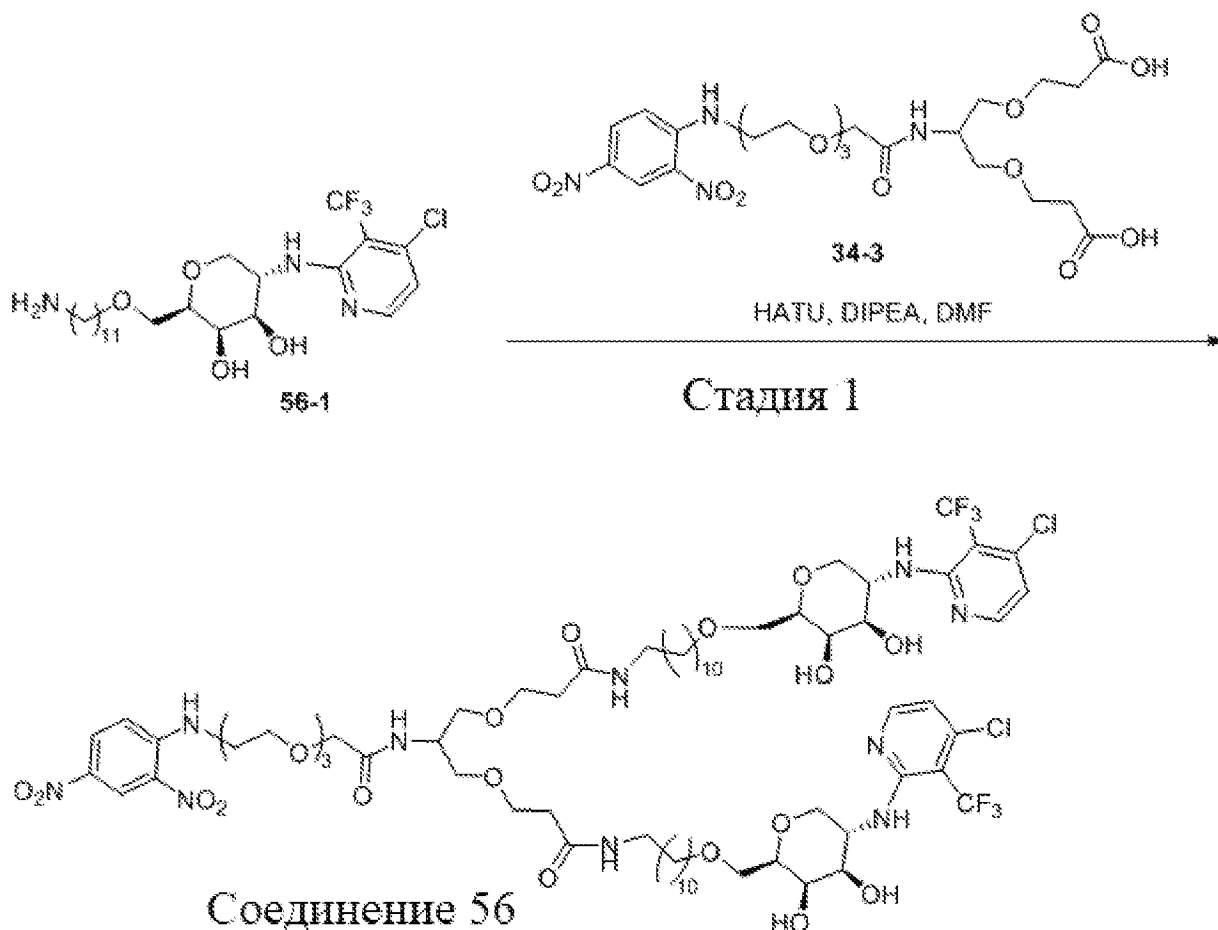
Стадия 3. К раствору бензил-((2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбонил)серилтриптофиласпарагинилметионината в MeOH добавляли Pd/C при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт ((2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбонил)серилтриптофиласпарагинилметионин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. К раствору ((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метанамина (1 экв.) в DMF добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и ((2R,3S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)(циклопентил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбонил)серилтриптофиласпарагинилметионин (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-(4-((2R,3S)-3-((11-((1H-индол-3-ил)метил)-8-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил)карбамоил)-15-гидрокси-7,10,13-триоксо-2-гиа-6,9,12-триазапентадекан-14-ил)карбамоил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-2-ил)фенил(циклопентил)карбамата.

Стадия 5. К раствору трет-бутил-(4-((2R,3S)-3-((11-((1H-индол-3-ил)метил)-8-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(((3aR,4R,7R,7aR)-2,2-диметил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-4H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран-4-ил)метил)карбамоил)-15-гидрокси-7,10,13-триоксо-2-гиа-6,9,12-триазапентадекан-14-ил)карбамоил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-2-ил)фенил(циклопентил)карбамата в THF добавляли HCl (2 N в H₂O) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 2-(2-(2-((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-N1-(1-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)сукцинамида (соединение 55).

Получение соединения 56: N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3,4-дигидрокси-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((2-((3-((2-(((2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3,4-дигидрокси-тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид

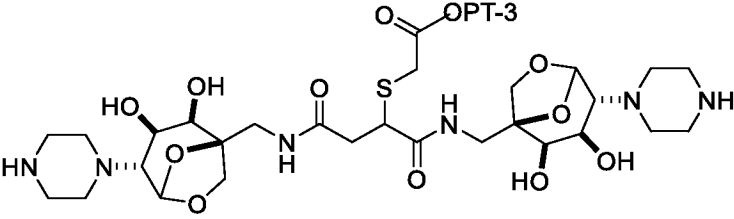
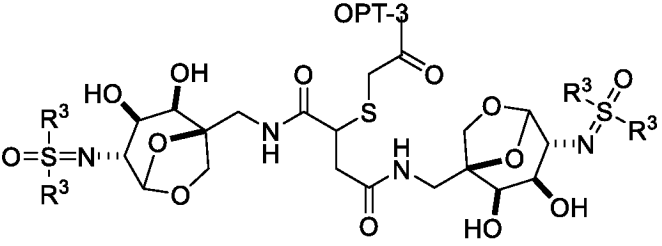
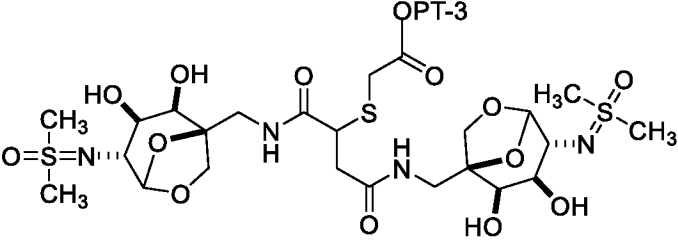
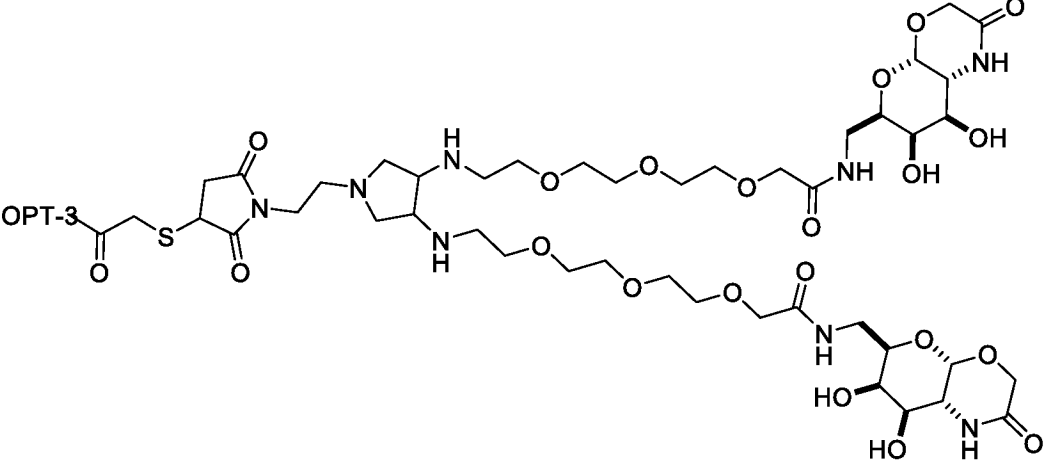
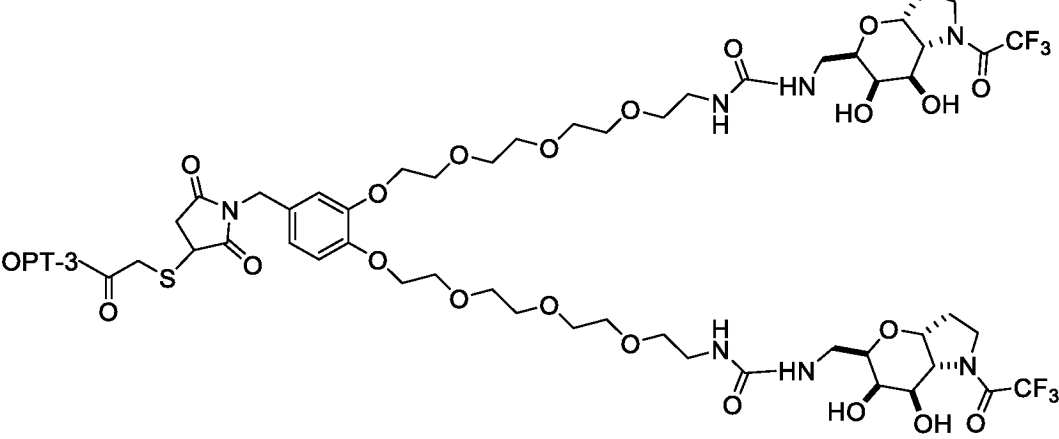


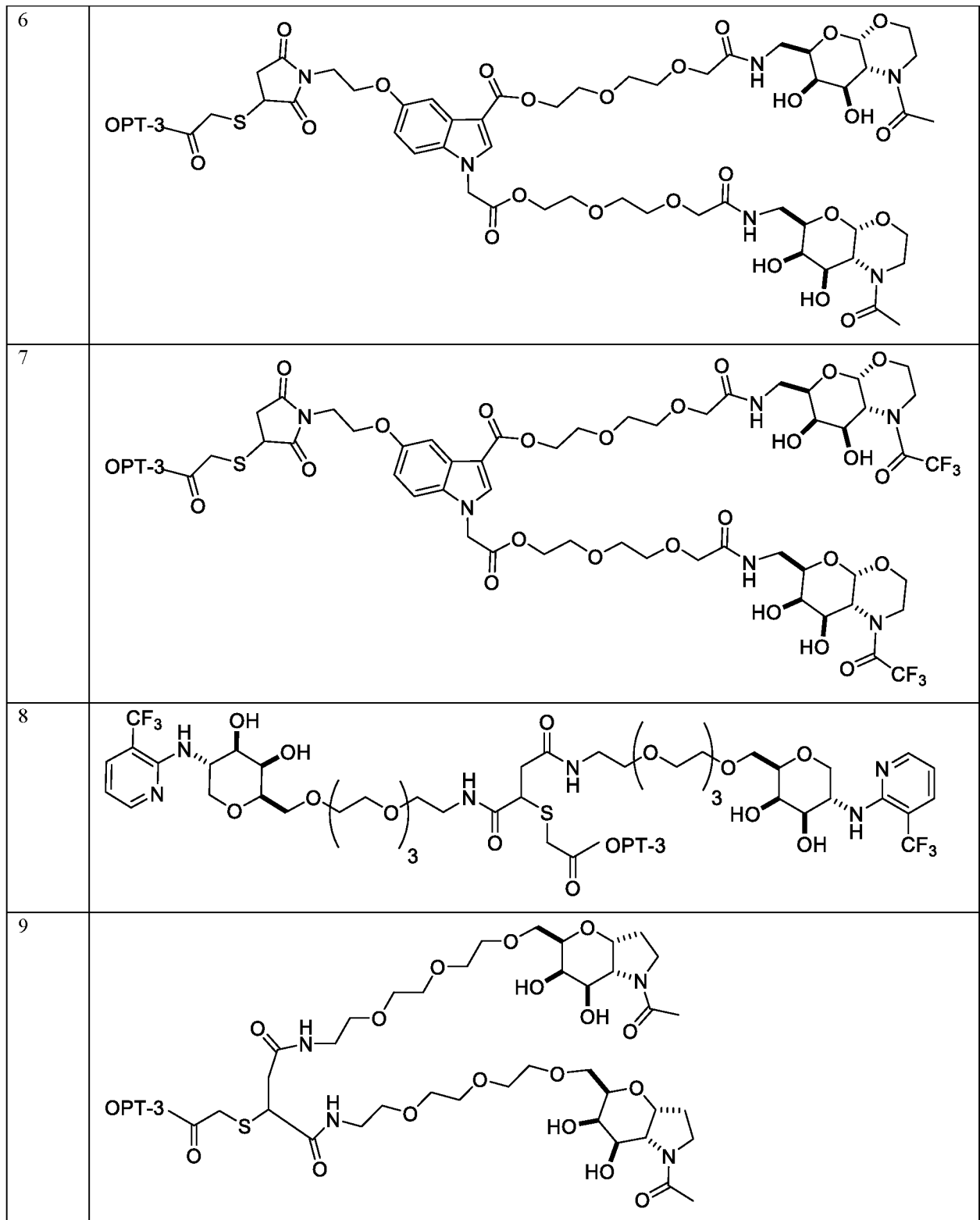
Стадия 1. К раствору 13-((2-карбоксиэтокси)метил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-11-оксо-3,6,9,15-тетраокса-12-азооктадекан-18-овой кислоты (1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв.), DIPEA (3 экв.) и (2R,3R,4R,5S)-2-(((11-аминоундецил)окси)метил)-5-((4-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол (1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM и промывали концентрированным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением N-(11-(((2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)-3-((2-((3-((2R,3R,4R,5S)-5-((4-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3,4-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метокси)ундецил)амино)-3-оксопропокси)метил)-14-((2,4-динитрофенил)амино)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадецил)окси)пропанамид (соединение 56).

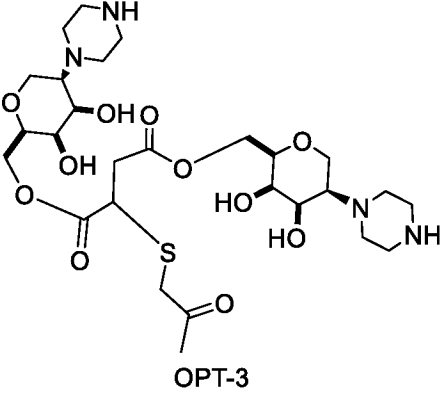
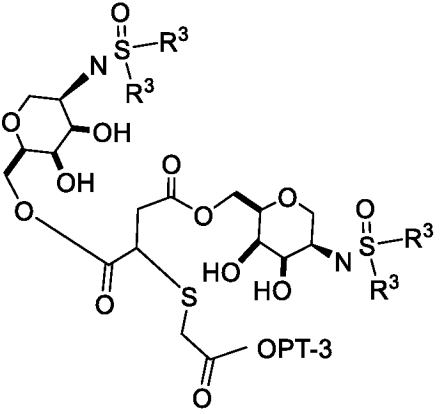
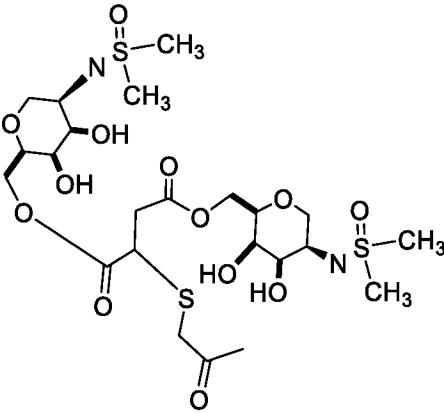
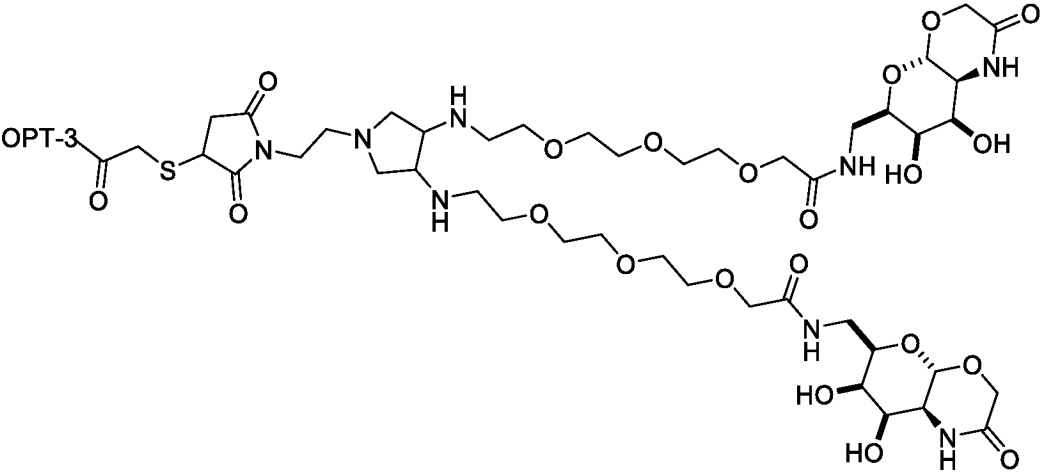
Пример 9. Неограничительные примерные соединения согласно настоящему изобретению

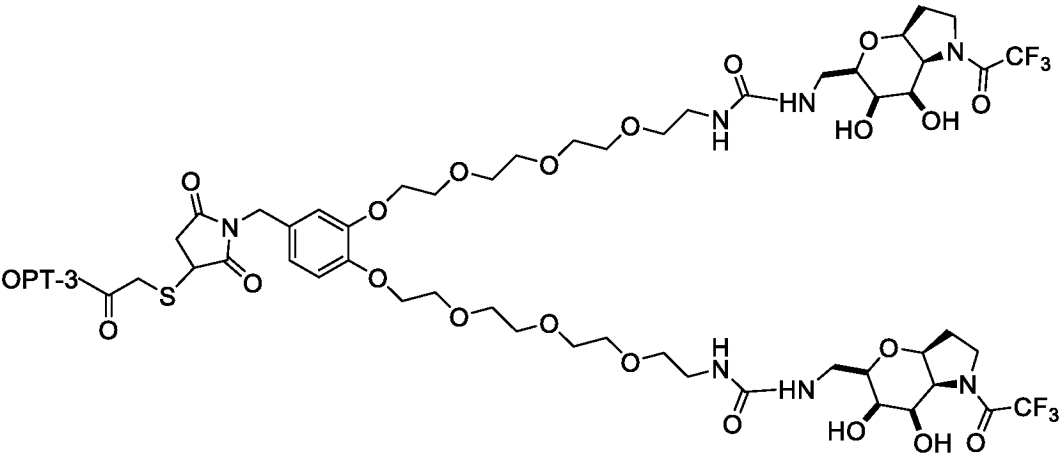
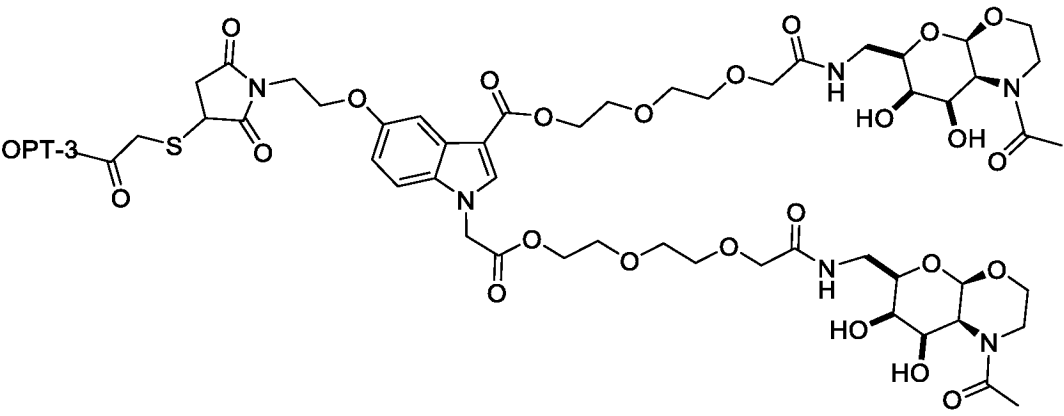
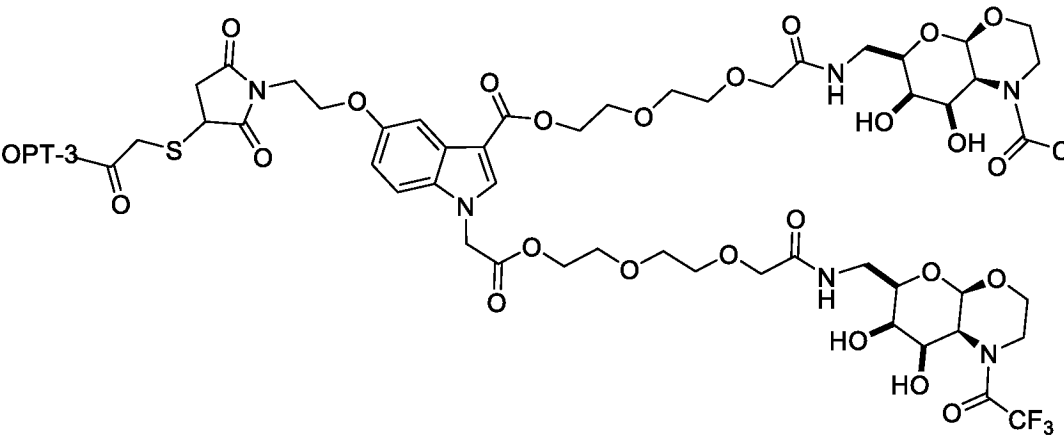
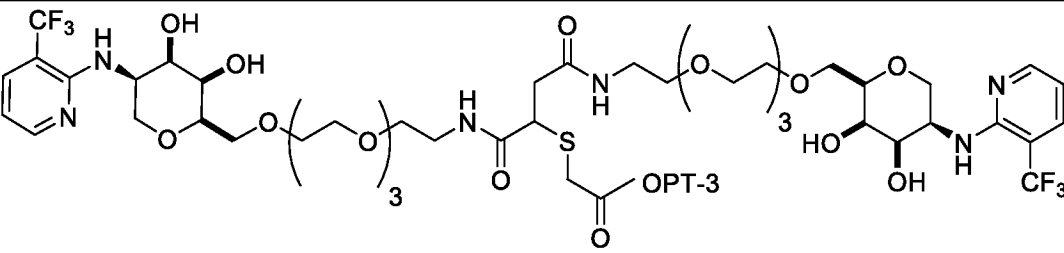
Таблица 1. Соединения, вызывающие деградацию

Номер	Соединение
-------	------------

1	
2	
3	
4	
5	



10	 <p>OPT-3</p> <p>The structure shows a central 1,3-dithiane ring. One sulfur atom is bonded to a propyl chain that is further substituted with a methyl ketone group. The other sulfur atom is bonded to a propyl chain that is linked via an ester bond to a ribose sugar. The ribose sugar has a piperazine ring attached to its C2 position. The other ribose sugar is also linked via an ester bond to a propyl chain, which is in turn linked to another ribose sugar with a piperazine ring at its C2 position.</p>
11	 <p>OPT-3</p> <p>This structure is identical to the one in row 10, but the piperazine rings are substituted with two R³ groups on the nitrogen atoms.</p>
12	 <p>OPT-3</p> <p>This structure is identical to the one in row 10, but the piperazine rings are substituted with two methyl groups on the nitrogen atoms, forming dimethyl sulfonyl groups.</p>
13	 <p>OPT-3</p> <p>This structure is a complex molecule featuring a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is linked to a succinimide ring, which is further connected to a propyl chain ending in a methyl ketone group. The other nitrogen of the piperazine is linked to a long polyoxyethylene chain. This chain is terminated by two ribose sugars, each with a piperazine ring at its C2 position. The ribose sugars are also substituted with hydroxyl groups.</p>

14	
15	
16	
17	

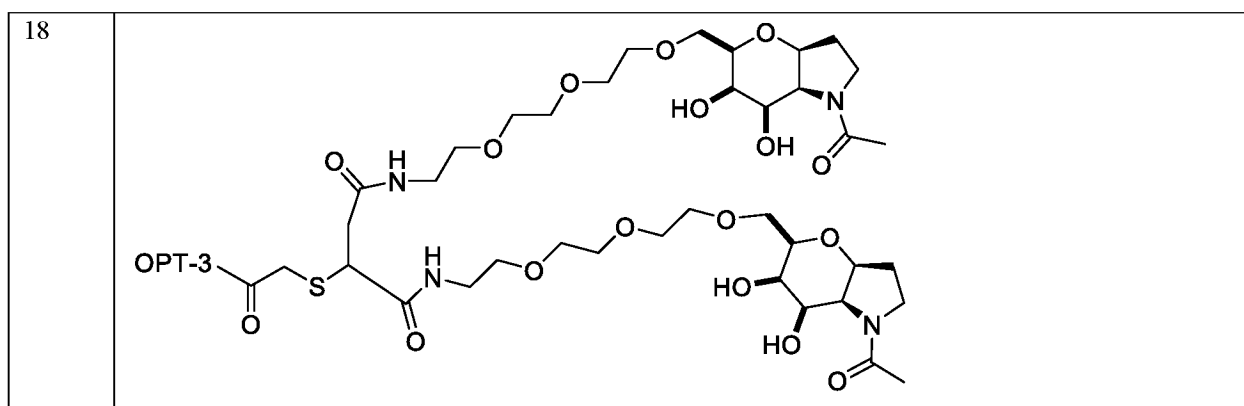
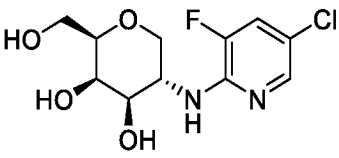
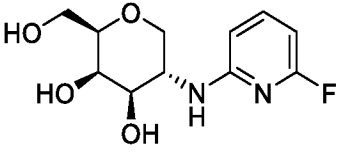
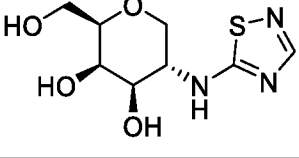
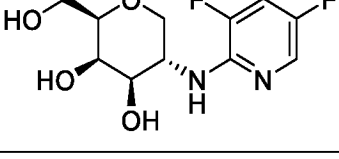
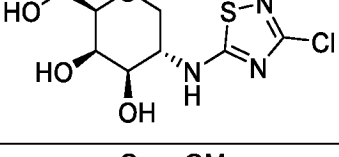
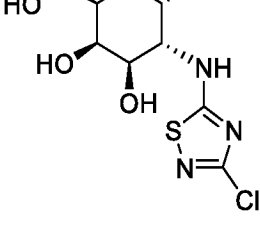
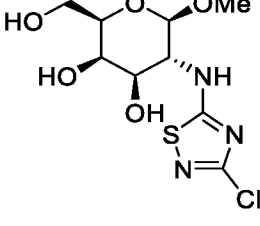
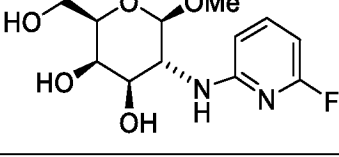
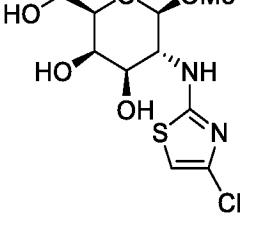
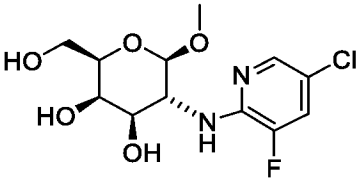
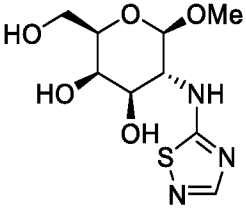
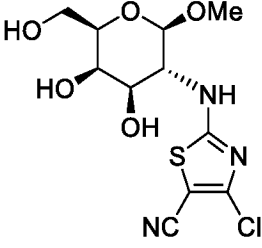
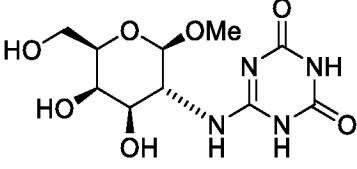
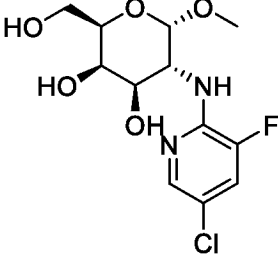
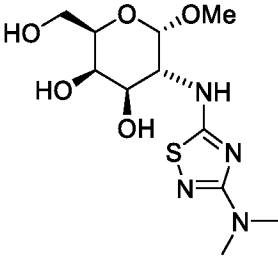
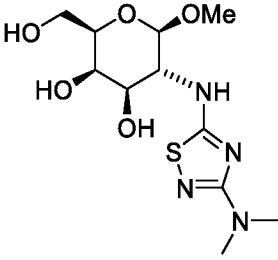
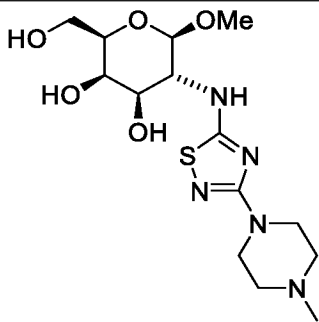
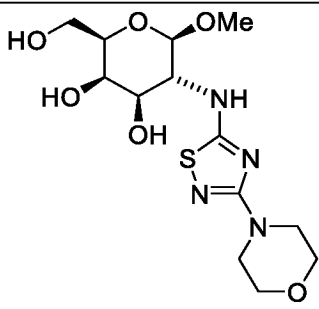
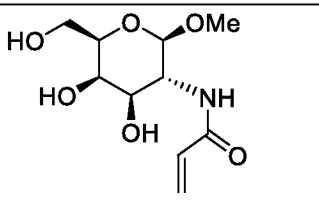
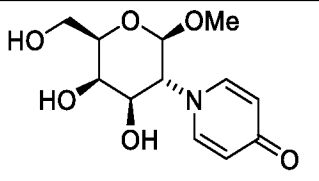
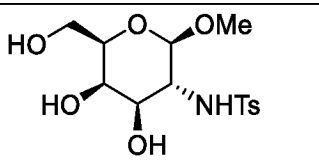
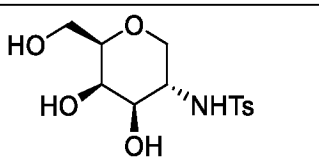
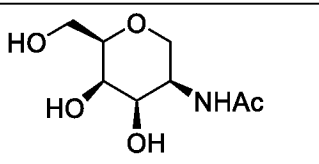
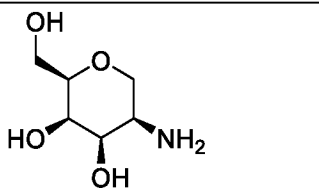


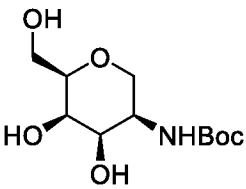
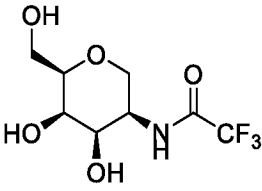
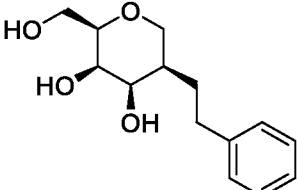
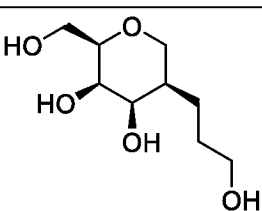
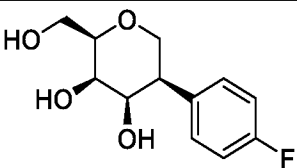
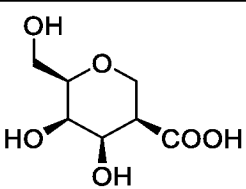
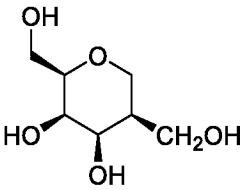
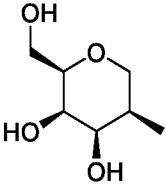
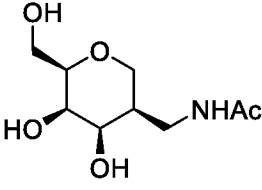
Таблица 2. Лиганды ASGPR согласно настоящему изобретению

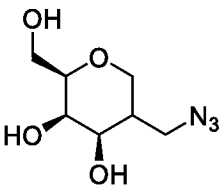
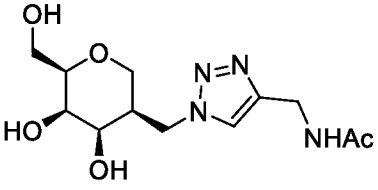
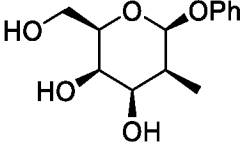
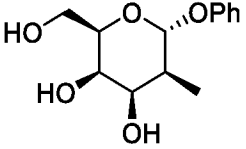
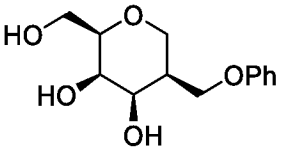
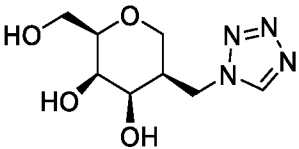
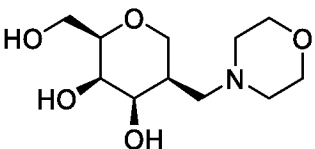
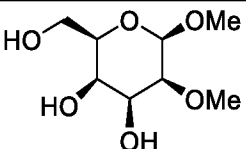
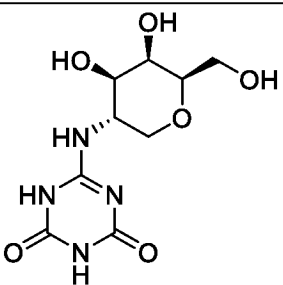
Номер соединения	Структура	Вычисленное внешнее связывание по SPR: K_D (мкМ)
A90		+++
A92		+
A95		++++
A96		
A97		
A98		
A99		+

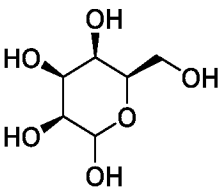
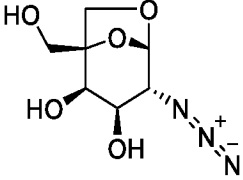
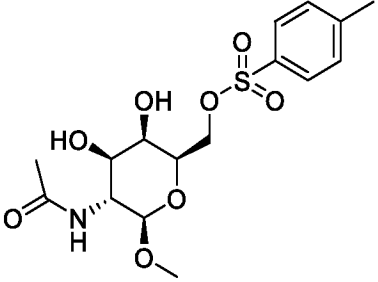
A100		++++
A101		
A102		
A103		+++
A104		
A105		++++
A106		++++
A107		+
A108		++++

A109		++++
A110		++++
A111		
A112		++++
A113		++++
A114		++++
A115		

A116	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazole ring and a piperazine group attached to the C2 position. The sugar has a methoxy group (OMe) at C1, a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4, and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The thiazole ring is attached to C2 via its NH group, and the piperazine ring is attached to the thiazole ring.</p>	++++
A117	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with a thiazole ring and a morpholine group attached to the C2 position. The sugar has a methoxy group (OMe) at C1, a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4, and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The thiazole ring is attached to C2 via its NH group, and the morpholine ring is attached to the thiazole ring.</p>	+++
A118	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with an acrylamide group attached to the C2 position. The sugar has a methoxy group (OMe) at C1, a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4, and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The acrylamide group is attached to C2 via its NH group.</p>	++++
A119	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with a pyridone ring attached to the C2 position. The sugar has a methoxy group (OMe) at C1, a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4, and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The pyridone ring is attached to C2 via its nitrogen atom.</p>	++++
A120	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with an NHTs group attached to the C2 position. The sugar has a methoxy group (OMe) at C1, a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4, and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The NHTs group is attached to C2 via its nitrogen atom.</p>	+++
A121	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with an NHTs group attached to the C2 position. The sugar has a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4 and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The NHTs group is attached to C2 via its nitrogen atom.</p>	+++
A127	 <p>Chemical structure of a methylated sugar derivative (likely a pyranose ring) with an NHAc group attached to the C2 position. The sugar has a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4 and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5. The NHAc group is attached to C2 via its nitrogen atom.</p>	++++
A128	 <p>Chemical structure of a sugar derivative (likely a pyranose ring) with an amino group (NH₂) attached to the C2 position. The sugar has a hydroxymethyl group (HO-CH₂) at C4 and hydroxyl groups (OH) at C2, C3, and C5.</p>	+

A129	 <chem>CC(=O)OC1C(O)C(O)C(O)C1N</chem>	
A134	 <chem>CC(F)(F)C(=O)N[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](CO)O1</chem>	
A160	 <chem>OC1C(O)C(O)C(OC2=CC=CC=C2)C1O</chem>	+
A162	 <chem>OC1C(O)C(O)C(OCCO)C1O</chem>	+
A164	 <chem>OC1C(O)C(O)C(Oc2ccc(F)cc2)C1O</chem>	++
A169	 <chem>OC1C(O)C(O)C(O)C1C(=O)O</chem>	
A181	 <chem>OC1C(O)C(O)C(O)C1CO</chem>	+++
A182	 <chem>OC1C(O)C(O)C(C)C1O</chem>	+
A183	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](CO)O1</chem>	+++

A184		++++
A187		++++
A191		+
A192		+
A193		+++
A196		++++
A209		+
A217		+
A283		+++

A284		+++
A285		++++
A286		++++

В представленной выше таблице величины K_D обозначены следующим образом:

≥ 1000 мкМ = +, <1000 мкМ = ++, <500 мкМ = +++ и <100 мкМ = ++++

Пример 10. Аффинность соединений к ASGPR, измеренная с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR)

Константы диссоциации (K_D) соединений, описанных в настоящем документе, по отношению к рецептору ASGP измеряли в экспериментах методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием прибора Biacore 8K (GE Healthcare) при 25°C. Рекombинантный белок ASGPR сначала биотинилировали с использованием реагента малеимид-PEG2-биотин (Pierce, 19-кратный молярный избыток) в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) в течение ночи при 4°C. Избыточное количество биотина в реакционной смеси удаляли на обессоливающих колонках Zeba (Thermo). Биотинилирование подтверждали масс-спектроскопическим анализом ASGPR. Затем биотинилированный ASGPR иммобилизовали на сенсорных чипах SA (GE Healthcare) с уровнем иммобилизации в диапазоне от 1500 до 3000 резонансных единиц (RU). Рабочий буферный раствор: 50 мМ трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 50 мМ CaCl₂, 0,01% P20, 3% DMSO. Концентрация соединений находилась в диапазоне от 2 мМ до 50 мкМ в зависимости от значений K_D . Соединения разбавляли в 3 раза, используя всего 8 значений концентрации. Растворы, содержащие серийно разведенные соединения, вводили при скорости потока 50 мкл/мин в течение 60 секунд, после чего следовала фаза диссоциации продолжительностью 180 секунд для каждой концентрации. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения для анализа в приборе Biacore 8K для выполнения вычитания фона, двойного стандарта и поправки на растворитель. Значения аффинности, выраженные в виде констант диссоциации (K_D), определяли путем аппроксимации реакций связывания в стационарном состоянии (RU_{ss}) в зависимости от концентрации ([соединение]) с использованием следующего уравнения: $RU_{ss} = RU_{max}/(K_D+[соединение])$, где RU_{max} представляет собой вычисленный максимальный отклик.

Таблица 3. Биологические данные для соединений, вызывающих деградацию внеклеточного белка

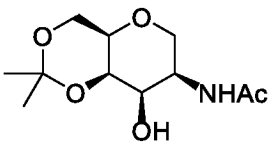
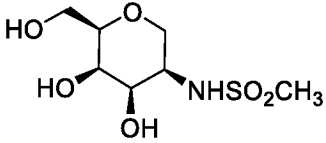
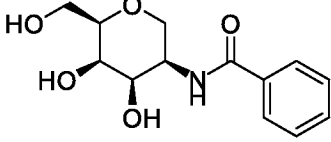
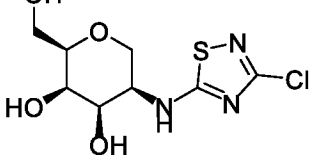
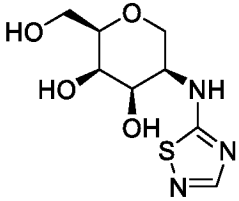
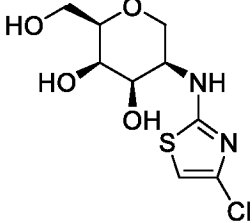
Номер соединения	Вычисленное внешнее связывание по SPR: K_D (мкМ), ASGPR	Вычисленное внешнее связывание по SPR: K_D (мкМ), дополнительные мишени
------------------	---	---

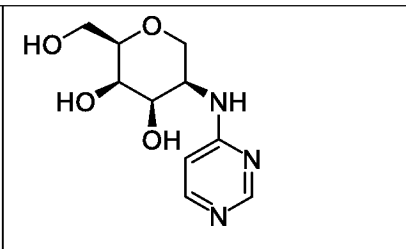
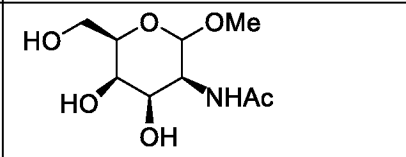
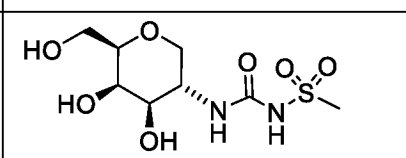
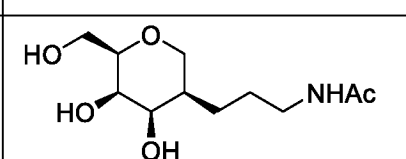
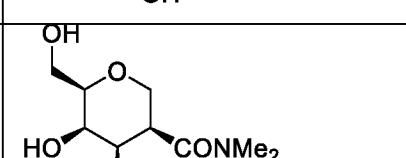
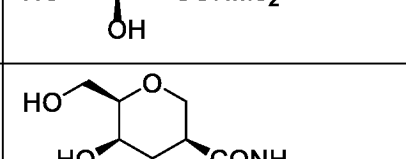
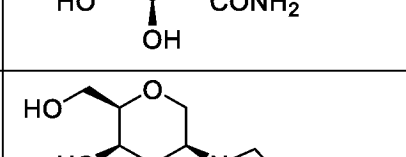
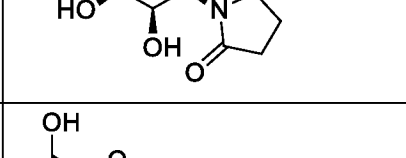
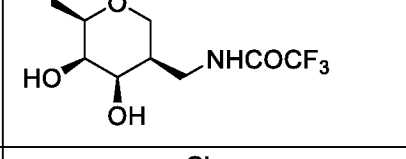
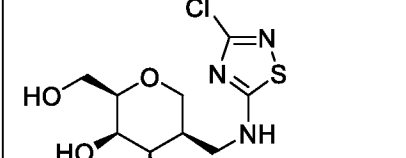
Соединение 20	++++	++++ hIgA1-FL
Соединение 21	++++	++++ hIgA1-FL
Соединение 22	++++	++++ hIgA1-FL
Соединение 23	++++	++++ hIgA1-Fc
Соединение 24	++++	++++ hIgA1-Fc
Соединение 25	++++	++++ hIgA1-Fc
Соединение 26	++++	
Соединение 27		++++ hIgA1-Fc

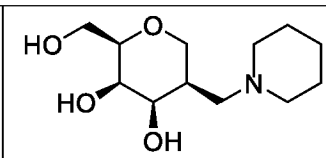
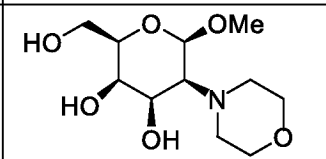
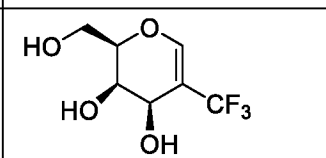
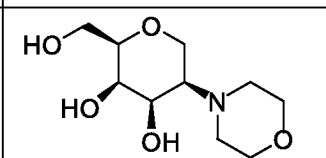
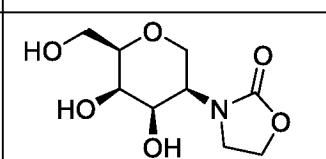
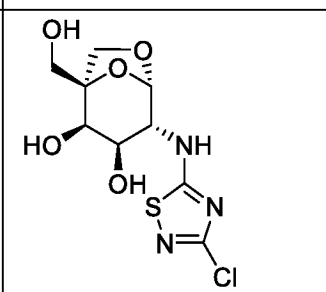
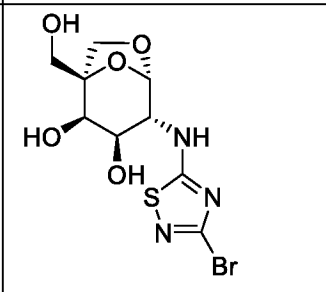
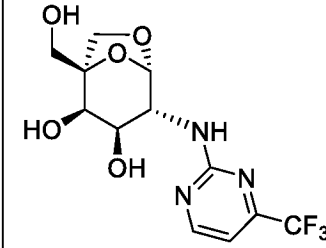
В представленной выше таблице величины K_D обозначены следующим образом:

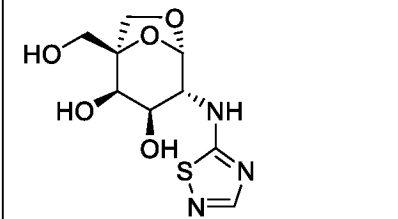
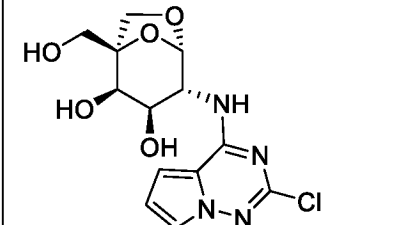
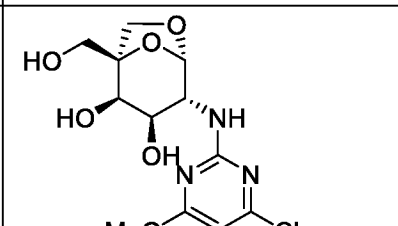
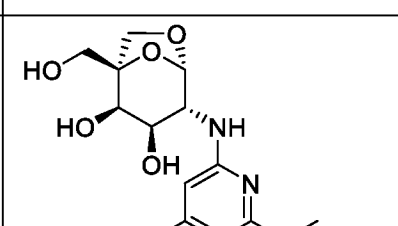
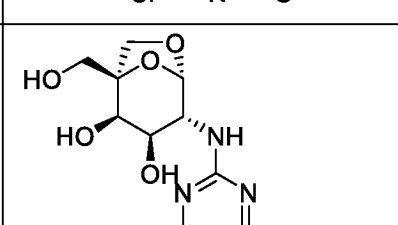
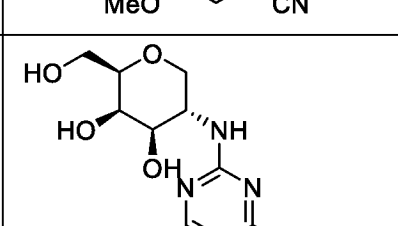
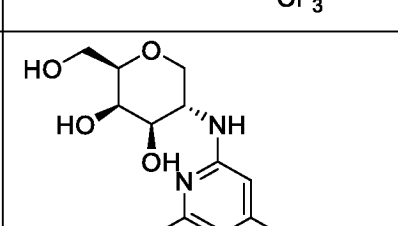
≥ 1000 мкМ = +, <1000 мкМ = ++, <500 мкМ = +++ и <100 мкМ = ++++

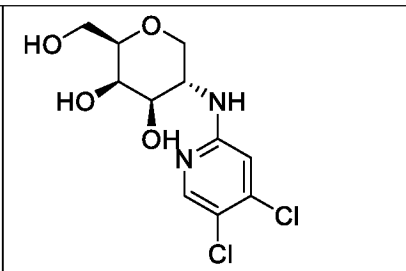
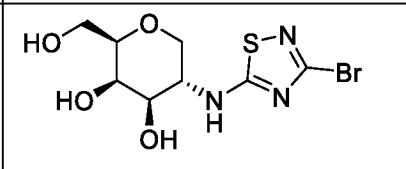
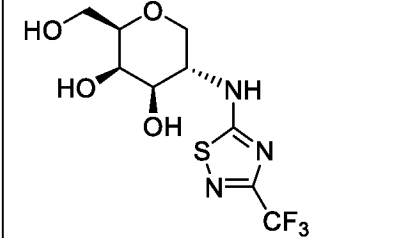
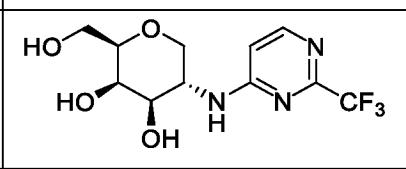
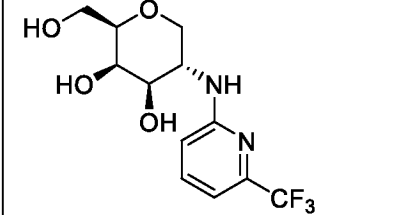
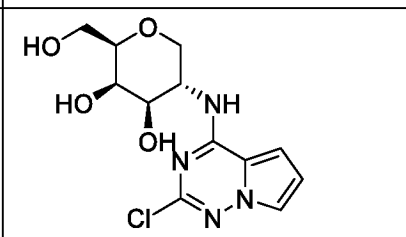
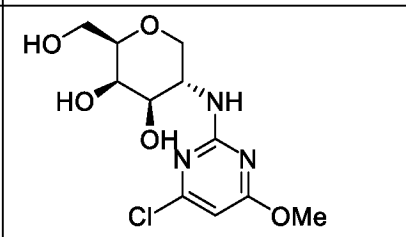
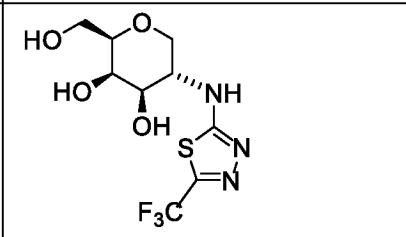
Таблица 4. Биологические данные для лигандов ASGPR

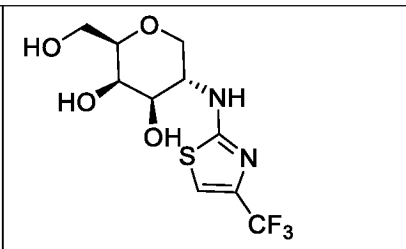
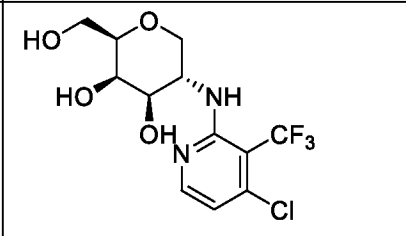
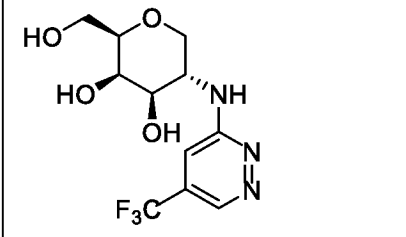
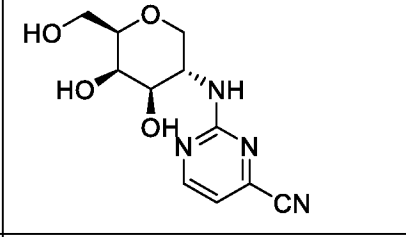
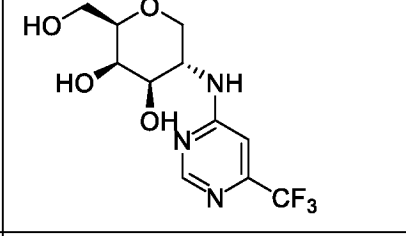
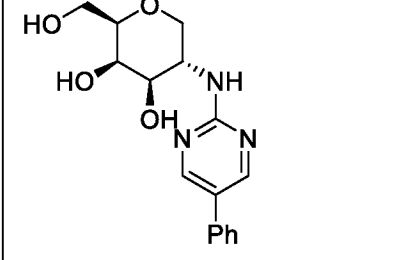
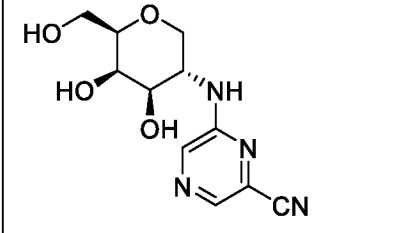
Номер соединения	Структура	Вычисленное внешнее связывание по SPR: K_D (мкМ), ASGPR
A127-2c		>200
A131		+++
A136		+++
A146		++++
A147		++++
A148		>20

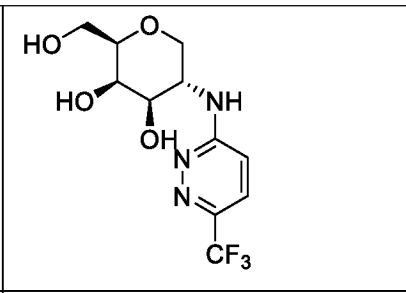
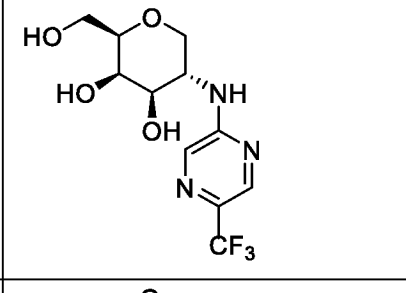
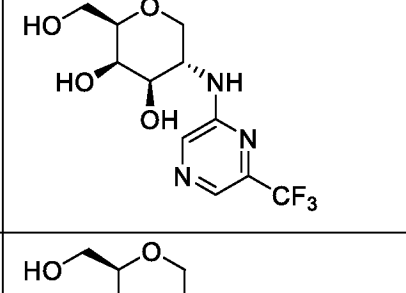
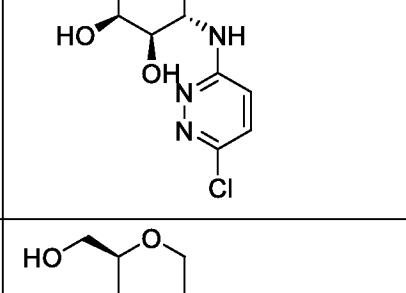
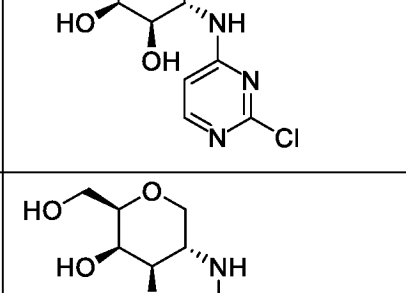
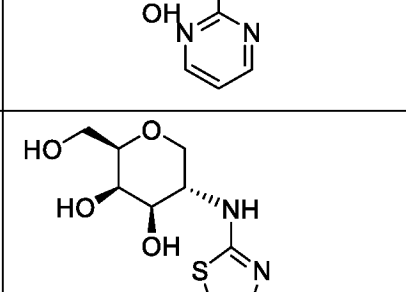
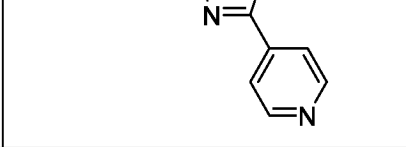
A149		>20
A153		+++
A157		>20
A163		>200
A170		>200
A174		++++
A180		++++
A186		+
A188		+++
A212		+++

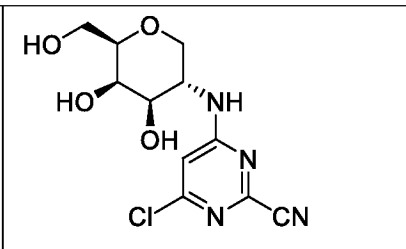
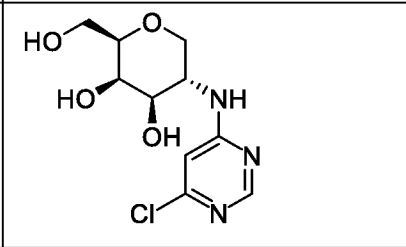
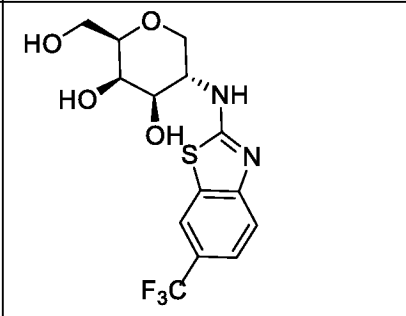
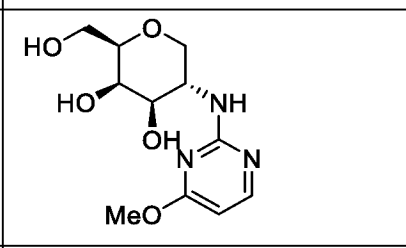
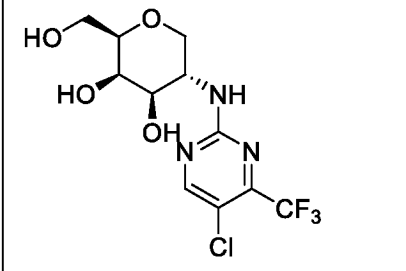
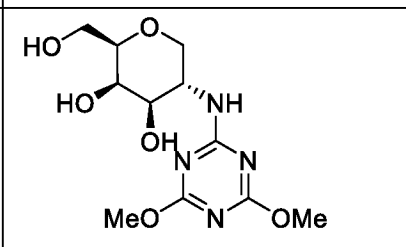
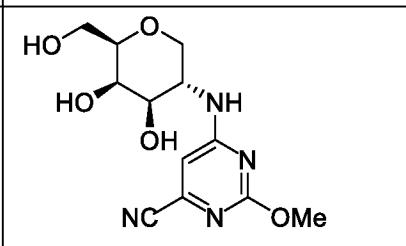
A213		+++
A218		+
A221-2		>200
A222		+++
A223		++++
A287		++++
A288		++++
A289		++++

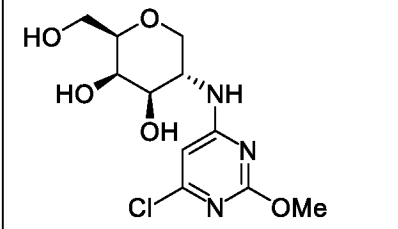
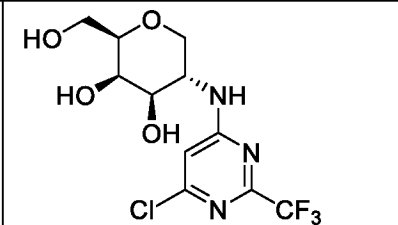
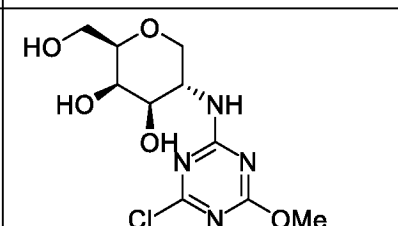
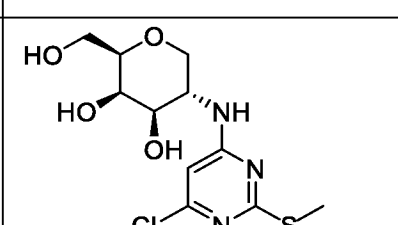
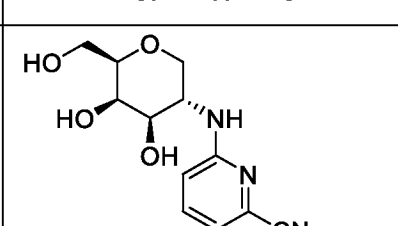
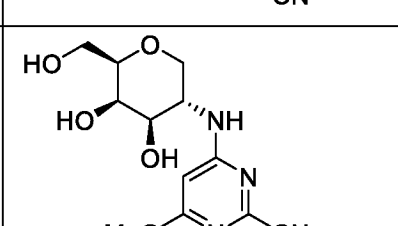
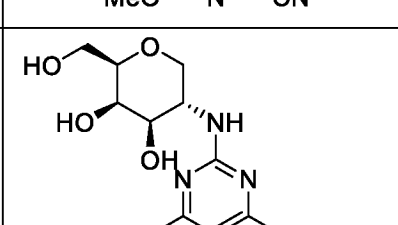
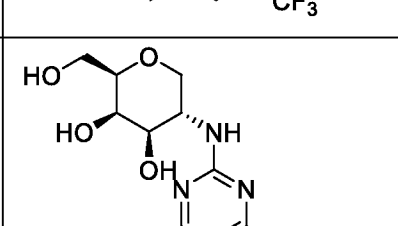
A290		++++
A291		++++
A292		++++
A293		++++
A294		++++
A295		++++
A296		++++

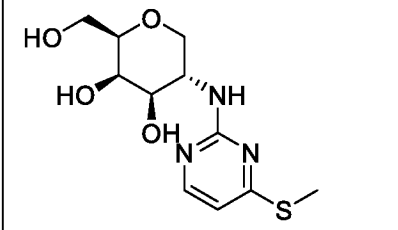
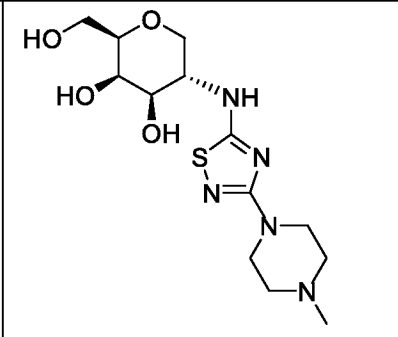
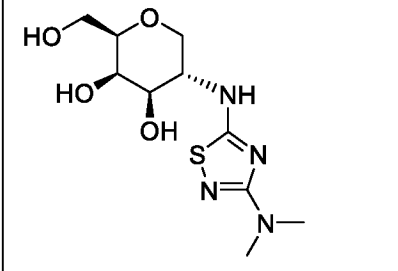
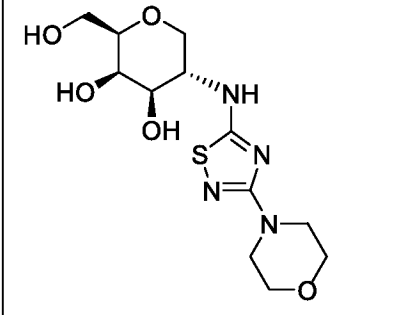
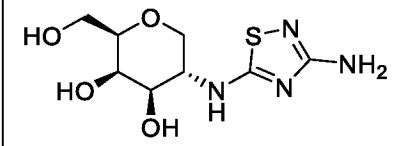
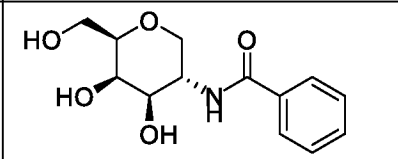
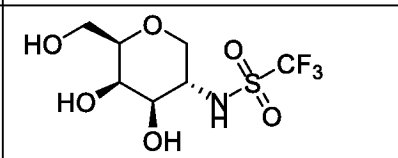
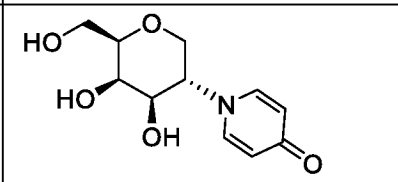
A298	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(Cl)C=C2Cl)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A299	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=NC(S)=NC(Br)=N2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A300	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=NC(S)=NC(C(F)(F)F)=N2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A301	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=NC(C(F)(F)F)=N2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A302	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=CC=C2N(C(F)(F)F)=N)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A304	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=CN3C=CC=CN3N2Cl)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A305	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=CN3C=CC(=N3N2)ClOC)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A305	 <chem>O[C@H]1O[C@@H](NC2=NC(S)=NC(C(F)(F)F)=N2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	>20

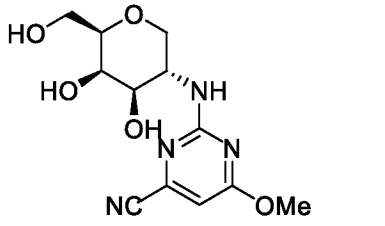
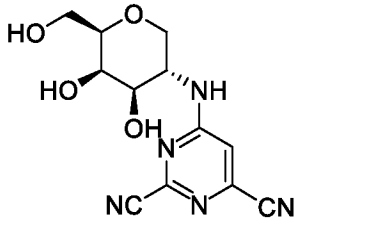
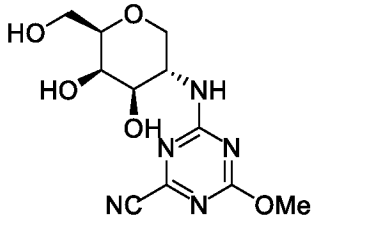
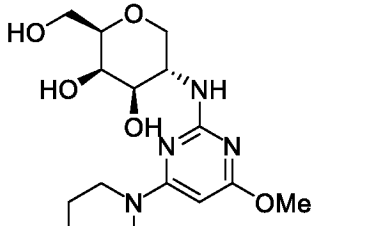
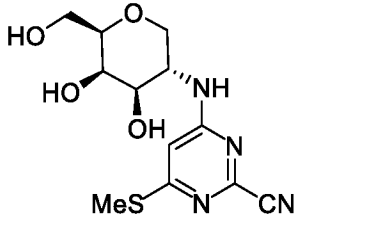
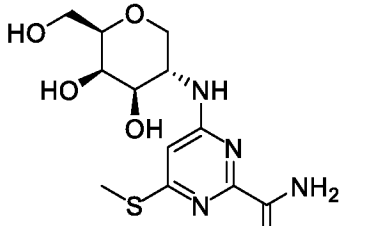
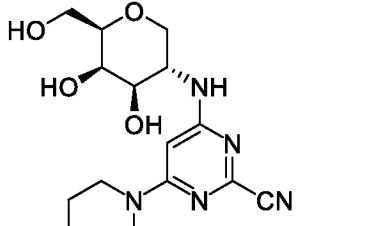
A306	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(S2)C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A307	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(Cl)C(C2)C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A308	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=NC=N2C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	>20
A309	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(N2)C#N)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++
A310	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(N2)C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	>20
A311	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(N2)C3=CC=CC=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	>20
A312	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(N2)C#N)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	++++

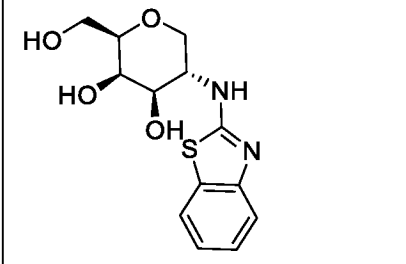
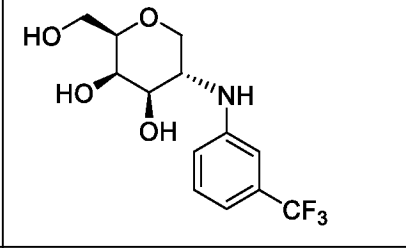
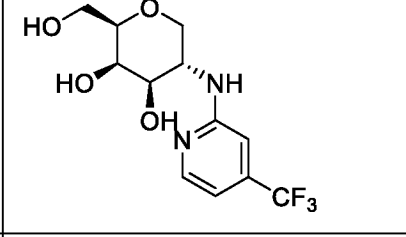
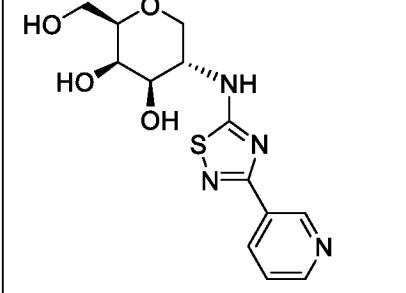
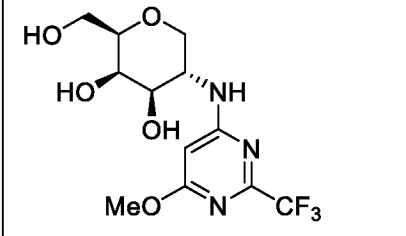
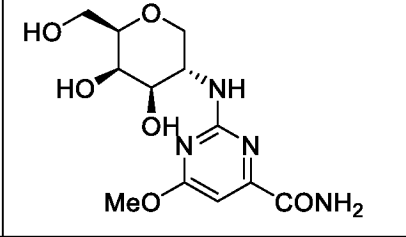
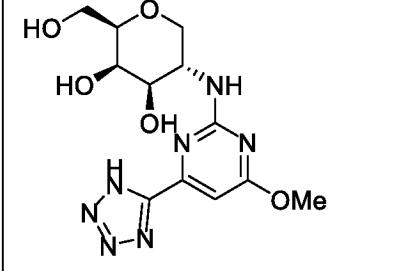
A313		>20
A314		>20
A315		++++
A316		>20
A317		++++
A318		++++
A319		++++

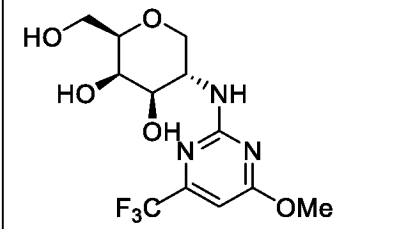
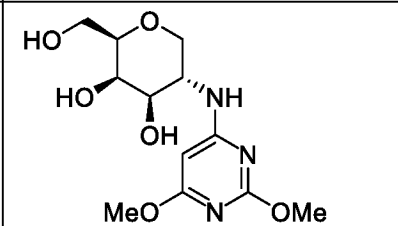
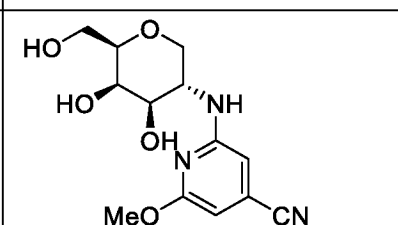
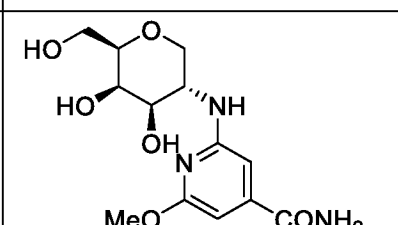
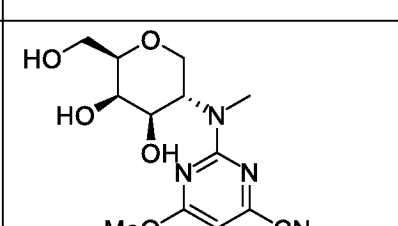
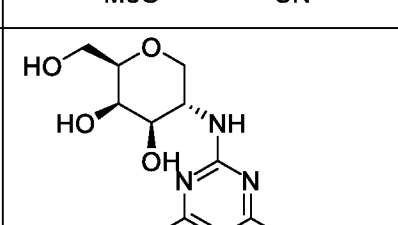
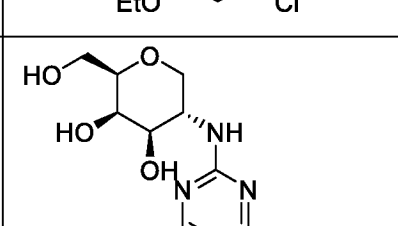
A320		++++
A321		++++
A322		>20
A323		++++
A324		++++
A325		++++
A326		++++

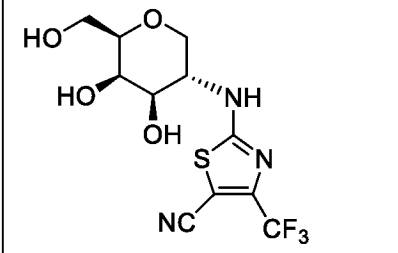
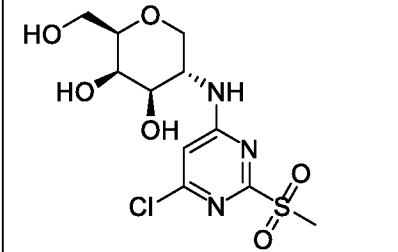
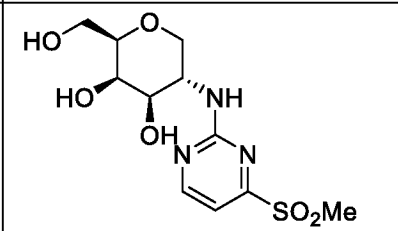
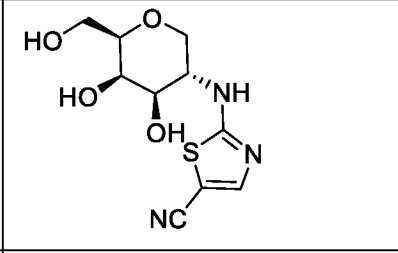
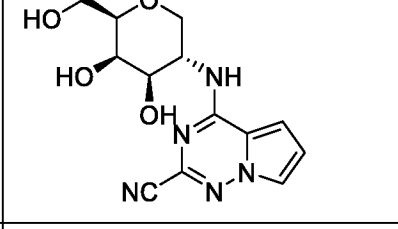
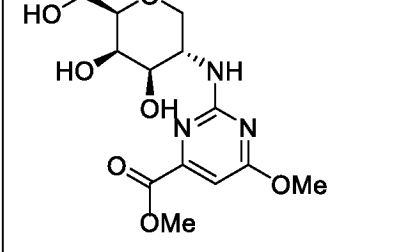
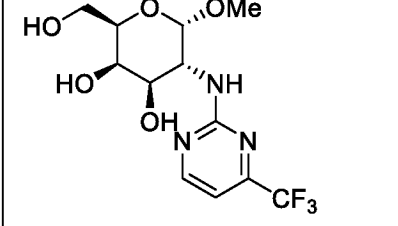
A327		++++
A328		>20
A330		++++
A331		++++
A332		++++
A333		> 10
A334		++++
A335		++++

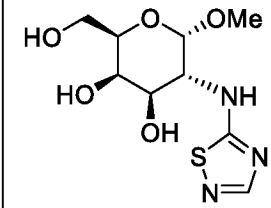
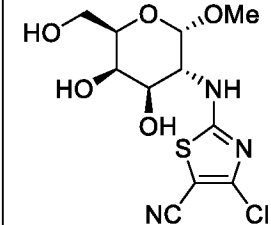
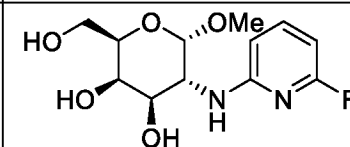
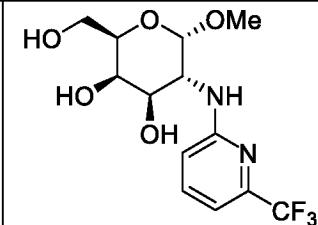
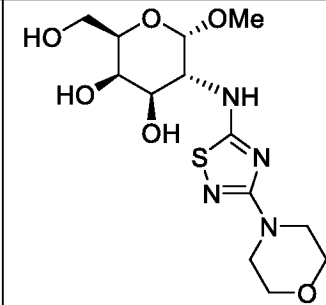
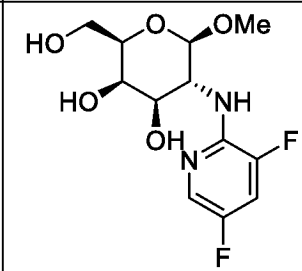
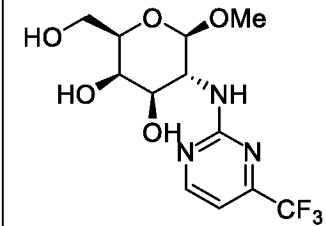
A336	 <chem>CSC1=CN=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1</chem>	++++
A338	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=NC(=S)N=C2N[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	++++
A339	 <chem>CN(C)C1=NC(=S)N=C1N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A340	 <chem>C1CCN(CC1)C2=NC(=S)N=C2N[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	++++
A341	 <chem>NC1=NC(=S)N=C1N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A342	 <chem>O=C(c1ccccc1)N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A344	 <chem>OS(=O)(=O)C(F)(F)F[NH]C[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	++++
A345	 <chem>O=C1C=CC(=CN1)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++

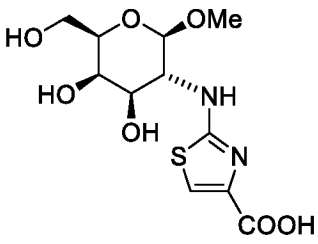
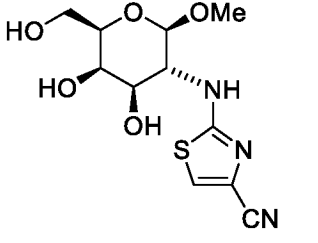
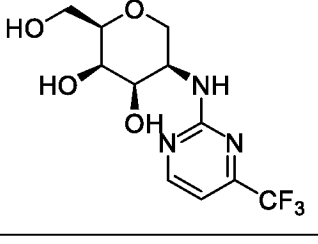
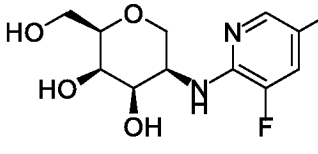
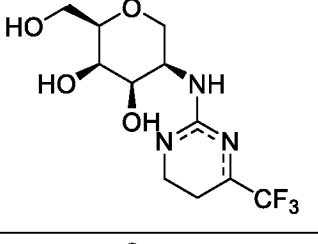
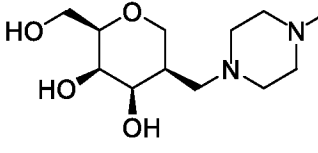
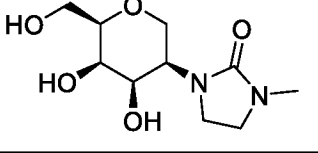
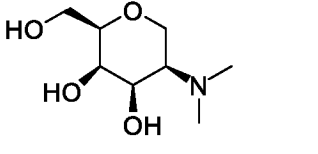
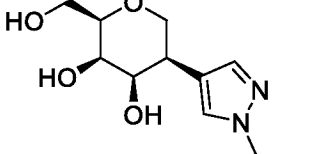
A346	 <chem>COC1=CN=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1C#N</chem>	++++
A348	 <chem>COC1=CN(C#N)=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1C#N</chem>	>20
A349	 <chem>COC1=CN=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1C#N</chem>	++++
A350	 <chem>COC1=CN=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1C#N</chem>	>20
A351	 <chem>COC1=CN(C#N)=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1S</chem>	> 20
A352	 <chem>COC1=NC(=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1)C(=O)N</chem>	> 20
A353	 <chem>COC1=CN=C(N[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)N1C#N</chem>	

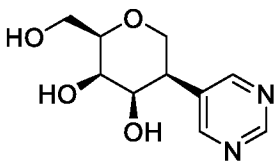
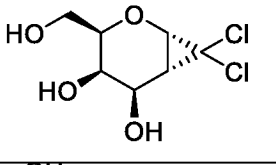
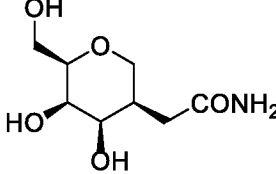
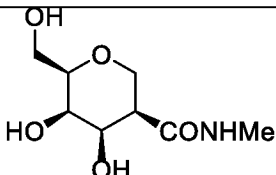
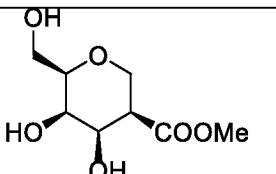
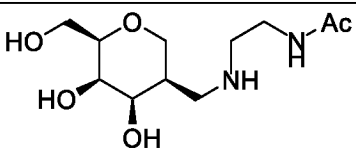
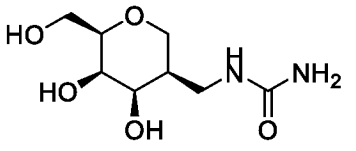
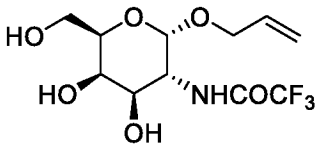
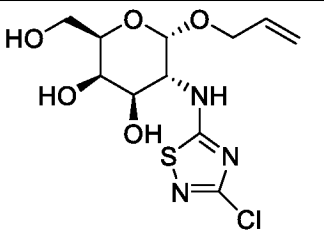
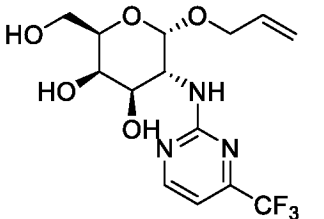
A354	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=NC(=S)C=C2c3ccccc3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	++++
A355	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	++++
A356	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC=CC=N2C(F)(F)F)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	>20
A358	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=NC(=S)N=C2c3ccncc3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	++++
A359	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC(=N(C)C=C2C(F)(F)F)[C@H]3O[C@@H](CO)O[C@H]3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	++++
A360	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC(=N(C)C=C2C(=O)N)[C@H]3O[C@@H](CO)O[C@H]3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	++++
A361	 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NC2=CC(=N(C)C=C2C3=NN=NN3)[C@H]4O[C@@H](CO)O[C@H]4)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	>20

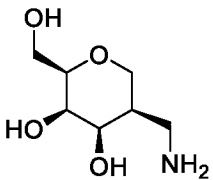
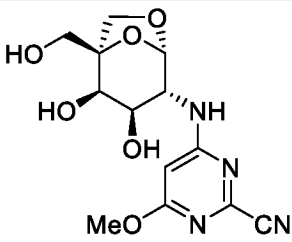
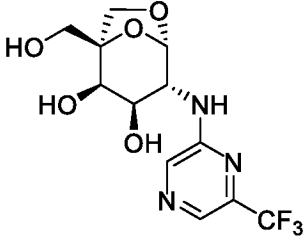
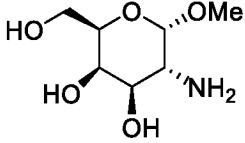
A362	 <chem>COC1=CN=C(C(F)(F)F)N1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A363	 <chem>COC1=NC(OC)=NC=C1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A364	 <chem>COC1=CC(C#N)=CN=C1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A365	 <chem>CC(=O)N1=CC(OC)=NC=C1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	> 20
A366	 <chem>CN1C=CC(C#N)=N1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A367	 <chem>CCOC1=CC(Cl)=NC=C1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	++++
A368	 <chem>CCOC1=CC(C#N)=NC=C1[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	> 20

A369		> 20
A370		> 10
A371		++++
A372		> 20
A373		++++
A374		>20
A377		++++

A378		++++
A379		++++
A380		++++
A381		++++
A382		++++
A383		++++
A384		++++

A385		>200
A386		>20
A387		>20
A388		>20
A389		>20
A390		>200
A392		+++
A393		+++
A394		>200

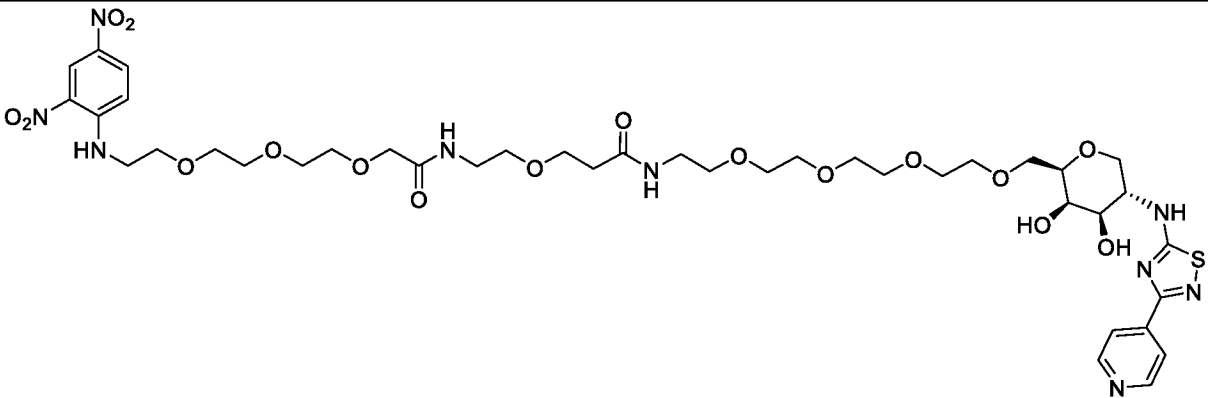
A395		>200
A397		+++
A399		>200
A400		>200
A401		>200
A402		>200
A403		>20
A404		++++
A405		++++
A406		++++

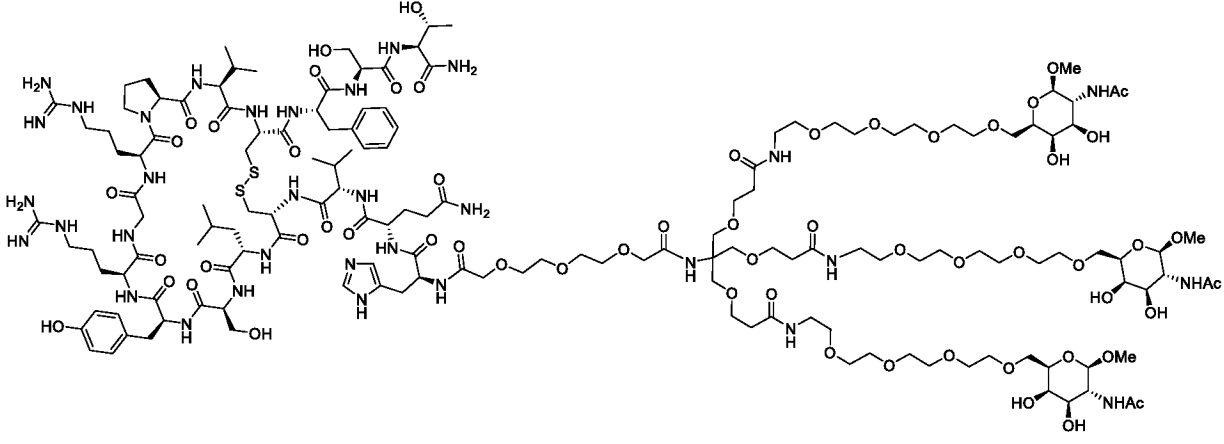
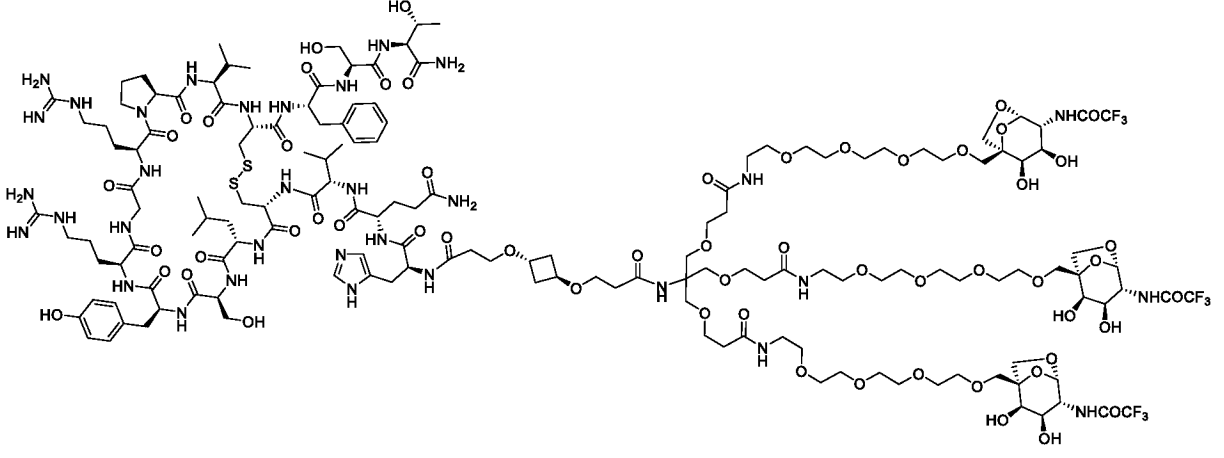
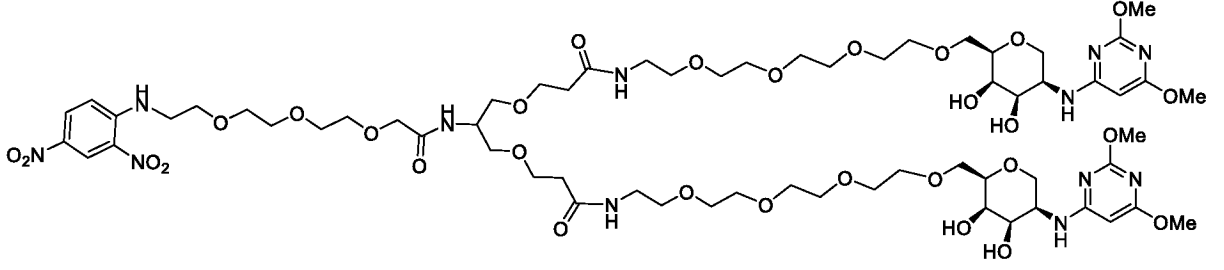
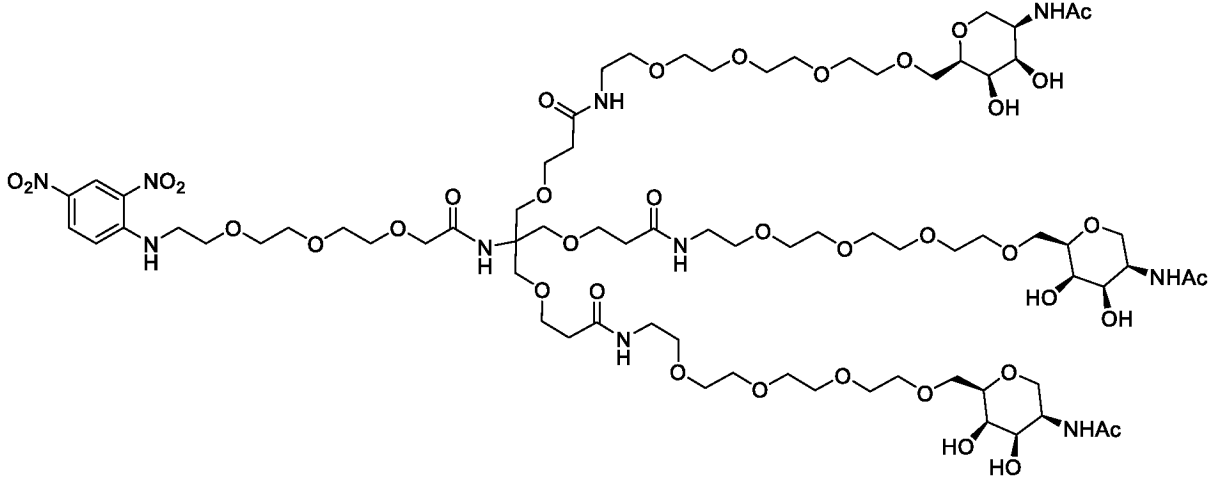
A425		+
A426		++++
A427		++++
A91		++++

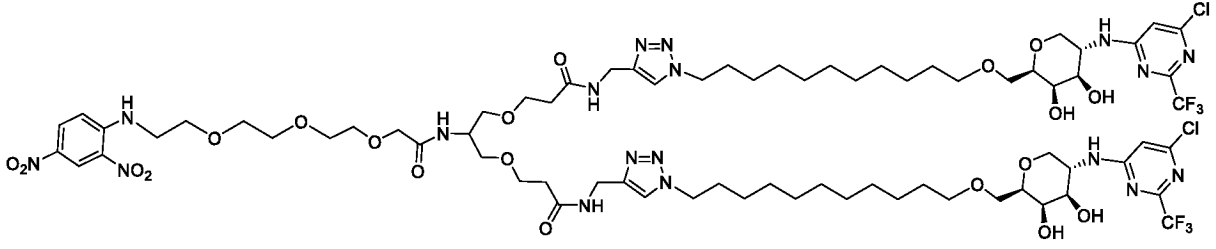
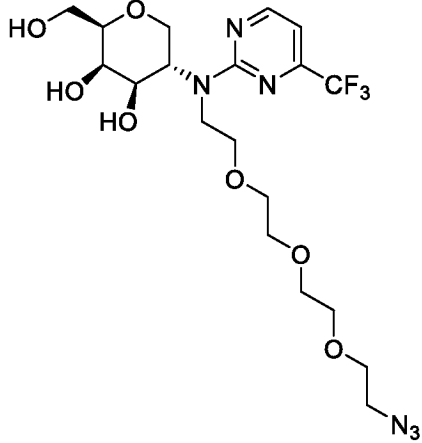
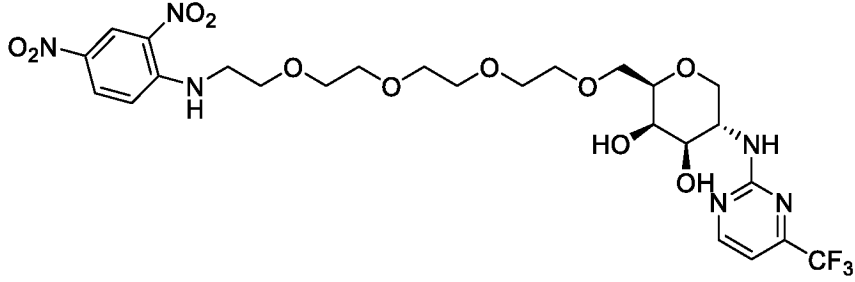
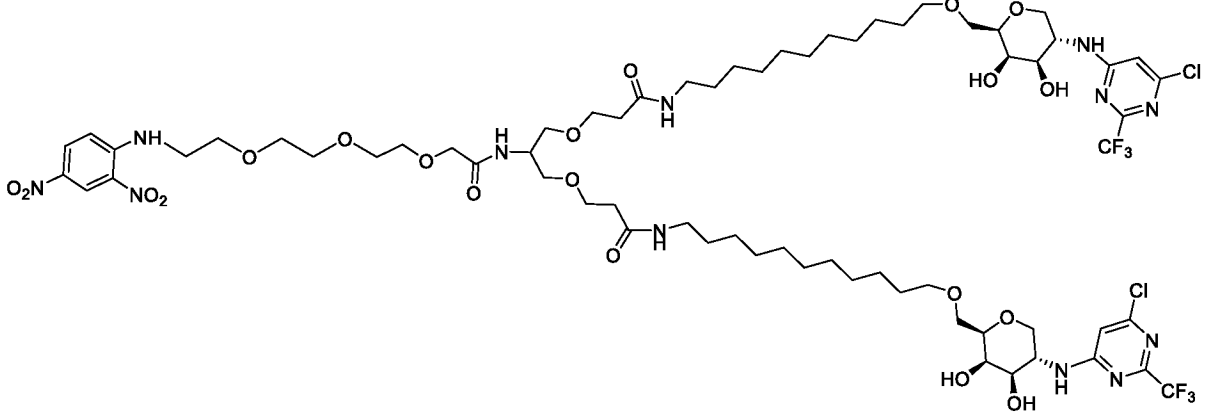
В представленной выше таблице величины K_D обозначены следующим образом:

≥ 1000 мкМ = +, <1000 мкМ = ++, <500 мкМ = +++ и <100 мкМ = ++++

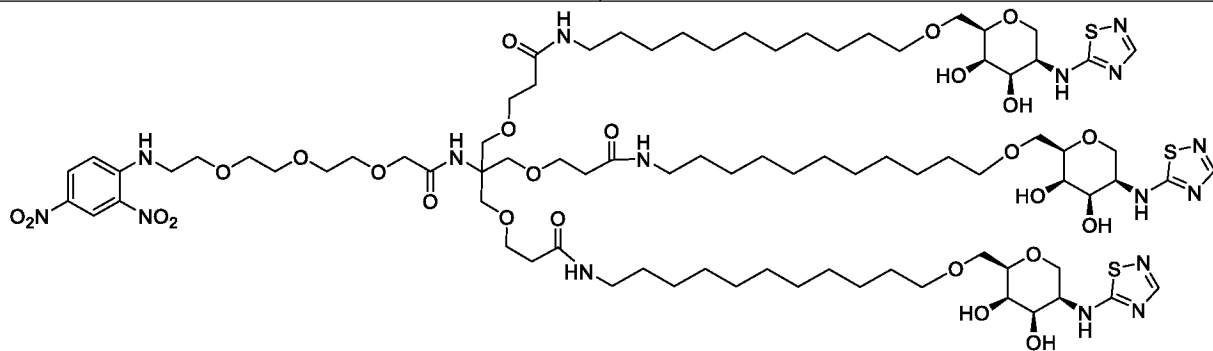
Таблица 5. Биологические данные для лигандов ASGPR с соединительной группой

Номер соединения	Вычисленное внешнее связывание по SPR: K_D (мкМ), ASGPR
Структура	
Соединение 29	
	

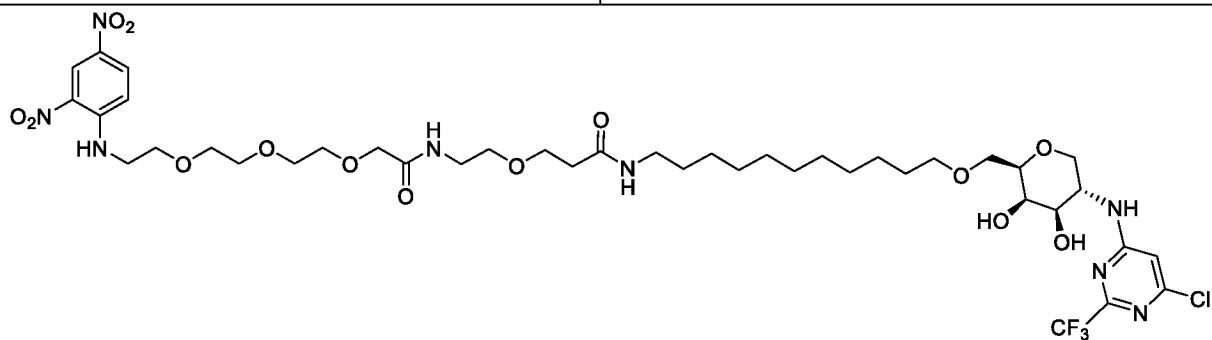
Соединение 30	++++
	
Соединение 31	++++
	
Соединение 32	
	
Соединение 33	++++
	

Соединение 34	
	
A413	++++
	
Соединение 35	++++
	
Соединение 36	
	

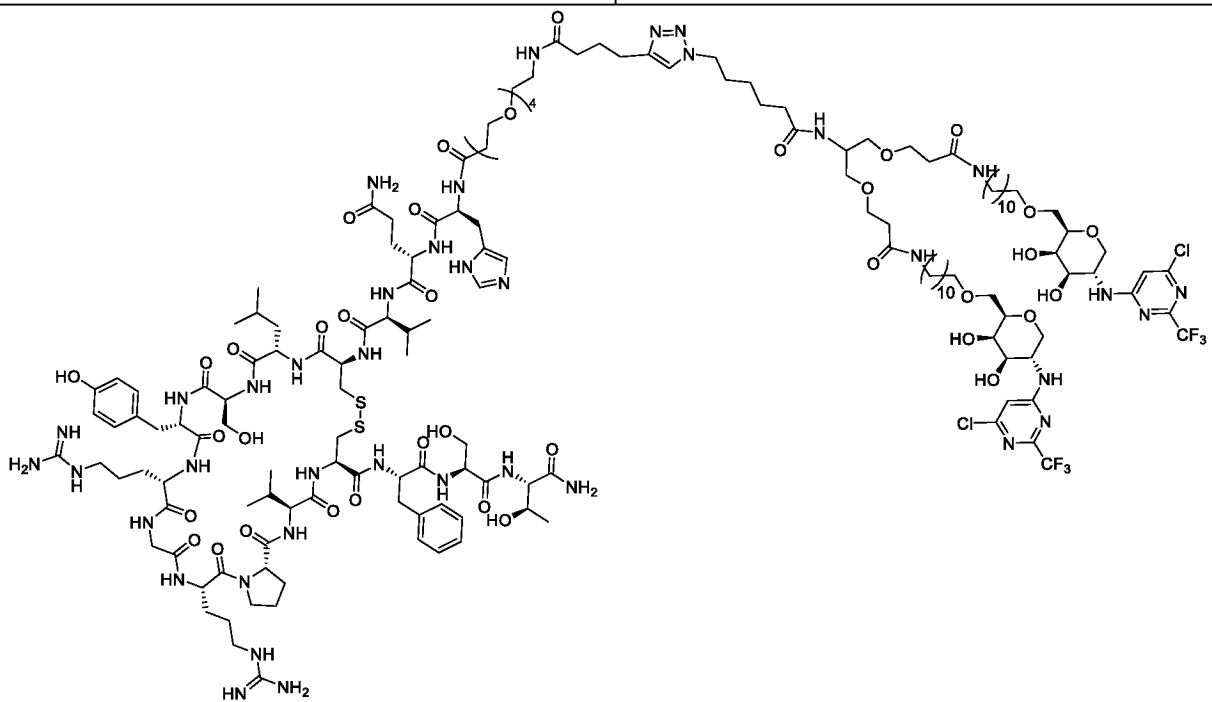
Соединение 37



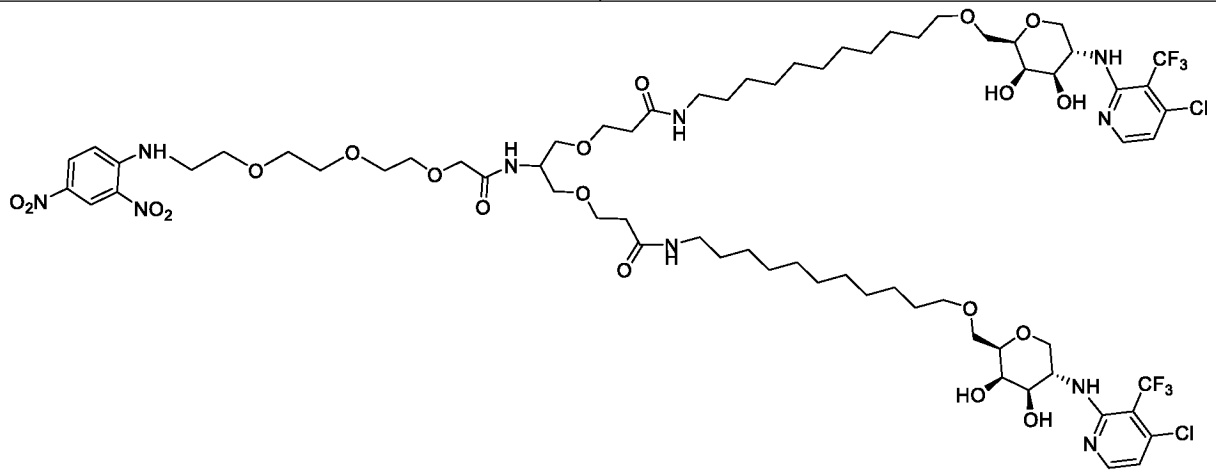
Соединение 38



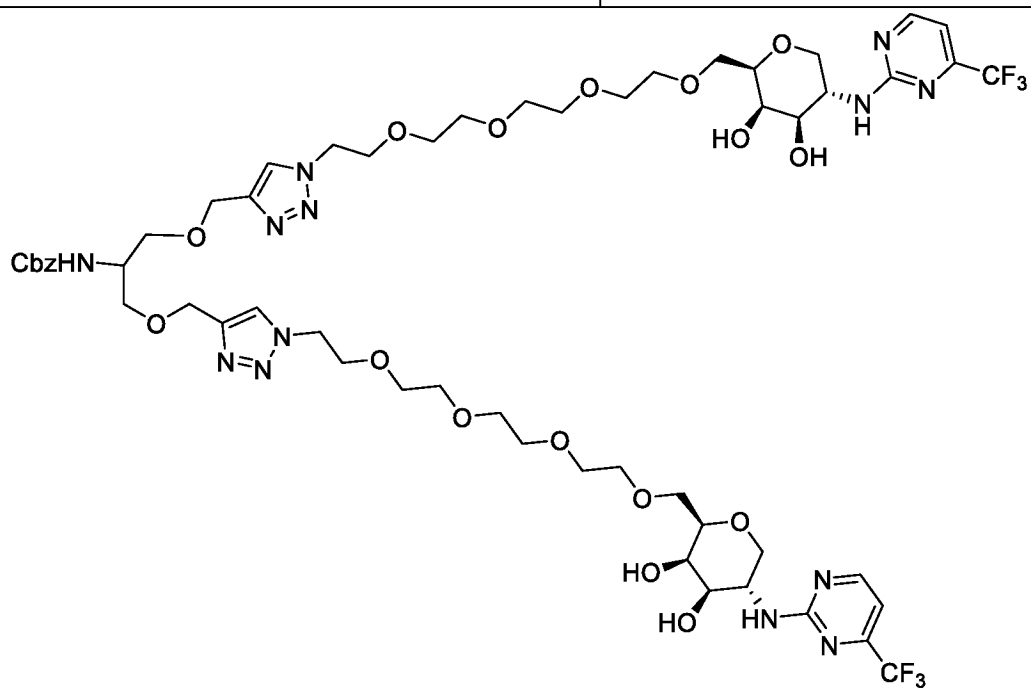
Соединение 39



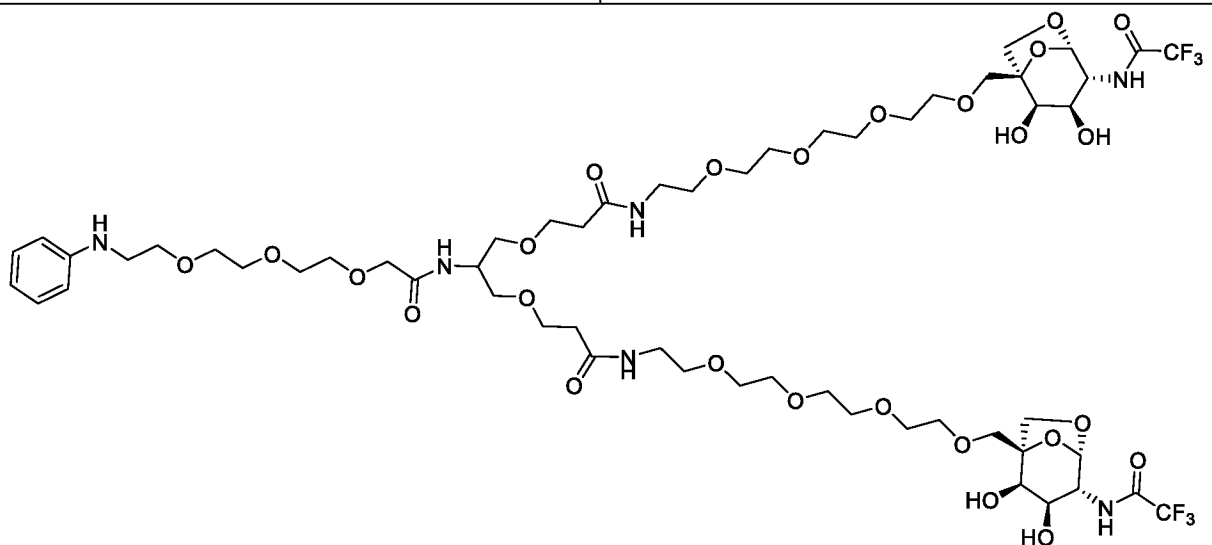
Соединение 56

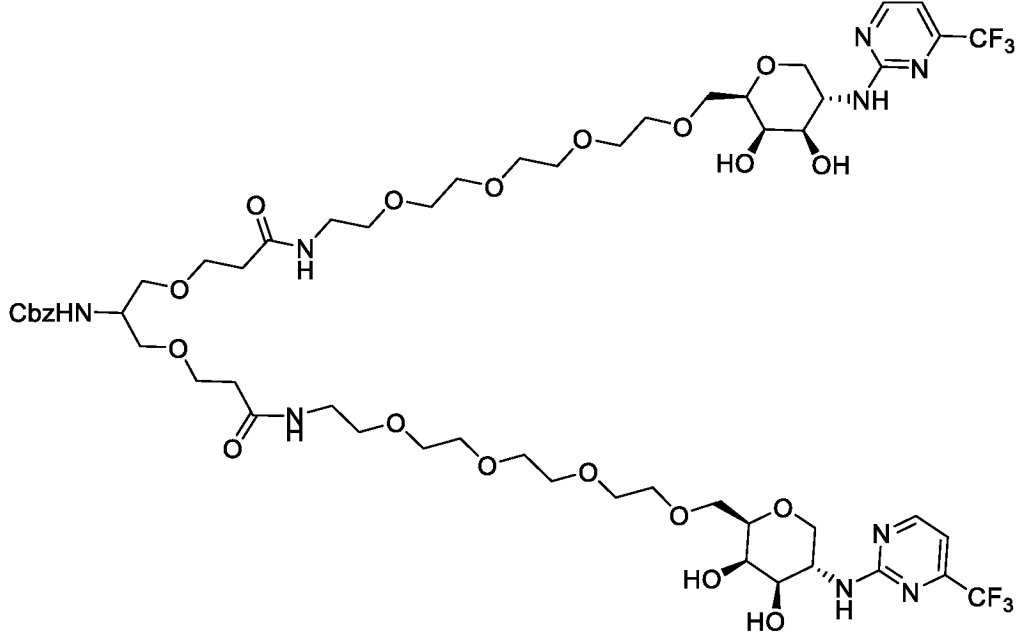
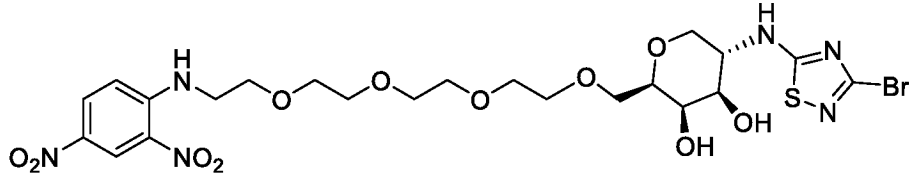
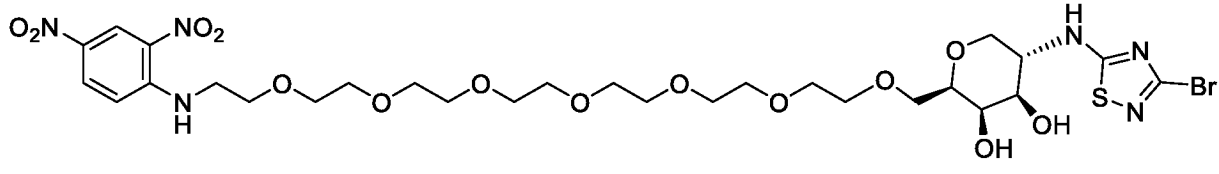
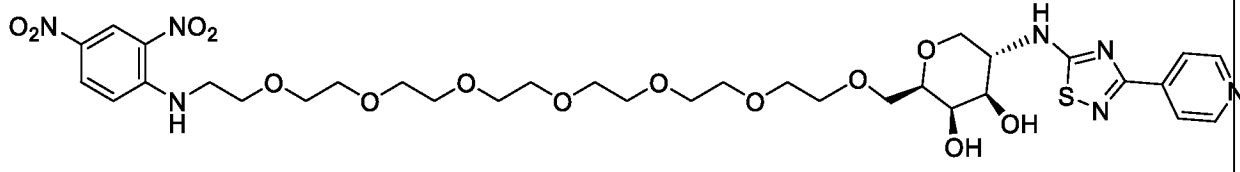


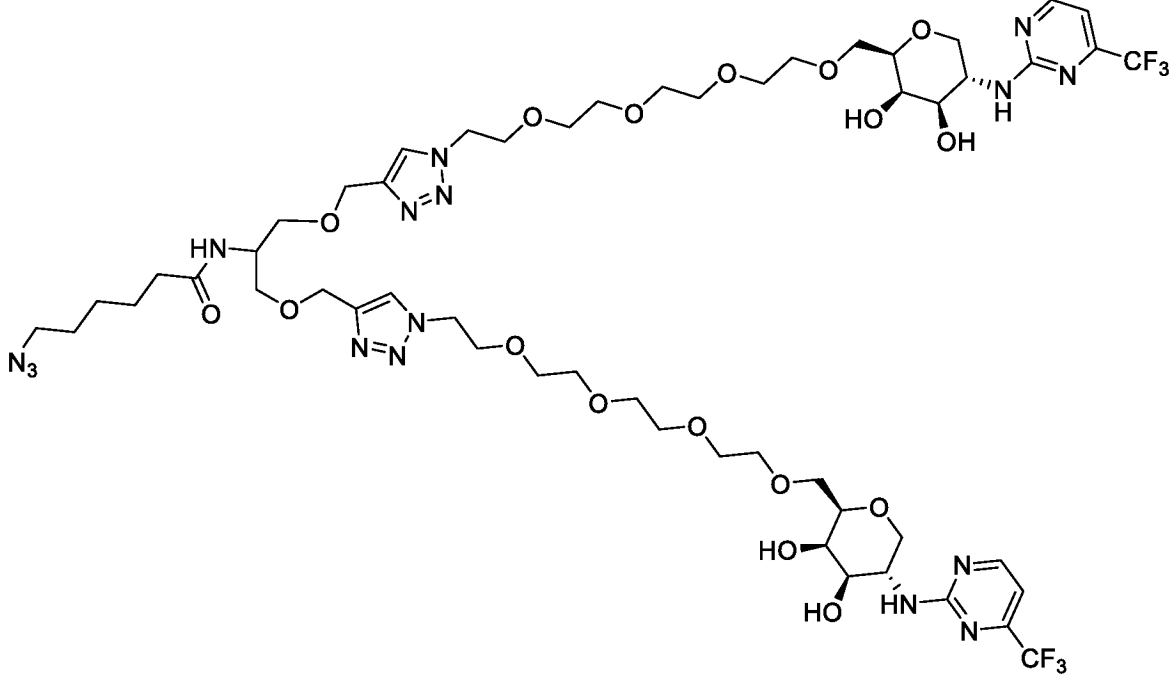
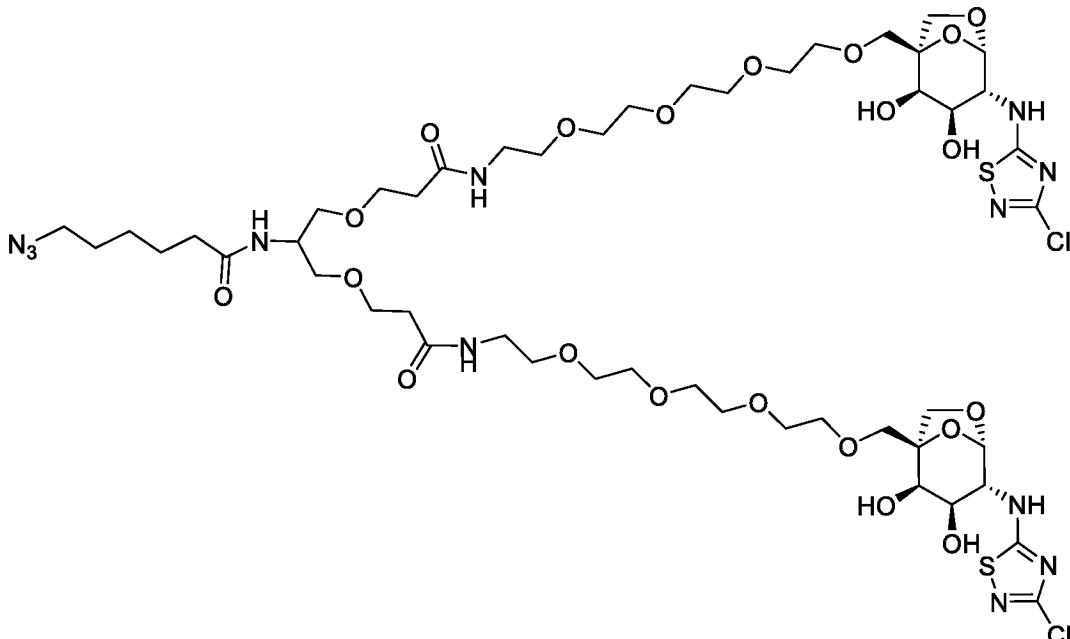
A420

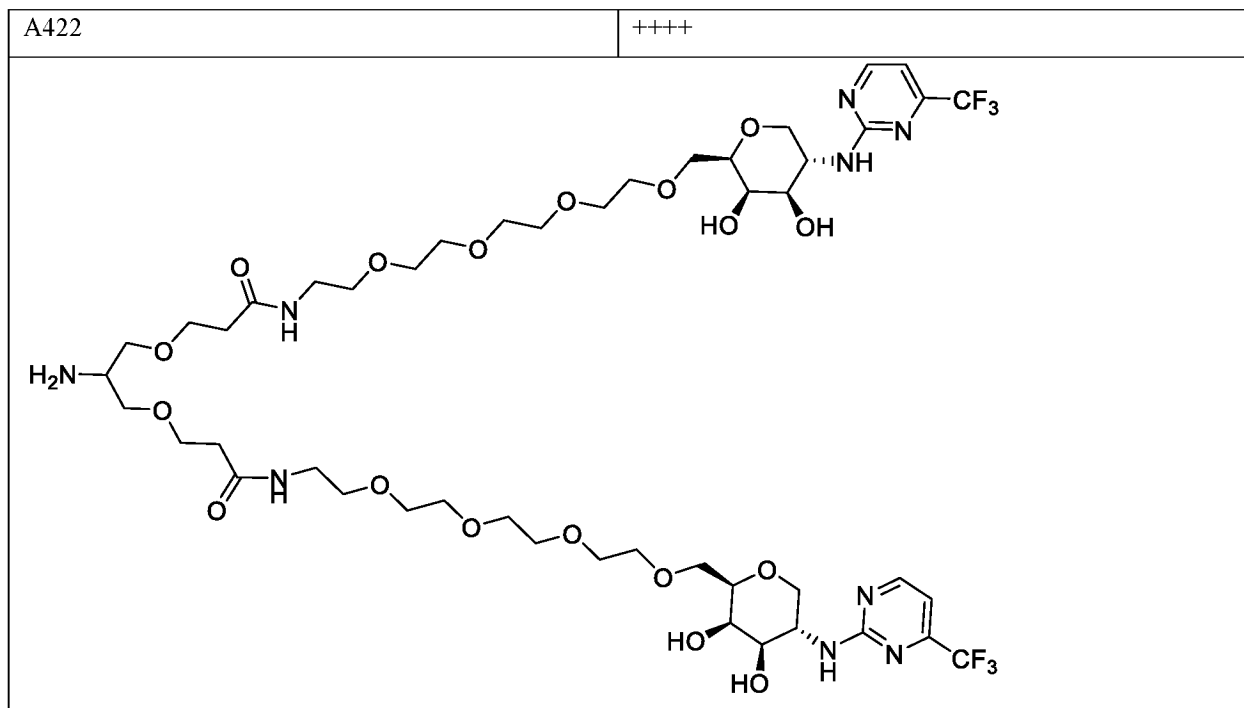


A421



A423	
	
Соединение 48	
	
Соединение 49	
	
Соединение 50	
	

A417	++++
 <p>The chemical structure of A417 is a complex molecule. It features a central core consisting of two 1,2,4-triazole rings connected by a methylene group. This core is linked via ether chains to two 2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranoside units. Each glucose unit is substituted with a 2-(trifluoromethyl)imidazole-5-ylamino group. Additionally, the central core is attached to a long chain containing a terminal azide group (N₃) and a secondary amide group (HN-C(=O)-) connected to a hexyl chain.</p>	
A424	
 <p>The chemical structure of A424 is a complex molecule. It features a central core consisting of two 1,2,4-triazole rings connected by a methylene group. This core is linked via ether chains to two 2,3,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranoside units. Each glucose unit is substituted with a 2-chloro-4H-thiazole-5-ylamino group. Additionally, the central core is attached to a long chain containing a terminal azide group (N₃) and a secondary amide group (HN-C(=O)-) connected to a hexyl chain.</p>	



В представленной выше таблице величины K_D обозначены следующим образом:

≥ 1000 мкМ = +, <1000 мкМ = ++, <500 мкМ = +++ и <100 мкМ = ++++

Пример 11. Клеточная деградация внеклеточного белка описанными в настоящем документе соединениями нацеливающих лигандов внеклеточного белка, связывающими ASGPR и вызывающими деградацию внеклеточного белка

Выбранный внеклеточный белок-мишень (обычно от 80 мкМ до 1 мМ) добавляли в среду для культивирования клеток в присутствии или при отсутствии бифункционального соединения, вызывающего деградацию, которое описано в настоящем документе. Исследования осуществляли, используя клетки печени человека линии HepG2, в 96-луночных планшетах. Клетки HepG2 культивировали до конфлюэнтности 70-80% в среде RPMI (ThermoFisher/Gibco). Клетки дважды промывали раствором PBS, а затем обрабатывали бессывороточной средой, содержащей IgA человека или другие белки-мишени. Затем бифункциональное соединение, вызывающее, добавляли в среду для культивирования клеток с максимальной концентрацией 20 мкМ в серии 2-кратных разведений. После этого клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Затем аликвоту надосадочного раствора отбирали, разбавляли (от 10 до 100-кратного разведения) и анализировали концентрацию целевого белка с применением метода многослойного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием имеющегося в продаже набора (MyBioSource или эквивалентного набора) в 96-луночном планшете. Зависимое от дозы уменьшение содержания целевого белка анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism, и данные аппроксимировали сигмоидальной кривой для получения значений IC_{50} .

Пример 12. Клеточная деградация IgA бифункциональными молекулами, содержащими фрагменты, связывающие ASGPR и белки-мишени

Белок IgA человека (Sigma) (от 80 мкМ до 1 мМ) добавляли в среду для культивирования клеток в присутствии или при отсутствии соединения А, указанного ниже, которое содержит связывающий IgA пептид OPT-3. Исследования осуществляли, используя клетки печени человека линии HepG2, в 96-луночных планшетах. Клетки HepG2 культивировали до конфлюэнтности 70-80% конфлюэнтности в среде RPMI (ThermoFisher/Gibco). Клетки дважды промывали раствором PBS, а затем обрабатывали бессывороточной

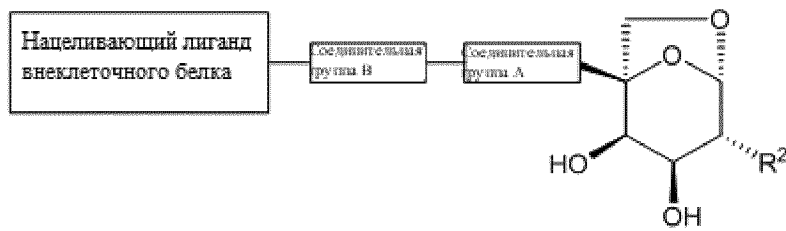
средой, содержащей человеческий IgA или другие белки-мишени. Затем бифункциональные соединения добавляли в среду для культивирования клеток с максимальной концентрацией 20 мкМ в серии 2-кратных разведений. После этого клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Затем аликвоту надосадочного раствора отбирали, разбавляли (от 10 до 100-кратного разведения) и анализировали концентрацию целевого белка с применением метода многослойного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием имеющегося в продаже набора (MyBioSource или эквивалентного набора) в 96-луночном планшете. Зависимое от дозы уменьшение содержания целевого белка анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism, и данные аппроксимировали сигмоидальной кривой для получения значений IC₅₀.

Все публикации и патентные заявки, процитированные в описании настоящего изобретения, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана в качестве включенной посредством ссылки.

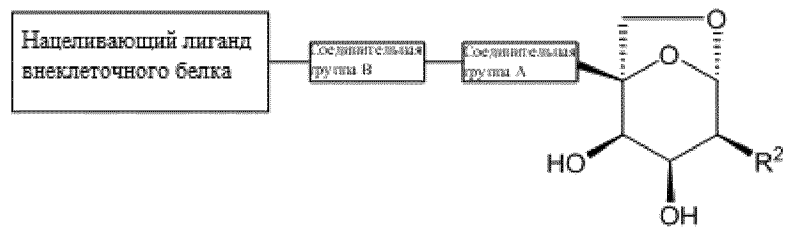
Хотя настоящее изобретение было описано выше с некоторыми подробностями, представленными исключительно в качестве иллюстраций и примеров для целей ясности понимания, в свете описания настоящего изобретения для обычного специалиста в данной области техники является очевидным, что в нем могут быть произведены определенные изменения и модификации без отклонения от идеи и выхода за пределы объема настоящего изобретения, которое определено в прилагаемой формуле изобретения. Кроме того, специалисты в данной области техники должны понимать или иметь способность оценки с применением не более чем рутинного экспериментирования множества эквивалентов конкретных вариантов осуществления и способов, которые описаны в настоящем документе. Такие эквиваленты предназначены для включения в объем настоящей заявки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

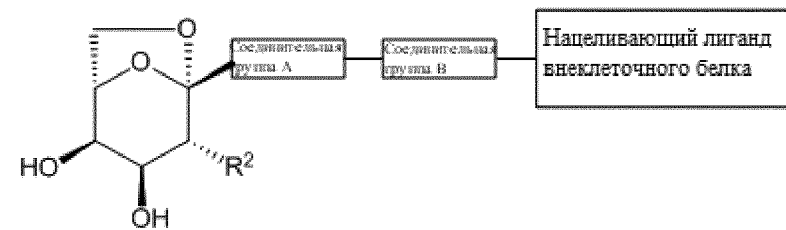
1. Связывающее асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) и вызывающее деградацию внеклеточного белка соединение формулы:



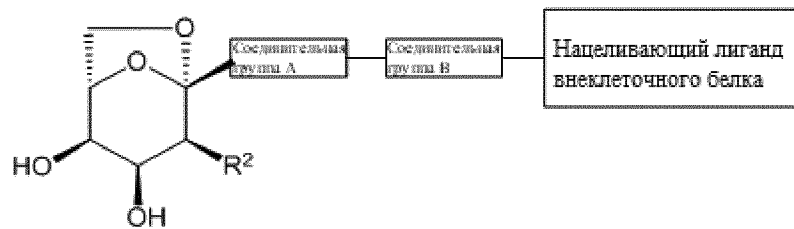
(I),



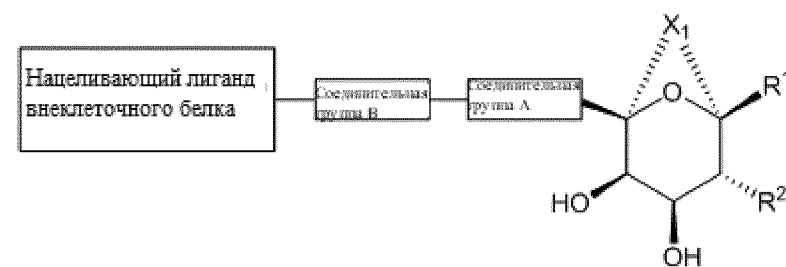
(I-d),



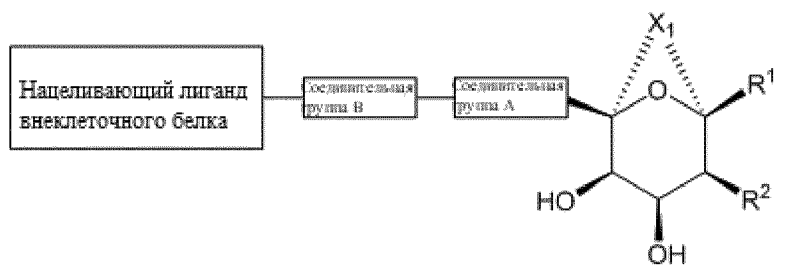
(II),



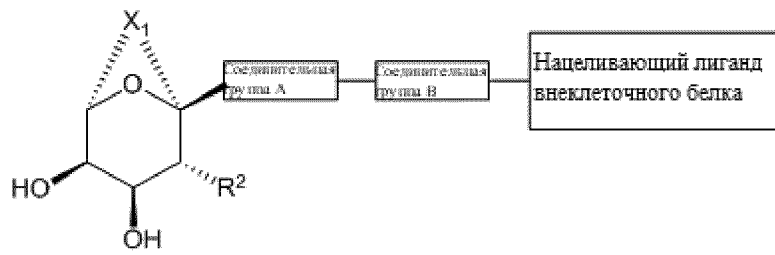
(II-d),



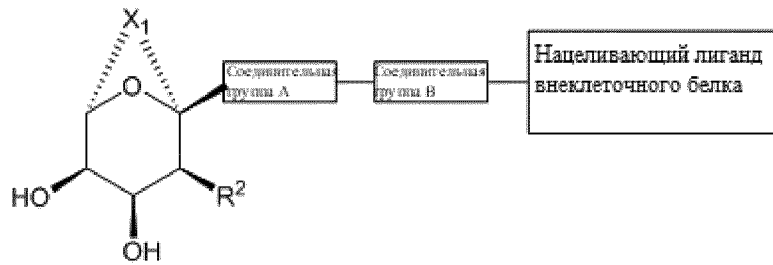
(III),



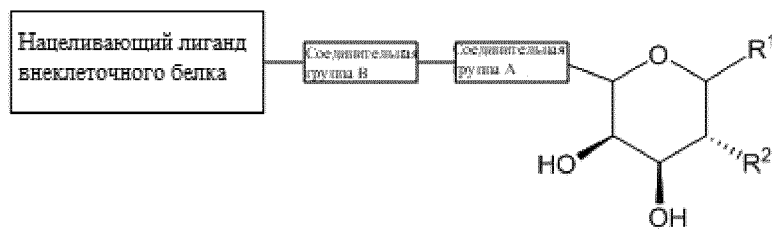
(III-d),



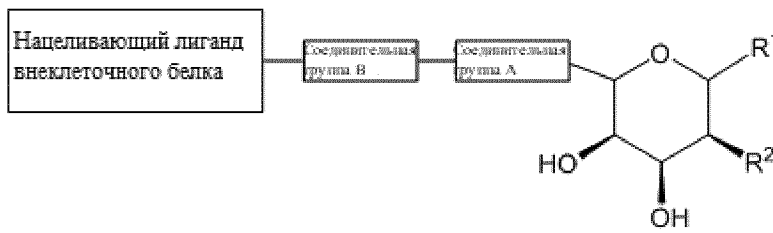
(IV).



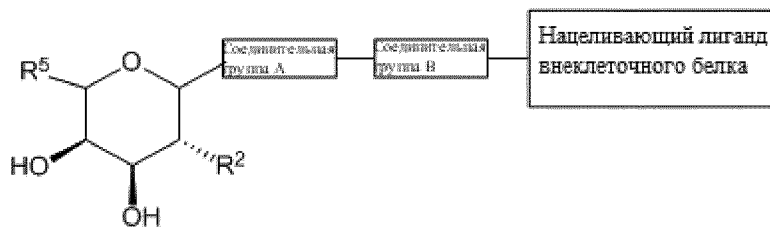
(IV-d).



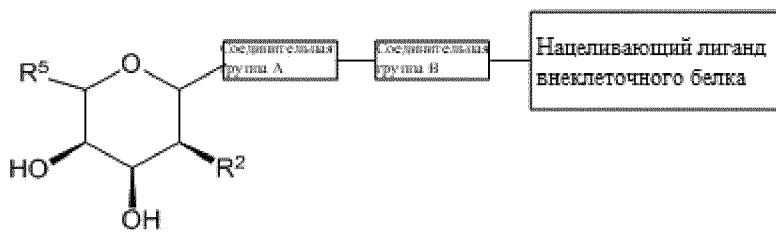
(V).



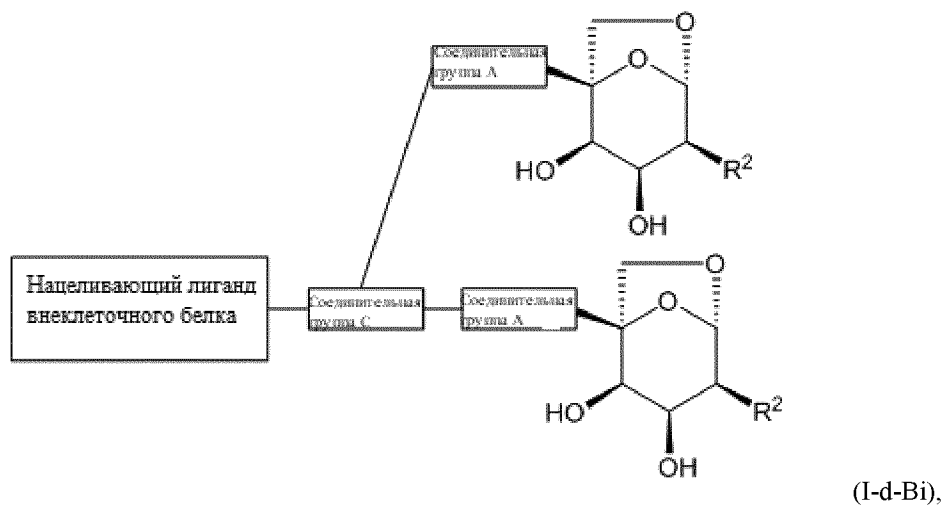
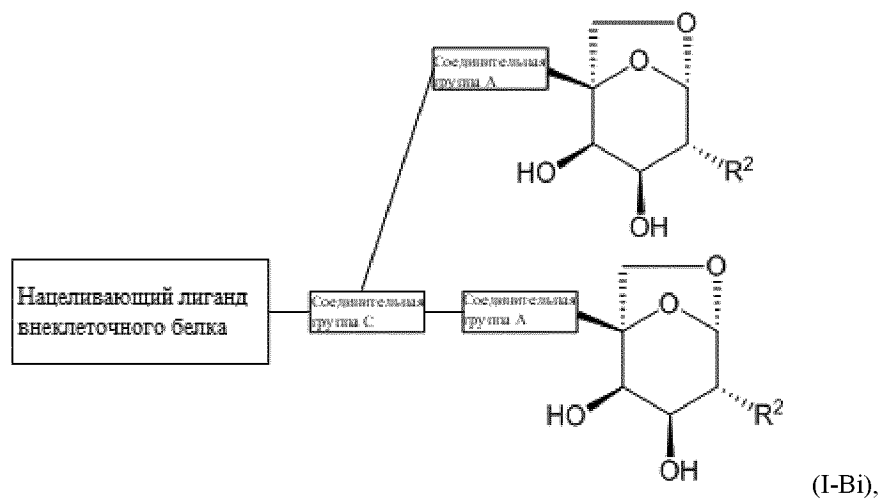
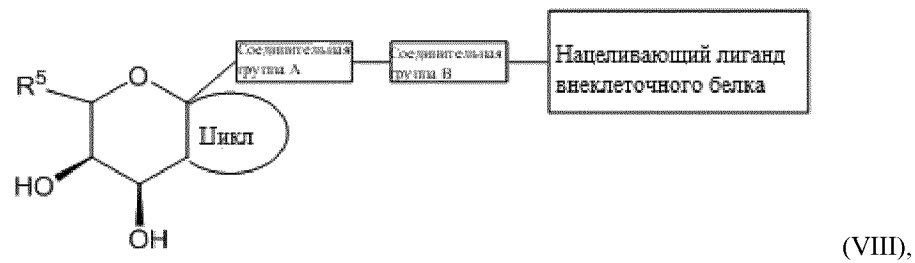
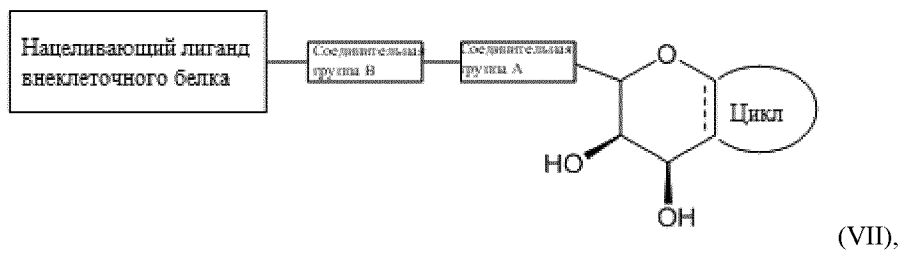
(V-d).

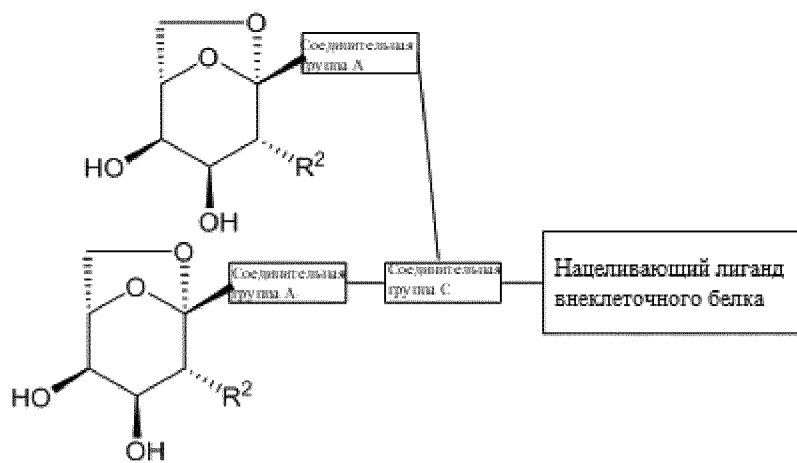


(VI).

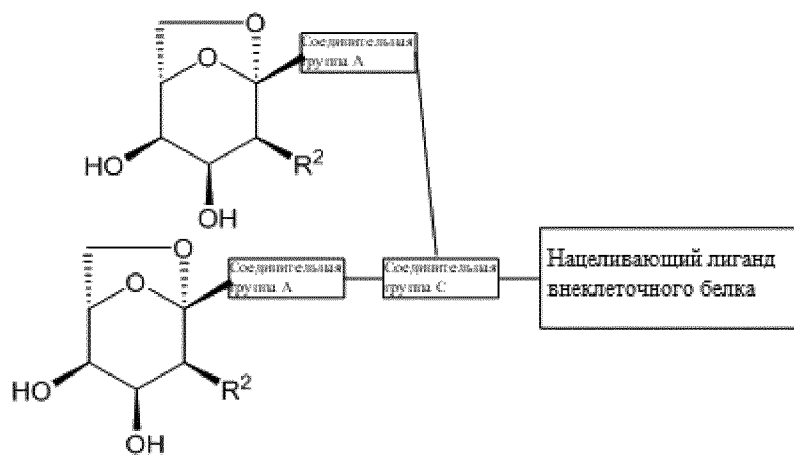


(VI-d).

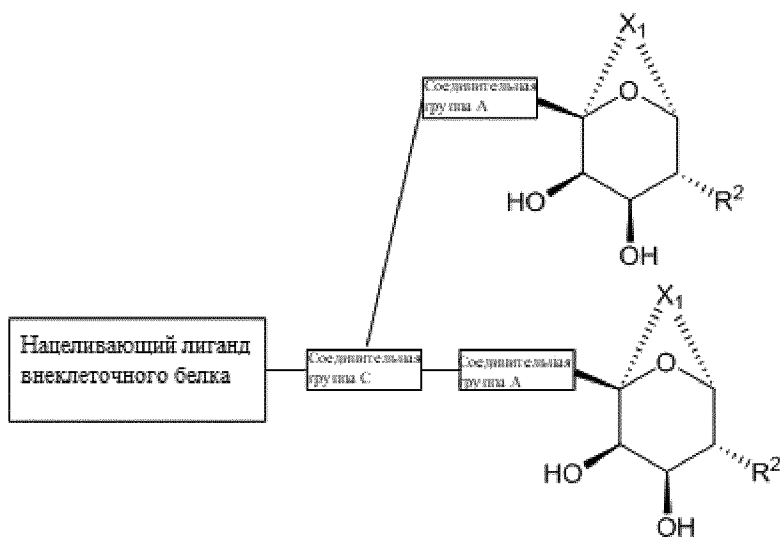




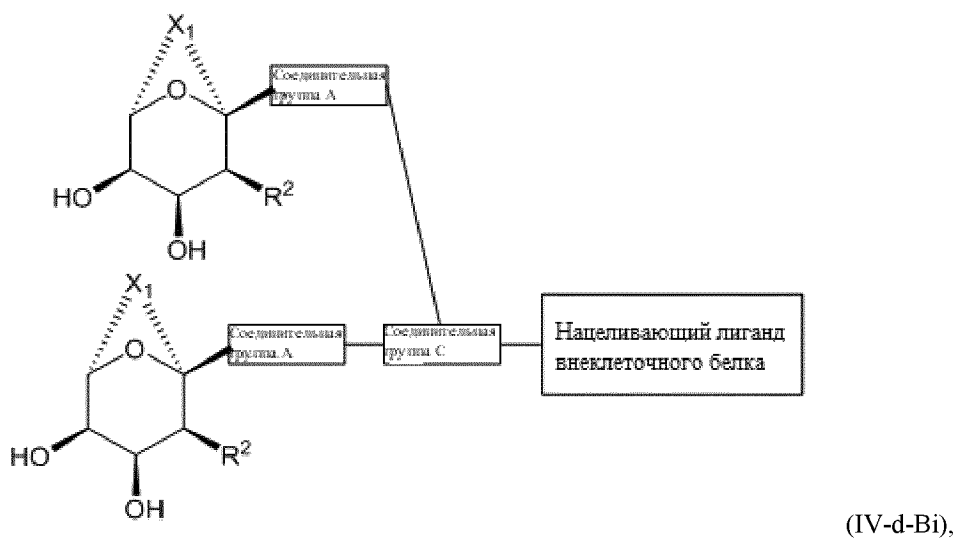
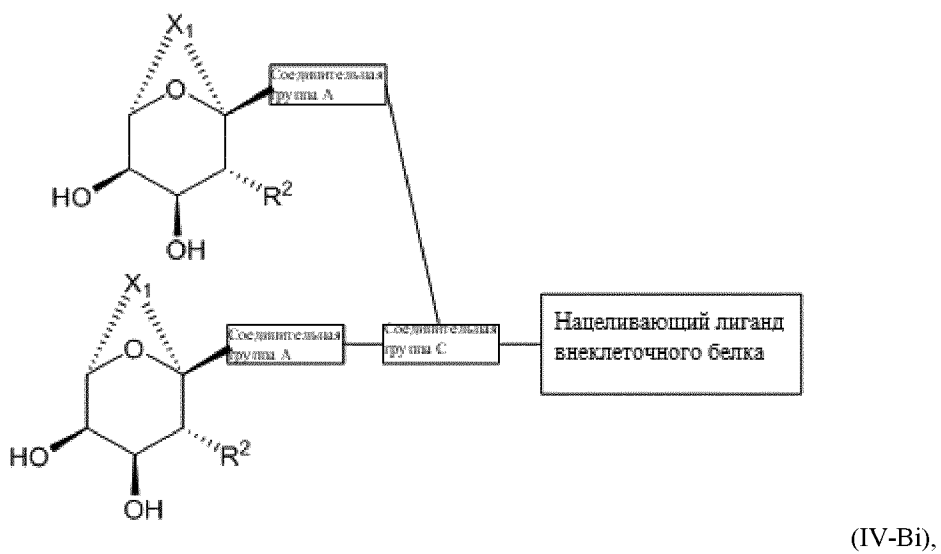
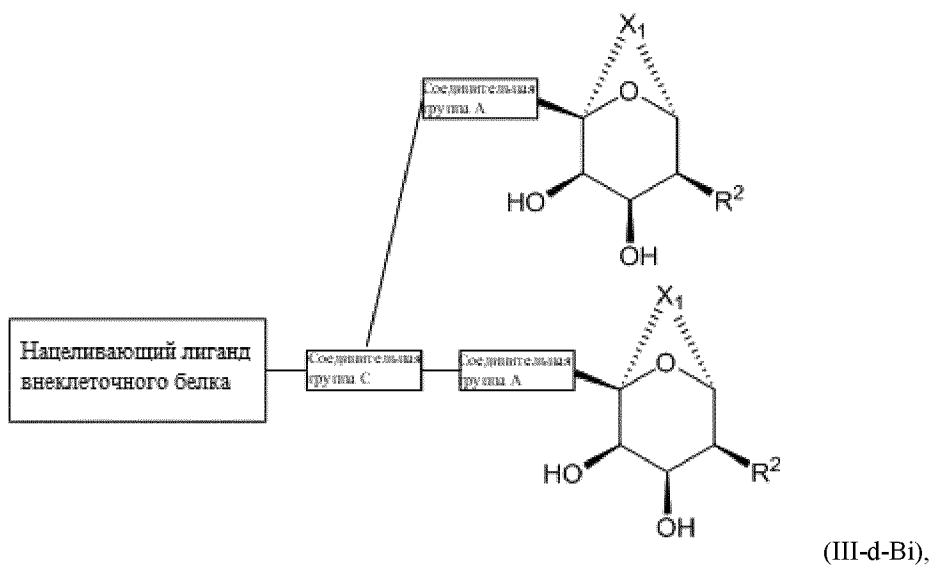
(II-Bi),

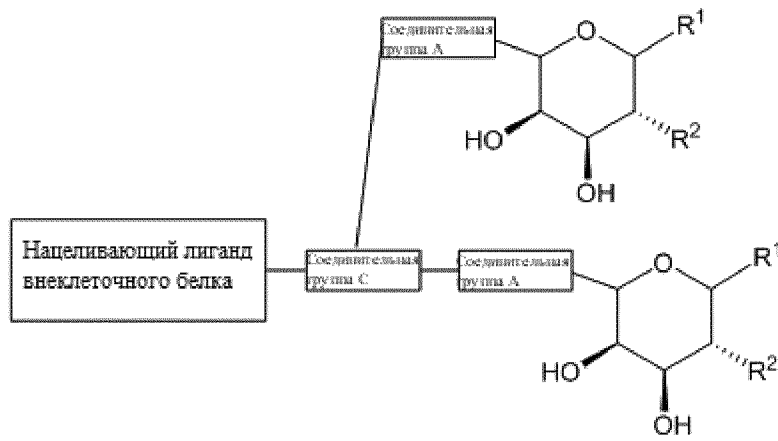


(II-d-Bi),

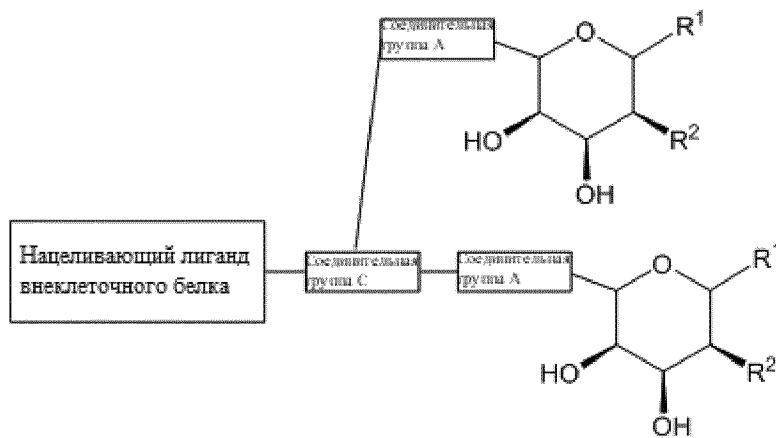


(III-Bi),

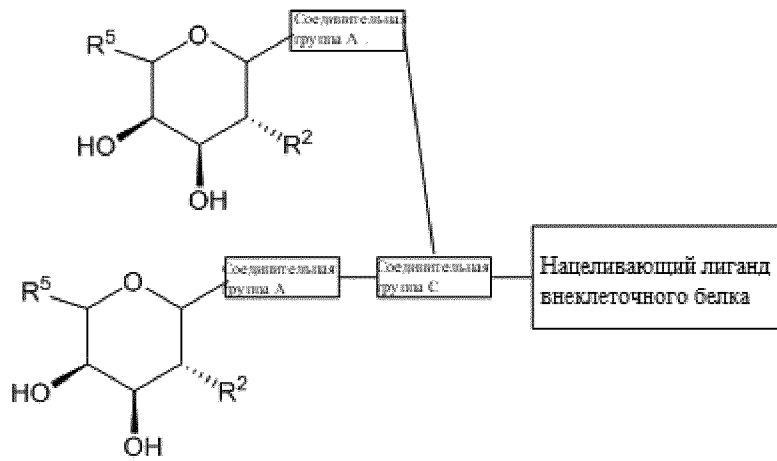




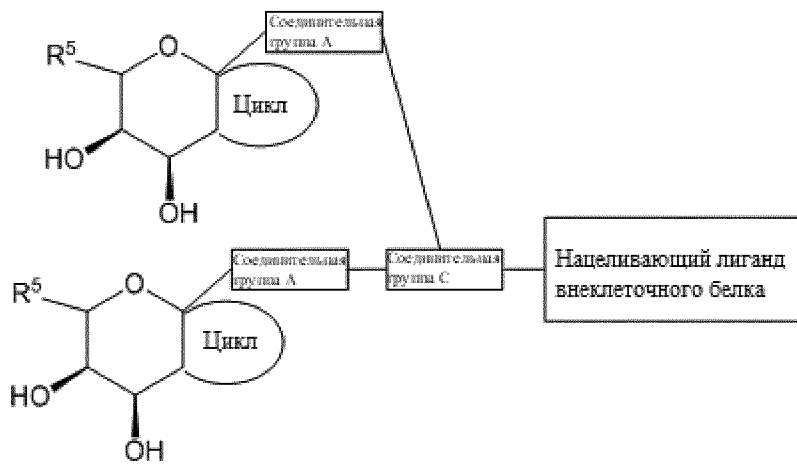
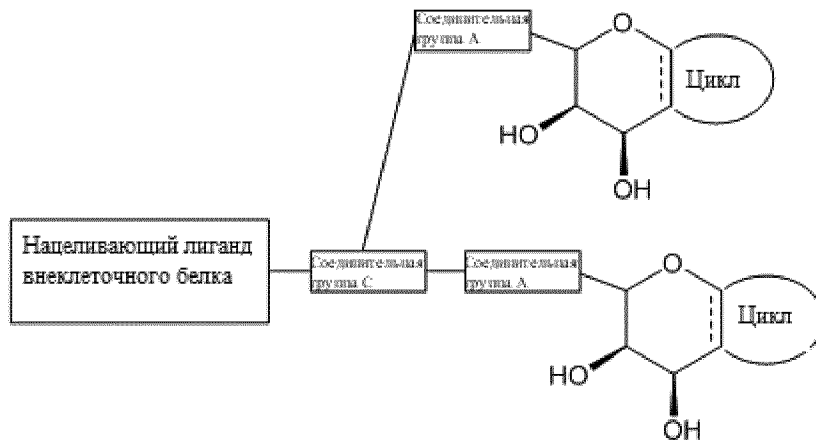
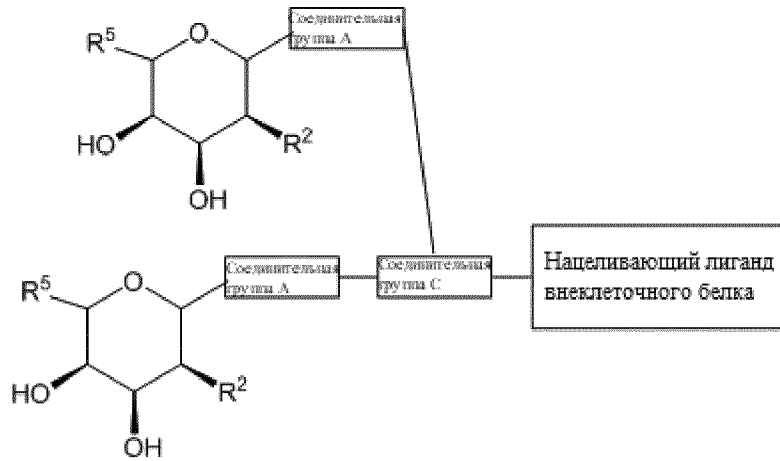
(V-Bi),

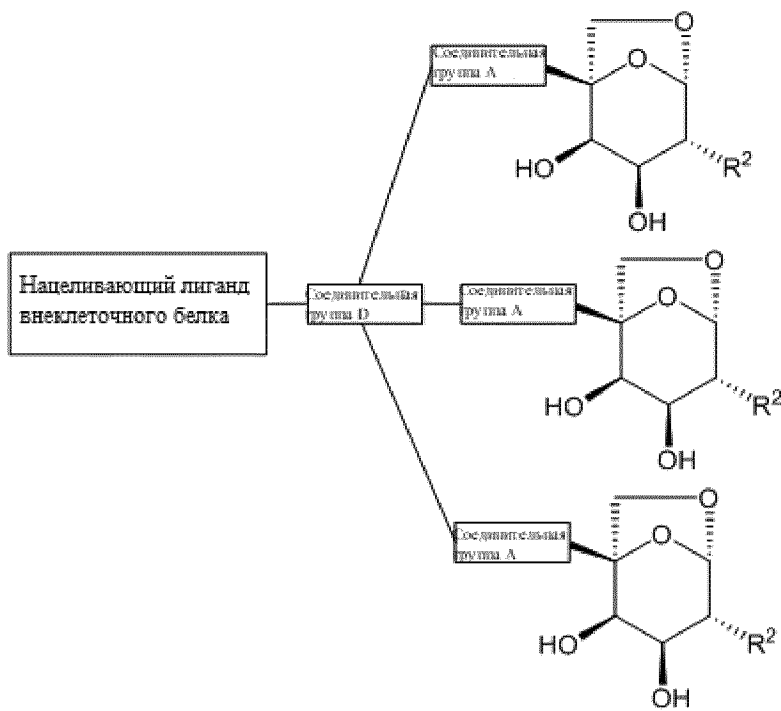


(V-d-Bi),

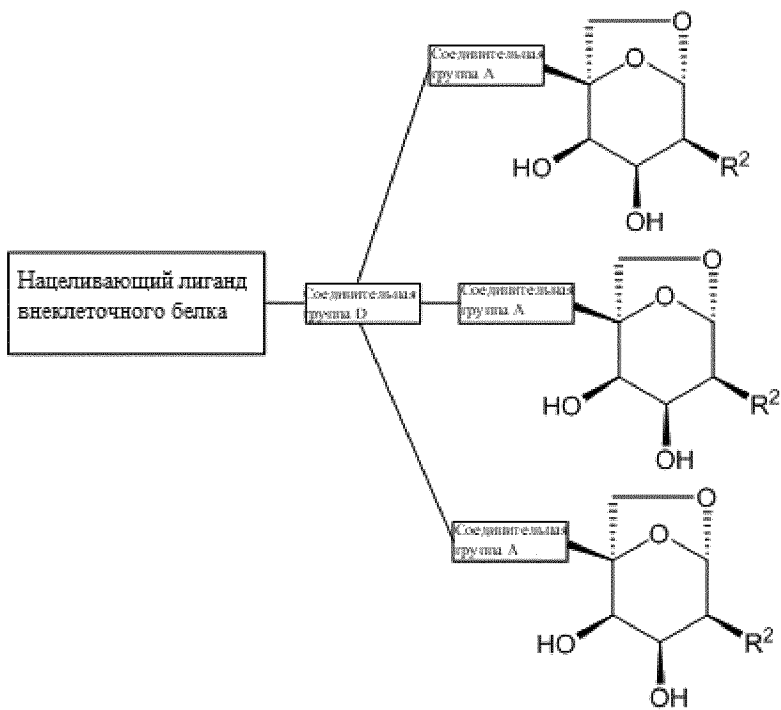


(VI-Bi),

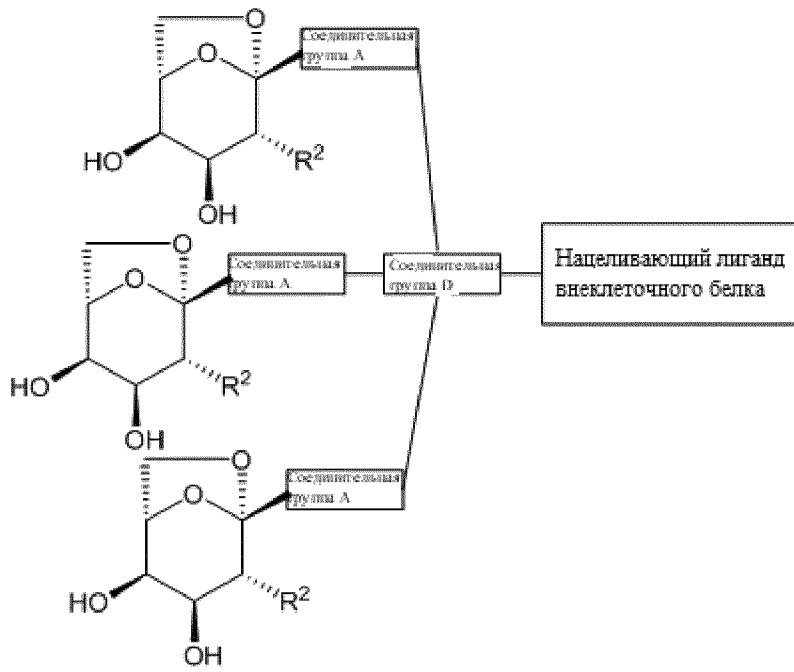




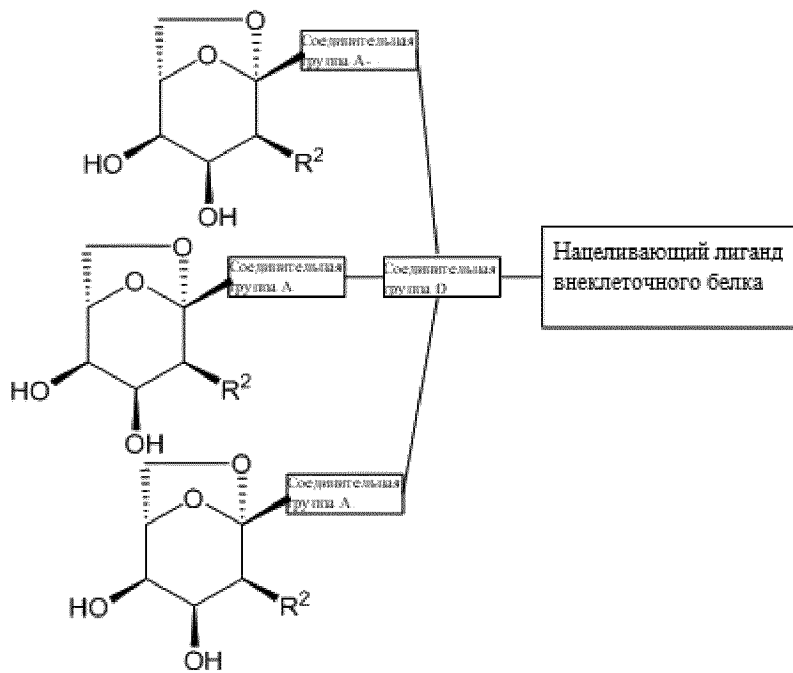
(I-Tri),



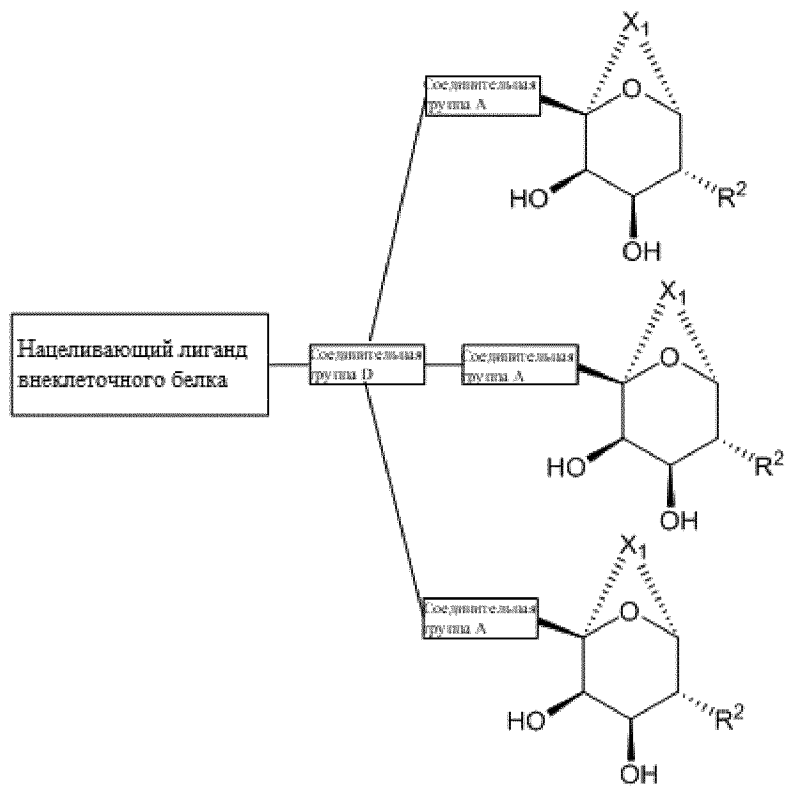
(I-d-Tri),



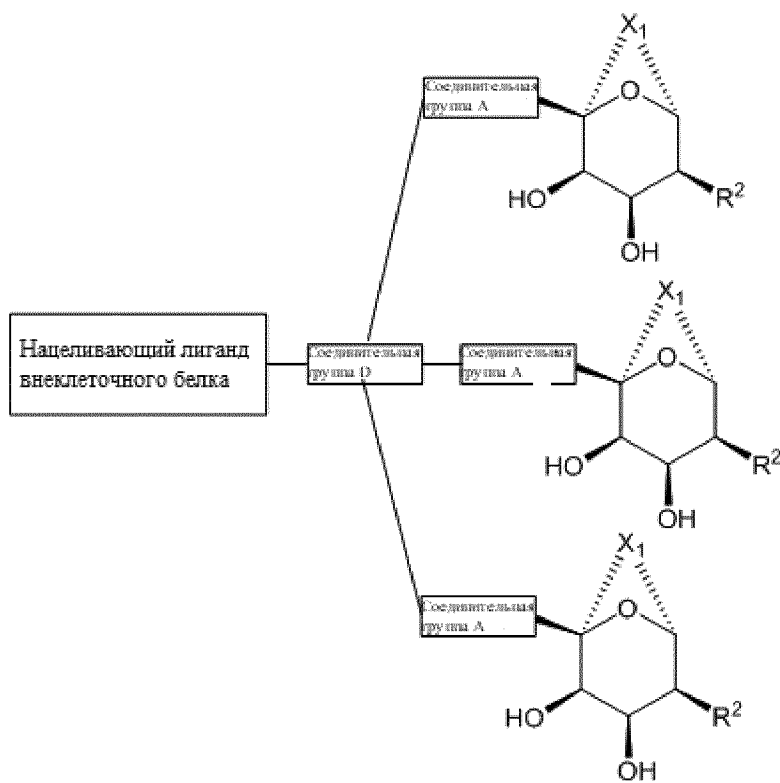
(II-Tri),



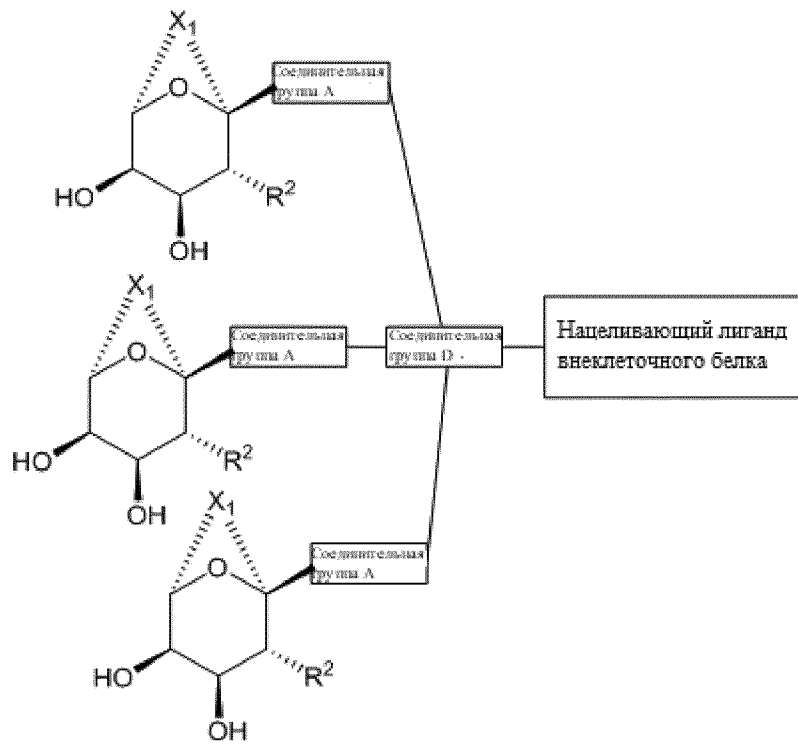
(II-d-Tri),



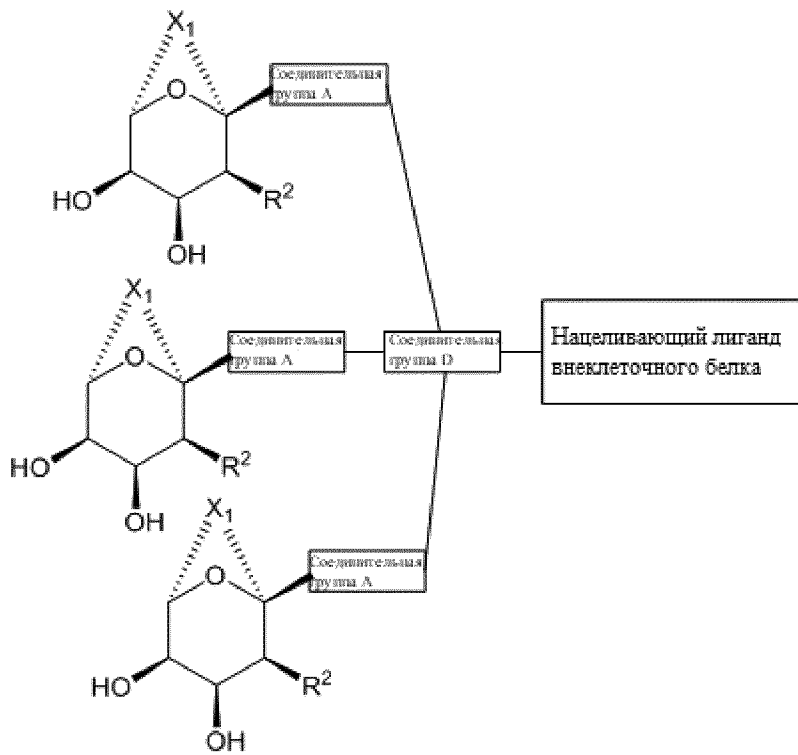
(III-Tri),



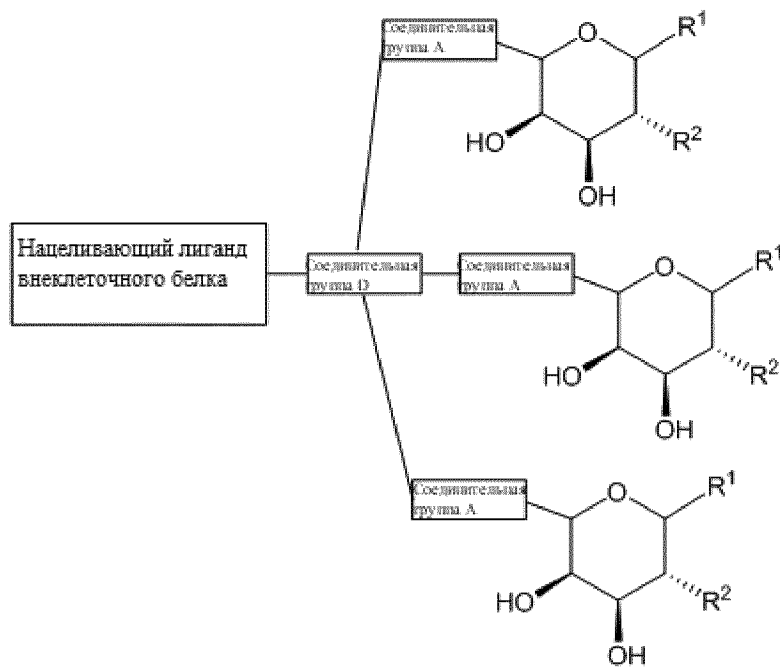
(III-d-Tri),



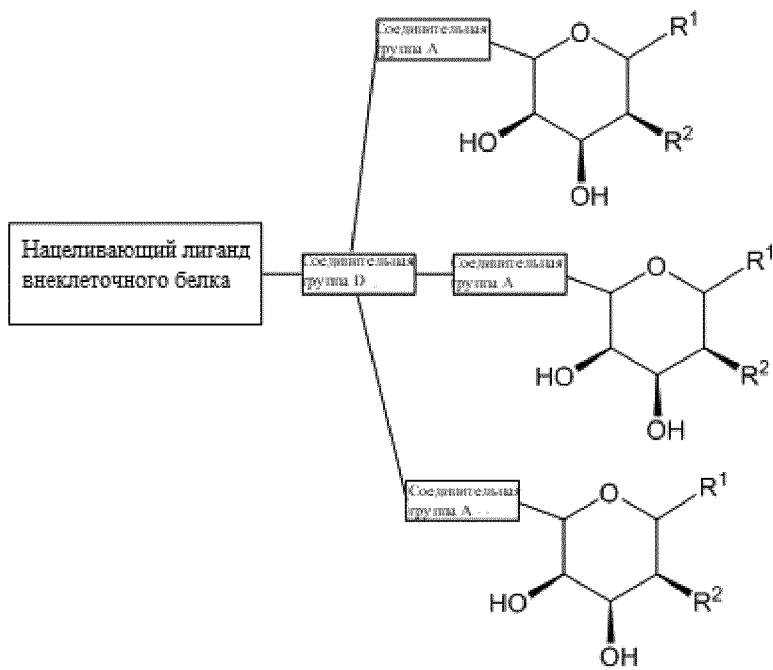
(IV-Tri),



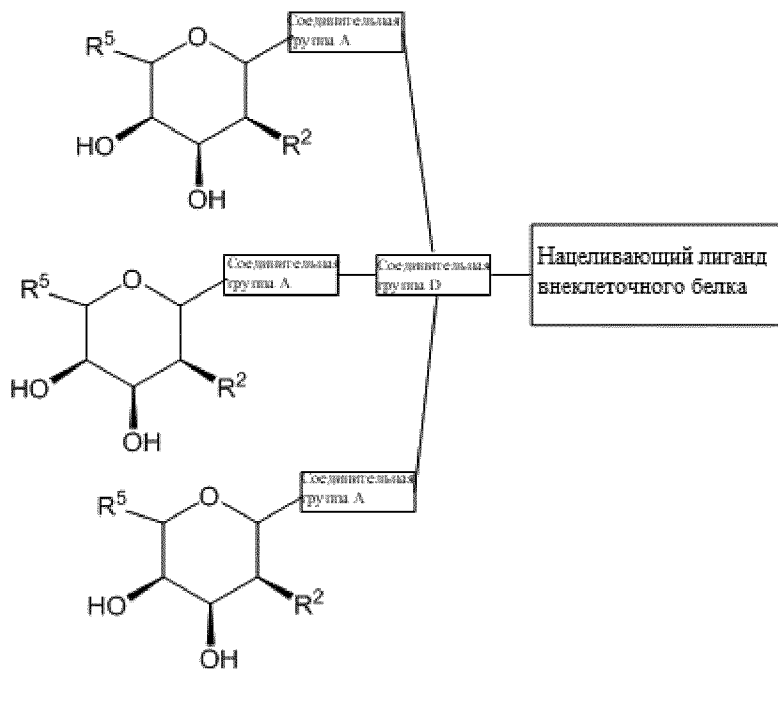
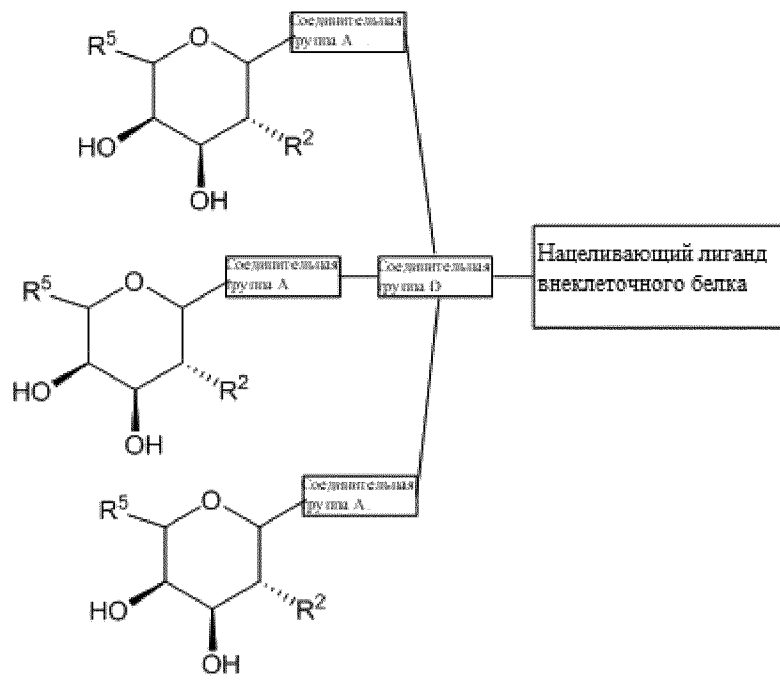
(IV-d-Tri),

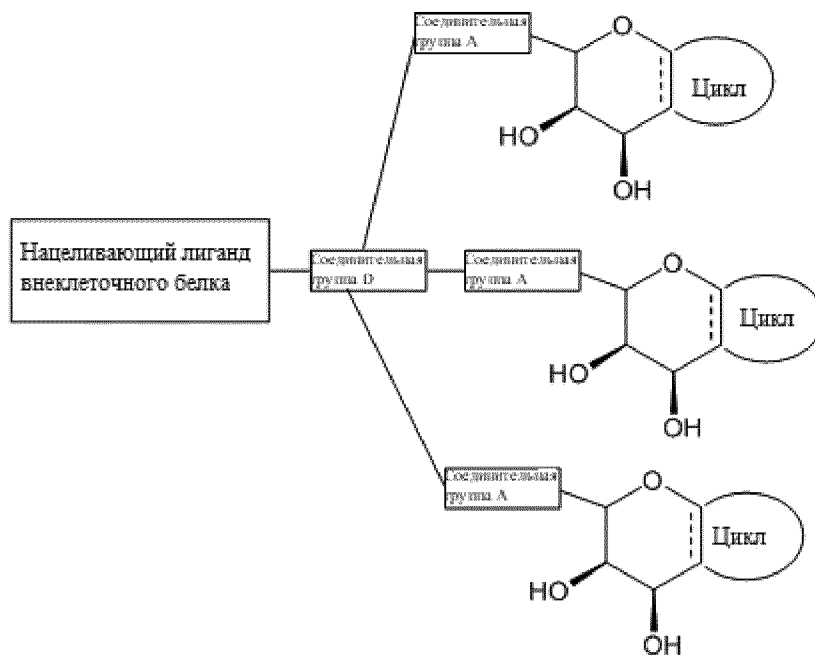


(V-Tri),

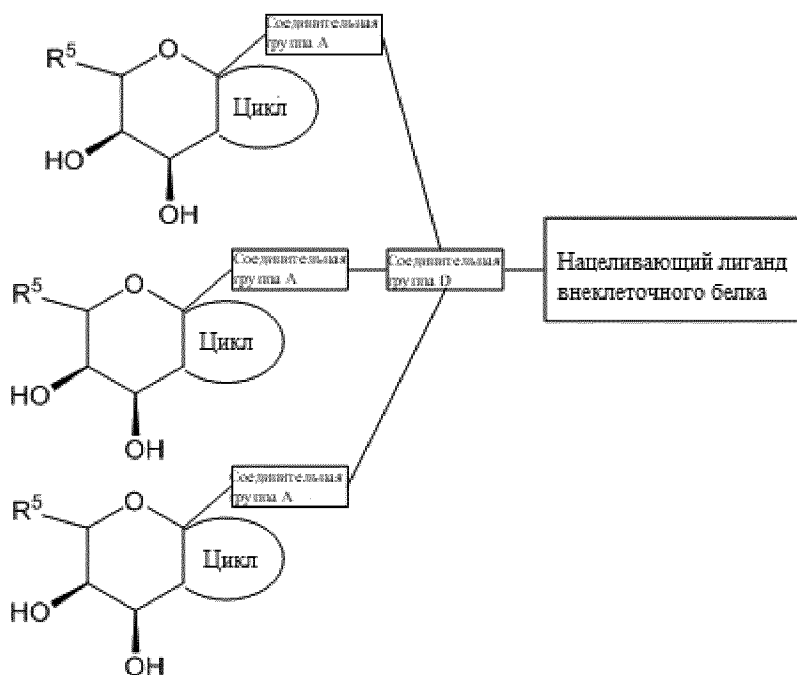


(V-d-Tri),





(VII-Tri) или



(VIII-Tri),

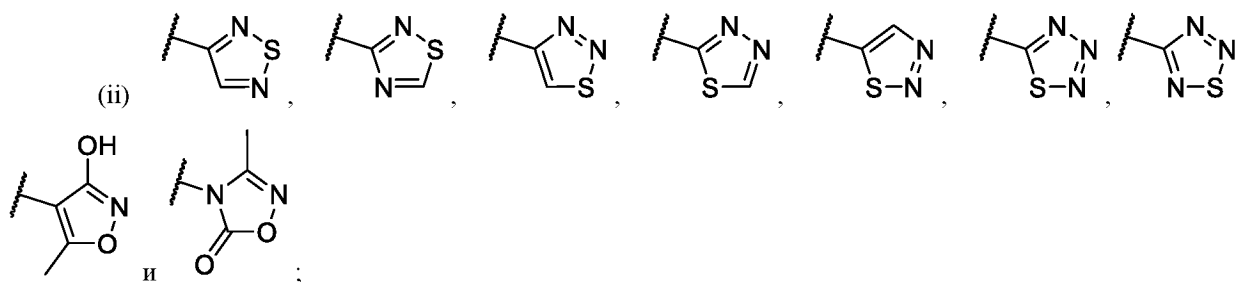
или его фармацевтически приемлемая соль,

причем:

X^1 представляет собой от 1 до 5 групп, независимо выбранных из O, S, $N(R^6)$ и $C(R^4)(R^4)$, при этом, если X^1 представляет собой 1 группу, то X^1 представляет собой O, S, $N(R^6)$ или $C(R^4)(R^4)$, если X^1 представляет собой 2 группы, то не более чем 1 группа X^1 представляет собой O, S или $N(R^6)$, если X^1 представляет собой 3, 4, или 5 групп, то не более чем 2 группы X^1 представляют собой O, S или $N(R^6)$;

R^2 выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) $-\text{NR}^8\text{-S(O)-R}^3$, $-\text{NR}^8\text{-C(S)-R}^3$, $-\text{NR}^8\text{-S(O)(NR}^6\text{)-R}^3$, $-\text{N=S(O)(R}^3\text{)}_2$, $-\text{NR}^8\text{C(O)NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^8\text{-S(O)}_2\text{-R}^{10}$ и $-\text{NR}^8\text{-C(NR}^6\text{)-R}^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями; и

(iv) водород, R^{10} , алкил- C(O)-R^3 , $-\text{C(O)-R}^3$, алкил, галогеналкил, $-\text{OC(O)R}^3$ и $-\text{NR}^8\text{-C(O)R}^{10}$;

R^{10} выбран из следующих групп: арил, алкил- $\text{NR}^8\text{-C(O)-R}^3$, алкил-арил, алкил-гетероарил, содержащий 1, 2 или 4 гетероатома, алкил-циано, алкил- OR^6 , алкил- NR^6R^8 , $\text{NR}^8\text{-NR}^6\text{-C(O)R}^3$, $\text{NR}^8\text{-S(O)}_2\text{-R}^3$, алкенил, аллил, алкинил, $-\text{NR}^6\text{-алкенил}$, $-\text{O-алкенил}$, $-\text{NR}^6\text{-алкинил}$, $-\text{NR}^6\text{-гетероарил}$, $-\text{NR}^6\text{-арил}$, $-\text{O-гетероарил}$, $-\text{O-арил}$ и $-\text{O-алкинил}$, причем каждый из R^{10} необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;

R^1 и R^5 независимо выбраны из следующих групп: водород, гетероалкил, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-циано}$, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, F, Cl, Br, I, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, $-\text{O-алкенил}$, $-\text{O-алкинил}$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-OR}^6$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-SR}^6$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-C(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-S(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-C(S)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-S(O)}_2\text{R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-N(R}^8\text{)-C(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-N(R}^8\text{)-S(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-N(R}^8\text{)-C(S)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-N(R}^8\text{)-S(O)}_2\text{R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-O-C(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-O-S(O)R}^3$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-O-C(S)R}^3$, $-\text{N=S(O)(R}^3\text{)}_2$, $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-N}_3$ и $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил-O-S(O)}_2\text{R}^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

R^3 в каждом случае независимо выбран из следующих групп: водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил (в том числе $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{OR}^8$ и $-\text{NR}^8\text{R}^9$;

R^4 независимо выбран в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, C(O)R^3 , S(O)R^3 , C(S)R^3 и $\text{S(O)}_2\text{R}^3$;

R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{алкил-OR}^8$, $-\text{алкил-NR}^8\text{R}^9$, C(O)R^3 , S(O)R^3 , C(S)R^3 и $\text{S(O)}_2\text{R}^3$;

R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и гетероцикл;

цикл представляет собой 3-8-членную конденсированную циклическую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями;

каждая соединительная группа А представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет лиганд ASGPR к соединительной группе В;

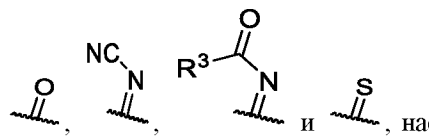
соединительная группа В представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка;

соединительная группа С представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка; и

соединительная группа D представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка; и

при этом, когда R^2 представляет собой NR^6 -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-NR^8-C(O)R^{10}$, $-NR^8-S(O)_2$ -алкенил, $-NR^8-S(O)_2$ -алкинил, $-NR^6$ -гетероарил или $-NR^6$ -арил, то нацеливающий лиганд внеклеточного белка не содержит олигонуклеотид; и

необязательные заместители выбраны из следующих групп: алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил,

$-OR^6$, F, Cl, Br, I, $-NR^6R^7$, гетероалкил, циано, нитро, $C(O)R^3$, , несколько допускает валентность, таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

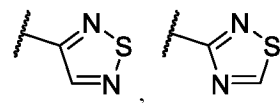
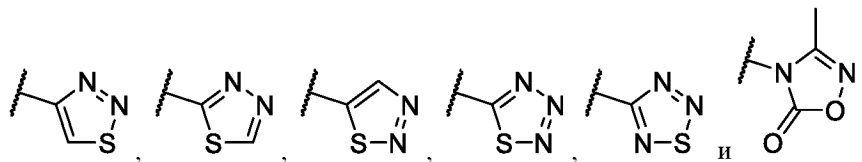
2. Соединение по п. 1, в котором R^{10} выбран из следующих групп: алкенил, аллил, алкинил, $-NR^6$ -алкенил, $-O$ -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-O$ -алкинил, $-NR^6$ -гетероарил, $-NR^6$ -арил, $-O$ -гетероарил, $-O$ -арил и $-O$ -алкинил, причем каждый из R^{10} необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.

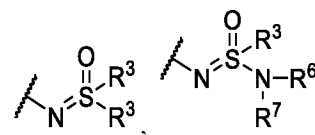
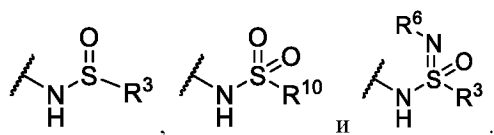
4. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.

5. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 представляет собой гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.

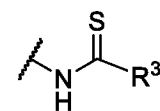
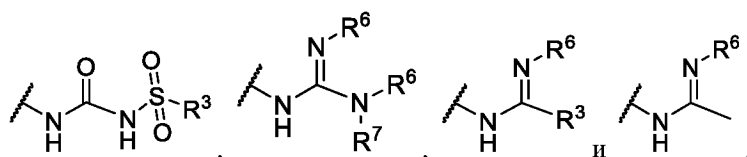
6. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 выбран из следующих групп:



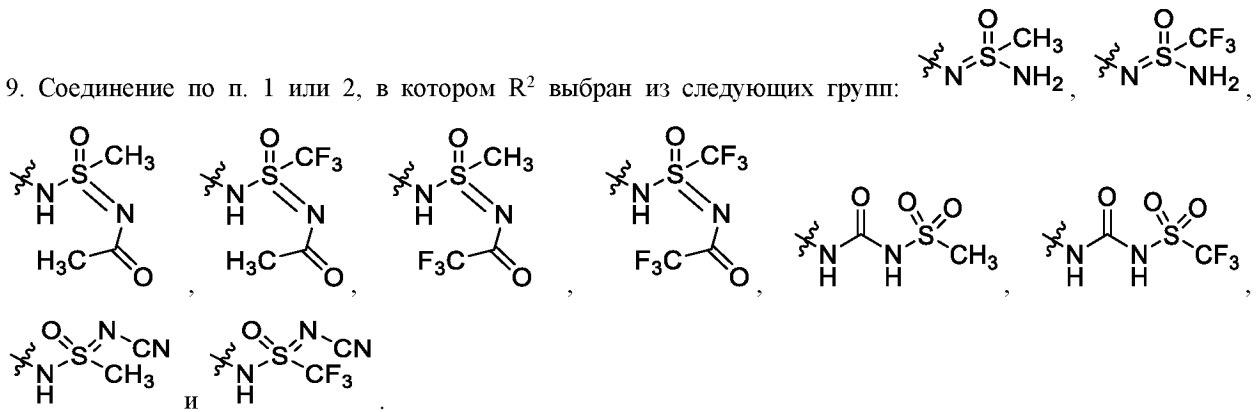
7. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 выбран из следующих групп:



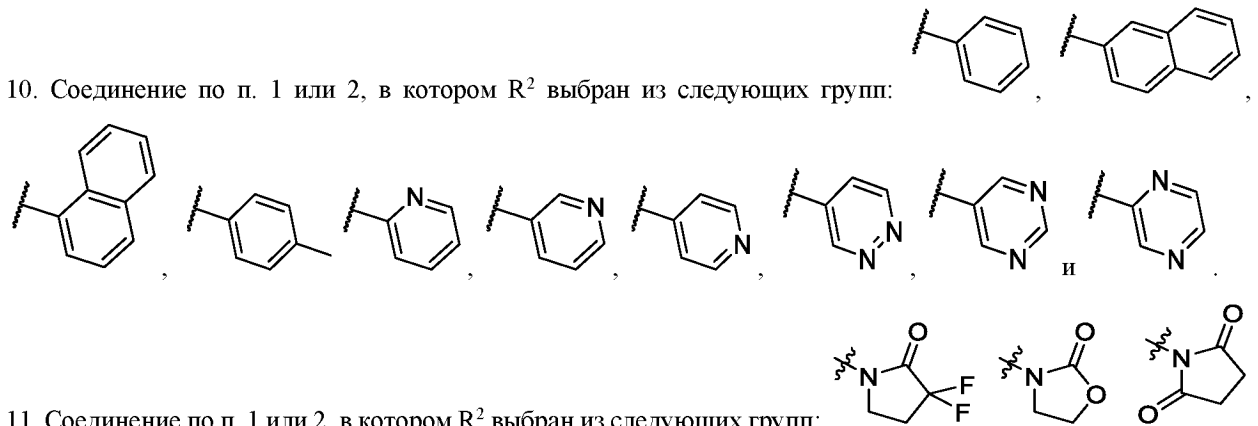
8. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 выбран из следующих групп:



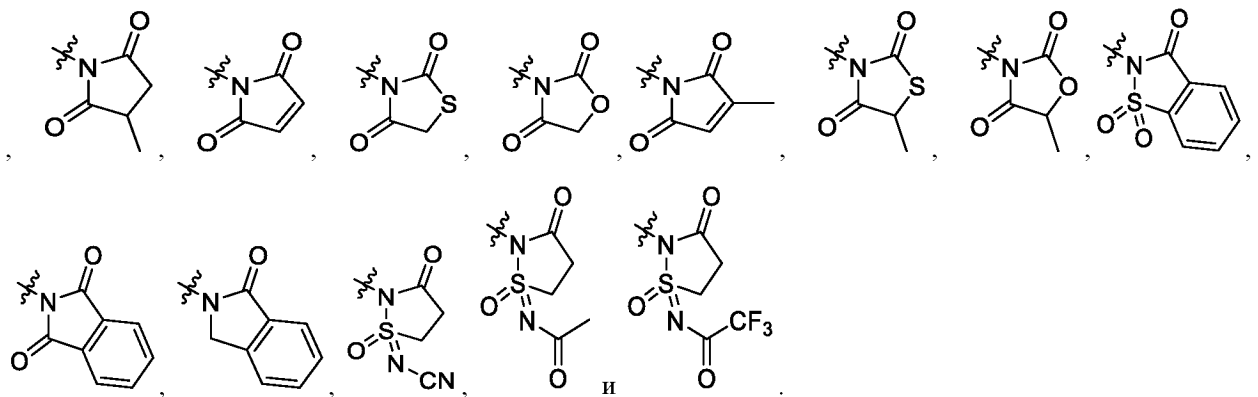
9. Соединение по п. 1 или 2, в котором R² выбран из следующих групп:



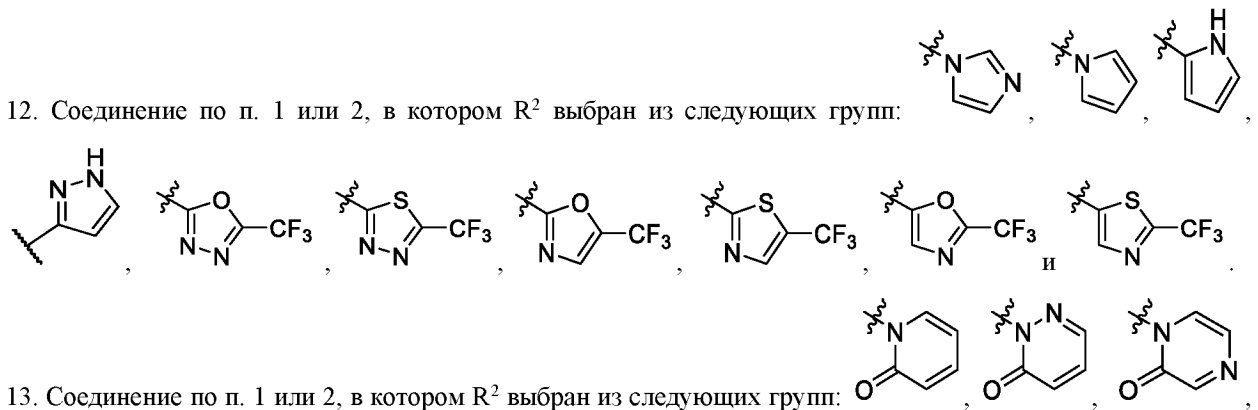
10. Соединение по п. 1 или 2, в котором R² выбран из следующих групп:



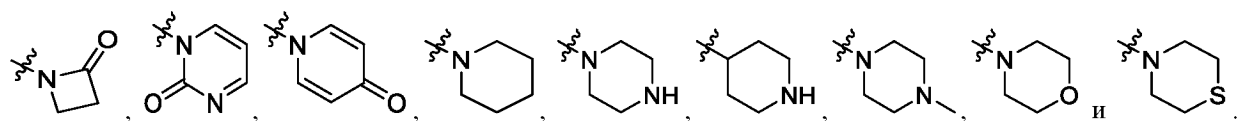
11. Соединение по п. 1 или 2, в котором R² выбран из следующих групп:



12. Соединение по п. 1 или 2, в котором R² выбран из следующих групп:

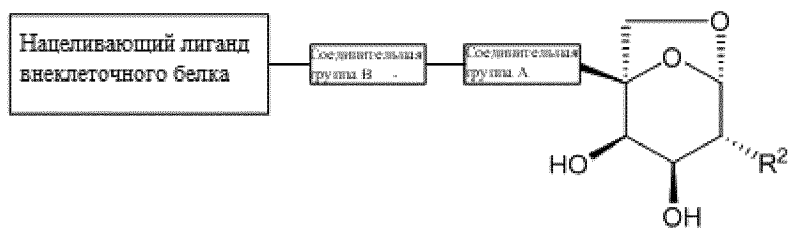


13. Соединение по п. 1 или 2, в котором R² выбран из следующих групп:



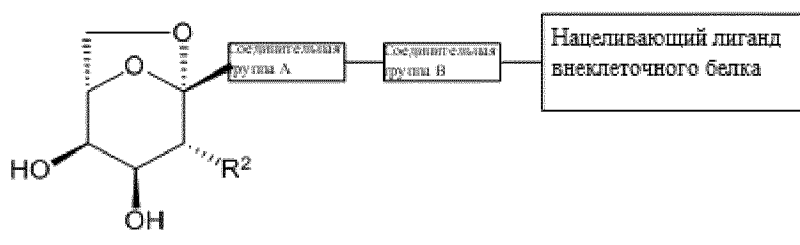
14. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^2 выбран из следующих групп: алкенил, алкинил, $-NR^6$ -алкенил, $-O$ -алкенил, $-NR^6$ -алкинил, $-O$ -алкинил, алкил- $C(O)$ алкил, алкил, галогеналкил, $-OC(O)R^3$ и $-NR^6-C(O)R^{10}$.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



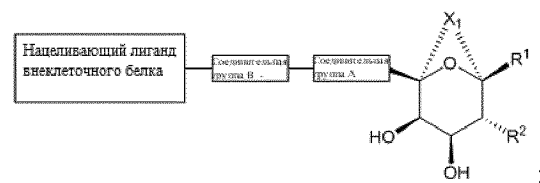
или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



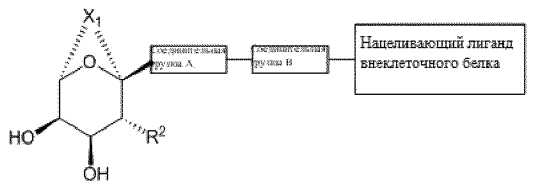
или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



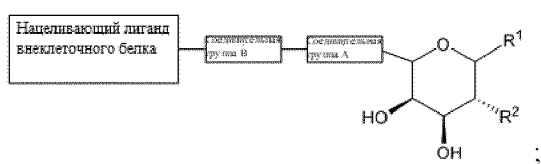
или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по п. 17 или 18, в котором X^1 представляет собой 2, 3 или 4 группы, выбранные из O , S , $N(R^6)$ и $C(R^4)(R^4)$.

20. Соединение по п. 17 или 18, в котором X^1 представляет собой $-O-C(R^4)(R^4)-$, $-C(R^4)(R^4)-NR^6-$, или $-C(R^4)(R^4)-S-$.

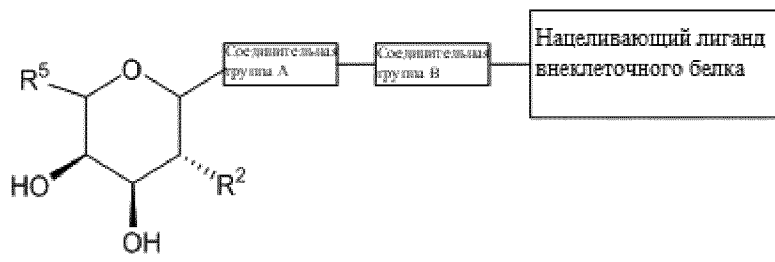
21. Соединение по п. 20, в котором каждый R^4 представляет собой водород.

22. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



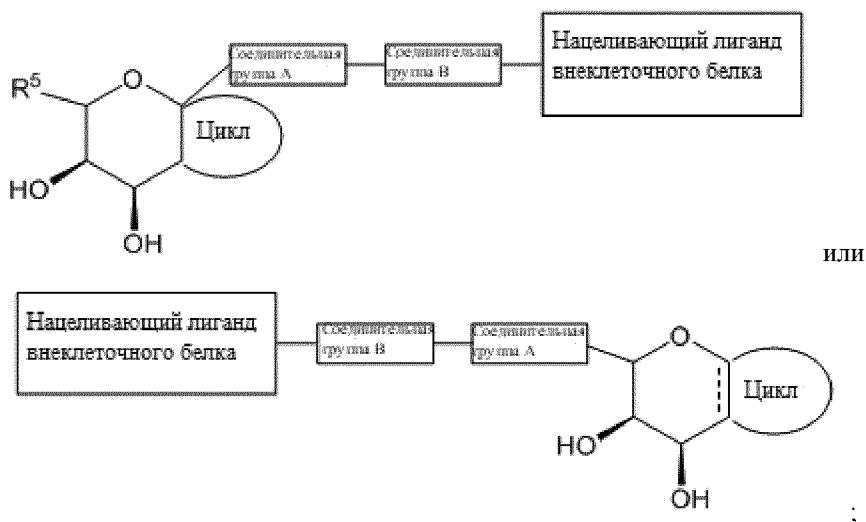
или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:



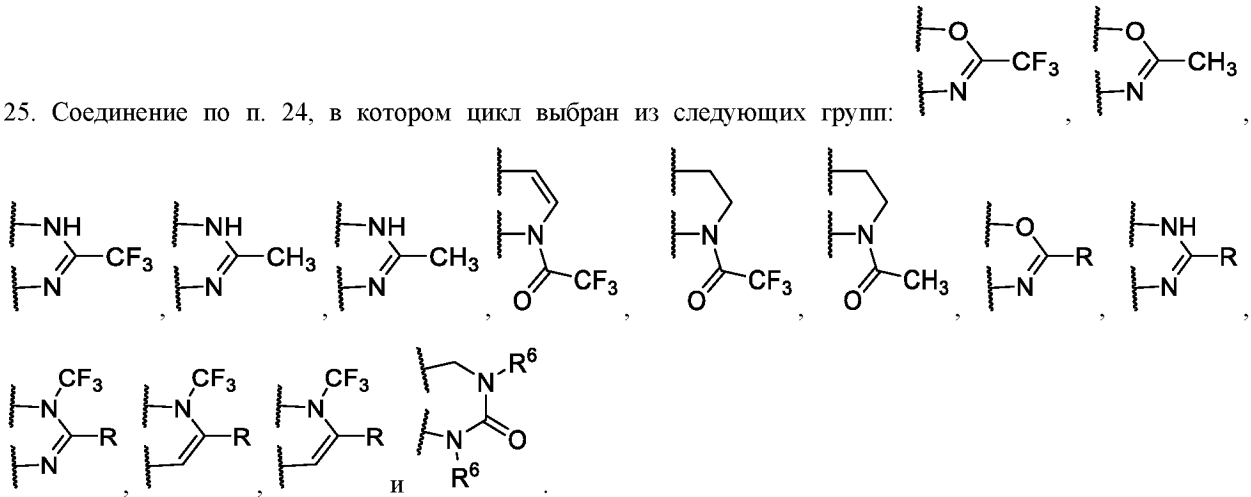
или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по любому из пп. 1-14, причем соединение представляет собой соединение следующей формулы:

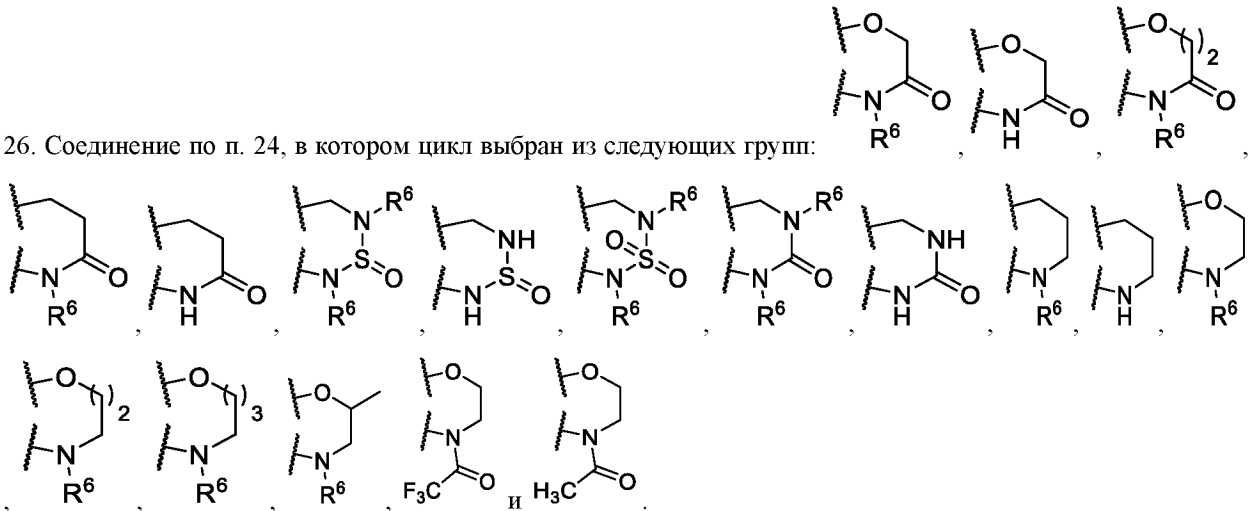


или его фармацевтически приемлемую соль.

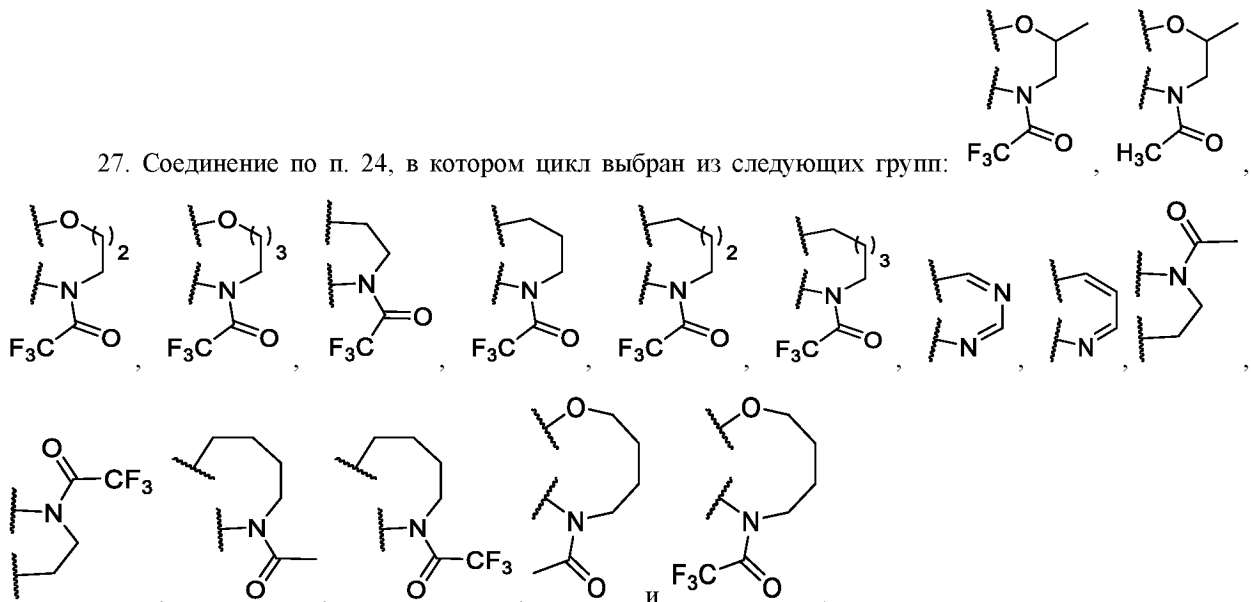
25. Соединение по п. 24, в котором цикл выбран из следующих групп:



26. Соединение по п. 24, в котором цикл выбран из следующих групп:



27. Соединение по п. 24, в котором цикл выбран из следующих групп:



28. Соединение по любому из пп. 1-27, в котором R^1 и R^5 выбраны из следующих групп: водород, алкил, F, Cl, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, C_0 - C_6 -алкил- OR^6 , C_0 - C_6 -алкил- SR^6 , C_0 - C_6 -алкил- NR_6R_7 , C_0 - C_6 -алкил- $C(O)R^3$, C_0 - C_6 -алкил- $S(O)R^3$, C_0 - C_6 -алкил- $S(S)R^3$ и C_0 - C_6 -алкил- $S(O)_2R^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями.

29. Соединение по любому из пп. 1-27, в котором R^1 и R^5 выбраны из следующих групп: водород, C_0 - C_6 -алкил- OR^6 , C_0 - C_6 -алкил- SR^6 , C_0 - C_6 -алкил- NR^6R^7 , C_0 - C_6 -алкил- $C(O)R^3$, C_0 - C_6 -алкил- $S(O)R^3$, C_0 - C_6 -алкил- $C(S)R^3$ и C_0 - C_6 -алкил- $S(O)_2R^3$, из которых каждый необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями.

30. Соединение по любому из пп. 1-27, в котором R^1 и R^5 выбраны из следующих групп: водород, C_0 - C_6 -алкил- OR^6 , и C_0 - C_6 -алкил- NR^6R^7 .

31. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором R^3 выбран из следующих групп: арил, гетероарил и гетероцикл.

32. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором R^3 представляет собой $-OR^8$.

33. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором R^3 представляет собой $-NR^8R^9$.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, алкил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$.

35. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, алкил, и $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$.

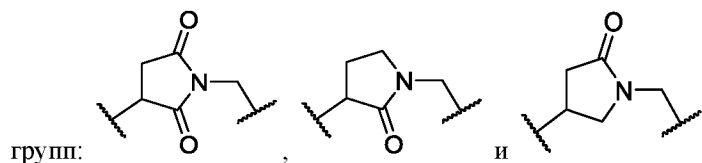
36. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой водород.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, в котором R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, алкил, арил, гетероарил и гетероцикл.

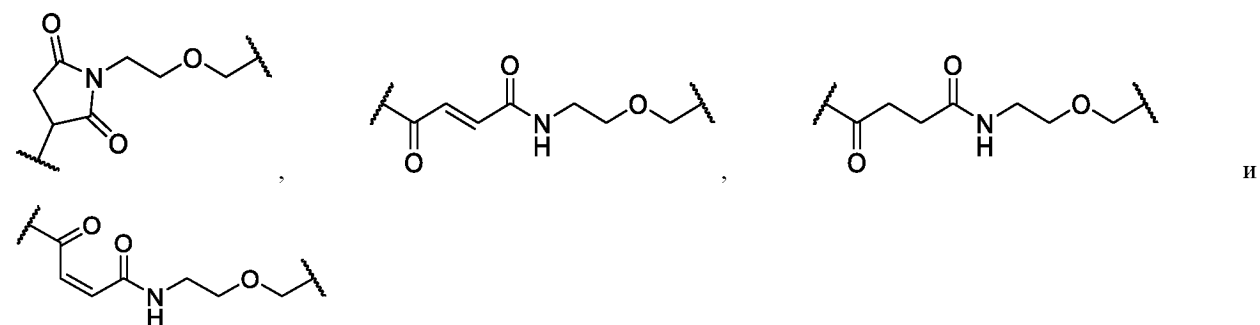
38. Соединение по любому из пп. 1-36, в котором R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород и алкил.

39. Соединение по любому из пп. 1-36, в котором оба R^8 и R^9 в каждом случае представляют собой водород.

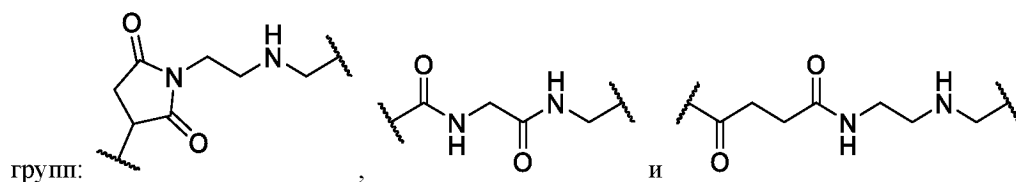
40. Соединение по любому из пп. 1-39, в котором соединительная группа А выбрана из следующих



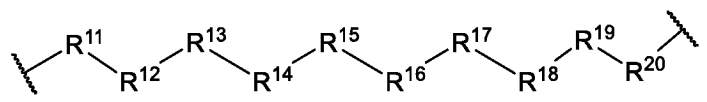
41. Соединение по любому из пп. 1-39, в котором соединительная группа А выбрана из следующих групп:



42. Соединение по любому из пп. 1-39, в котором соединительная группа А выбрана из следующих




43. Соединение по любому из пп. 1-42, в котором соединительная группа В представляет собой:



причем:

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(R^{21}R^{21})-$, $-P(O)(R^3)O-$, $-P(O)(R^3)-$, двухвалентный остаток природной или синтетической аминокислоты, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, гетероарил, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-O-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-NR^6-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[(CH_2)_2-O]_n-$, $-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[O-CH(CH_3)C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH(CH_3)-O]_n-$, $-[O-CH_2C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH_2-O]_n-$, двухвалентный остаток жирной кислоты, двухвалентный остаток ненасыщенной или насыщенной монокарбоновой или дикарбоновой кислоты, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n независимо выбрано в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10; и

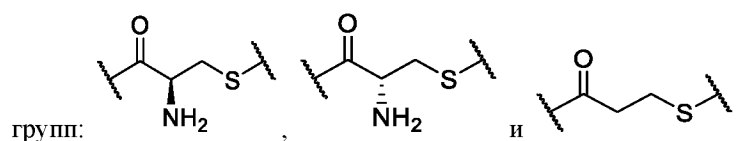
R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-SR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^6NR^7$, $-OR^3$,  и гетероцикл.

44. Соединение по п. 43, в котором R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероцикл.

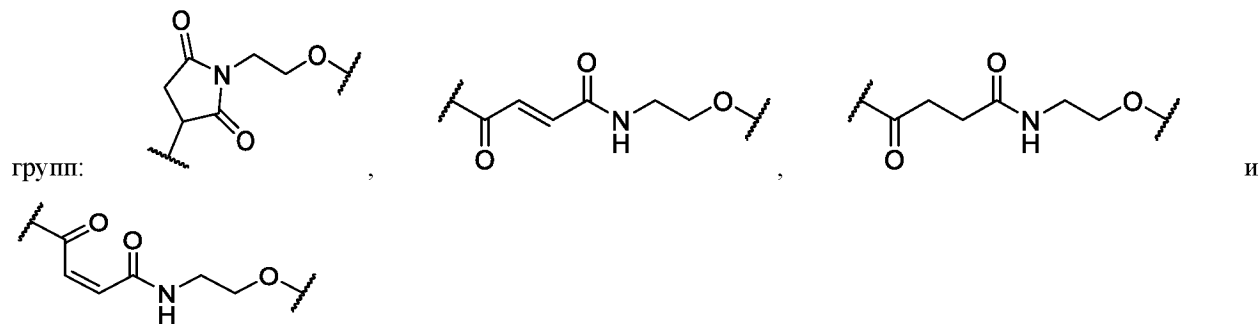
45. Соединение по п. 43 или 44, в котором 1, 2, 3 или 4 из R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} представляют собой связь.

46. Соединение по п. 43 или 44, в котором 1, 2, 3 или 4 из R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} представляют собой аминокислоту.

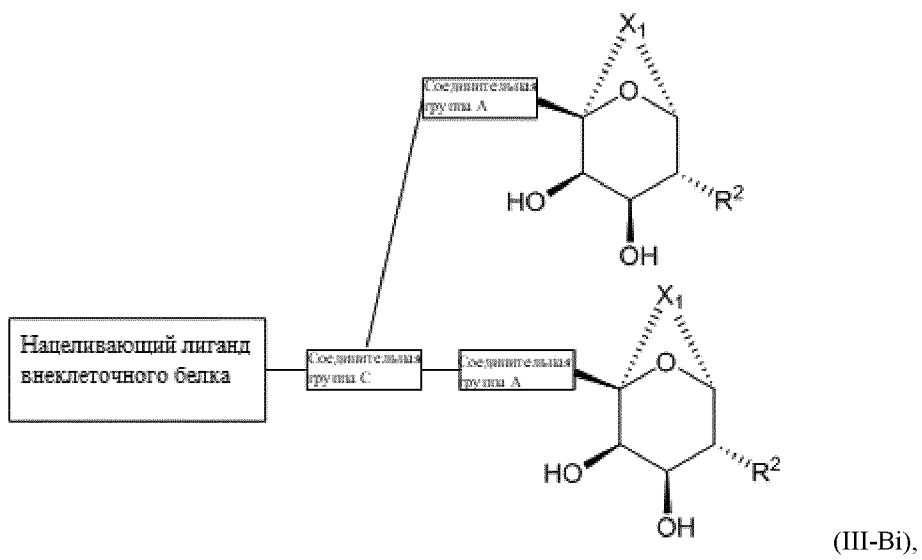
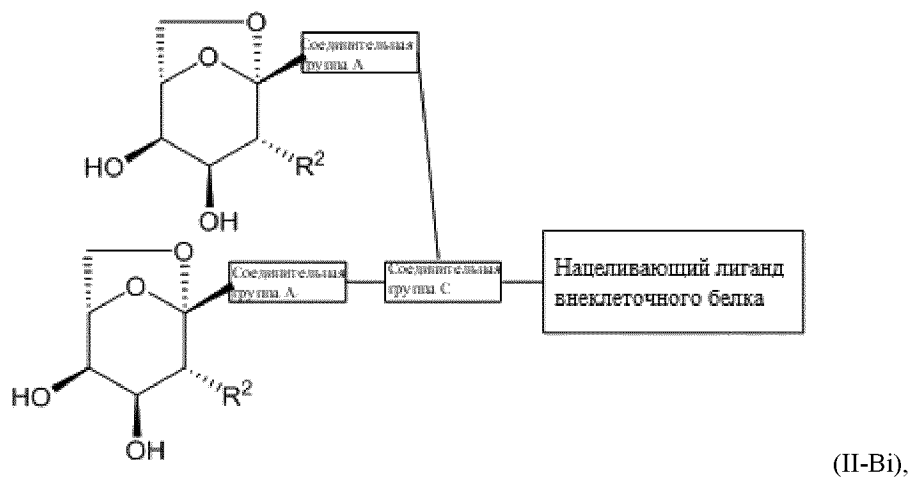
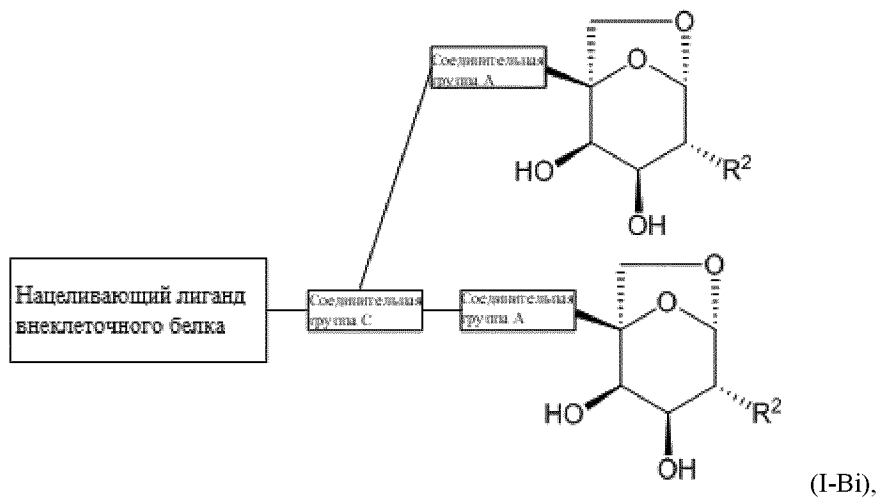
47. Соединение по любому из пп. 1-46, в котором соединительная группа В выбрана из следующих

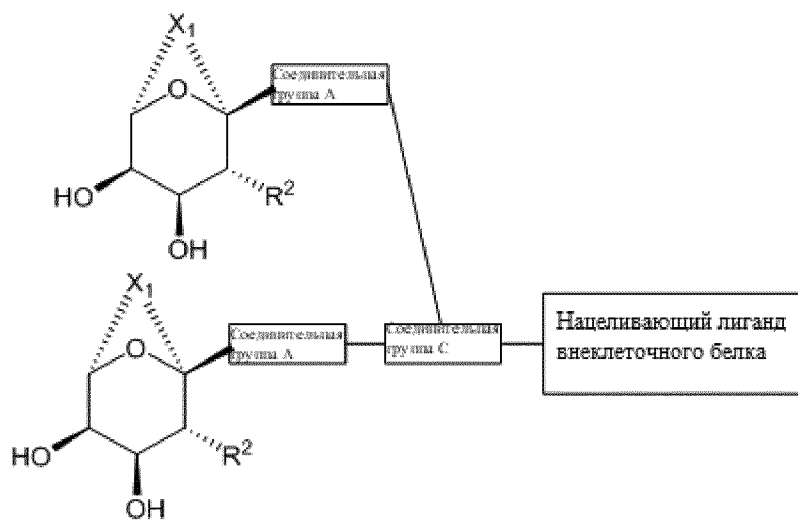


48. Соединение по любому из пп. 1-46, в котором соединительная группа В выбрана из следующих

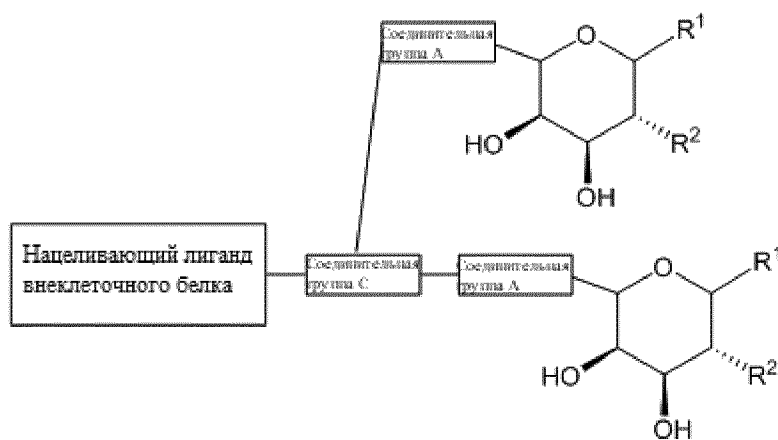


49. Соединение по любому из пп. 1-42, причем соединение выбрано из следующих соединений:

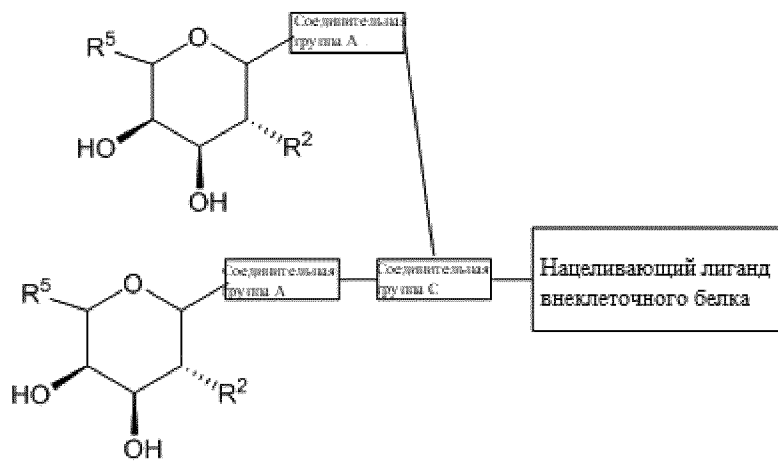




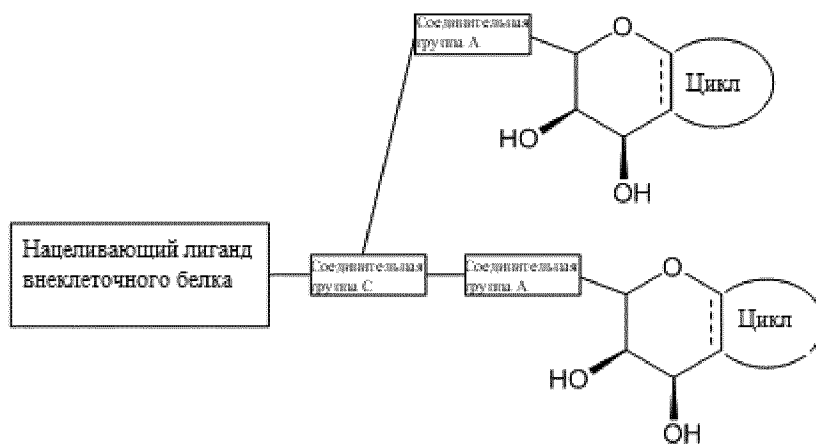
(IV-Bi),



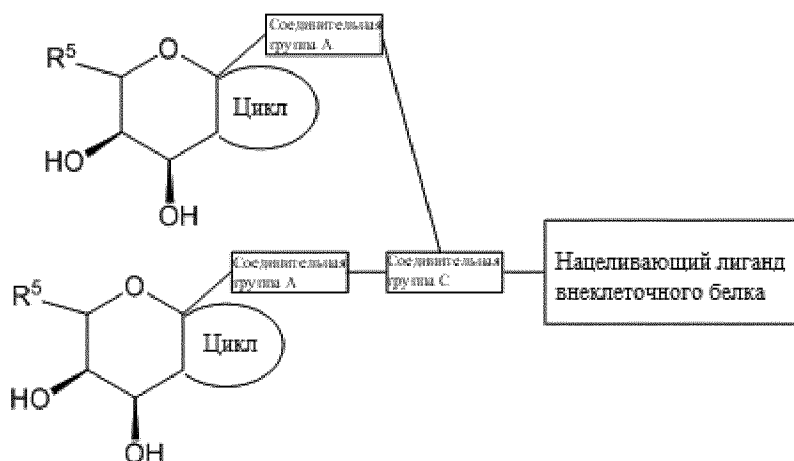
(V-Bi),



(VI-Bi),



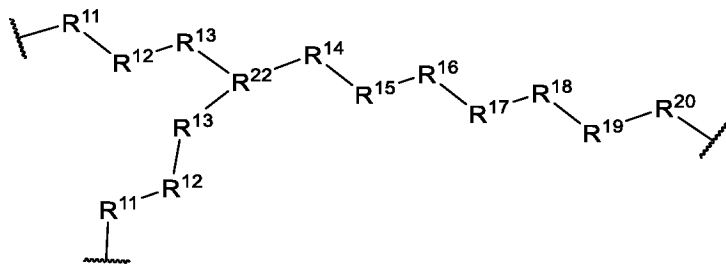
(VII-Bi), и



(VIII-Bi);

или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по п. 49, в котором соединительная группа С выбрана из следующих групп:



причем:

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(R^{21}R^{21})-$, $-P(O)(R^3)O-$, $-P(O)(R^3)-$, двухвалентный остаток природной или синтетической аминокислоты, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, гетероарил, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-O-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-NR^6-$, $-CH_2CH_2-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[(CH_2)_2-O]_n-$, $-[O-(CH_2)_2]_n-$, $-[O-CH(CH_3)C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH(CH_3)-O]_n-$, $-[O-CH_2C(O)]_n-$, $-[C(O)-CH_2-O]_n-$, двухвалентный остаток жирной кислоты, двухвалентный остаток ненасыщенной или насыщенной монокарбоновой или дикарбоновой кислоты, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

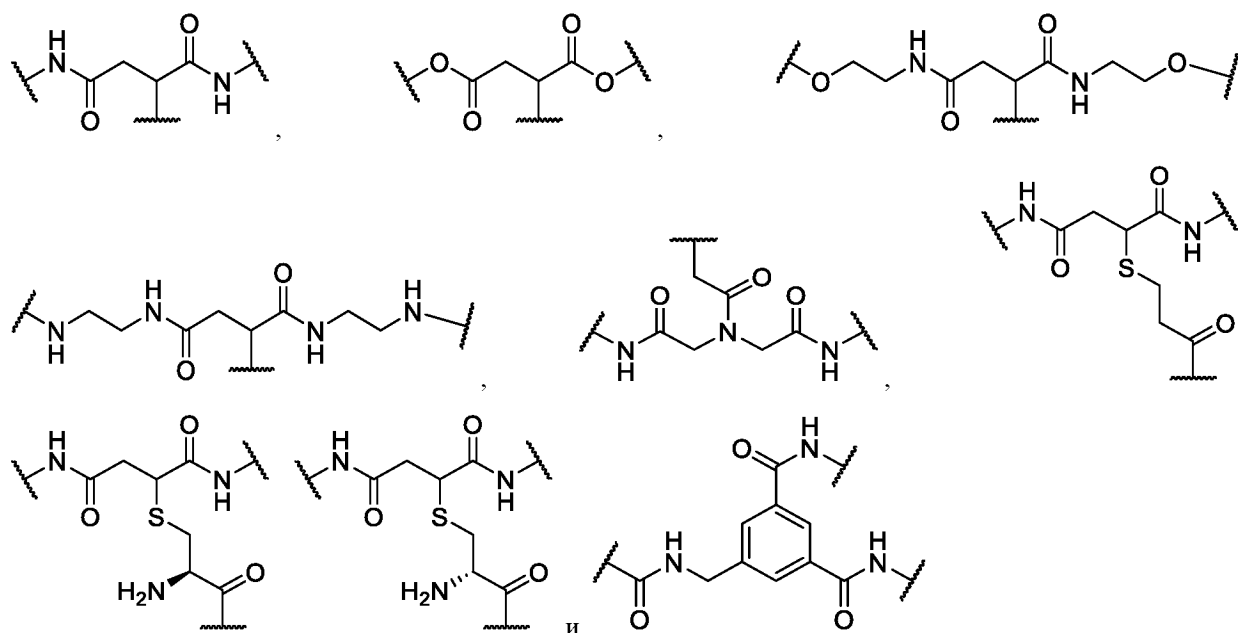
n независимо выбрано в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-SR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^6NR^7$, $-OR^3$ и гетероцикл; и

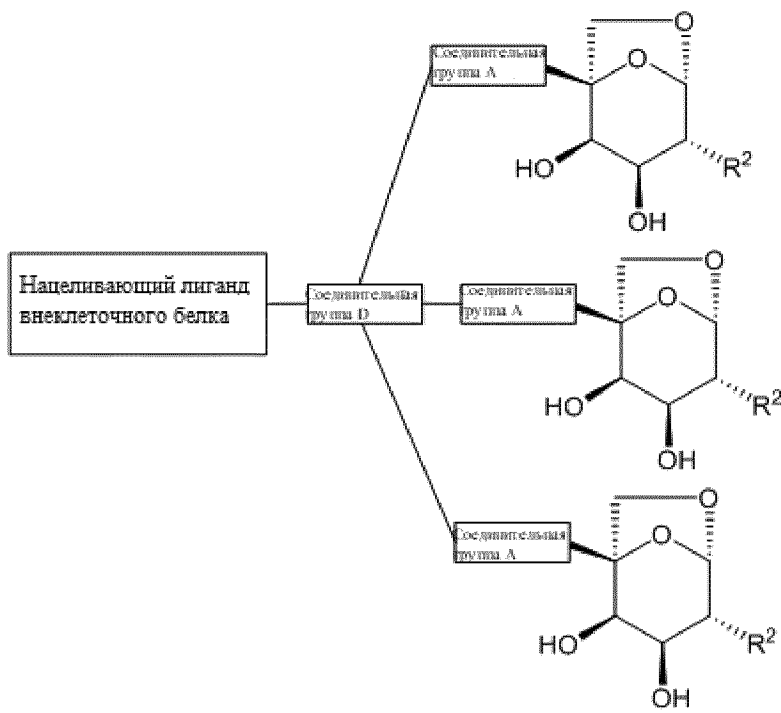
R^{22} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют алкил, $-C(O)N-$, $-NC(O)-$, $-N-$, $-C(R^{21})-$, $-P(O)O-$, $-P(O)-$, $-P(O)(NR^6R^7)N-$, алкенил, галогеналкил, арил, гетероцикл и гетероарил, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} .

51. Соединение по п. 50, в котором R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероцикл.

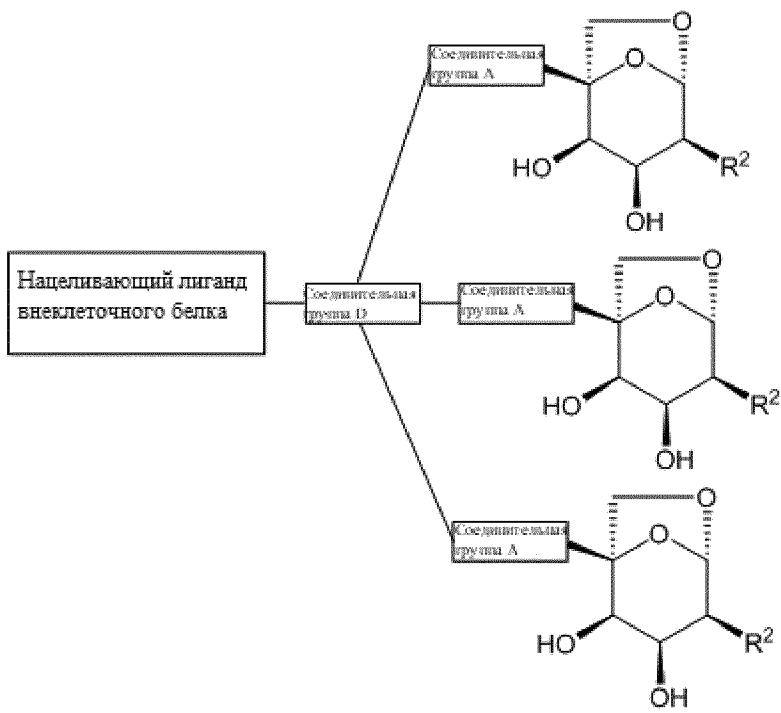
52. Соединение по п. 50 или 51, в котором соединительная группа С выбрана из следующих групп:



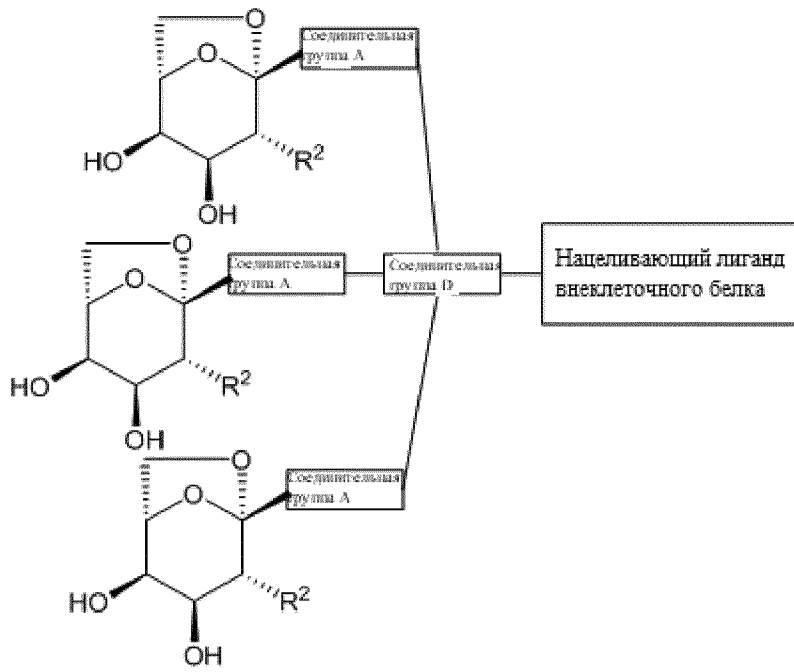
53. Соединение по любому из пп. 1-42, причем соединение выбрано из следующих соединений:



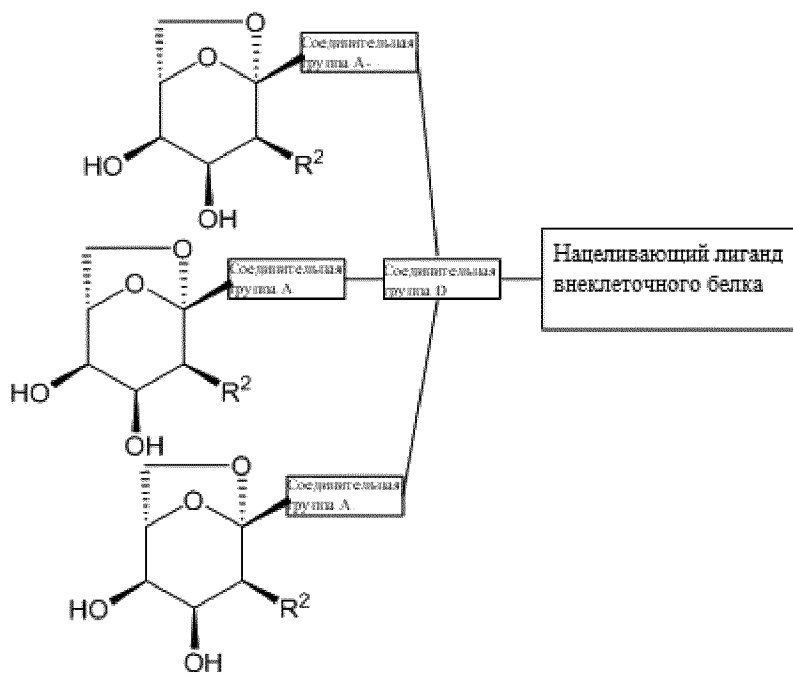
(I-Tri),



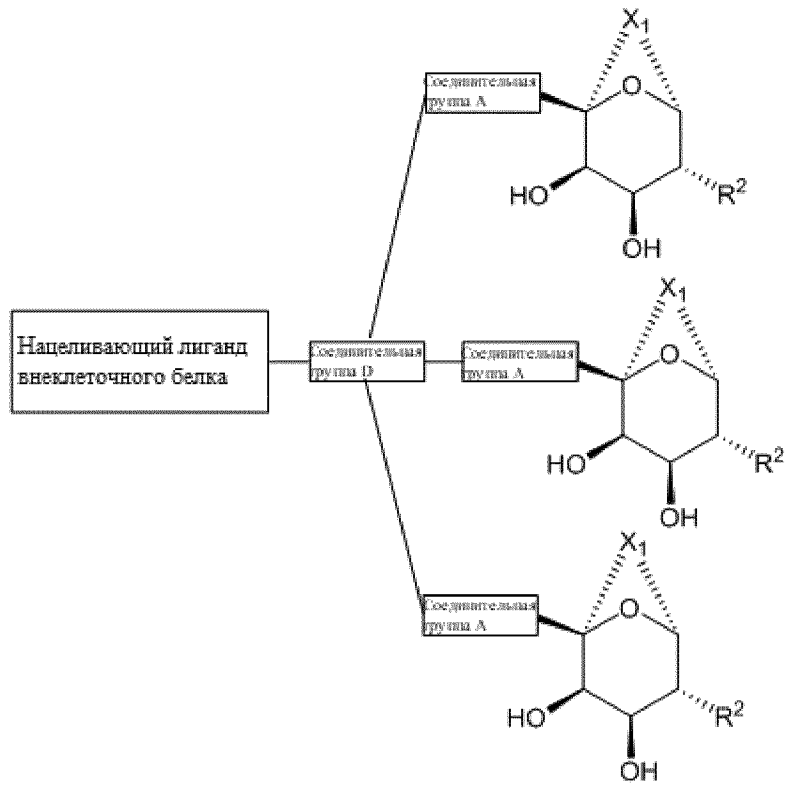
(I-d-Tri),



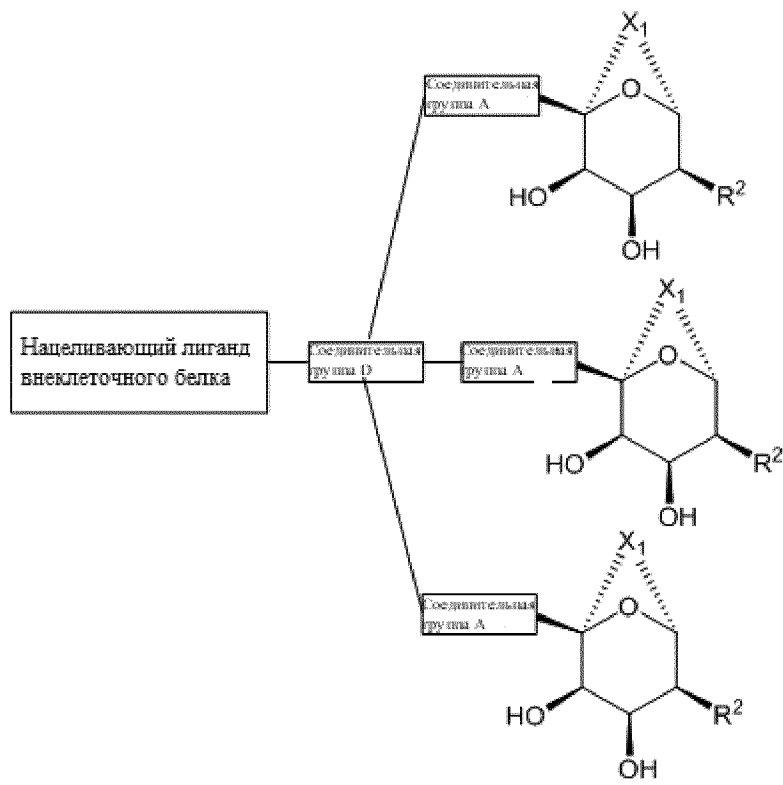
(II-Tri),



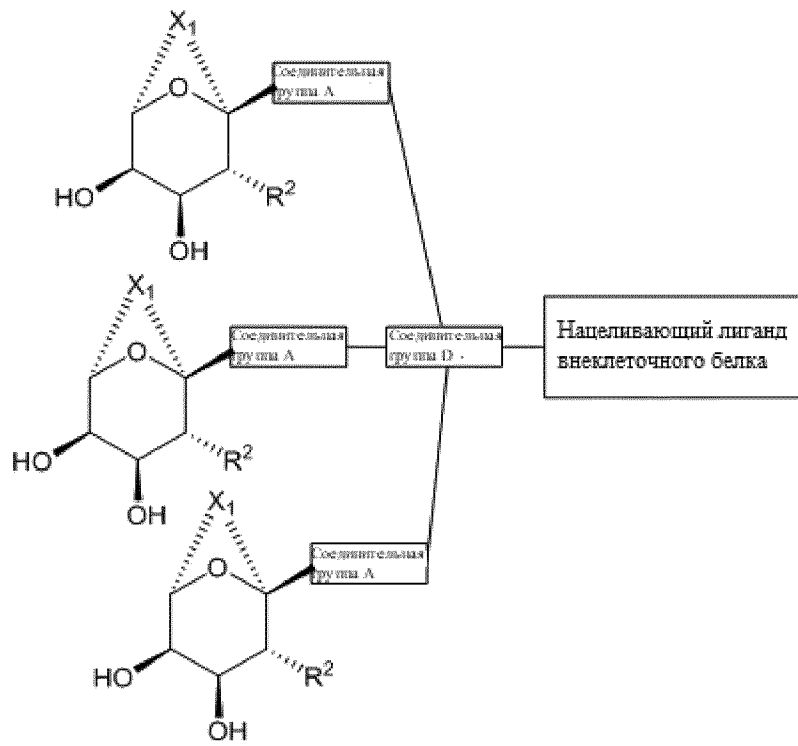
(II-d-Tri),



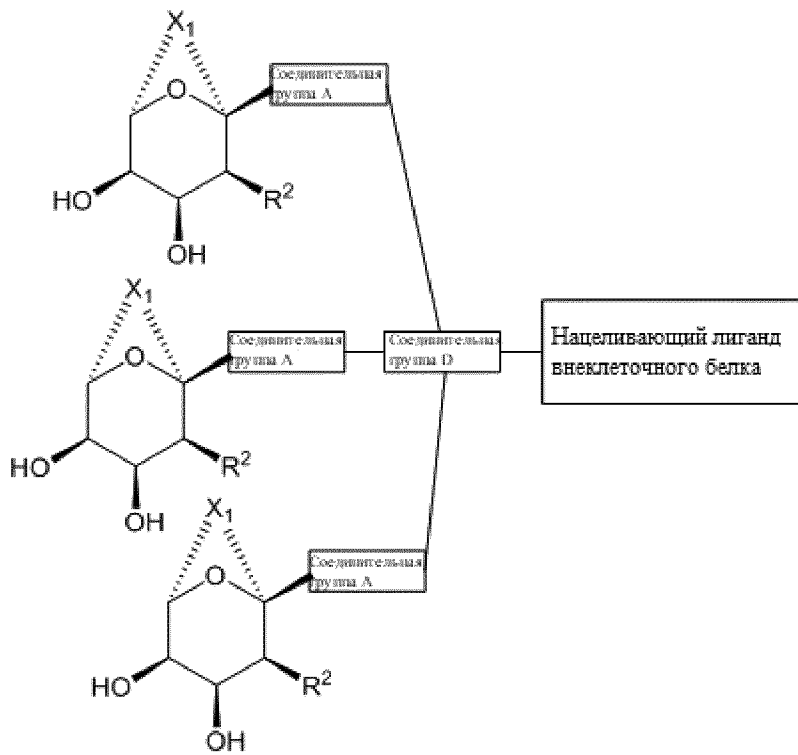
(III-Tri),



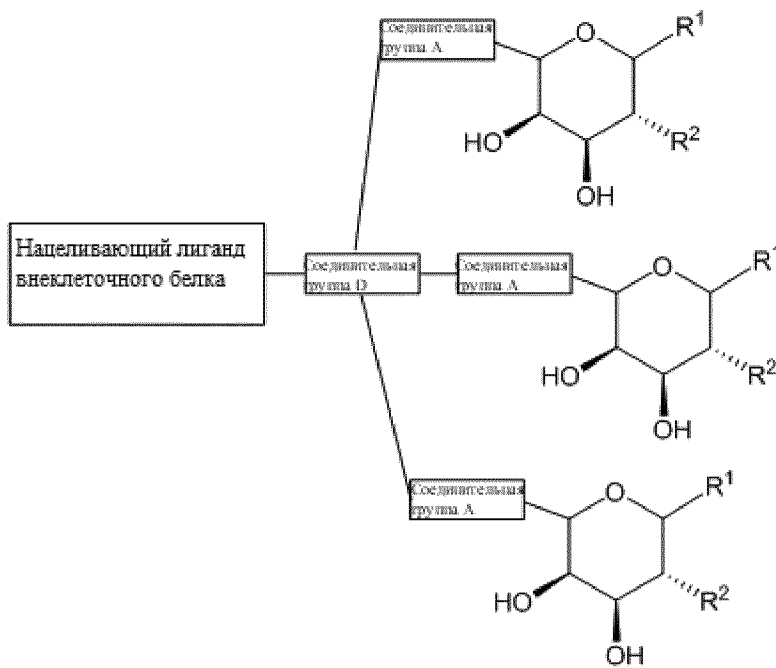
(III-d-Tri),



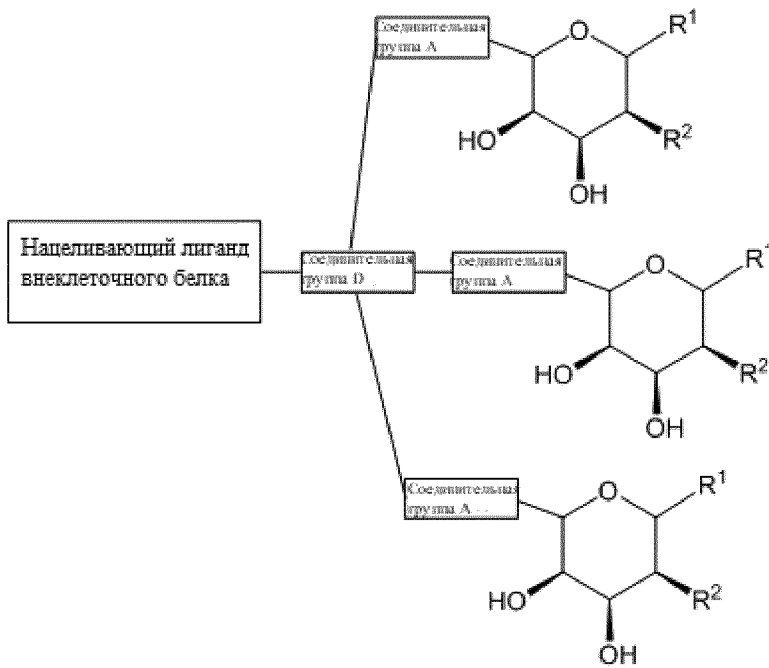
(IV-Tri),



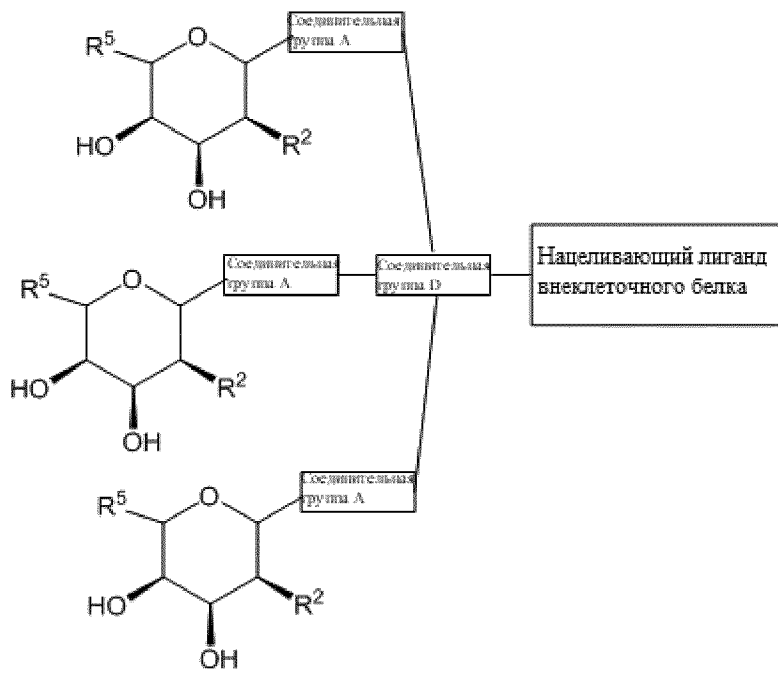
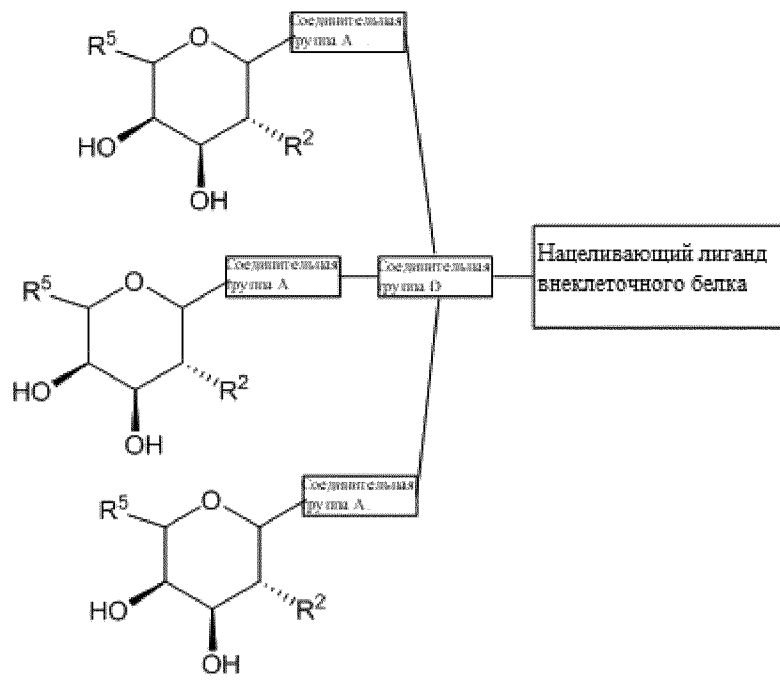
(IV-d-Tri),

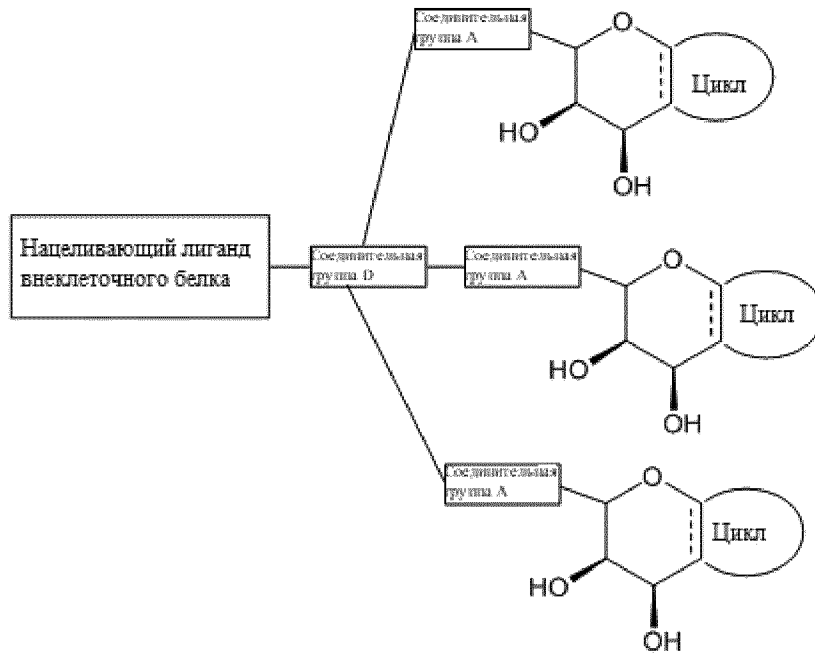


(V-Tri),

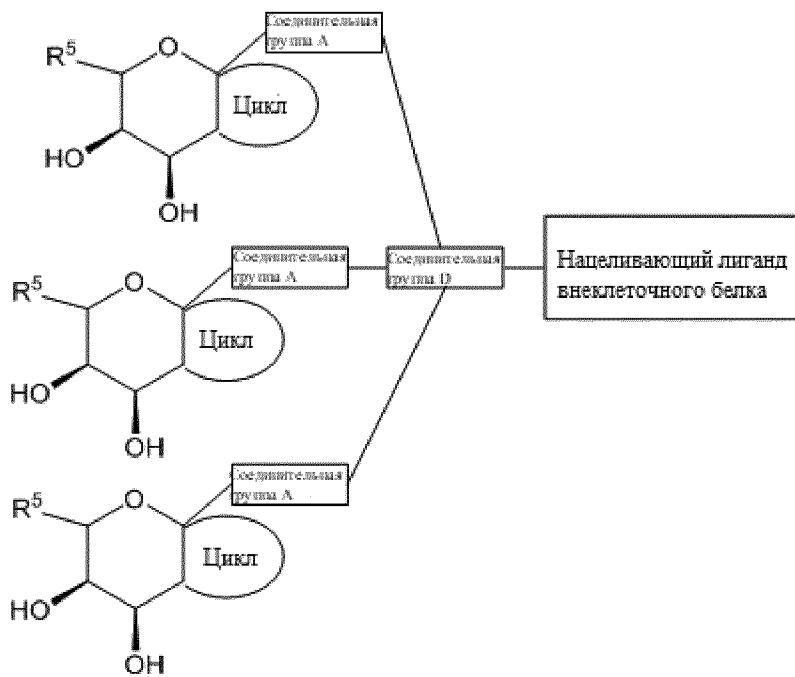


(V-d-Tri),





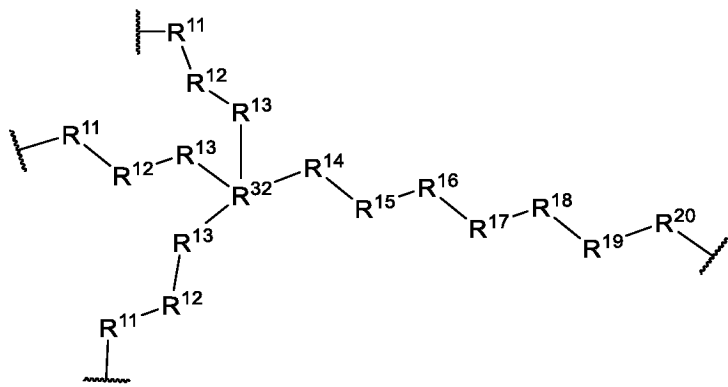
(VII-Tri) или



(VIII-Tri),

или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Соединение по п. 53, в котором соединительная группа D выбрана из следующих групп:



причем:

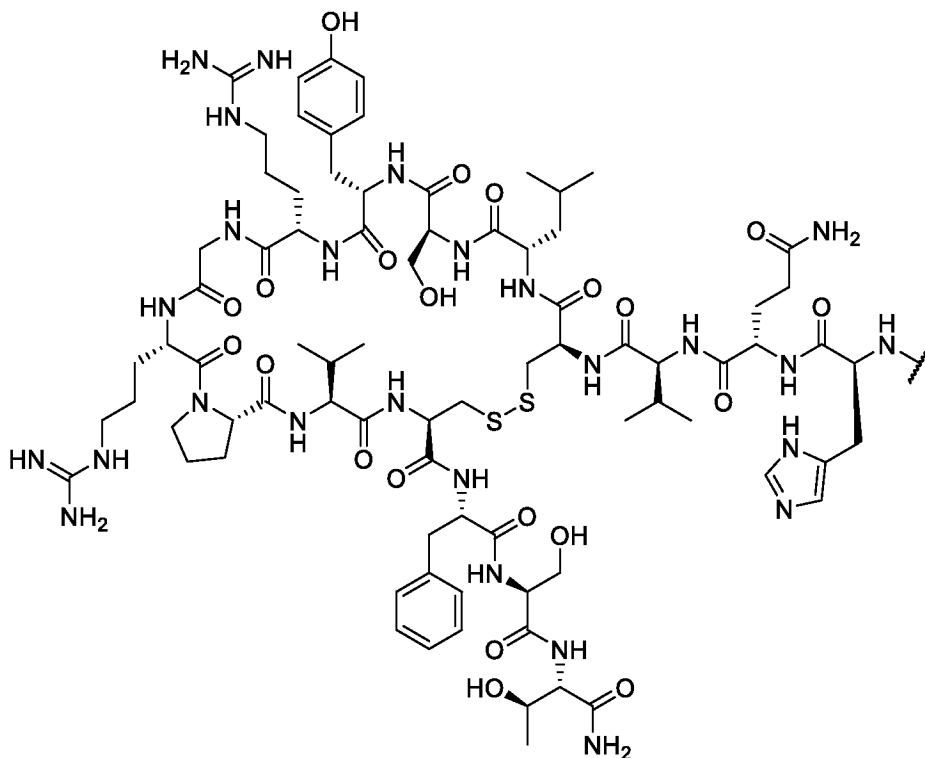
R^{32} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют алкил, N^+X^- , -C-, алкенил, галогеналкил, арил, гетероцикл и гетероарил, причем в каждом случае группа обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ; и

X^- представляет собой анионную группу.

55. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на иммуноглобулин.

56. Соединение по любому из пп. 1-55, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgA.

57. Соединение по п. 56, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой:



58. Соединение по любому из пп. 1-55, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgG.

59. Соединение по любому из пп. 1-55, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgE.

60. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на TNF- α .

61. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-1b.

62. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-2.

63. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-6.

64. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IFN- γ .

65. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на VEGF.

66. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на TGF-b1.

67. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на PCSK-9.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-67 и фармацевтически приемлемый носитель.

69. Способ лечения нарушения, опосредованного эффективным количеством внеклеточного белка, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 1-67, которое содержит нацеливающий лиганд внеклеточного белка, который связывается с внеклеточным белком, или его фармацевтически приемлемой соли.

70. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IgA, и нарушение выбрано из следующих: IgA-нефропатия (болезнь Бергера), глютеновая болезнь, болезнь Крона, пурпура Геноха-Шенлейна (HSP), линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, IgA-пемфигус, герпетиформный дерматит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром Шегрена, анкилозирующий спондилоартрит, алкогольный цирроз печени, приобретенный синдром иммунодефицита, множественная миелома IgA, болезнь α -цепи, моноклональная гаммапатия IgA, моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS) и линейный буллезный дерматоз IgA

71. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IgG, и нарушение выбрано из следующих: аутоиммунный панкреатит первого типа, интерстициальный нефрит, тиреоидит Риделя, сториформный фиброз, болезнь Микулича, опухоль Кютнера, воспалительные псевдоопухоли, медиастинальный фиброз, забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда), аортит, периаортит, стриктуры проксимальных желчных путей, идиопатический гипокплементарный тубулоинтерстициальный нефрит, мультифокальный фибросклероз, пахименингит, увеличение поджелудочной железы, опухолевые поражения, перикардит, ревматоидный артрит (RA), воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, тяжелая миастения, заболевания щитовидной железы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, анкилозирующий спондилоартрит, первичный синдром Шегрена, псориатический артрит и системная красная волчанка (SLE), склерозирующий холангит и моноклональная гаммапатия IgG, моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS).

72. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IgE, и нарушение представляет собой: атопическая астма, аллергический ринит, атопический дерматит, IgE-опосредованная пищевая аллергия, IgE-опосредованная аллергия на животных, аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница, анафилактический шок, полипоз носа, кератоконъюнктивит, мастоцитоз и эозинофильное желудочно-кишечное заболевание, буллезный пемфигоид, реакция гиперчувствительности, индуцированная химиотерапией, сезонный аллергический ринит, интерстициальный цистит, эозинофильный эзофагит, ангионевротический отек, острый интерстициальный нефрит, атопическая экзема, эозинофильный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэнтерит, гипер-IgE-синдром (синдром Джоба), IgE-моноклональная гаммапатия и моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS).

73. Способ по п. 69, в котором нарушение представляет собой деменцию или болезнь Альцгеймера.

74. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой TNF- α , и нарушение выбрано из следующих: ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакция «трансплантат против реципиента», анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, гнойный гидраденит, рефрактерная астма, системная красная волчанка, диабет и индукция кахексии.

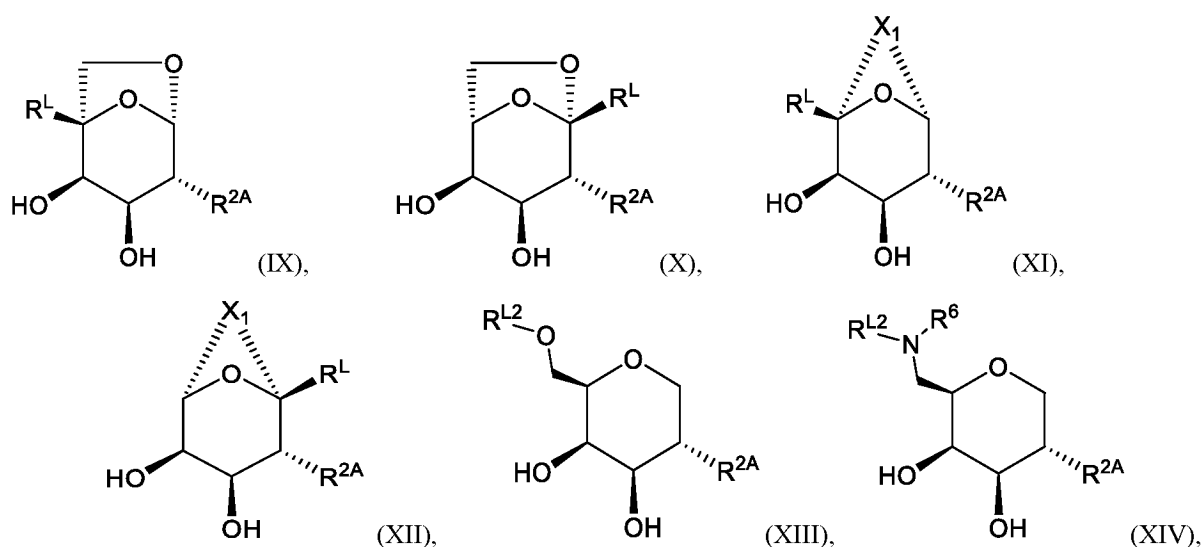
75. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IL-2, и нарушение выбрано из следующих: отторжение трансплантата в реакции «трансплантат против реципиента» и аутоиммунные заболевания, в том числе, помимо прочего, рассеянный склероз, идиопатический артрит, ирит, передний увеит, индуцированная IL-2 гипотензия и псориаз.

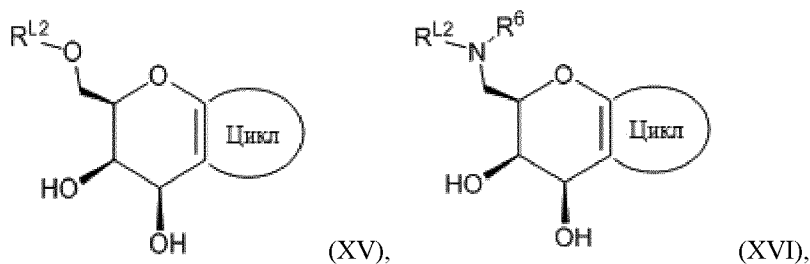
76. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IL-6 и нарушение выбрано из следующих: болезнь Кастлемана, метастатический рак предстательной железы, связанный с кастрацией, почечно-клеточный рак, крупноклеточный рак легкого, рак яичника, ревматоидный артрит и астма.

77. Способ по п. 69, в котором внеклеточный белок представляет собой IFN- γ и нарушение выбрано из следующих: ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата роговицы и различные аутоиммунные заболевания кожи, такие как псориаз, очаговая алопеция, витилиго и обыкновенные угри.

78. Способ по п. 69, в котором нарушение представляет собой рак.

79. Соединение формулы:





или его соль;

причем:

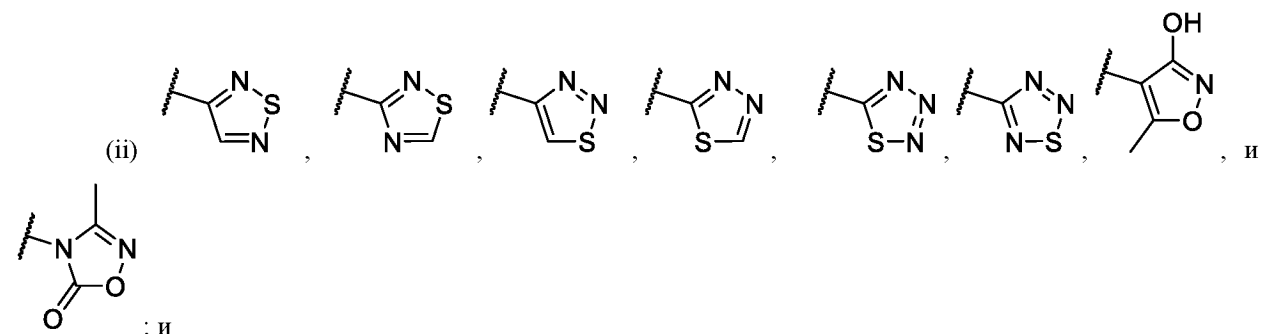
R^L выбран из R^5 и соединительной группы E;

R^{L2} выбран из R^6 и соединительной группы E;

X^1 представляет собой 1 до 5 соседних атомов, независимо выбранных из O, S, $N(R^6)$ и $C(R^4)(R^4)$, при этом, если X^1 представляет собой 1 атом, то X^1 представляет собой O, S, $N(R^6)$ или $C(R^4)(R^4)$, если X^1 представляет собой 2 атома, то не более чем 1 атом X^1 представляет собой O, S или $N(R^6)$, если X^1 представляет собой 3, 4, или 5 атомов, то не более чем 2 атома X^1 представляют собой O, S или $N(R^6)$;

R^{2A} выбран из следующих групп:

(i) арил, гетероцикл и гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем каждый из арила, гетероцикла и гетероарила необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;



(iii) $-NH-S(O)-R^3$, $-NR^8-C(S)-R^3$, $-NH-S(O)(NR^6)-R^3$ и $-N=S(O)(R^3)-NR^6R^7$, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

R^1 и R^5 независимо выбраны из следующих групп: водород, гетероалкил, C_0-C_6 -алкил-циано, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, F, Cl, Br, I, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, -O-алкенил, -O-алкинил, C_0-C_6 -алкил- OR^6 , C_0-C_6 -алкил- SR^6 , C_0-C_6 -алкил- NR^6R^7 , C_0-C_6 -алкил- $C(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $S(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $C(S)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $S(O)_2R^3$, C_0-C_6 -алкил- $N(R^8)-C(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $N(R^8)-S(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $N(R^8)-C(S)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $N(R^8)-S(O)_2R^3$, C_0-C_6 -алкил- $O-C(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $O-S(O)R^3$, C_0-C_6 -алкил- $O-C(S)R^3$, $-N=S(O)(R^3)_2$, C_0-C_6 -алкил- N_3 и C_0-C_6 -алкил- $O-S(O)_2R^3$, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

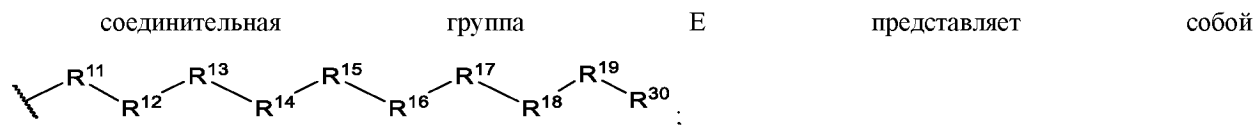
R^3 в каждом случае независимо выбран из следующих групп: водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-OR^8$ или $-NR^8R^9$;


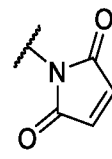
R^4 независимо выбран в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$, and $S(O)_2R^3$;

R^6 и R^7 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил- OR^8 , -алкил- NR^8R^9 , $C(O)R^3$, $S(O)R^3$, $C(S)R^3$ и $S(O)_2R^3$;

R^8 и R^9 независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и гетероцикл;

цикл представляет собой 3-8-членную конденсированную циклическую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями; примерные циклические группы представляют собой карбоцикл (например, циклопропан, циклогексан или циклогексен), гетероцикл (например, оксетан или пиперазин), арил (например, фенил) или гетероарил (например, пиридин, фуран или пиррол), если они являются соответствующими и допустимыми по валентности;


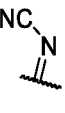
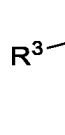



R^{30} выбран из следующих групп: Cl, Br, I, $-NR^6H$, $-OH$, $-N_3$, $-SH$, , , $-C(O)N(CH_3)OCH_3$, $-B(OR_6)(OR^7)$, гетероцикл, $-NR^6COR^3$, $-OCOR^3$ and $-COR^3$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбраны в каждом случае из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(R^{21}R^{21})-$, $-P(O)(OR^6)O-$, $-P(O)(OR^6)-$, $-P(O)(NR^6R^7)NR^6-$, $-P(O)(NR^6R^7)-$, аминокислота, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, гетероарил, $[-(CH_2)_2-O]_n-$, $[-O-(CH_2)_2]_n-$, $[-O-CH(CH_3)C(O)]_n-$, $[-C(O)-CH(CH_3)-O]_n-$, $[-O-CH_2C(O)]_n-$, $[-C(O)-CH_2-O]_n-$, жирная кислота, ненасыщенная кислота, причем в каждом случае группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{21} ;

n независимо выбрано в каждом случае из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-SR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^6NR^7$, $-OR^3$ и гетероцикл; и

необязательные заместители выбраны из следующих групп: алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил,

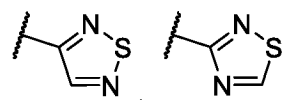
$-OR^6$, F, Cl, Br, I, $-NR^6R^7$, гетероалкил, циано, нитро, $C(O)R^3$, , ,  и , насколько допускает валентность, таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

80. Соединение по п. 79, в котором R^{21} независимо в каждом случае выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, F, Cl, Br, I, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NR^6R^7$, $-NR^8SO_2R^3$, $-NR^8S(O)R^3$, галогеналкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероцикл.

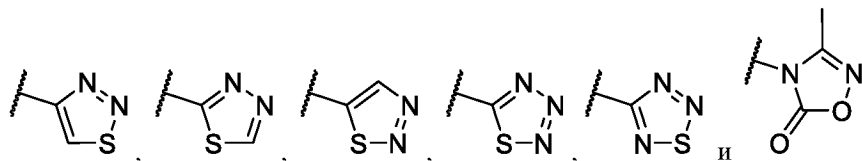
81. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.

82. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.

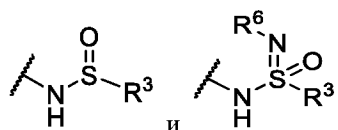
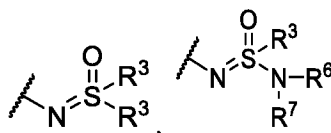
83. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} представляет собой гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями.



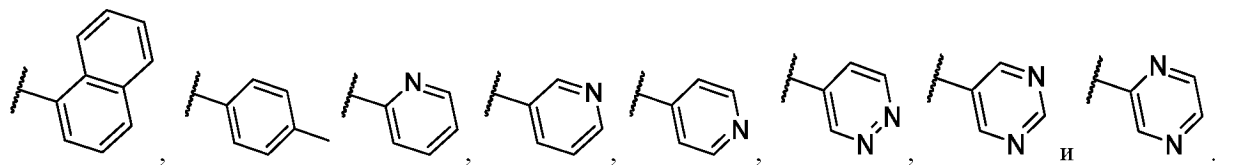
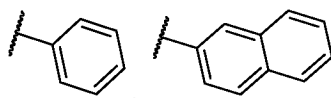
84. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:



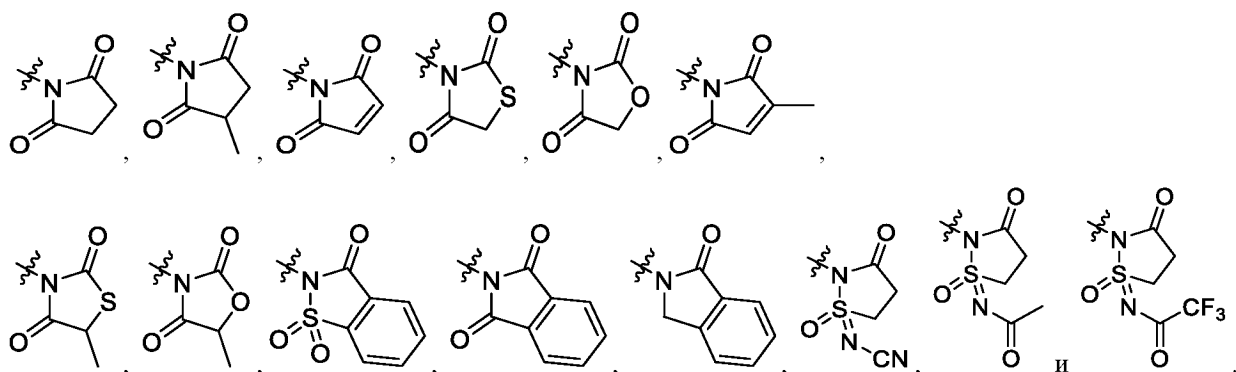
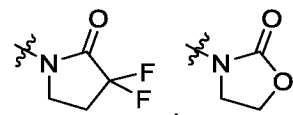
85. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:



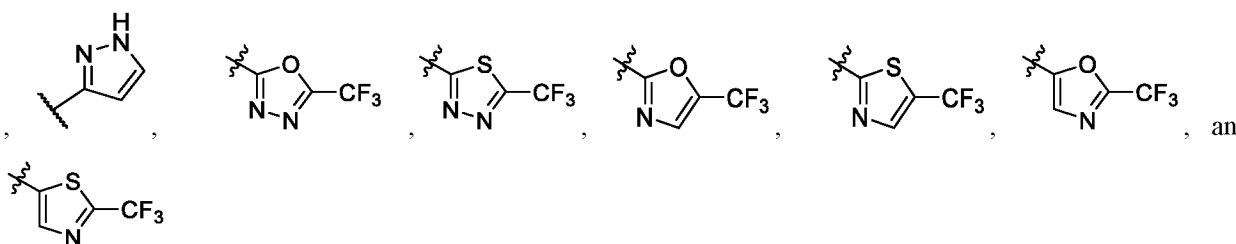
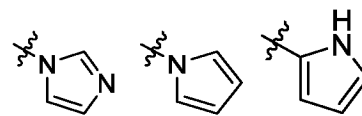
86. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:



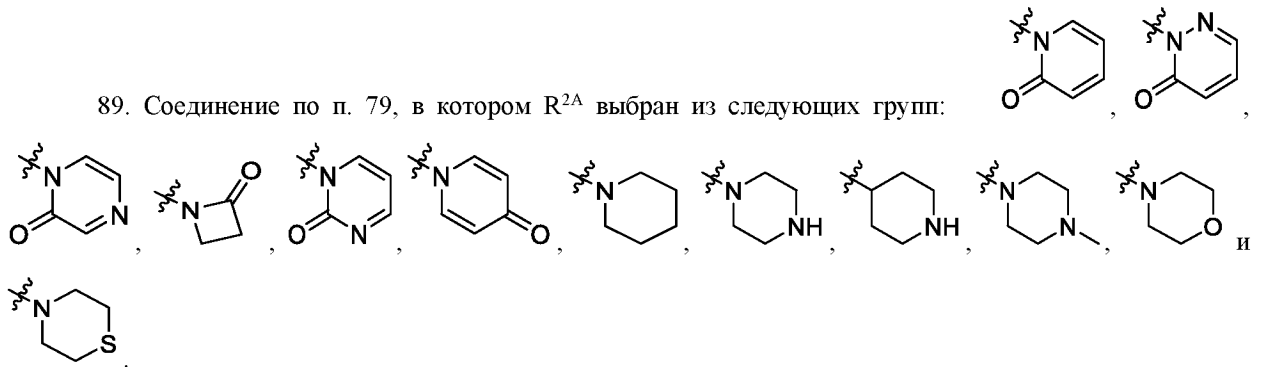
87. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:



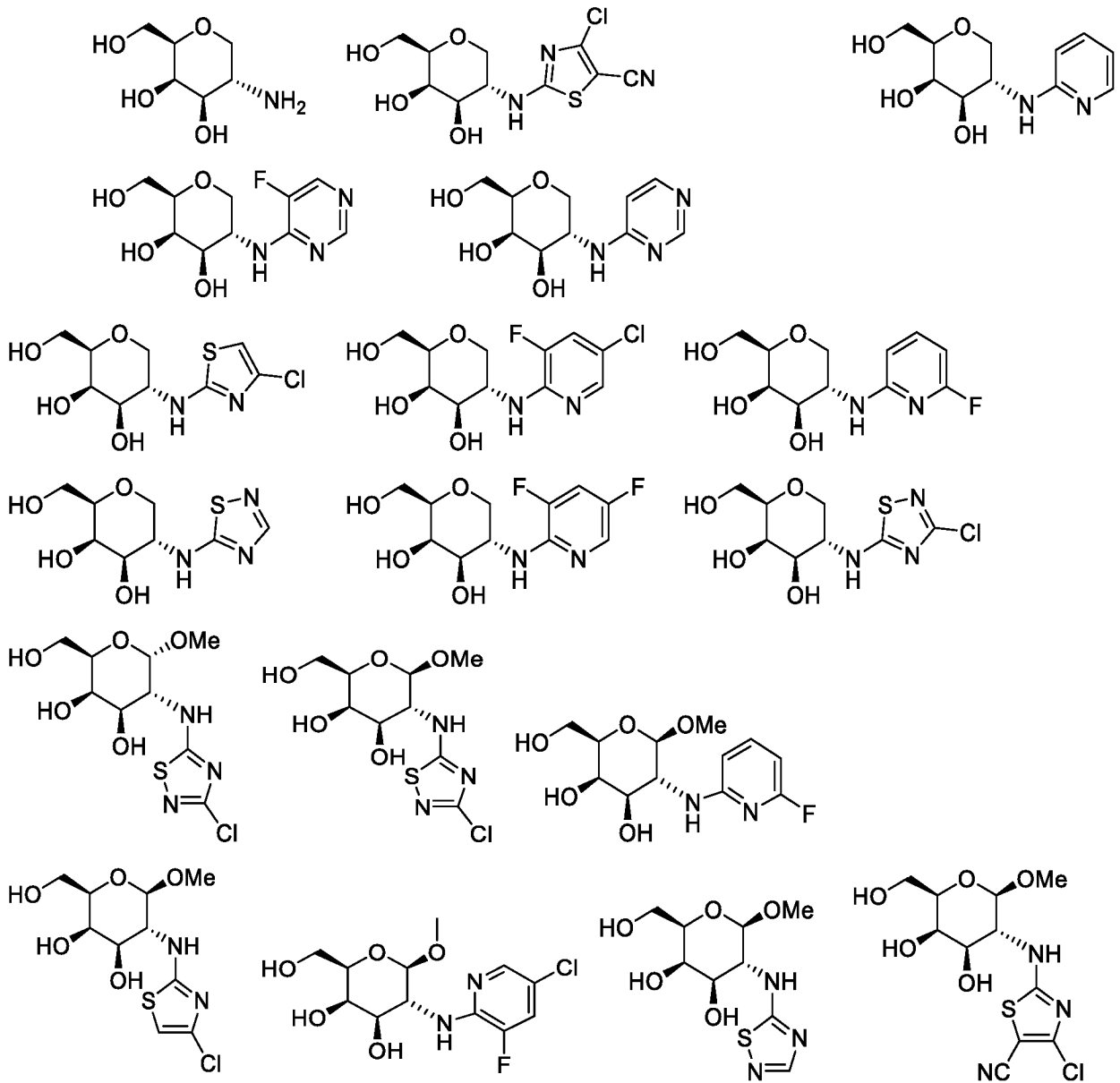
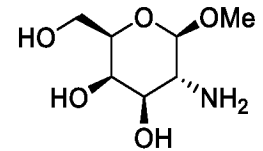
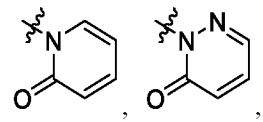
88. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:

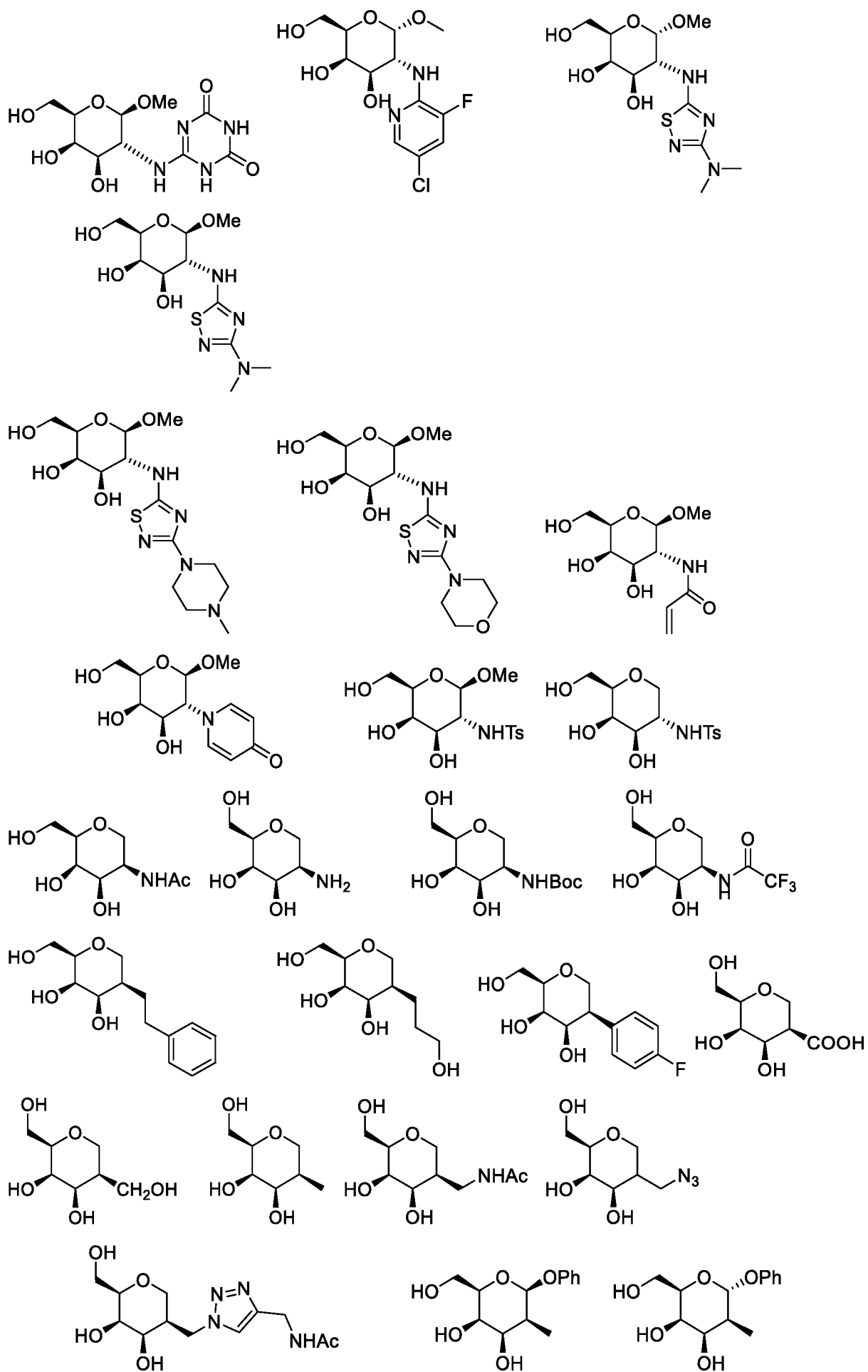


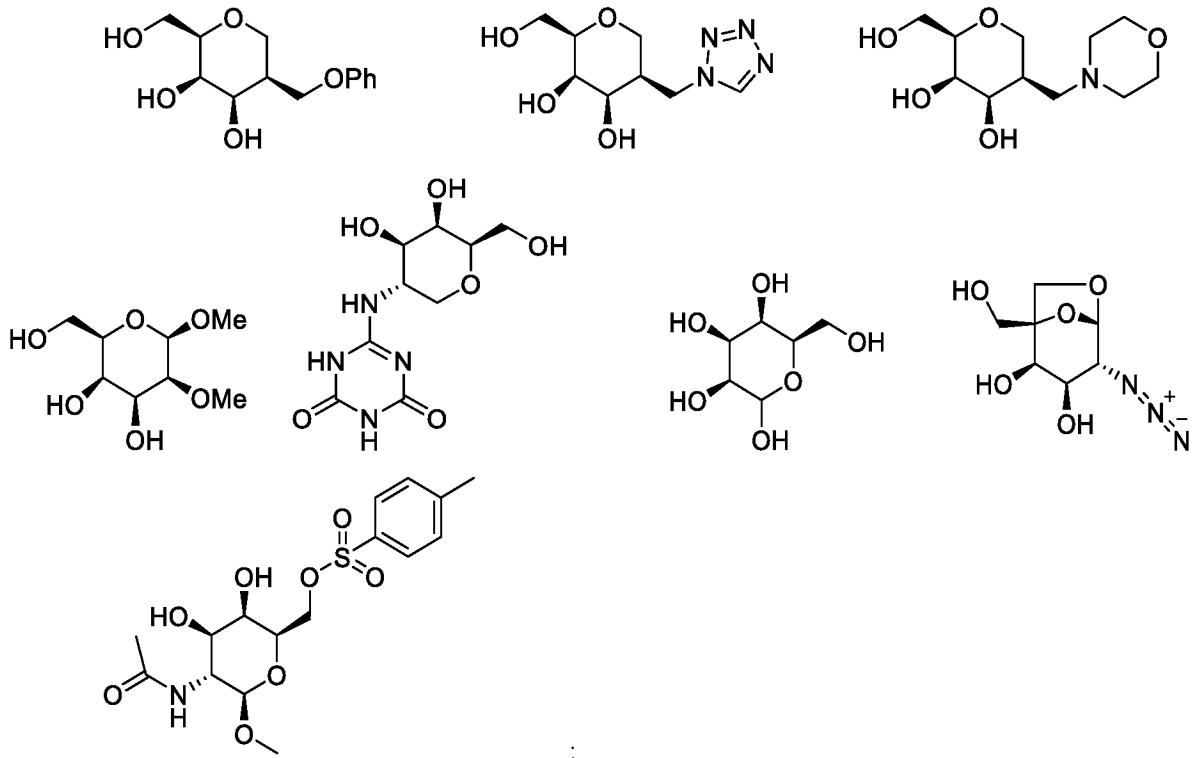
89. Соединение по п. 79, в котором R^{2A} выбран из следующих групп:



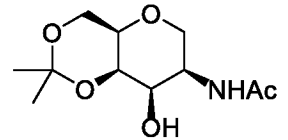
90. Соединение, выбранное из следующих соединений:



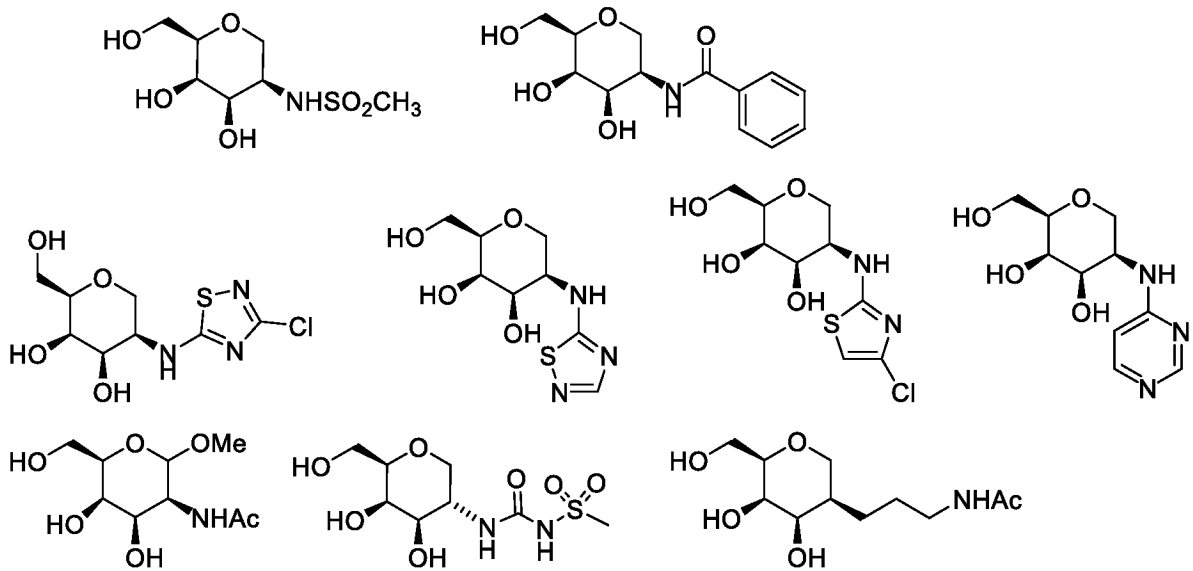


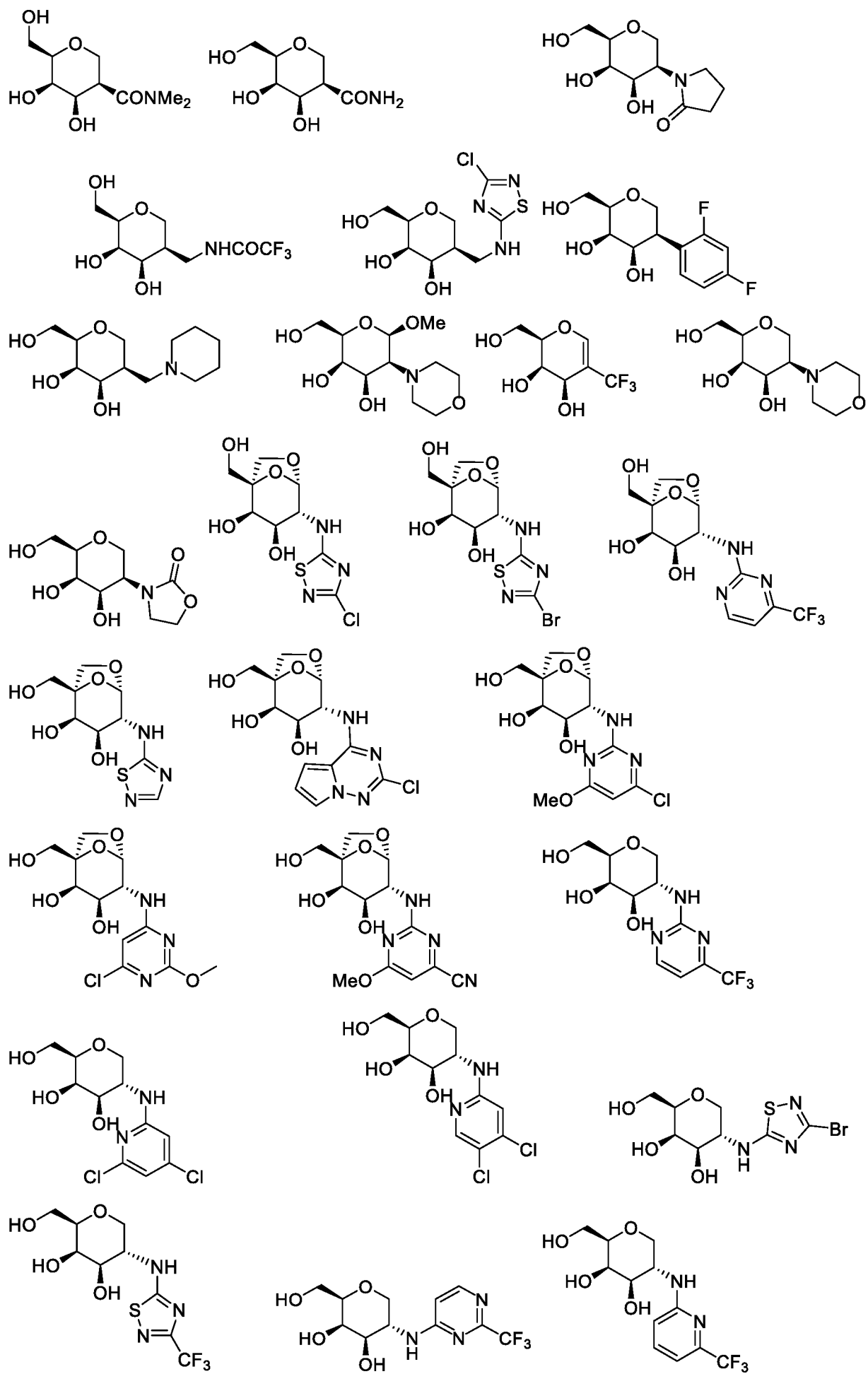


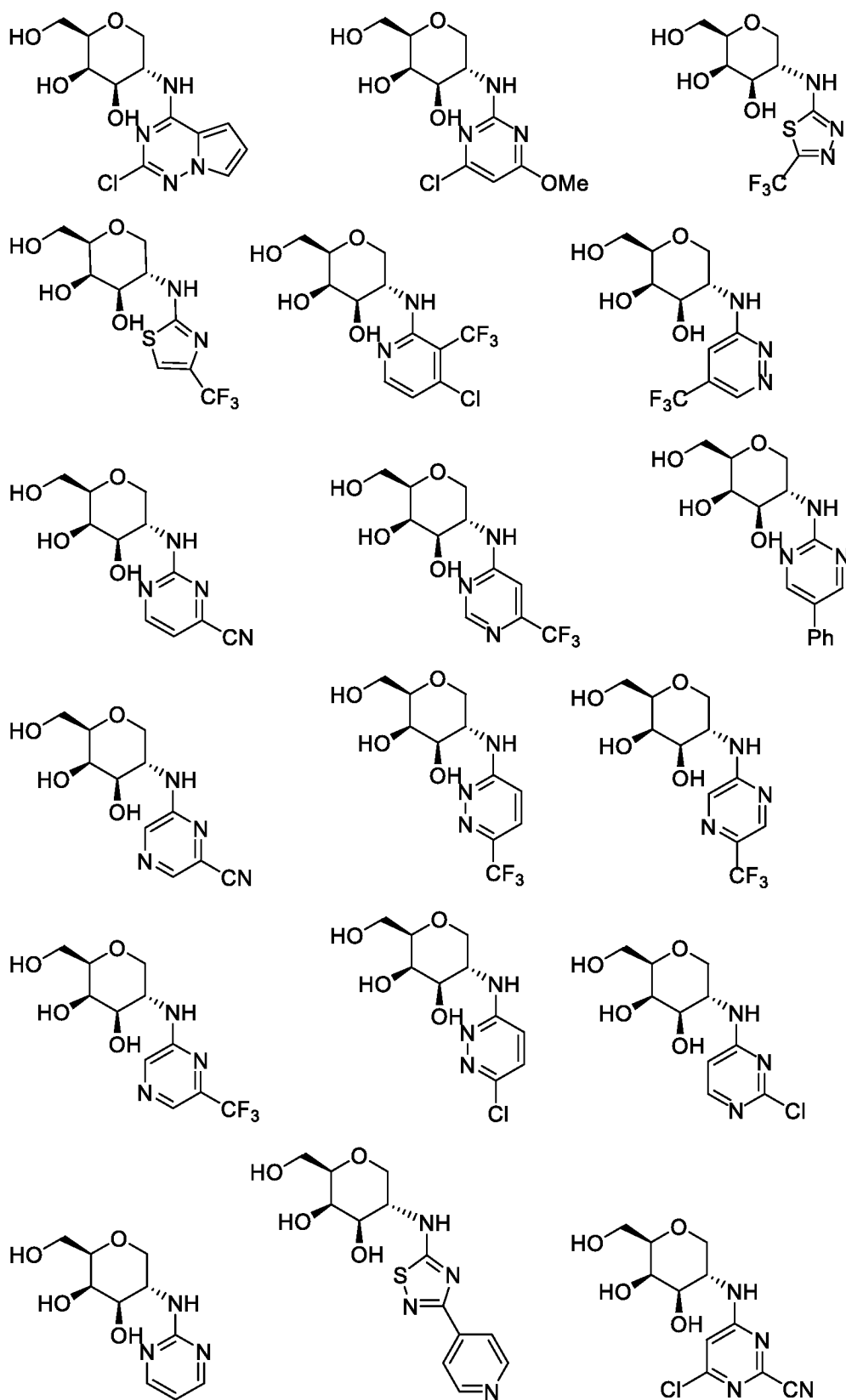
или его фармацевтически приемлемая соль.

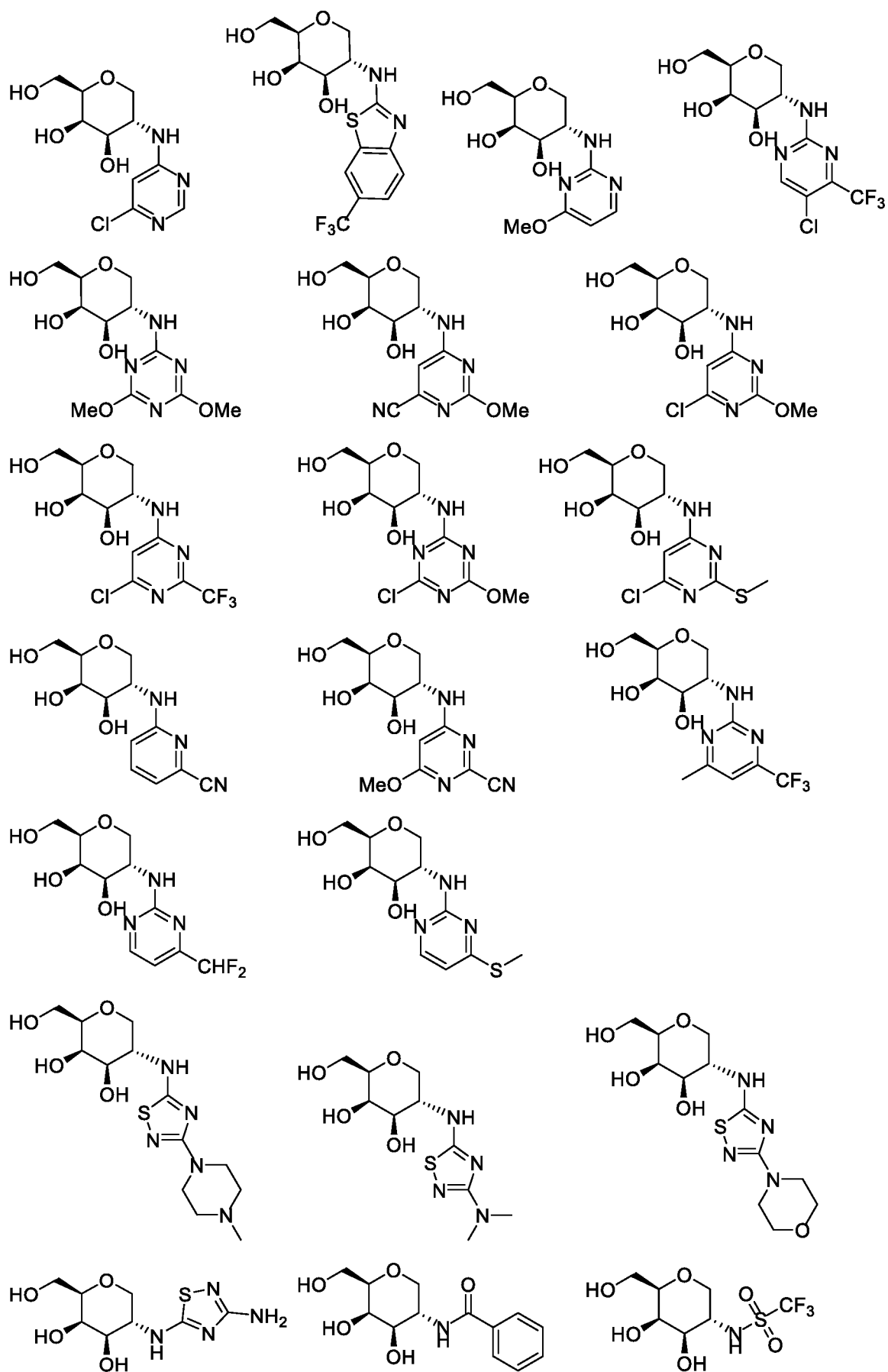


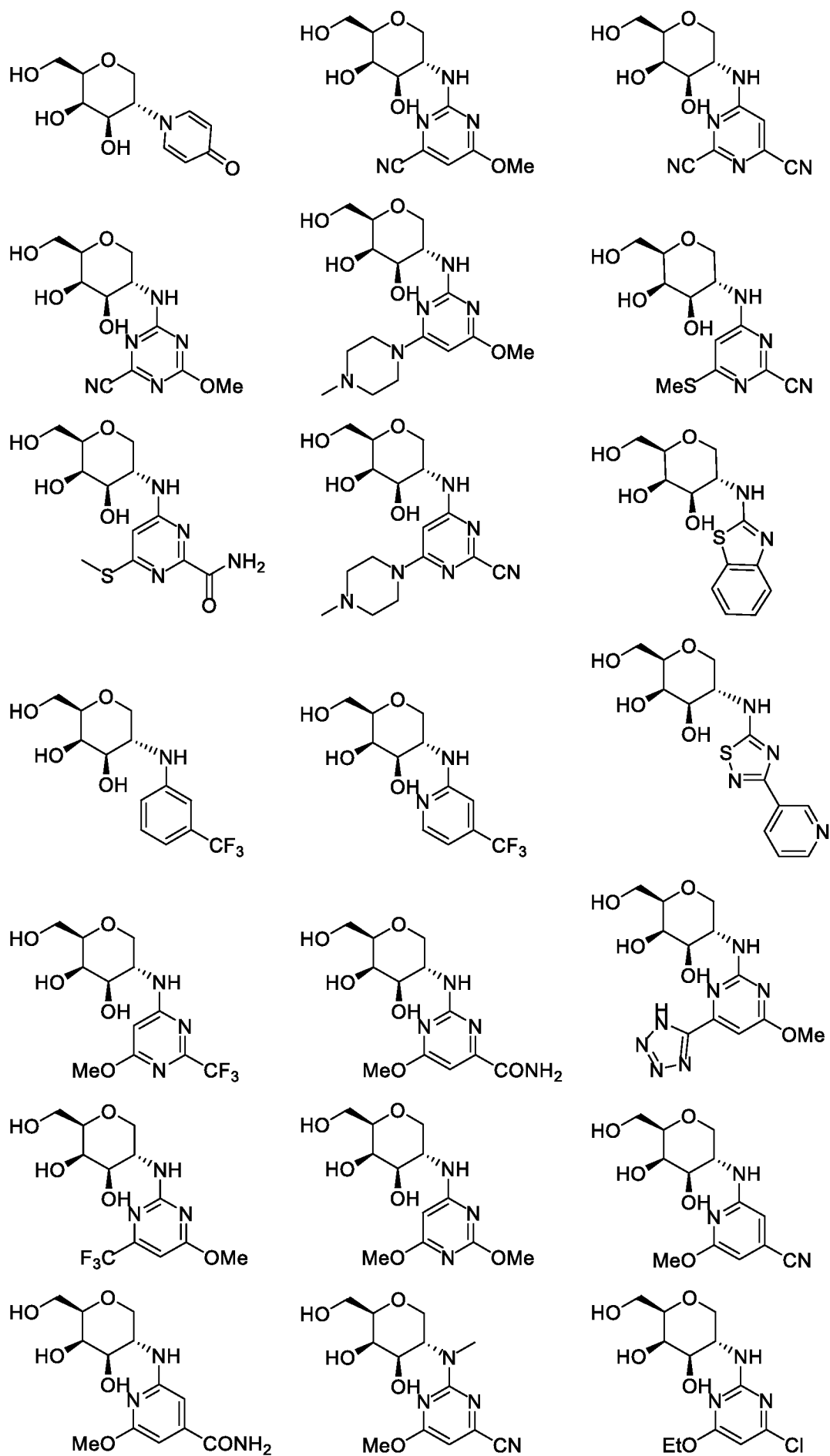
91. Соединение, выбранное из следующих соединений:

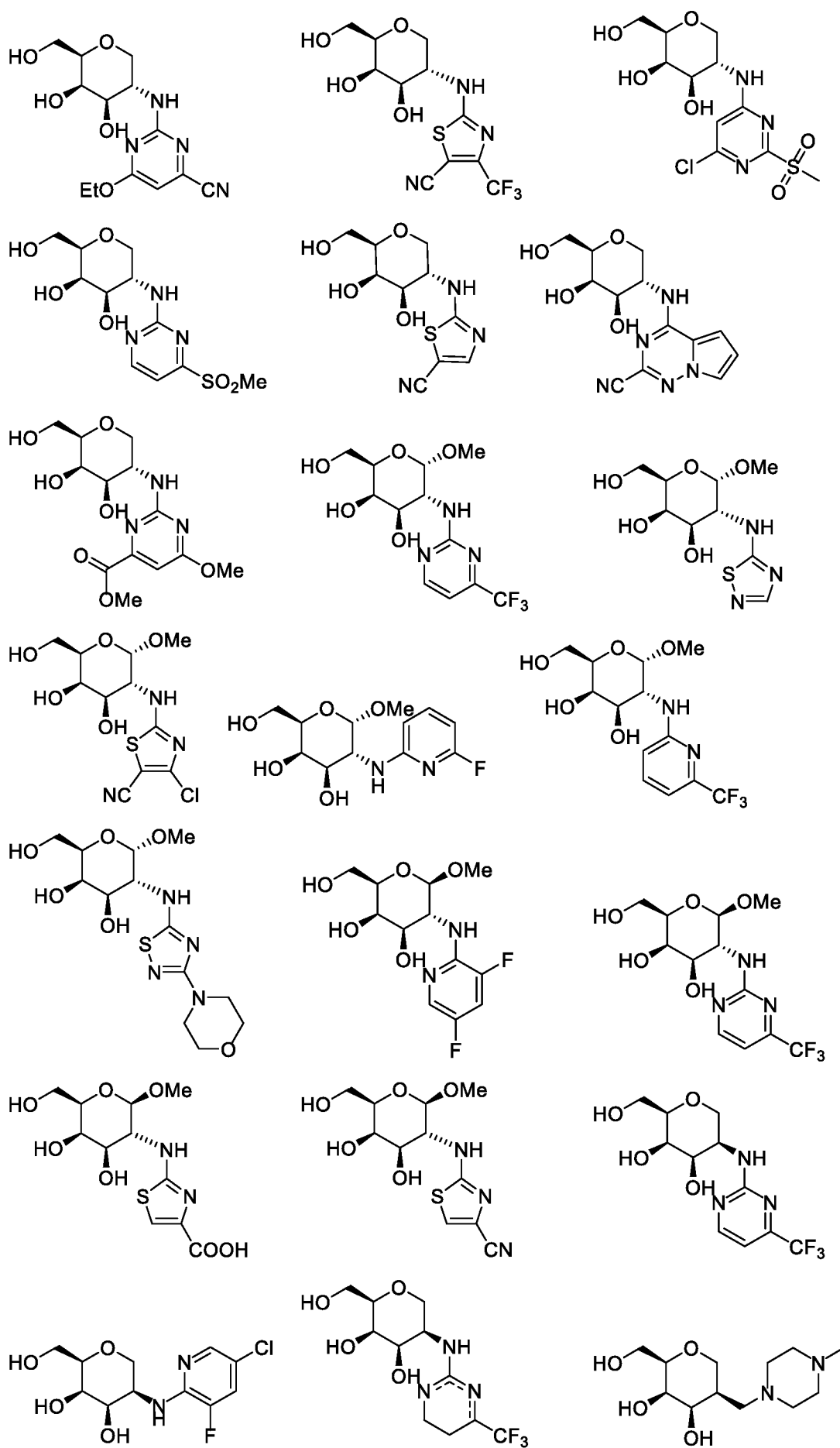


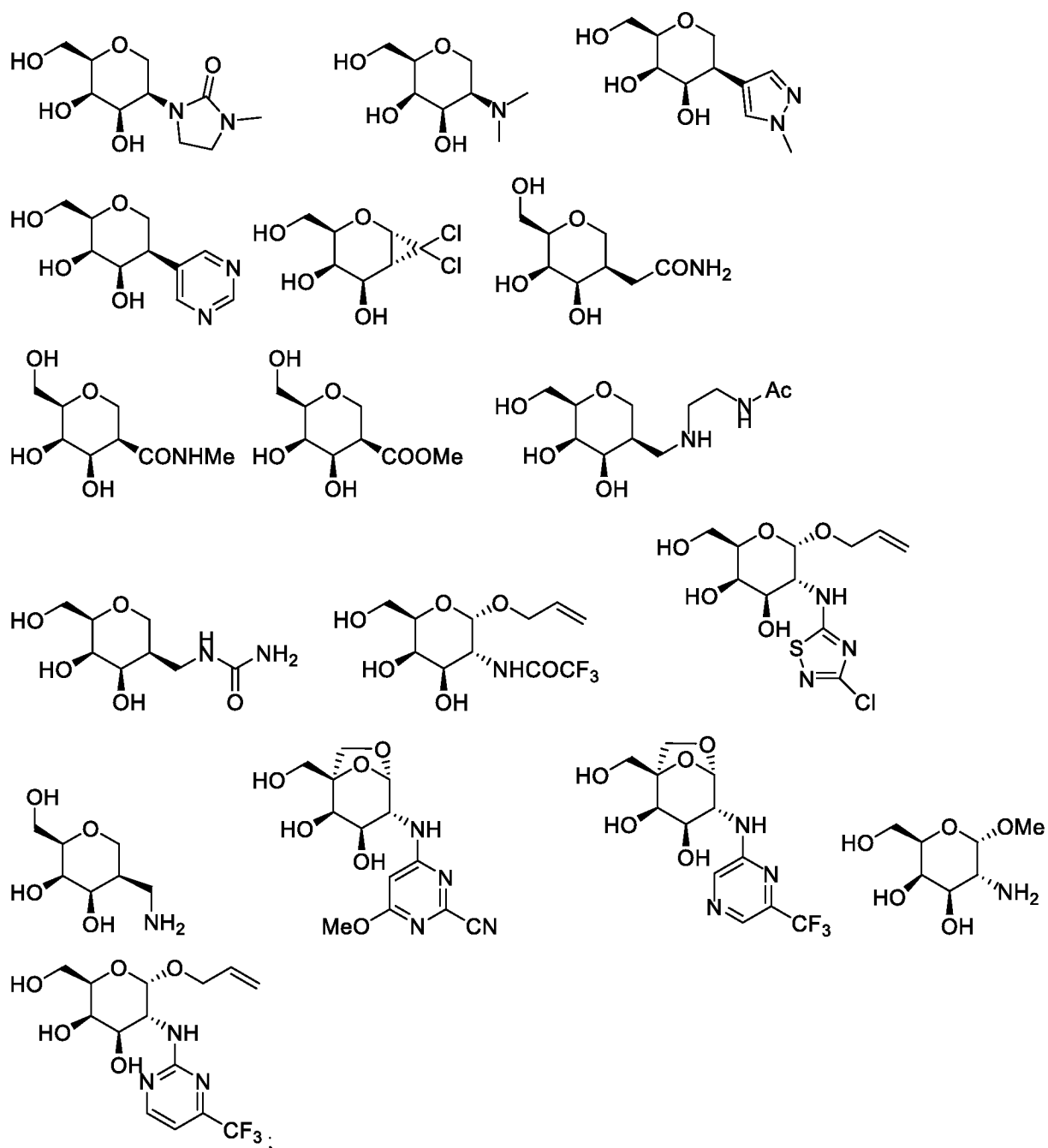










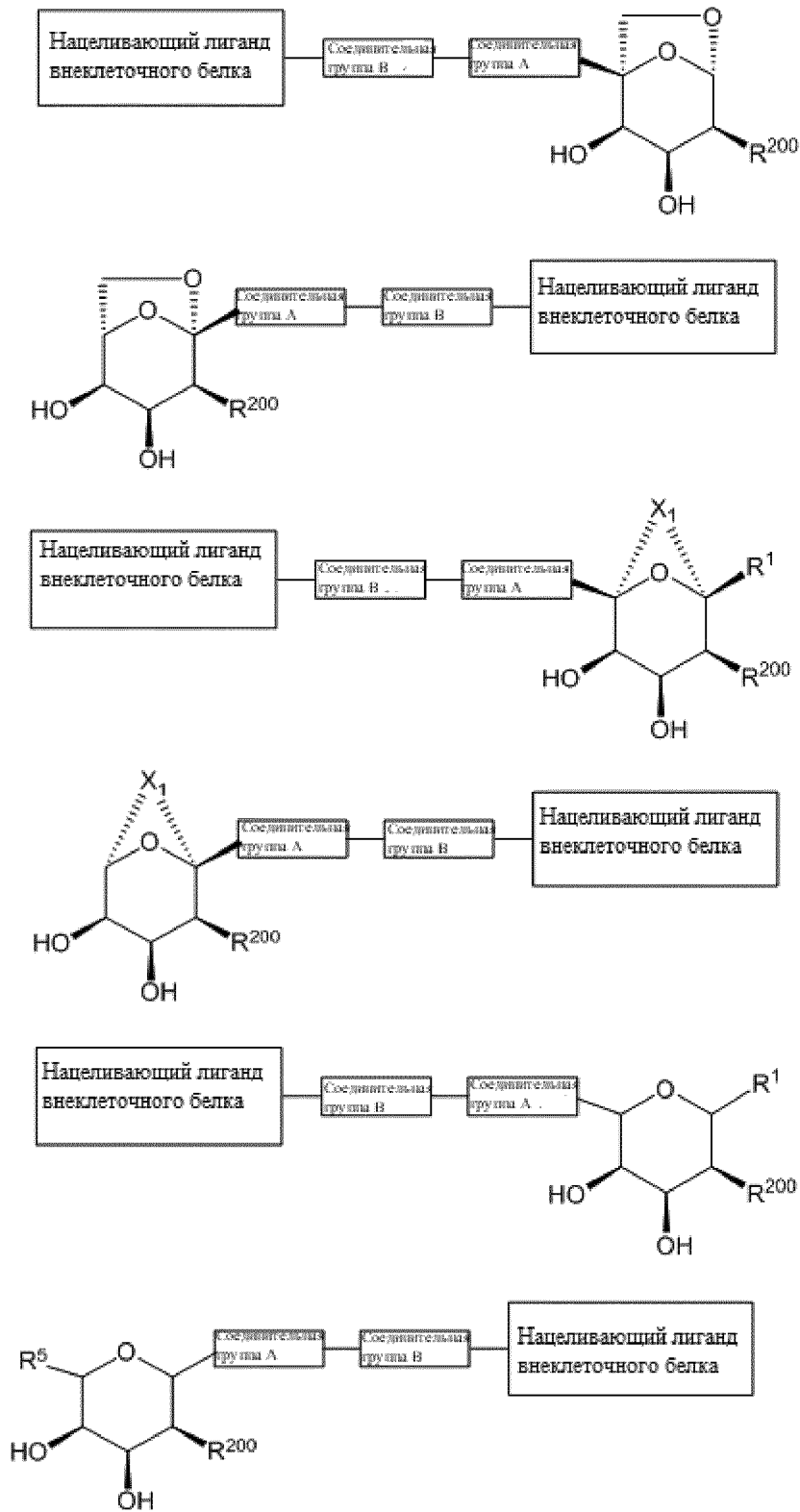


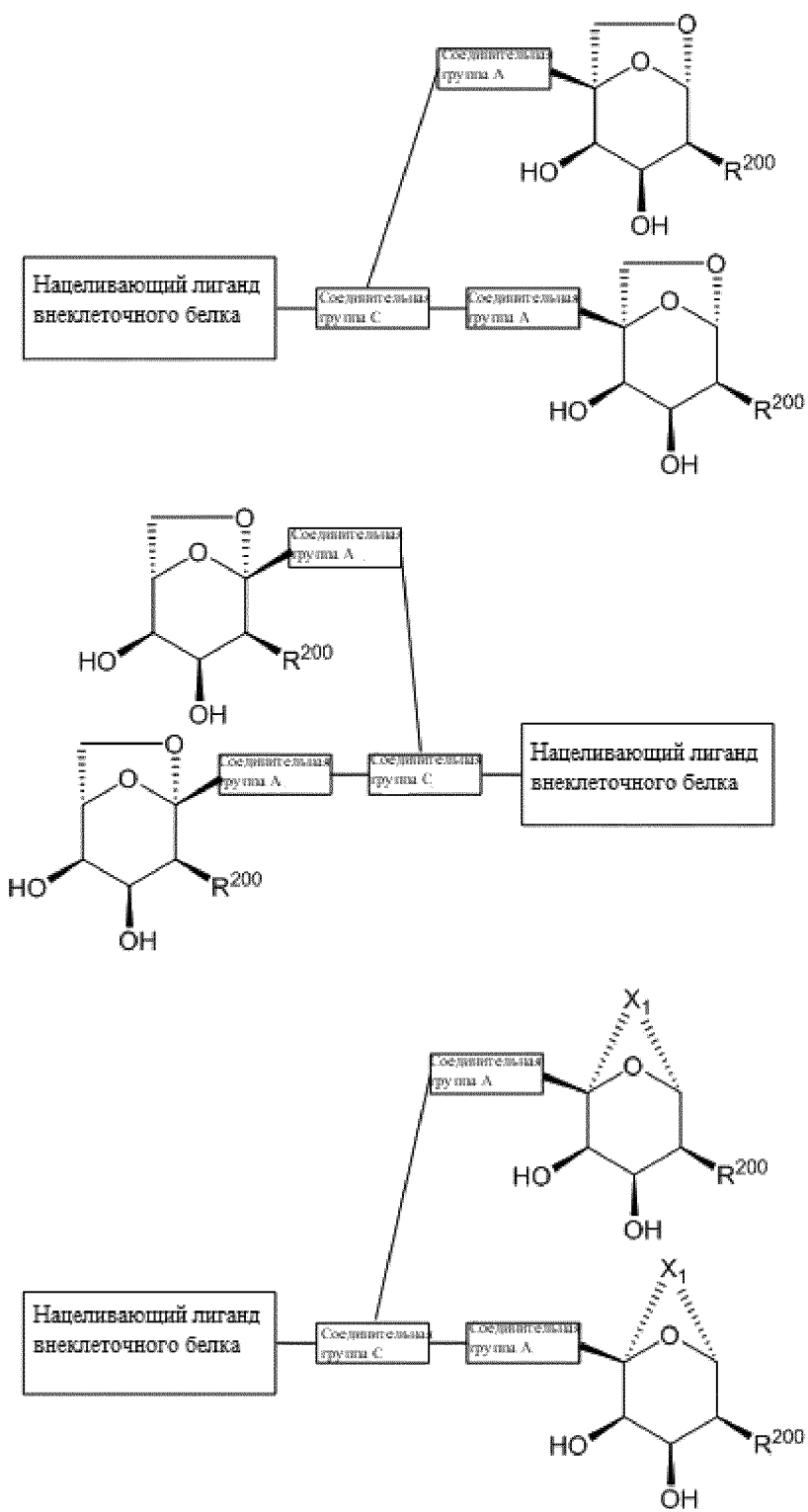
или его фармацевтически приемлемая соль.

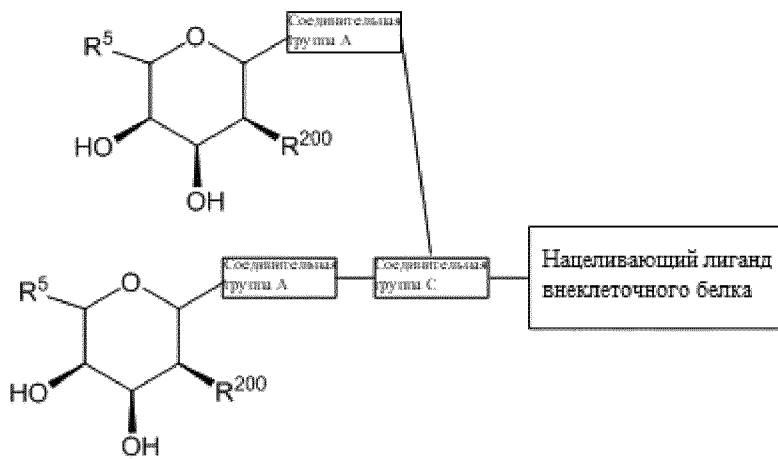
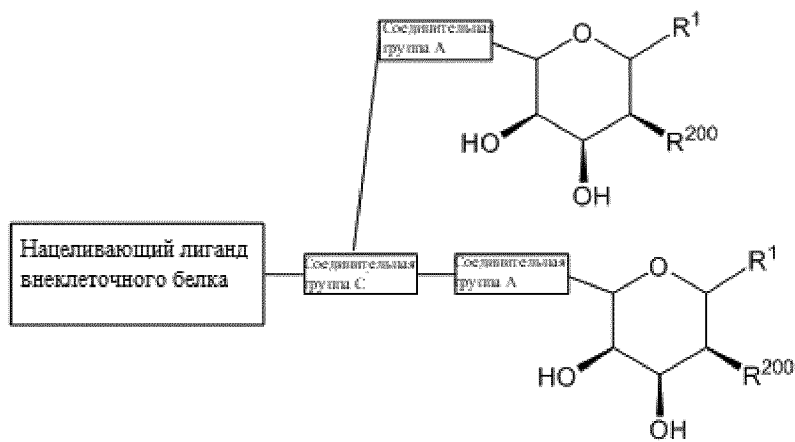
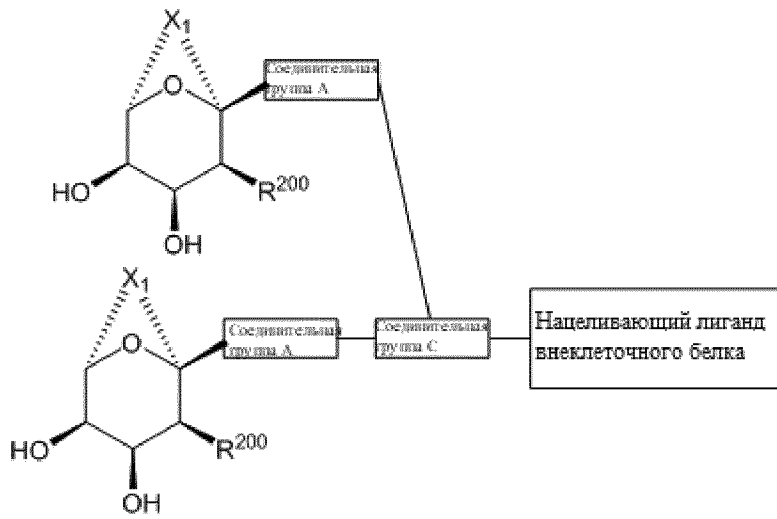
92. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 79-91, его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

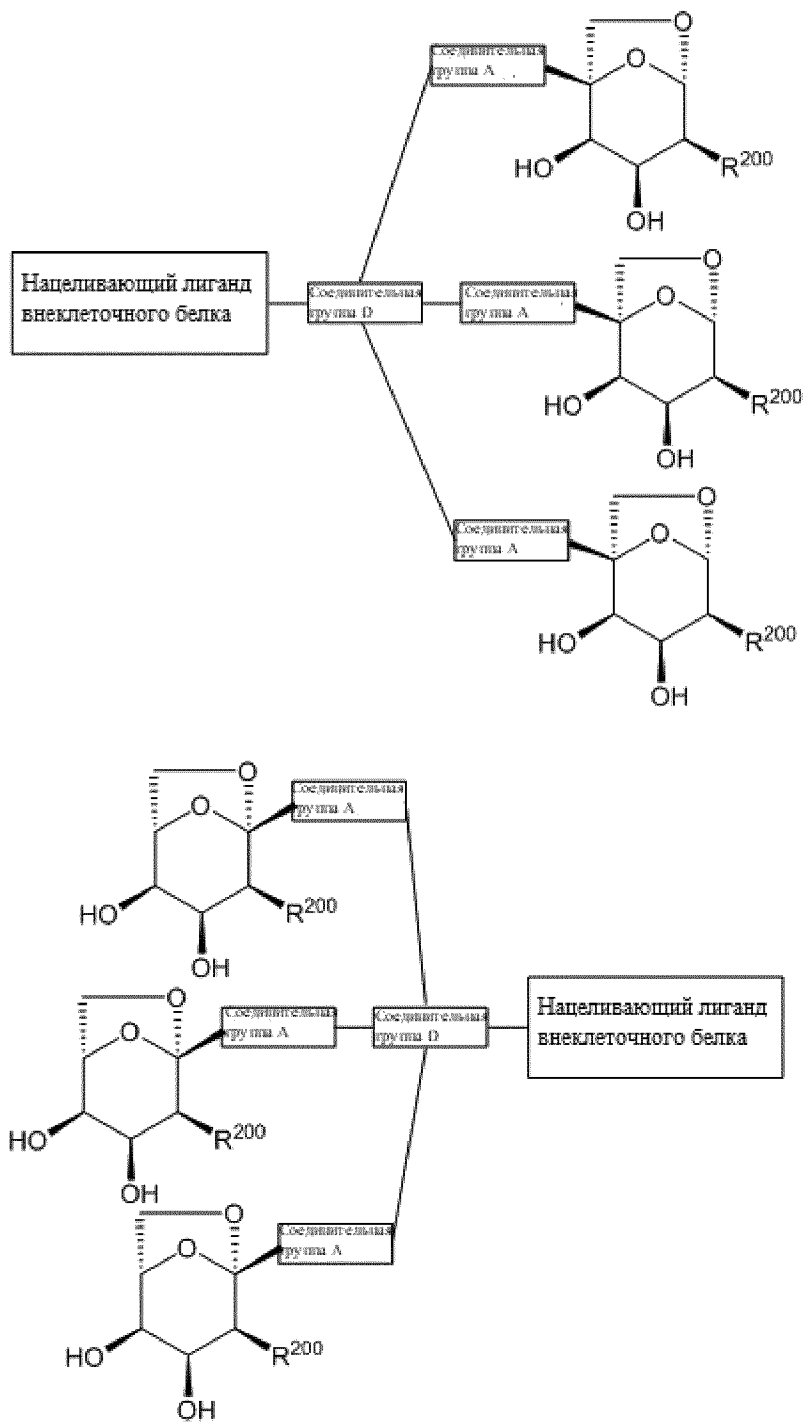
93. Способ лечения нарушения, опосредованное ASGPR, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 79-91 или его фармацевтически приемлемой соли.

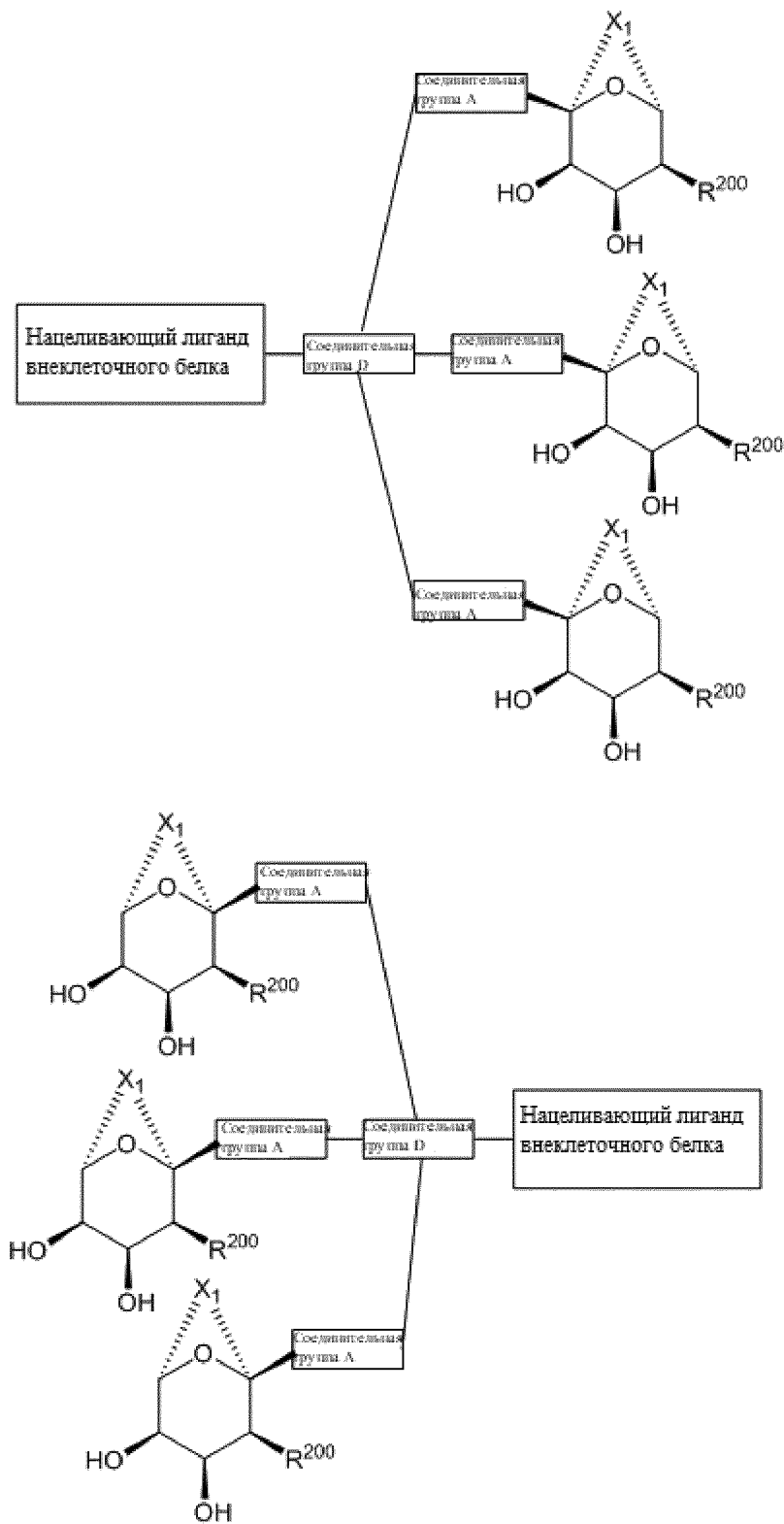
94. Связывающее ASGPR и вызывающее деградацию внеклеточного белка соединение формулы:

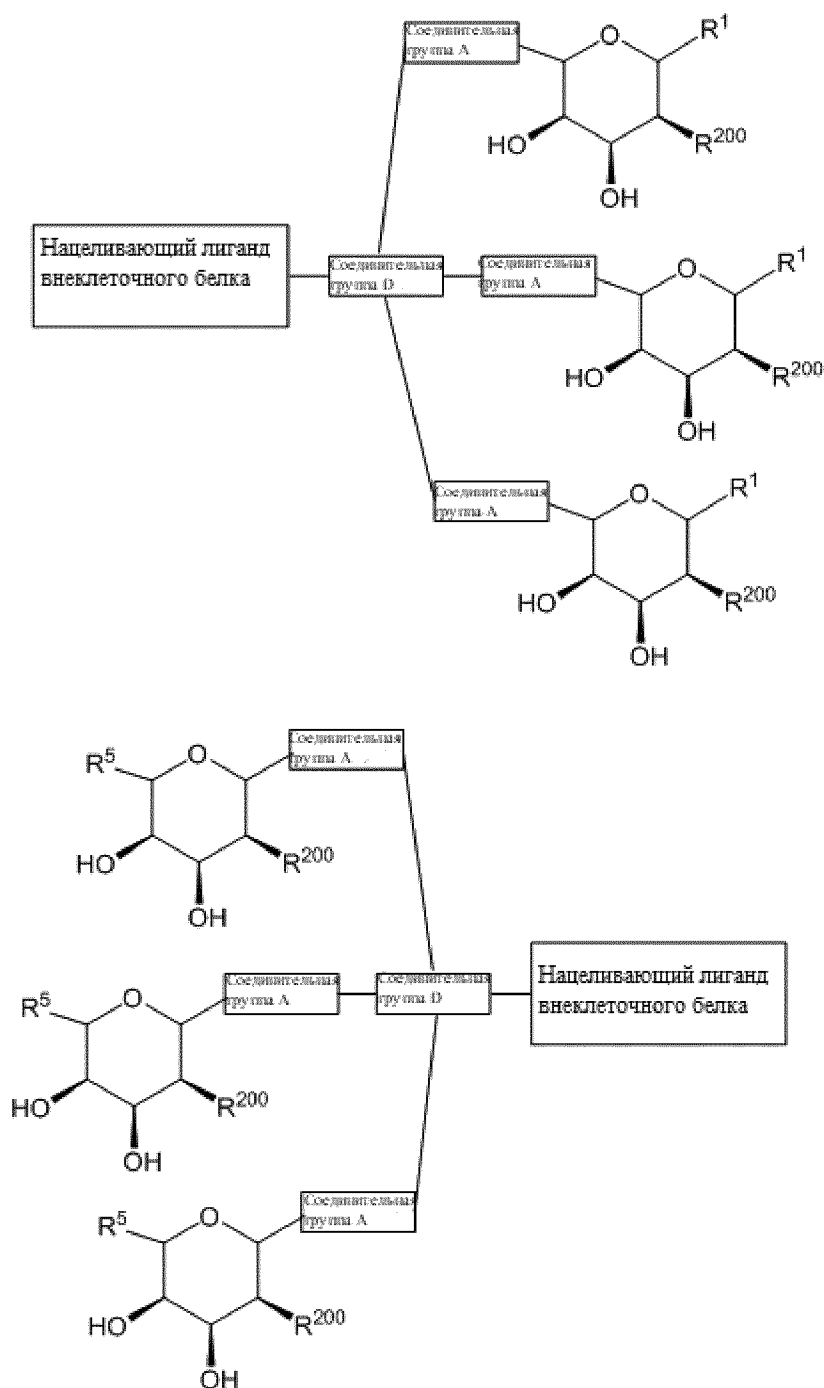













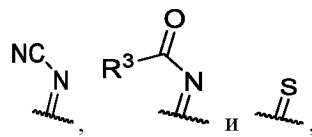
или его фармацевтически приемлемая соль

причем:

X¹ представляет собой от 1 до 5 групп, независимо выбранных из O, S, N(R⁶) и C(R⁴)(R⁴), при этом, если X¹ представляет собой 1 группу, то X¹ представляет собой O, S, N(R⁶) или C(R⁴)(R⁴), если X¹ представляет собой 2 группы, то не более чем 1 группа X¹ представляет собой O, S или N(R⁶), если X¹ представляет собой 3, 4, или 5 групп, то не более чем 2 группы X¹ представляют собой O, S или N(R⁶);

R²⁰⁰ представляет собой -NR⁸-C(O)-R³, -NR⁶-алкил, -OR⁸, гетероарил, NR⁸-S(O)₂-R³ или -NR⁶-гетероалкил, причем каждый заместитель R²⁰⁰ необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями;

когда соединения являются «необязательно замещенными», они могут быть замещенными, насколько допускает валентность, группами, выбранными из следующих групп: алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил (в том числе C₁-C₄-галогеналкил), -OR⁶, F, Cl, Br, I, -NR⁶R⁷, гетероалкил, гетероцикл, гетероарил, арил, циано, нитро, гидроксил, азид, амид, -SR³, -S(O)(NR⁶)R³, -NR⁸C(O)R³, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)OR³, -C(O)R³, -SF₅, 



при этом необязательный заместитель выбран таким образом, что в результате получается устойчивое соединение;

R¹ и R⁵ независимо выбраны из следующих групп: водород, гетероалкил, C₀-C₆-алкил-циано, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, F, Cl, Br, I, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил, галогеналкокси, -O-алкенил, -O-алкинил, C₀-C₆-алкил-OR⁶, C₀-C₆-алкил-SR⁶, C₀-C₆-алкил-NR⁶R⁷, C₀-C₆-алкил-C(O)R³, C₀-C₆-алкил-S(O)R³, C₀-C₆-алкил-C(S)R³, C₀-C₆-алкил-S(O)₂R³, C₀-C₆-алкил-N(R⁸)-C(O)R³, C₀-C₆-алкил-N(R⁸)-S(O)R³, C₀-C₆-алкил-N(R⁸)-C(S)R³, C₀-C₆-алкил-N(R⁸)-S(O)₂R³, C₀-C₆-алкил-O-C(O)R³, C₀-C₆-алкил-O-S(O)R³, C₀-C₆-алкил-O-C(S)R³, -N=S(O)(R³)₂, C₀-C₆-алкил-N₃ и C₀-C₆-алкил-O-S(O)₂R³, из которых каждая группа необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями;

R³ в каждом случае независимо выбран из следующих групп: водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, -OR⁸ и -NR⁸R⁹;

R⁴ независимо выбран в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, галогеналкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, -OR⁶, -NR⁶R⁷, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³ и S(O)₂R³;

R⁶ и R⁷ независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил-OR⁸, -алкил-NR⁸R⁹, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³, and S(O)₂R³;

R⁸ и R⁹ независимо выбраны в каждом случае из следующих групп: водород, гетероалкил, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил и гетероцикл;

каждая соединительная группа А представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет лиганд ASGPR к соединительной группе В;

соединительная группа В представляет собой связь или фрагмент, который ковалентно присоединяет соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка;



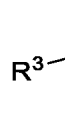

соединительная группа С представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка; и

соединительная группа D представляет собой химическую группу, которая присоединяет каждую соединительную группу А к нацеливающему лиганду внеклеточного белка.

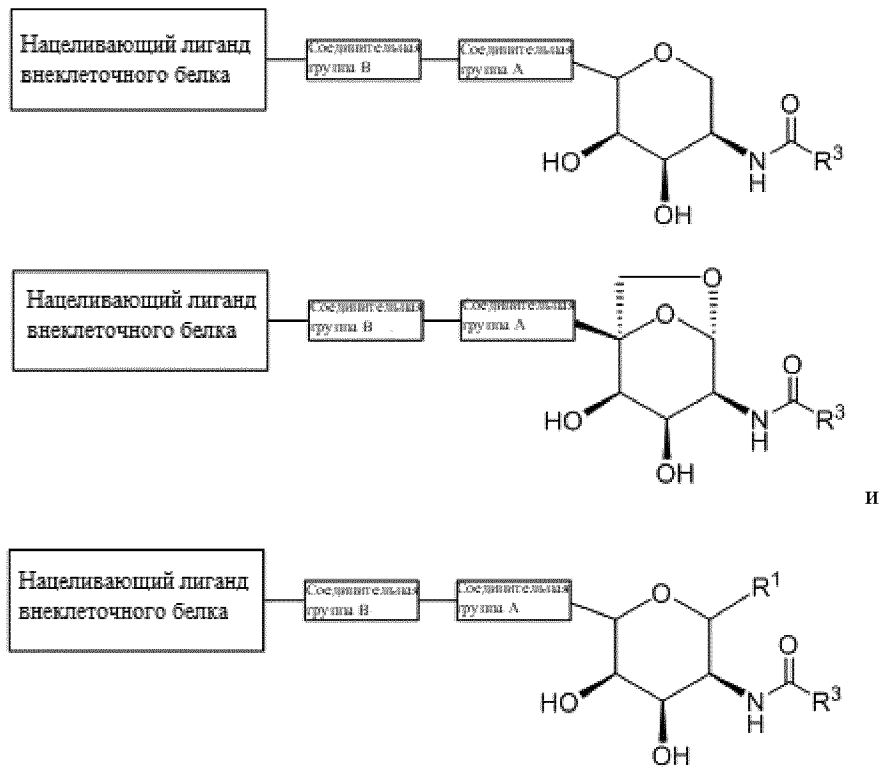
95. Соединение по п. 94, причем:

R²⁰⁰ представляет собой -NR⁸-C(O)-R³; и

необязательные заместители выбраны из следующих групп: алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил,

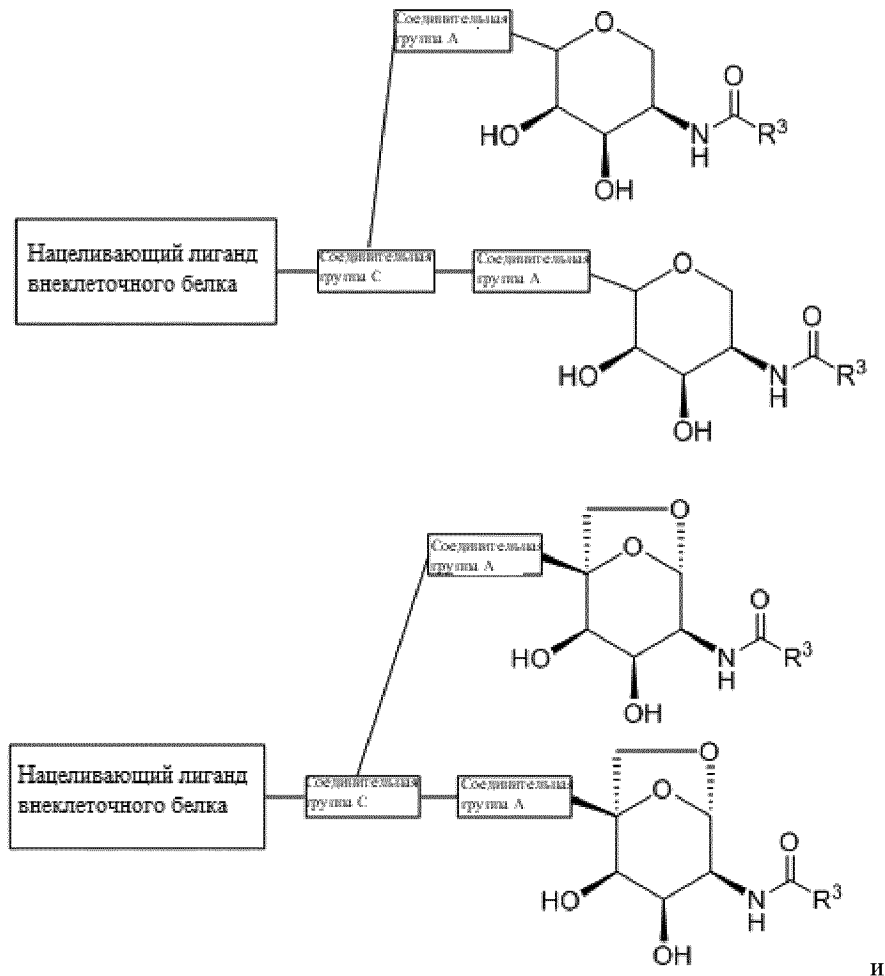
-OR⁶, F, Cl, Br, I, -NR⁶R⁷, гетероалкил, циано, нитро, C(O)R³, , ,  и , насколько допускает валентность, таким образом, что в результате получается устойчивое соединение.

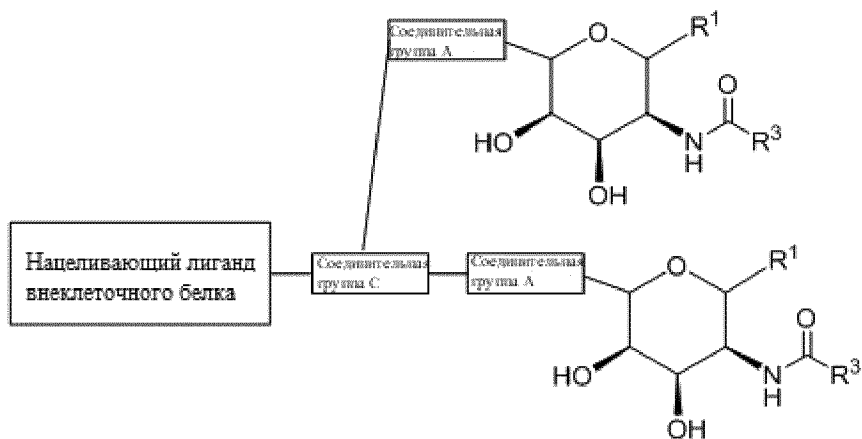
96. Соединение по п. 94 или 95, причем соединение выбрано из следующих соединений:



или его фармацевтически приемлемая соль.

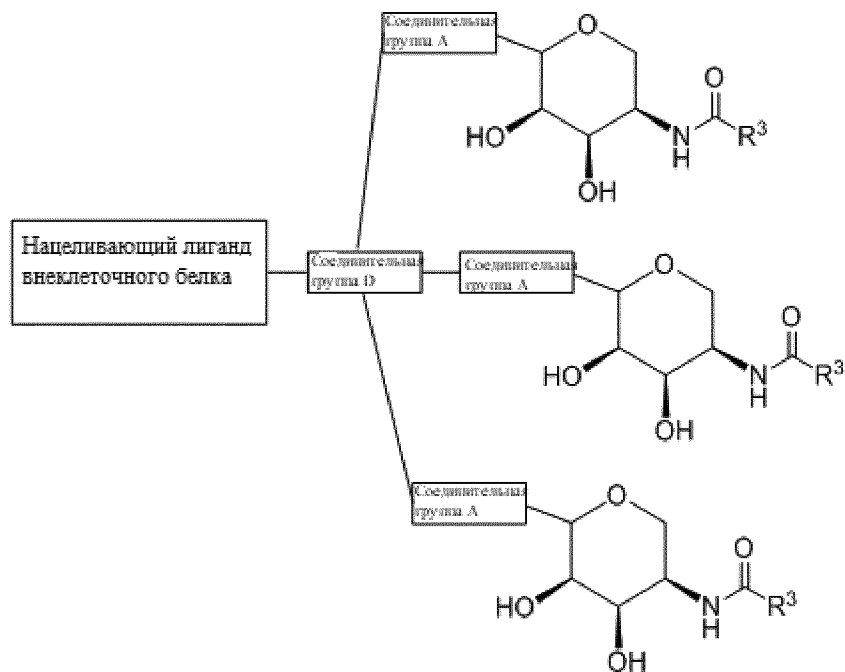
97. Соединение по п. 94 или 95, причем соединение выбрано из следующих соединений:

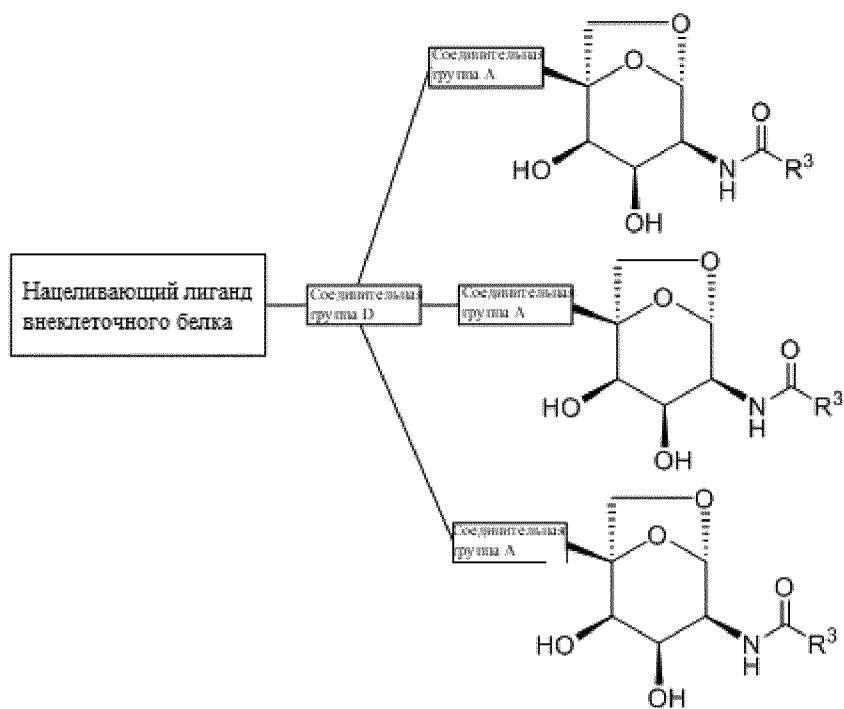




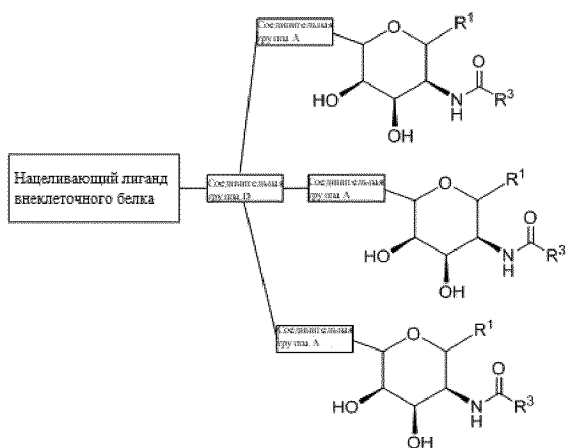
или его фармацевтически приемлемая соль.

98. Соединение по п. 94 или 95, причем соединение выбрано из следующих соединений:





и

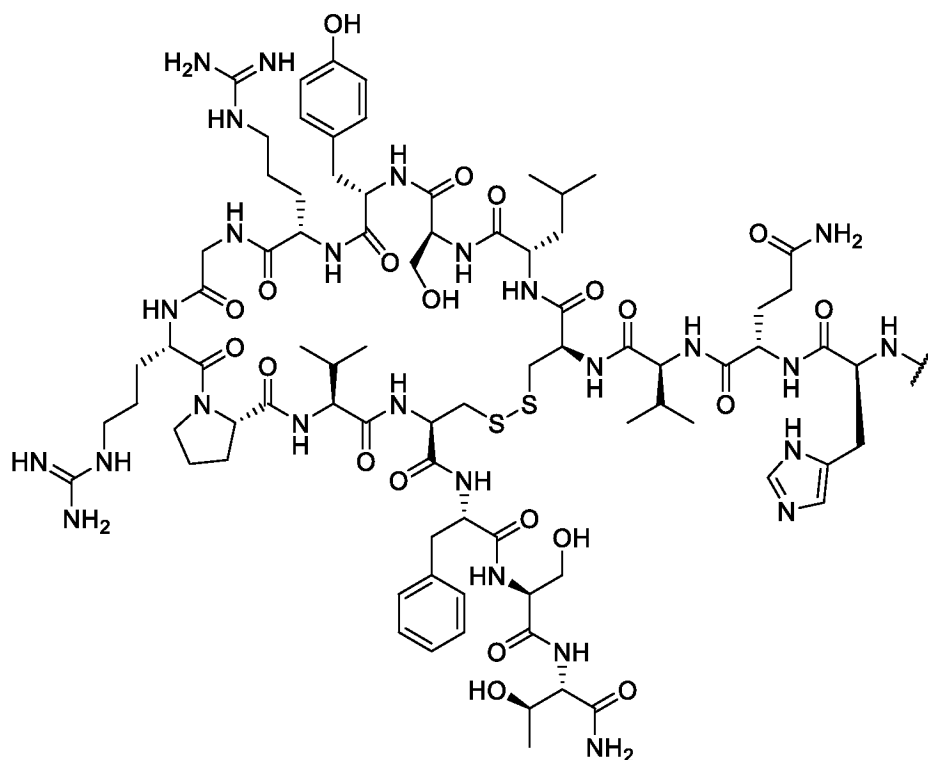


или его фармацевтически приемлемая соль

99. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на иммуноглобулин.

100. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgA.

101. Соединение по п. 100, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка представляет собой:



102. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgG.

103. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IgE.

104. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на TNF- α .

105. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-1b.

106. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-2.

107. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IL-6.

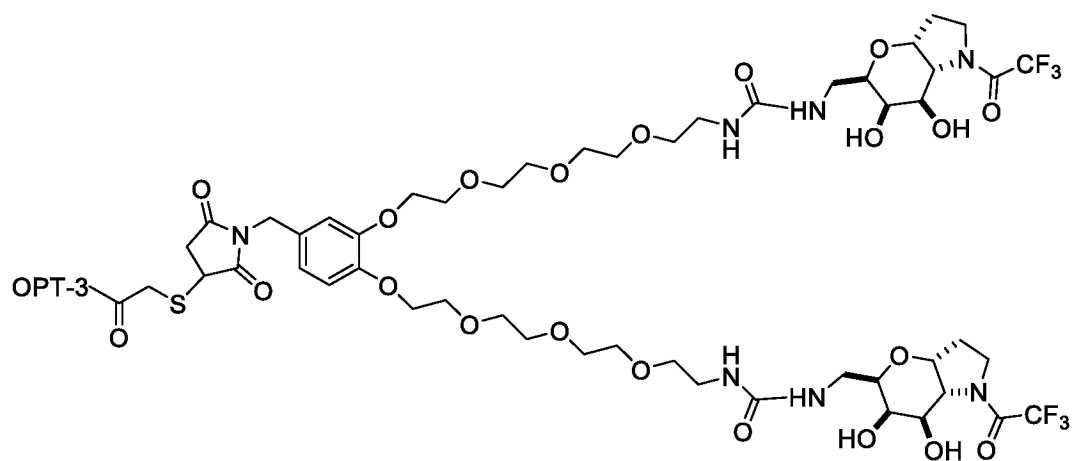
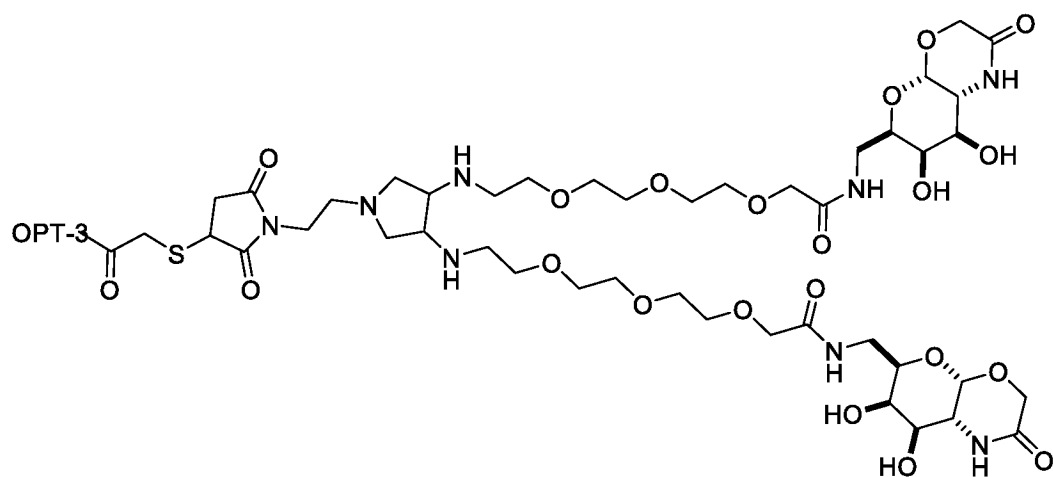
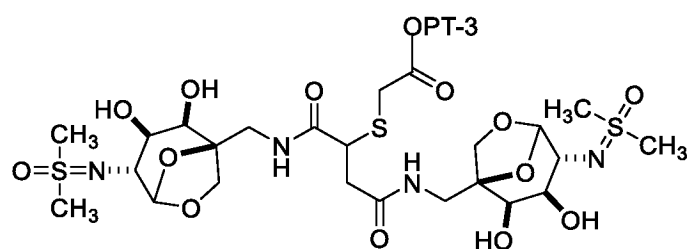
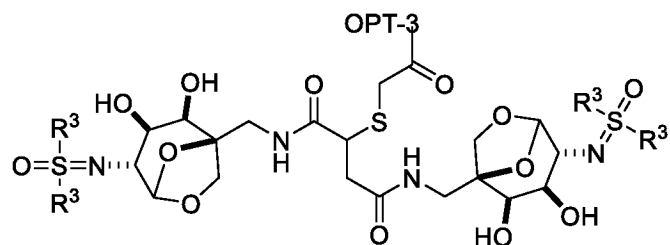
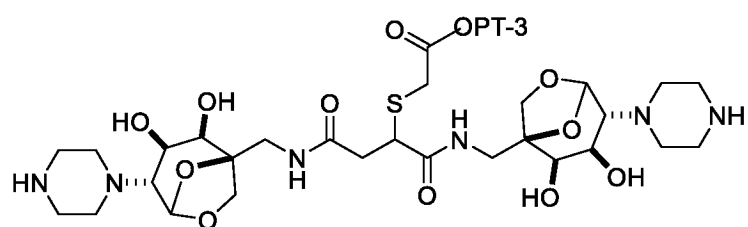
108. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на IFN- γ .

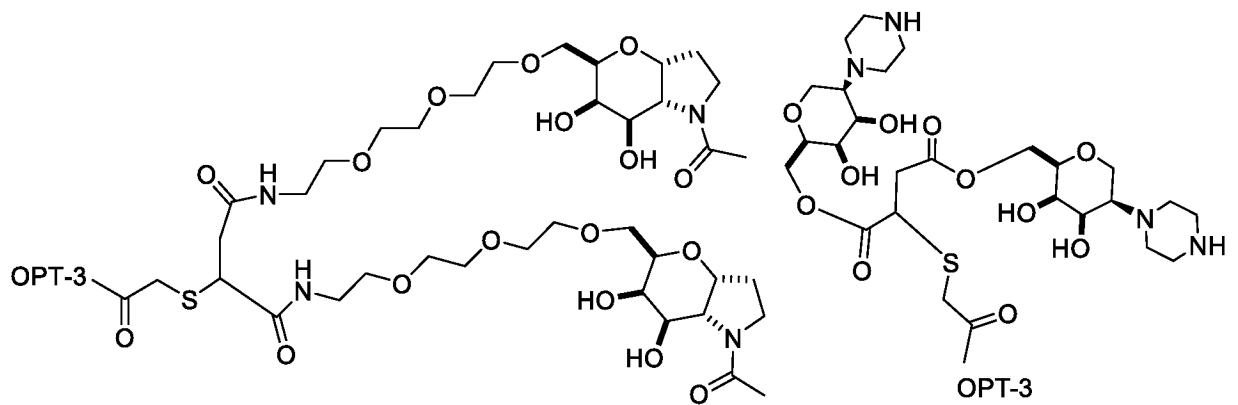
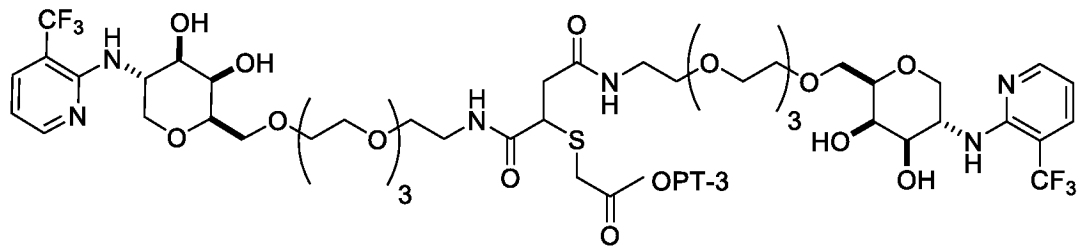
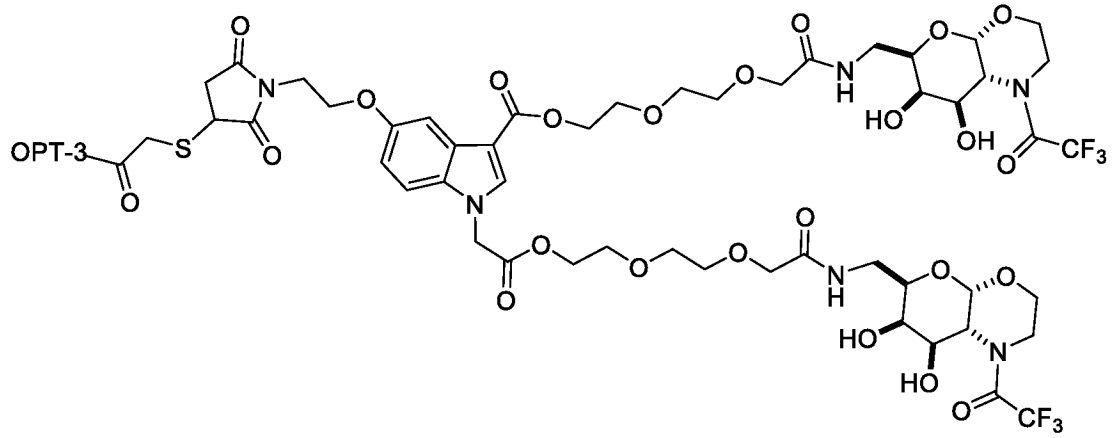
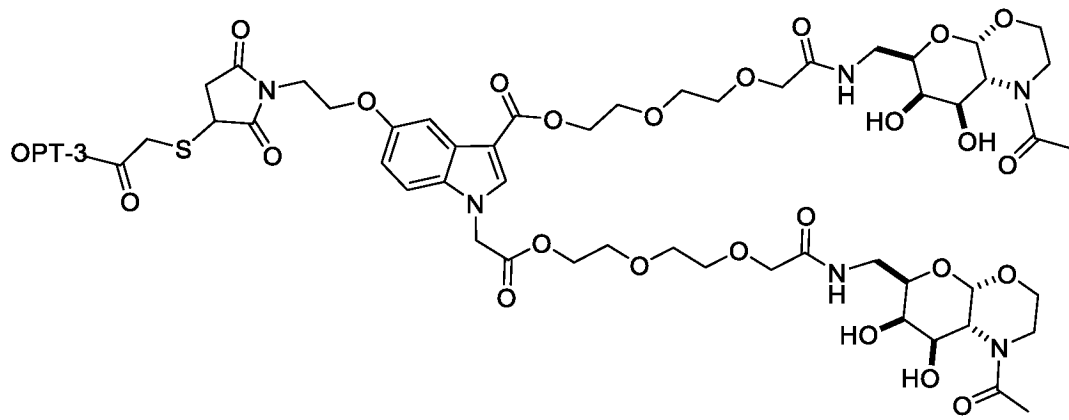
109. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на VEGF.

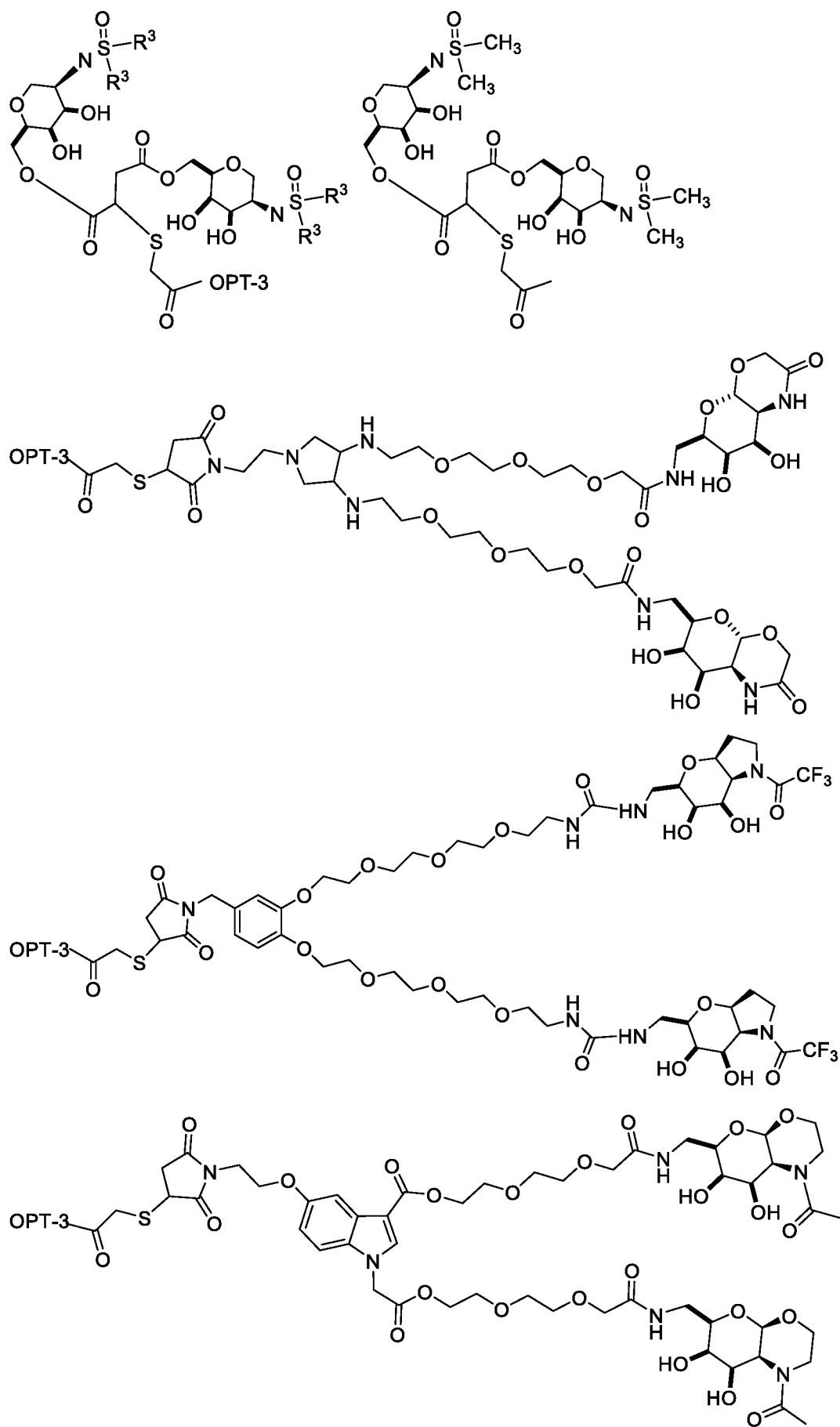
110. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на TGF-b1.

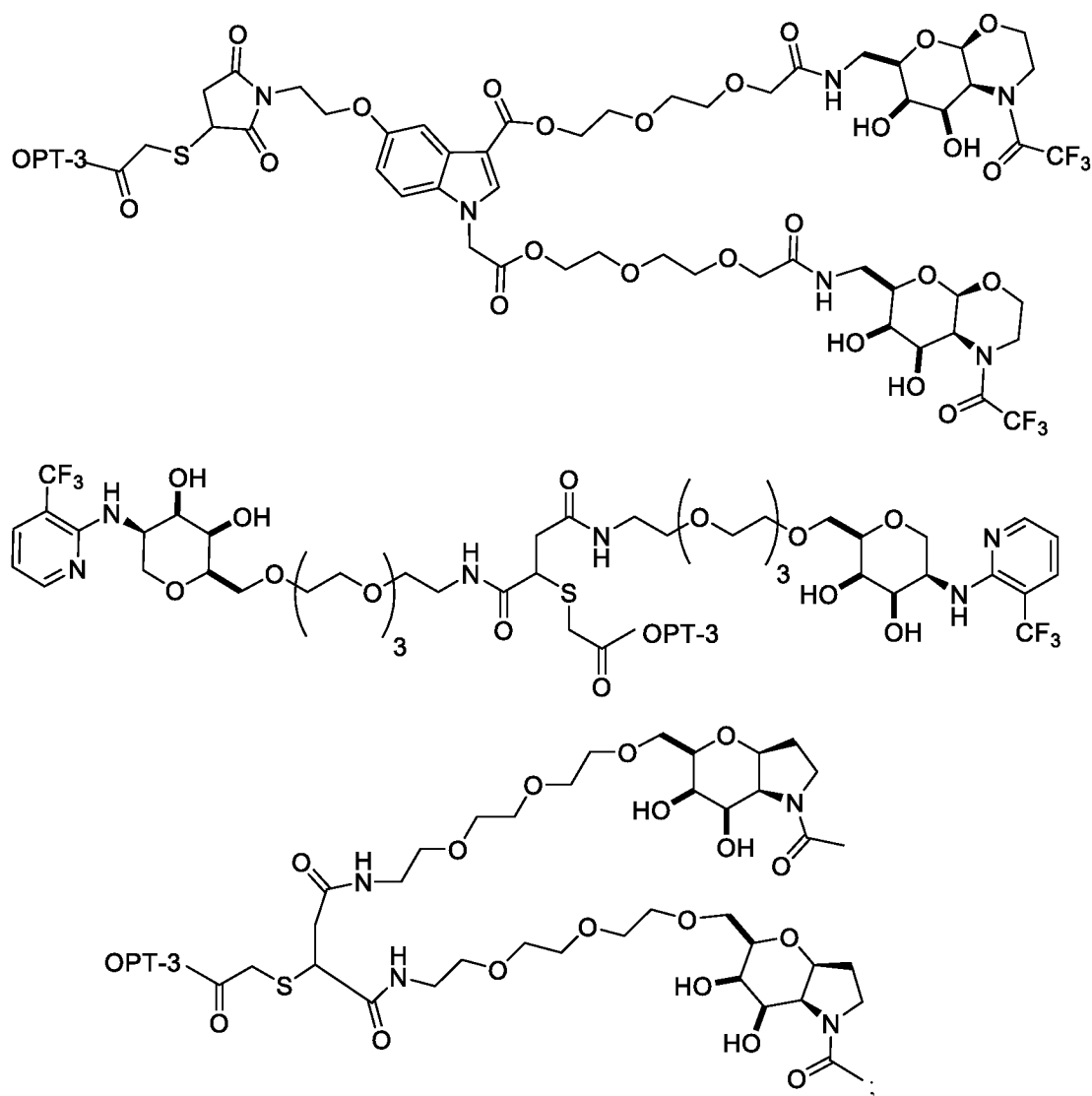
111. Соединение по любому из пп. 94 до 98, в котором нацеливающий лиганд внеклеточного белка нацелен на PCSK-9.

112. Соединение, выбранное из следующих соединений:









или его фармацевтически приемлемая соль.

113. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 94 до 112 и фармацевтически приемлемый носитель.

114. Способ лечения нарушения, опосредованного эффективным количеством внеклеточного белка, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 94-112, которое содержит нацеливающий лиганд внеклеточного белка, который связывается с внеклеточным белком, или его фармацевтически приемлемой соли.

115. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IgA, и нарушение выбрано из следующих: IgA-нефропатия (болезнь Бергера), глютеновая болезнь, болезнь Крона, пурпура Геноха-Шенлейна (HSP), линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, IgA-пемфигус, герпетиформный дерматит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), синдром Шегрена, анкилозирующий спондилоартрит, алкогольный цирроз печени, приобретенный синдром иммунодефицита, множественная миелома IgA, болезнь α -цепи, моноклональная гаммапатия IgA, моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS) и линейный буллезный дерматоз IgA

116. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IgG, и нарушение выбрано из следующих: аутоиммунный панкреатит первого типа, интерстициальный нефрит, тиреоидит Риделя, сториформный фиброз, болезнь Микулера, опухоль Кютнера, воспалительные псевдоопухоли, медиастинальный фиброз, забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда), аортит, периаортит, стриктуры

проксимальных желчных путей, идиопатический гипокплементарный тубулоинтерстициальный нефрит, мультифокальный фибросклероз, пахименингит, увеличение поджелудочной железы, опухолевые поражения, перикардит, ревматоидный артрит (RA), воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, тяжелая миастения, заболевания щитовидной железы, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, анкилозирующий спондилоартрит, первичный синдром Шегрена, псориазический артрит и системная красная волчанка (SLE), склерозирующий холангит и моноклональная гаммапатия IgG, моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS).

117. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IgE, и нарушение представляет собой: атопическая астма, аллергический ринит, атопический дерматит, IgE-опосредованная пищевая аллергия, IgE-опосредованная аллергия на животных, аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница, анафилактический шок, полипоз носа, кератоконъюнктивит, мастоцитоз и эозинофильное желудочно-кишечное заболевание, буллезный пемфигоид, реакция гиперчувствительности, индуцированная химиотерапией, сезонный аллергический ринит, интерстициальный цистит, эозинофильный эзофагит, ангионевротический отек, острый интерстициальный нефрит, атопическая экзема, эозинофильный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэнтерит, гипер-IgE-синдром (синдром Джоба), IgE-моноклональная гаммапатия и моноклональная гаммапатия неустановленной значимости (MGUS).

118. Способ по п. 114, в котором нарушение представляет собой деменцию или болезнь Альцгеймера.

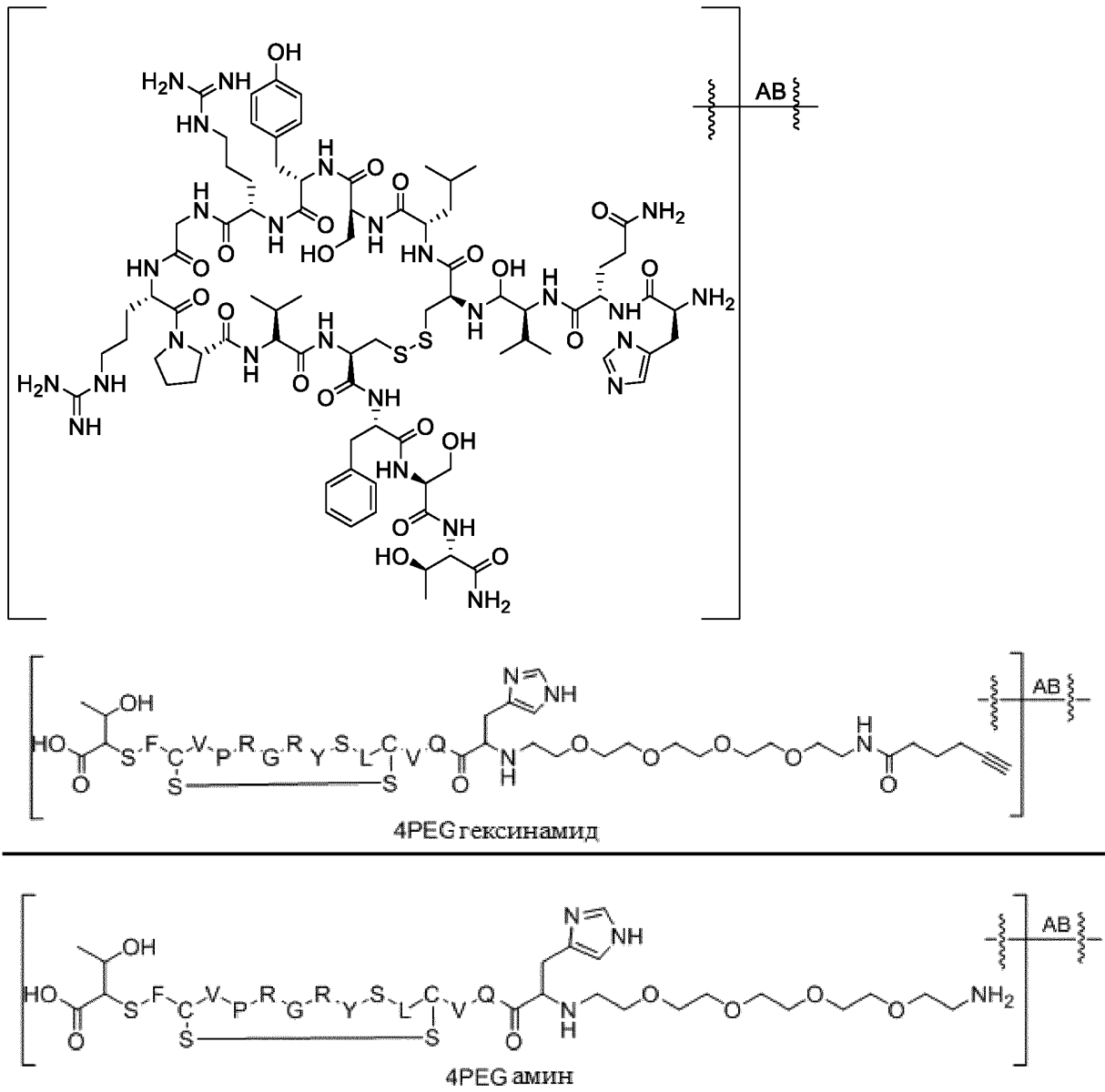
119. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой TNF- α , и нарушение выбрано из следующих: ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакция «трансплантат против реципиента», анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, гнойный гидраденит, рефрактерная астма, системная красная волчанка, диабет и индукция кахексии.

120. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IL-2, и нарушение выбрано из следующих: отторжение трансплантата в реакции «трансплантат против реципиента» и аутоиммунные заболевания, в том числе, помимо прочего, рассеянный склероз, идиопатический артрит, ирит, передний увеит, индуцированная IL-2 гипотензия и псориаз.

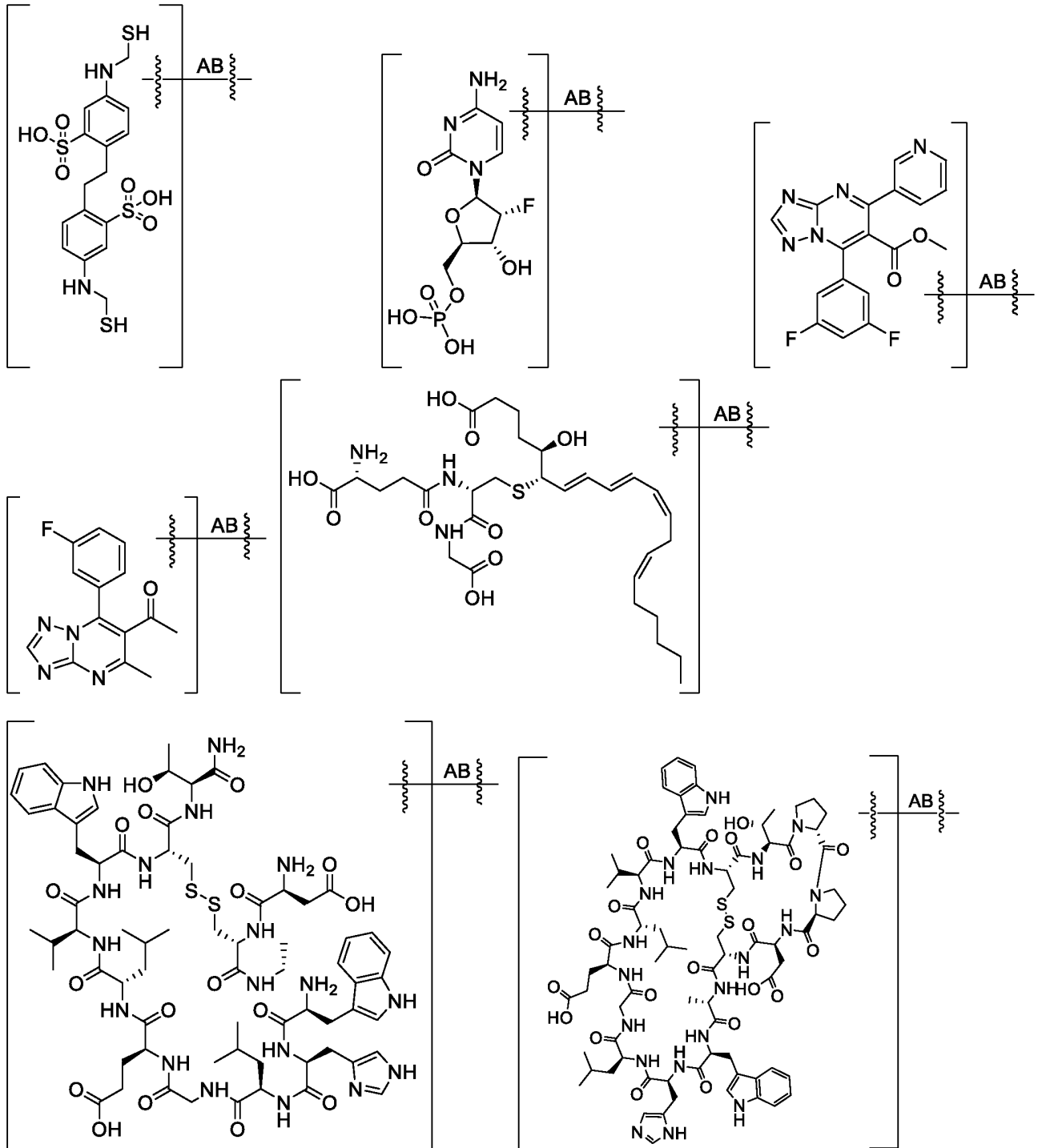
121. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IL-6 и нарушение выбрано из следующих: болезнь Кастлемана, метастатический рак предстательной железы, связанный с кастрацией, почечно-клеточный рак, крупноклеточный рак легкого, рак яичника, ревматоидный артрит и астма.

122. Способ по п. 114, в котором внеклеточный белок представляет собой IFN- γ и нарушение выбрано из следующих: ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата роговицы и различные аутоиммунные заболевания кожи, такие как псориаз, очаговая алопеция, витилиго и обыкновенные угри.

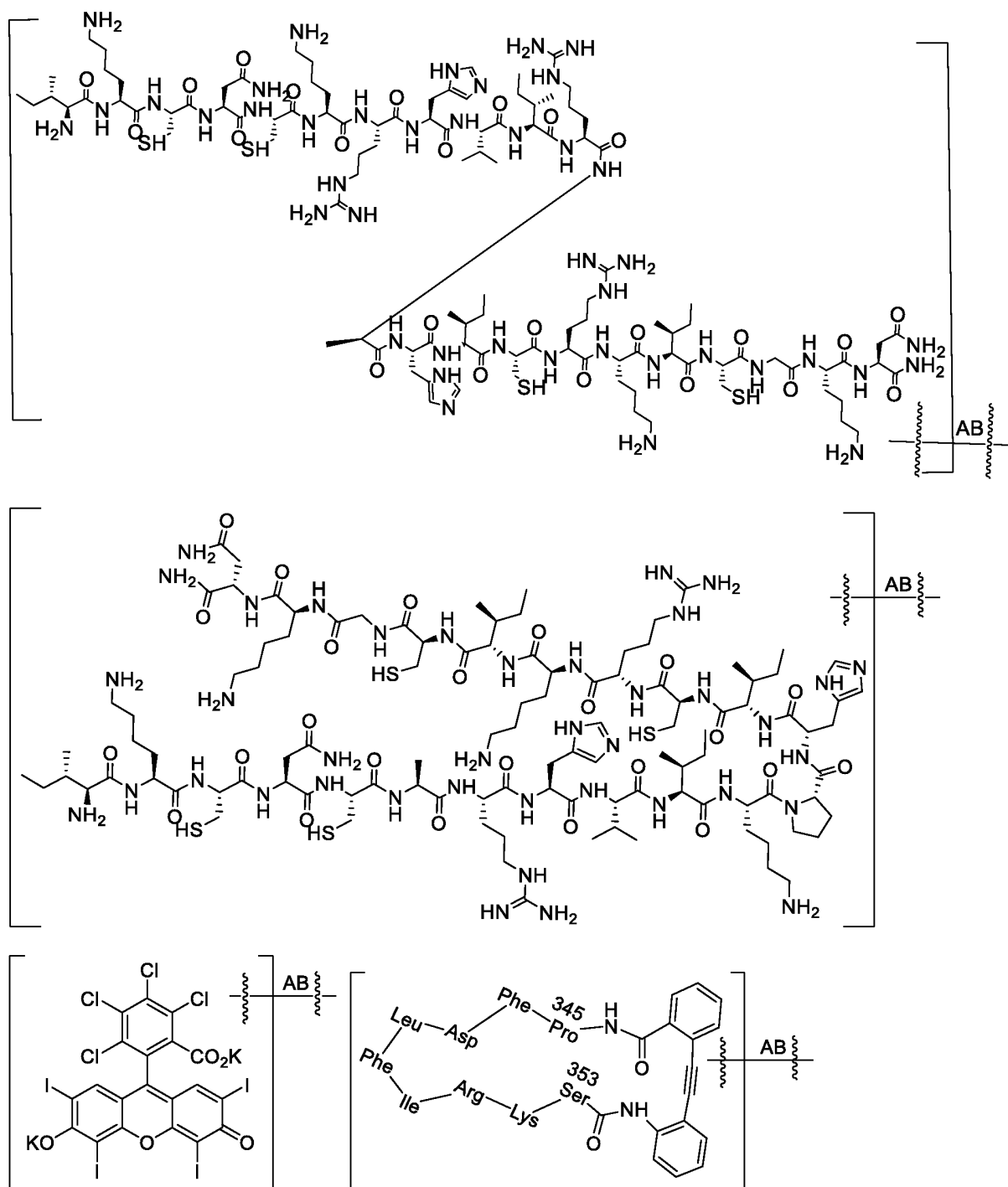
123. Способ по п. 114, в котором нарушение представляет собой рак.



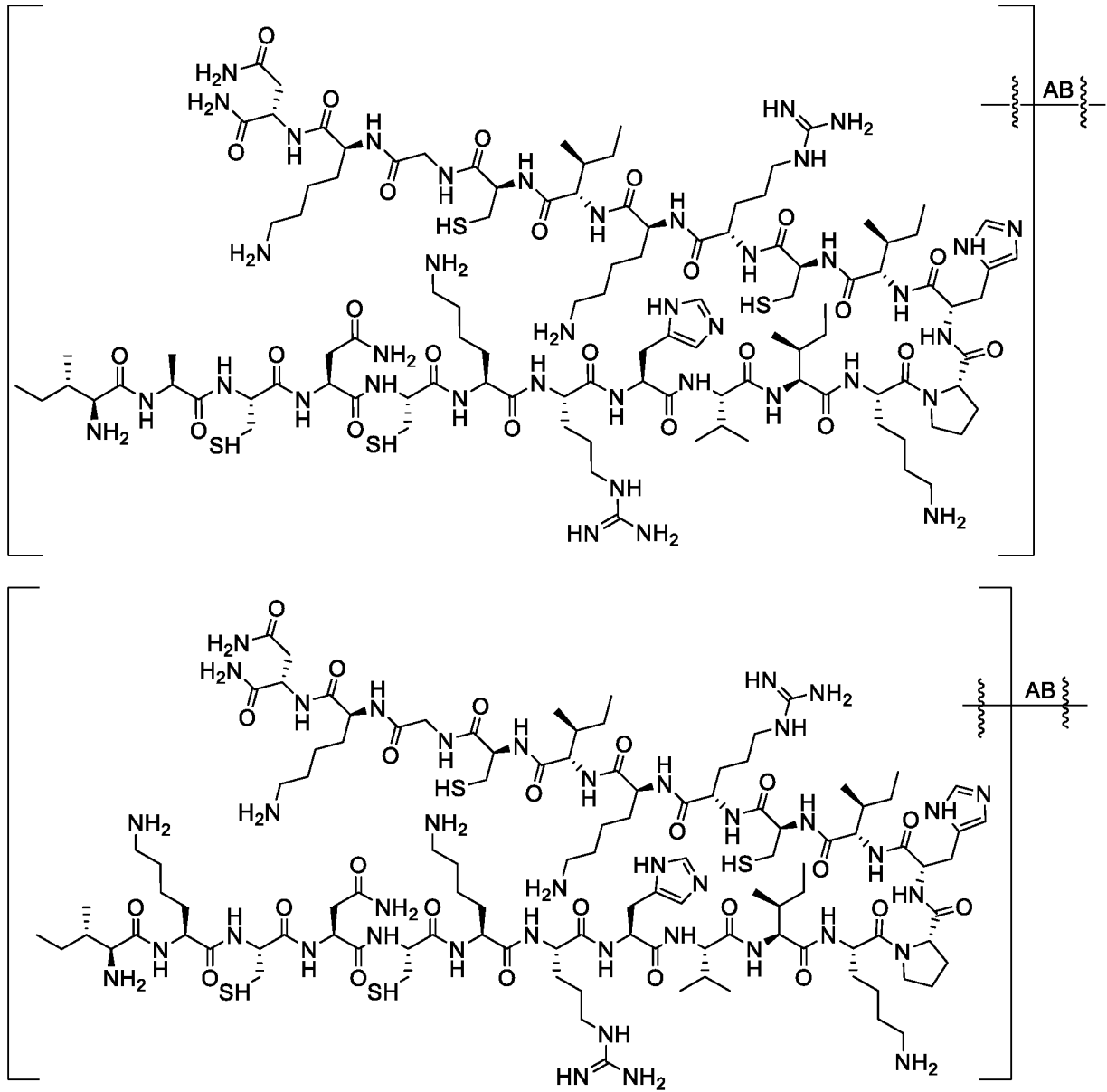
Фиг. 1А



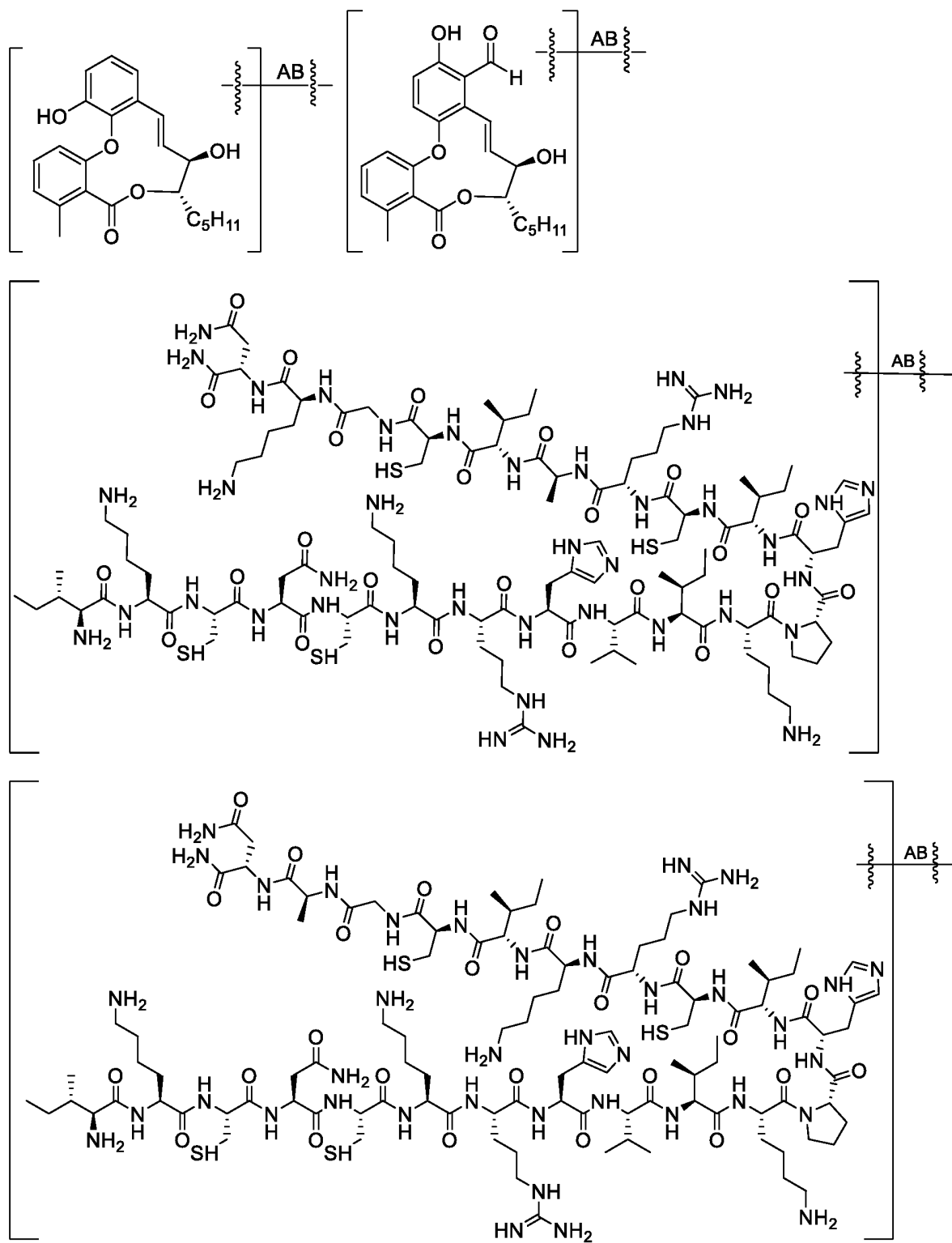
Фиг. 1В



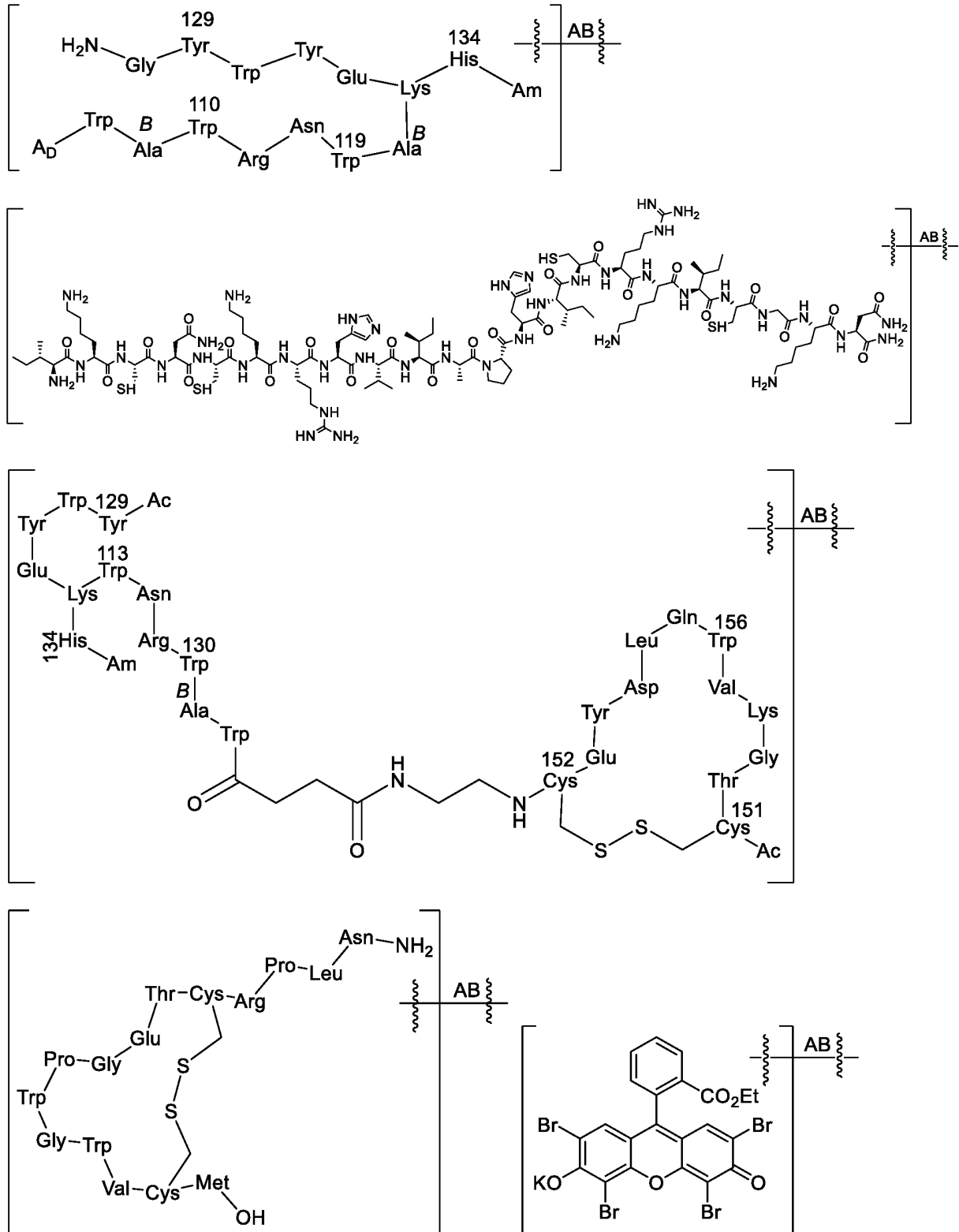
Фиг. 1С



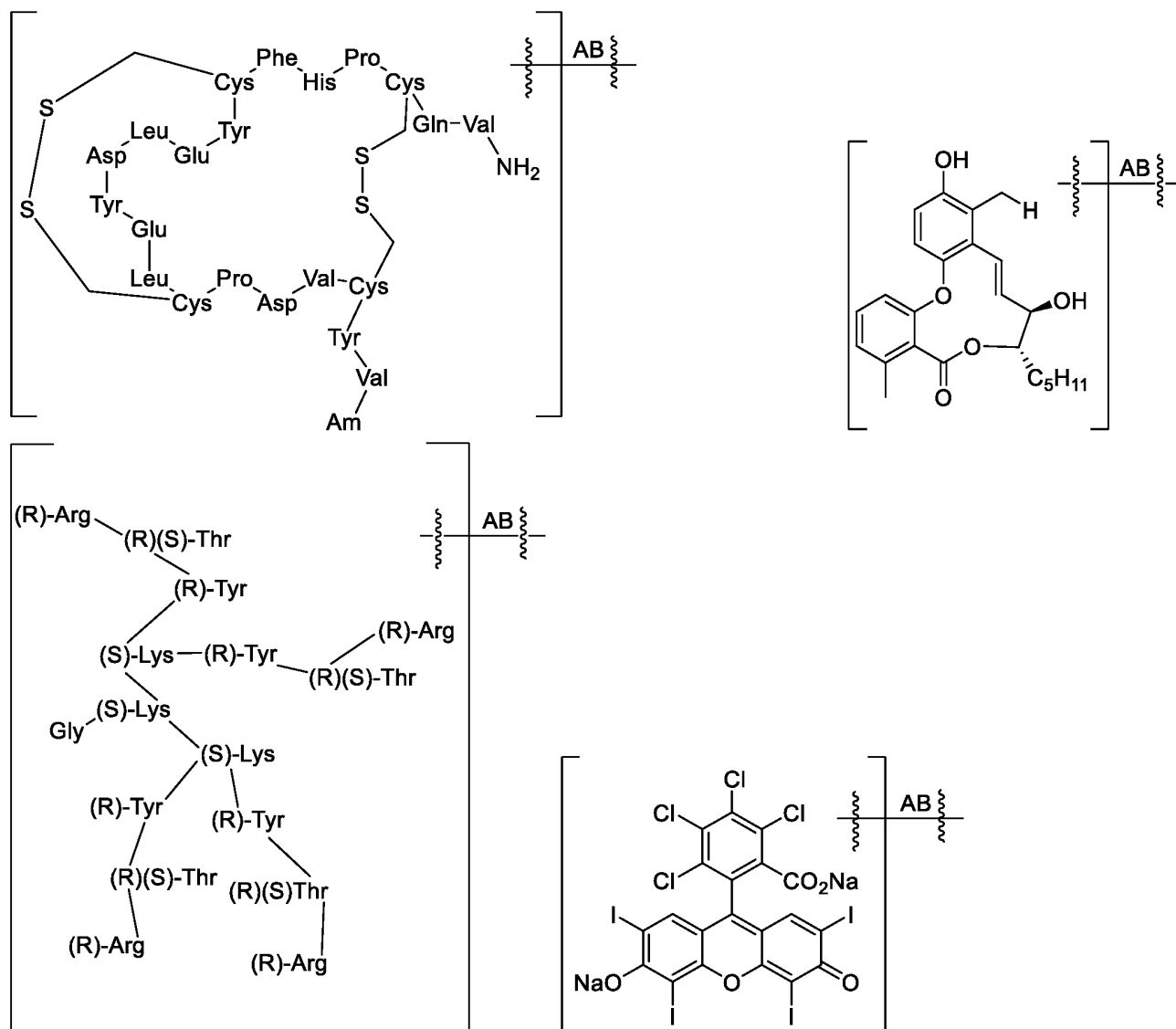
Фиг. 1D



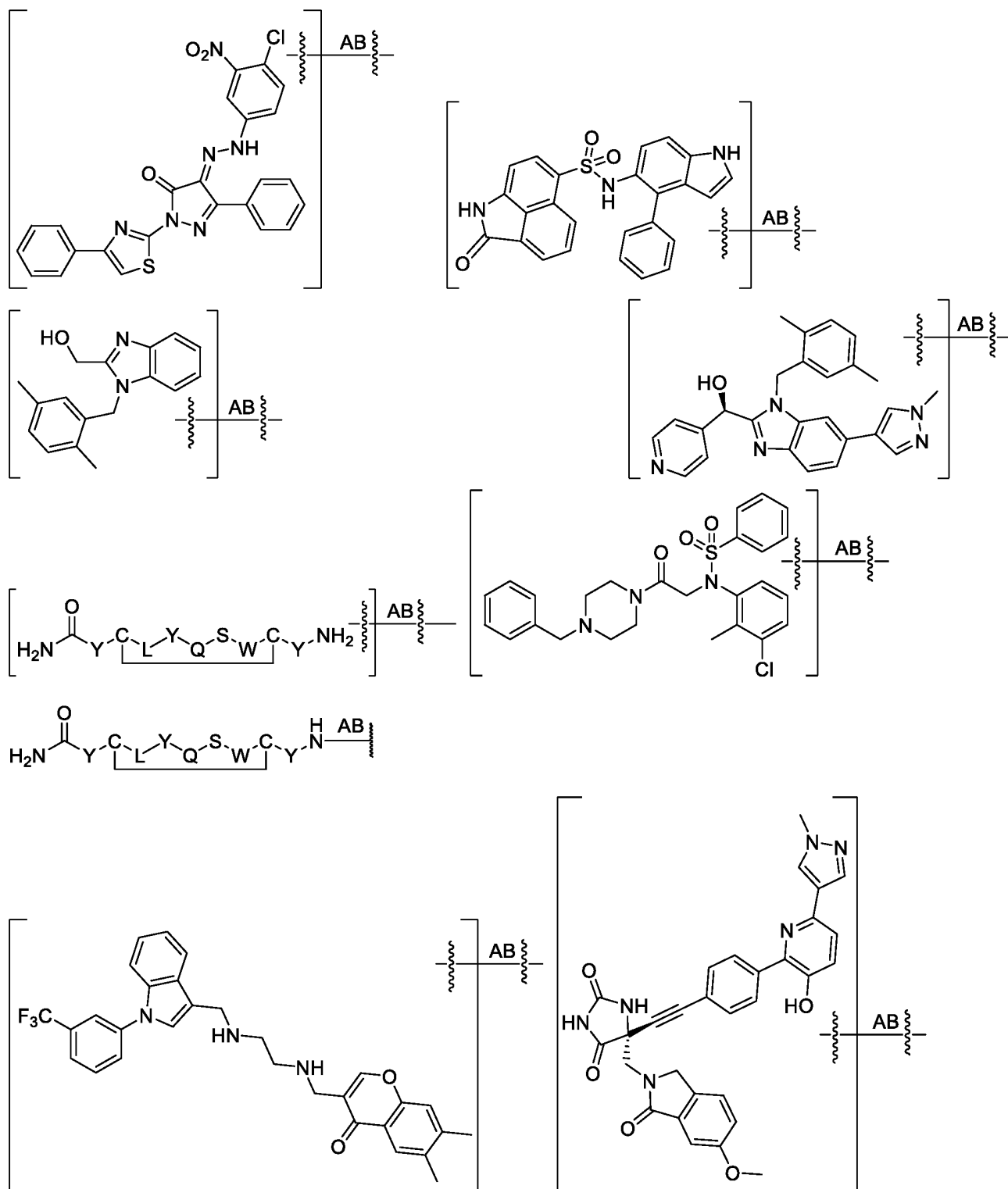
Фиг. 1Е



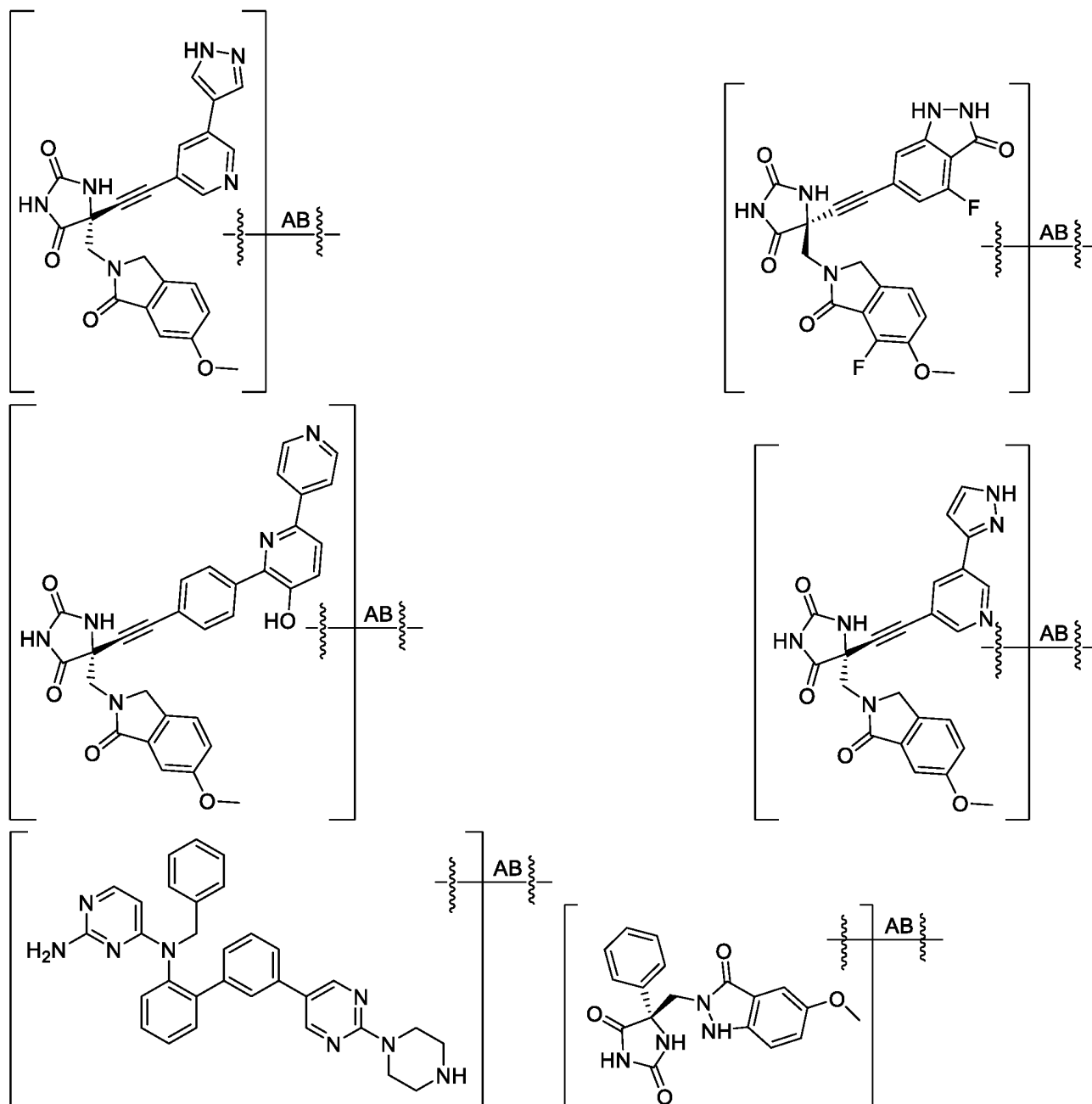
Фиг. 1F



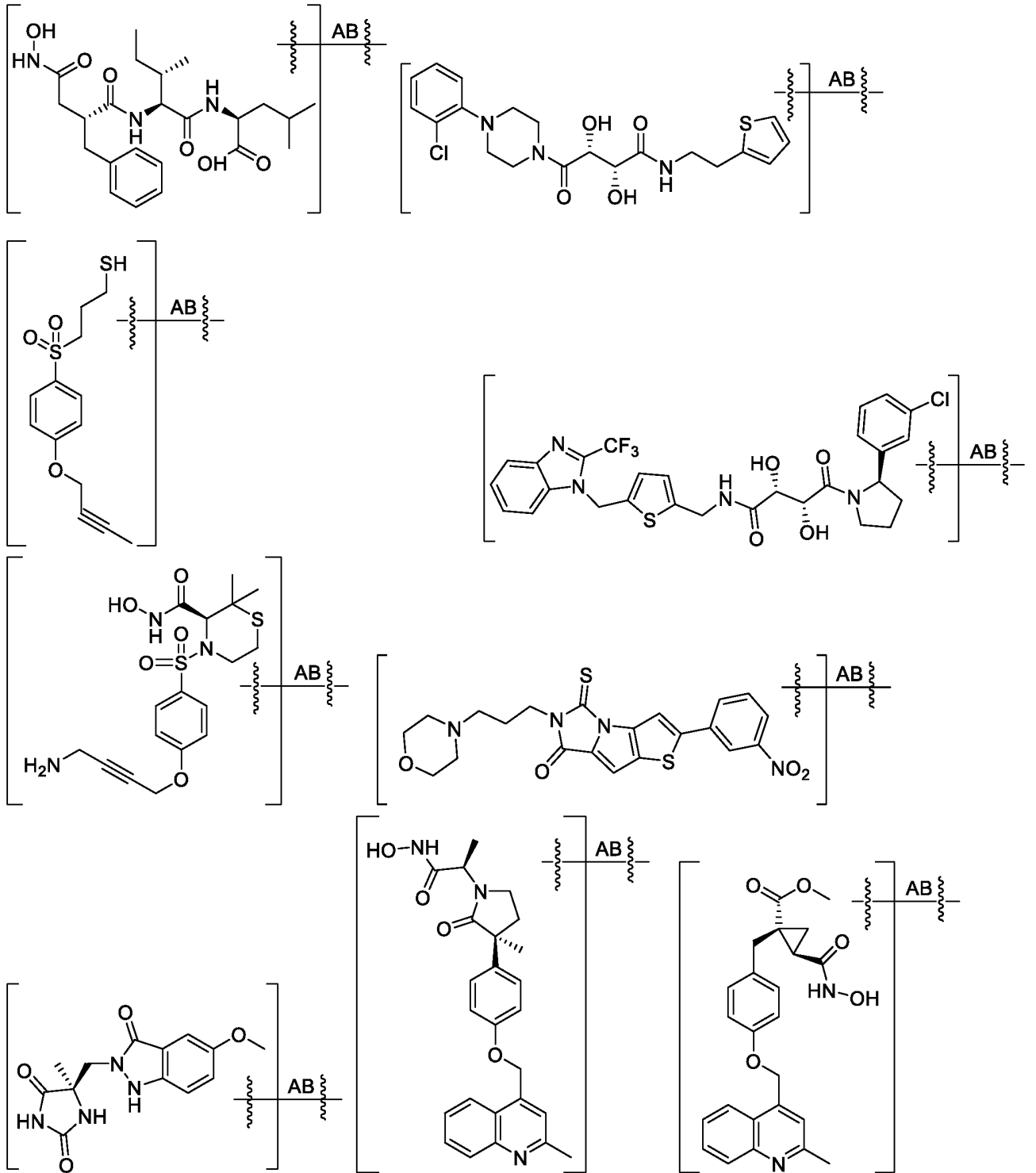
Фиг. 1G



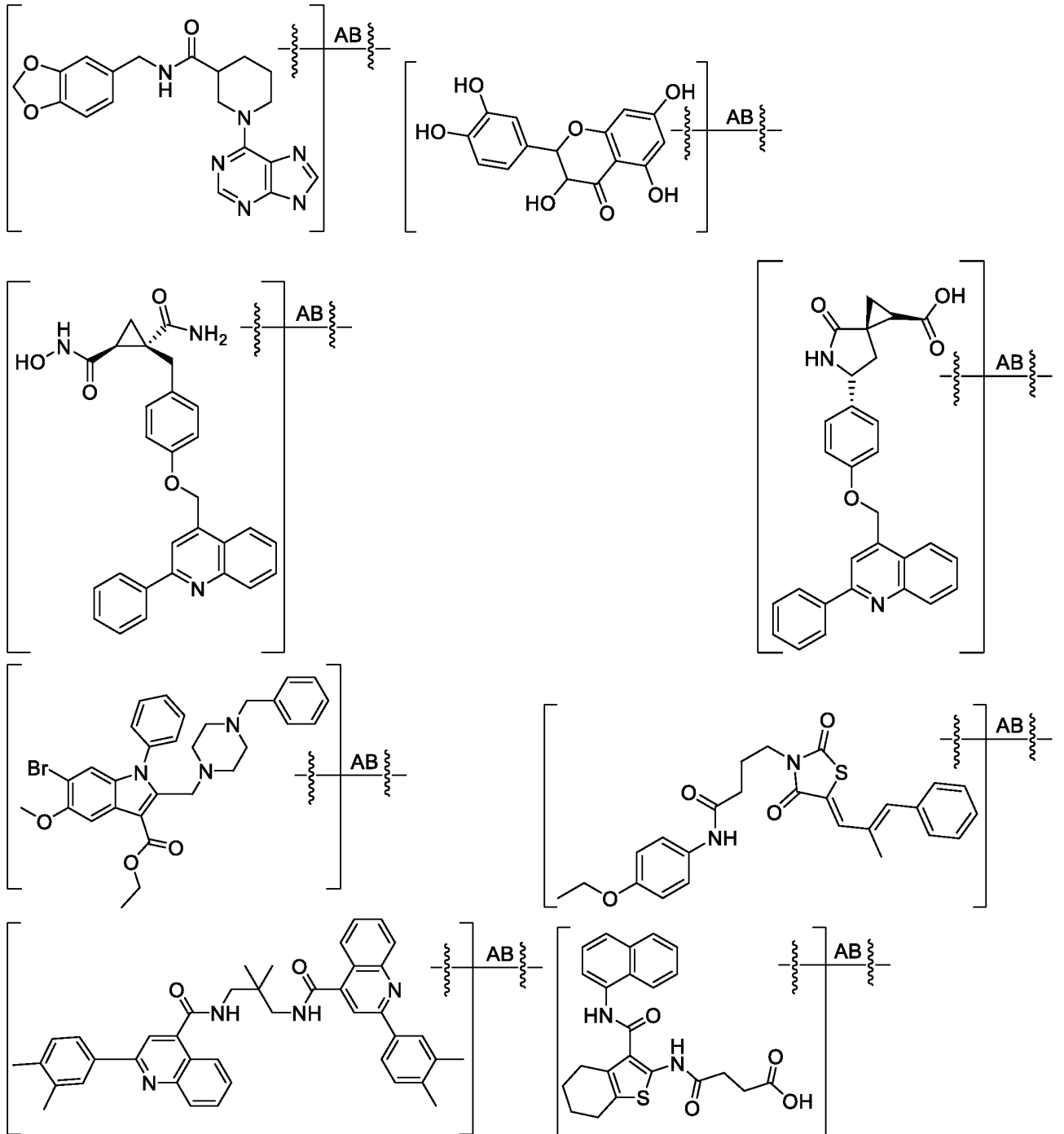
Фиг. 1H



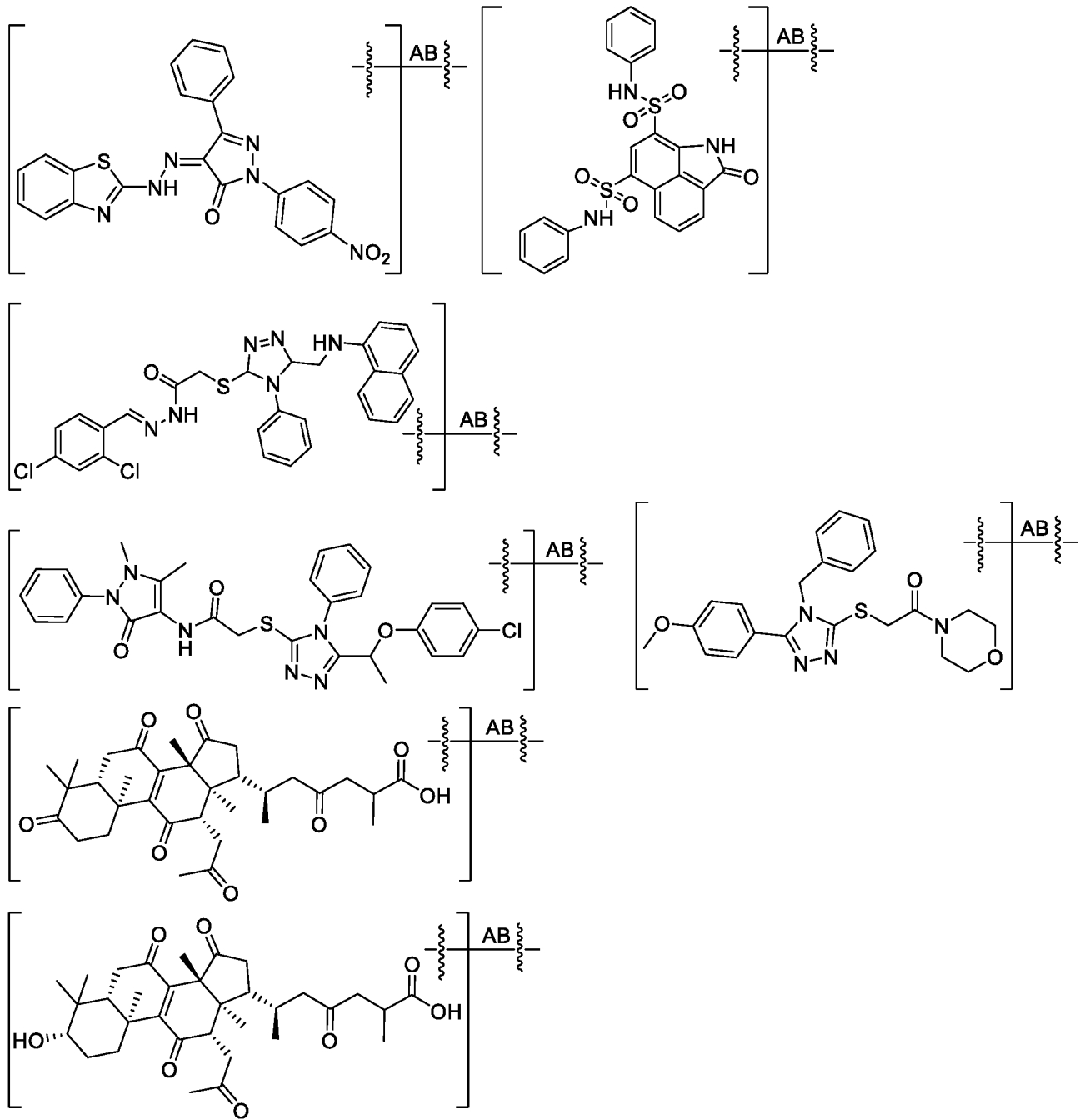
Фиг. 11



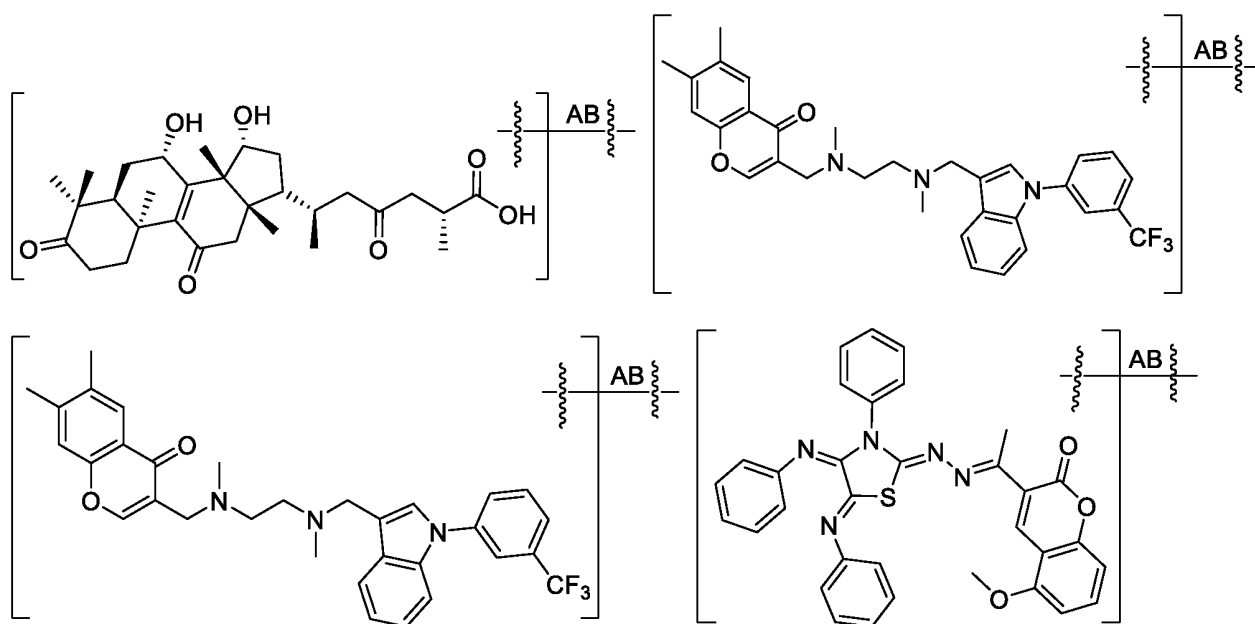
Фиг. 1J



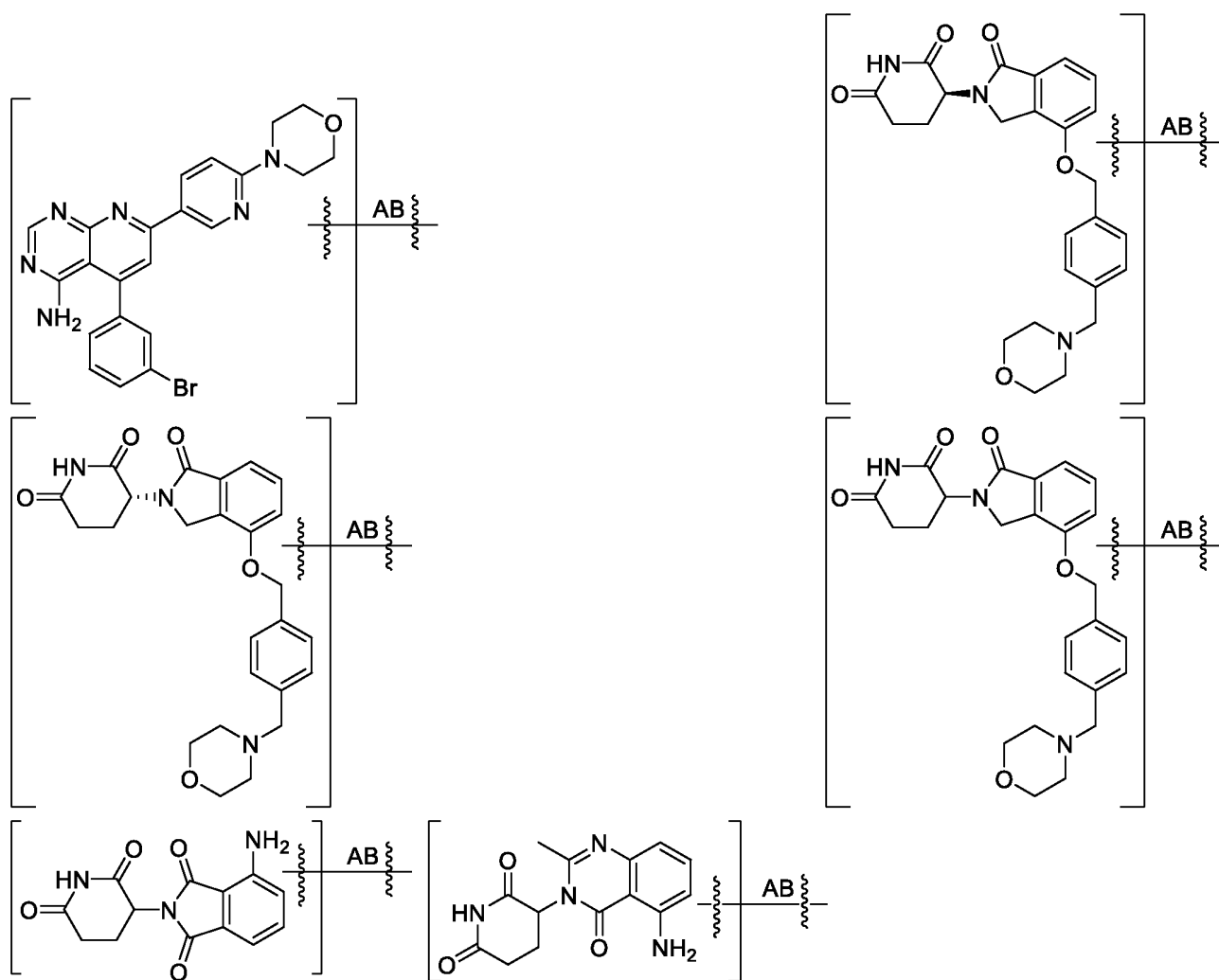
Фиг. 1К



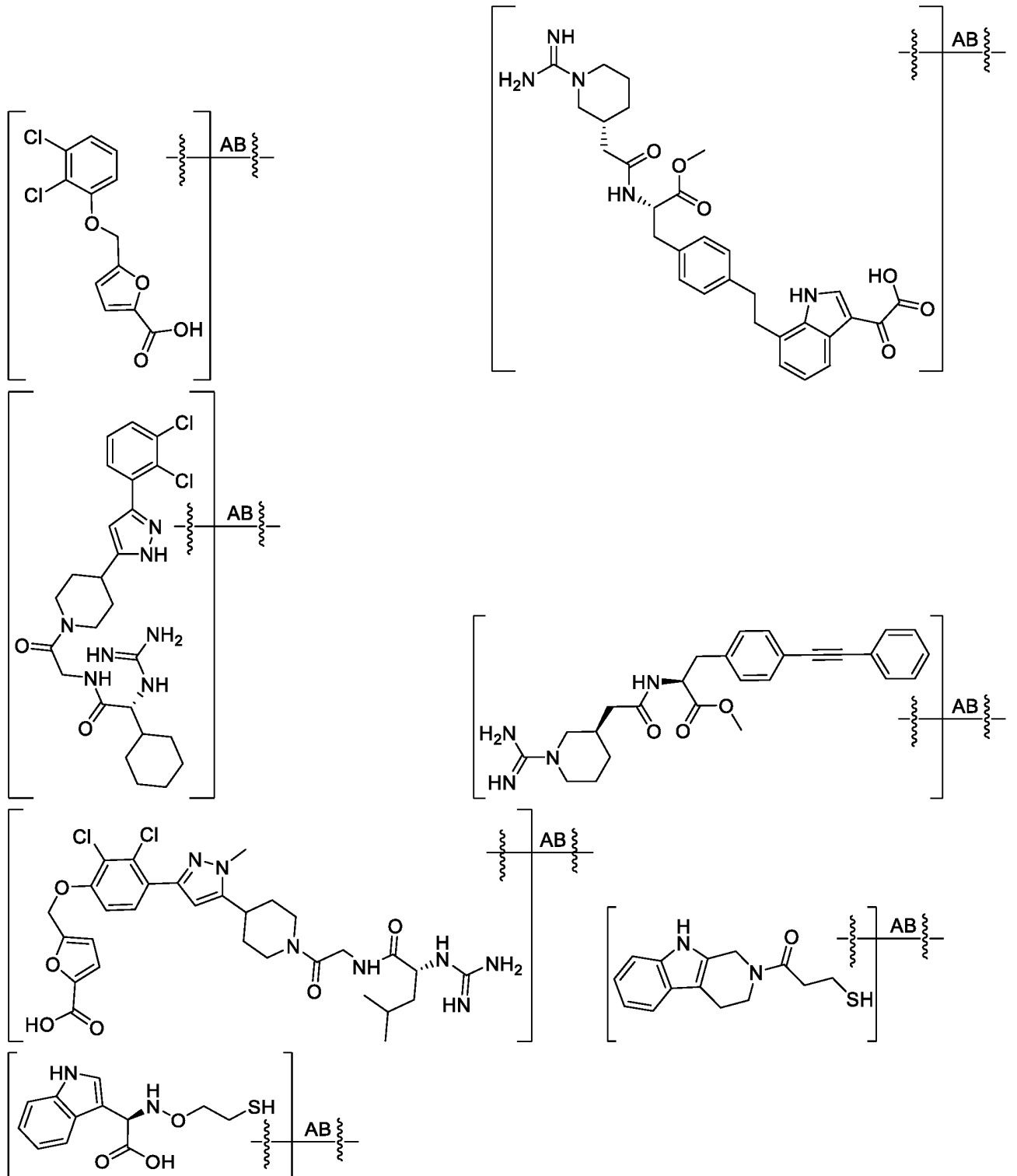
Фиг. 1L



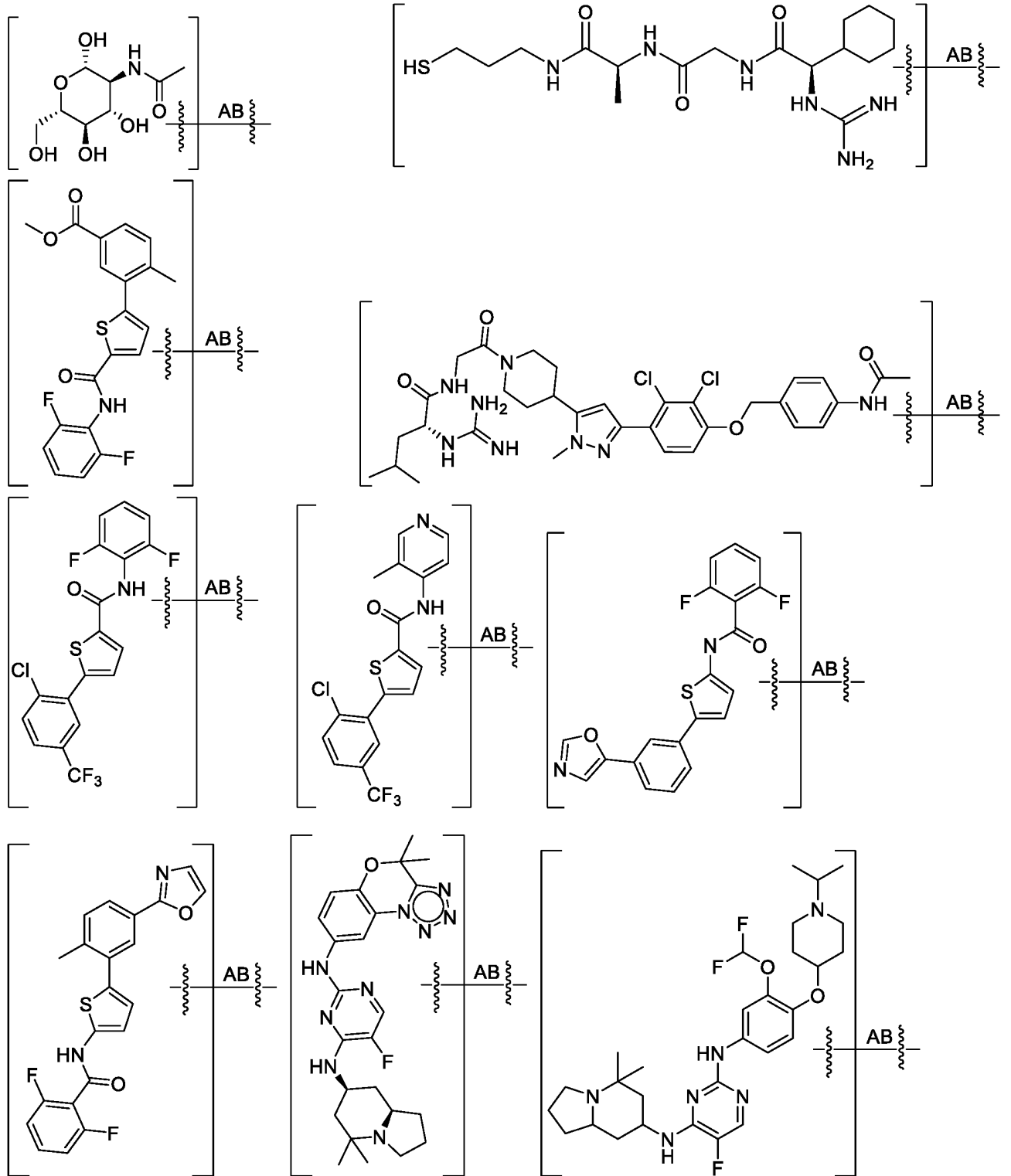
Фиг. 1М



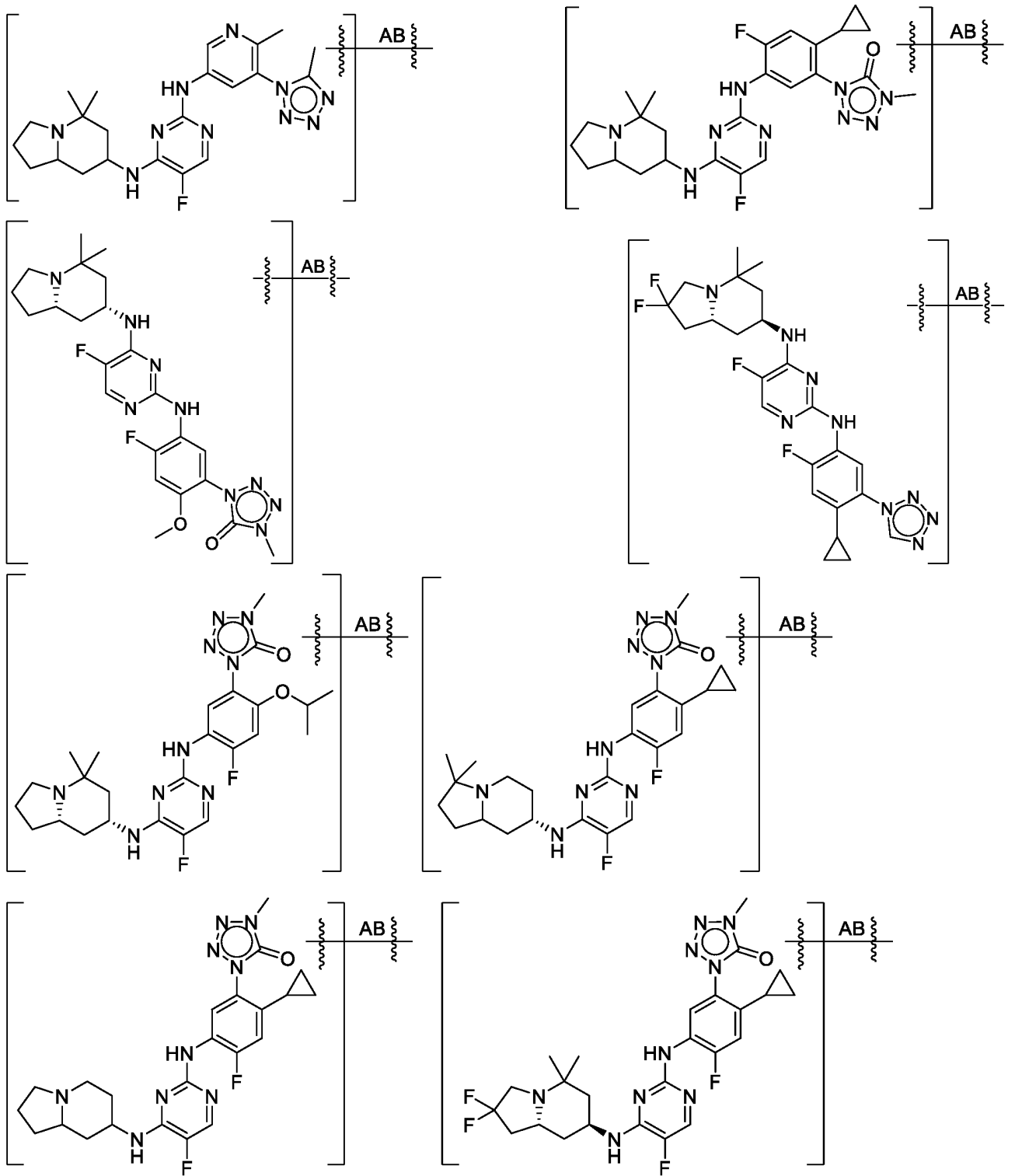
Фиг. 1N



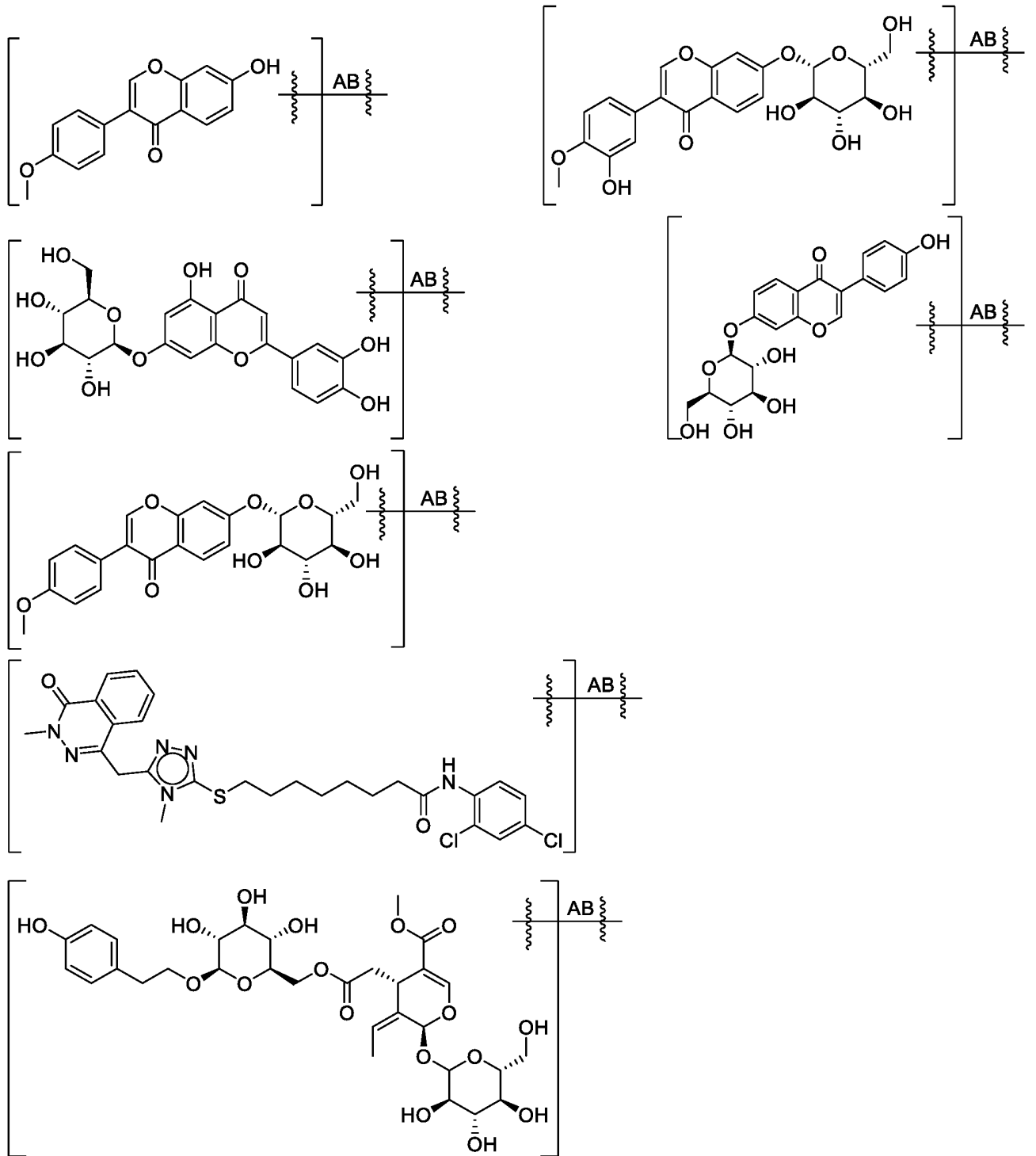
Фиг. 10



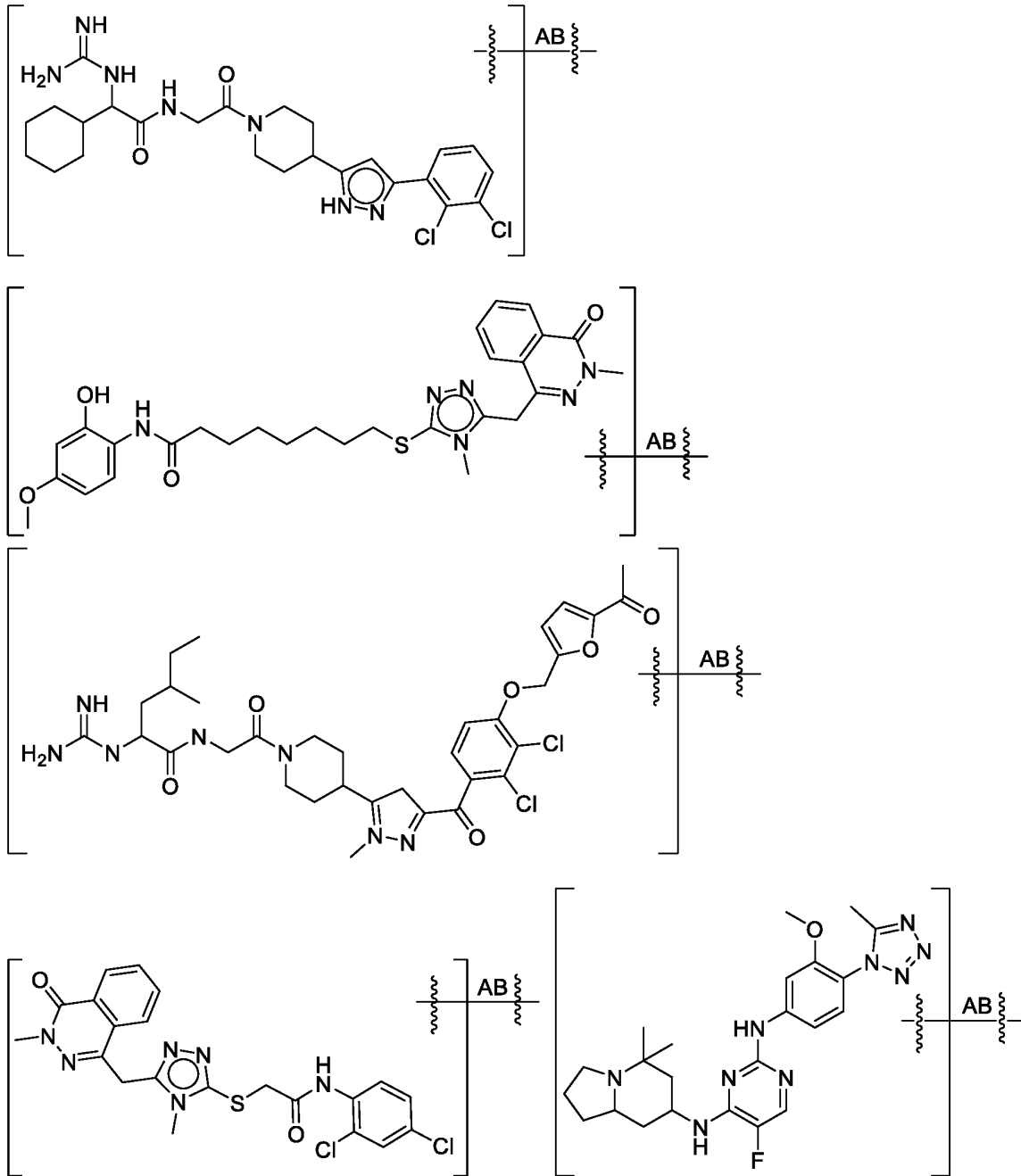
Фиг. 1P



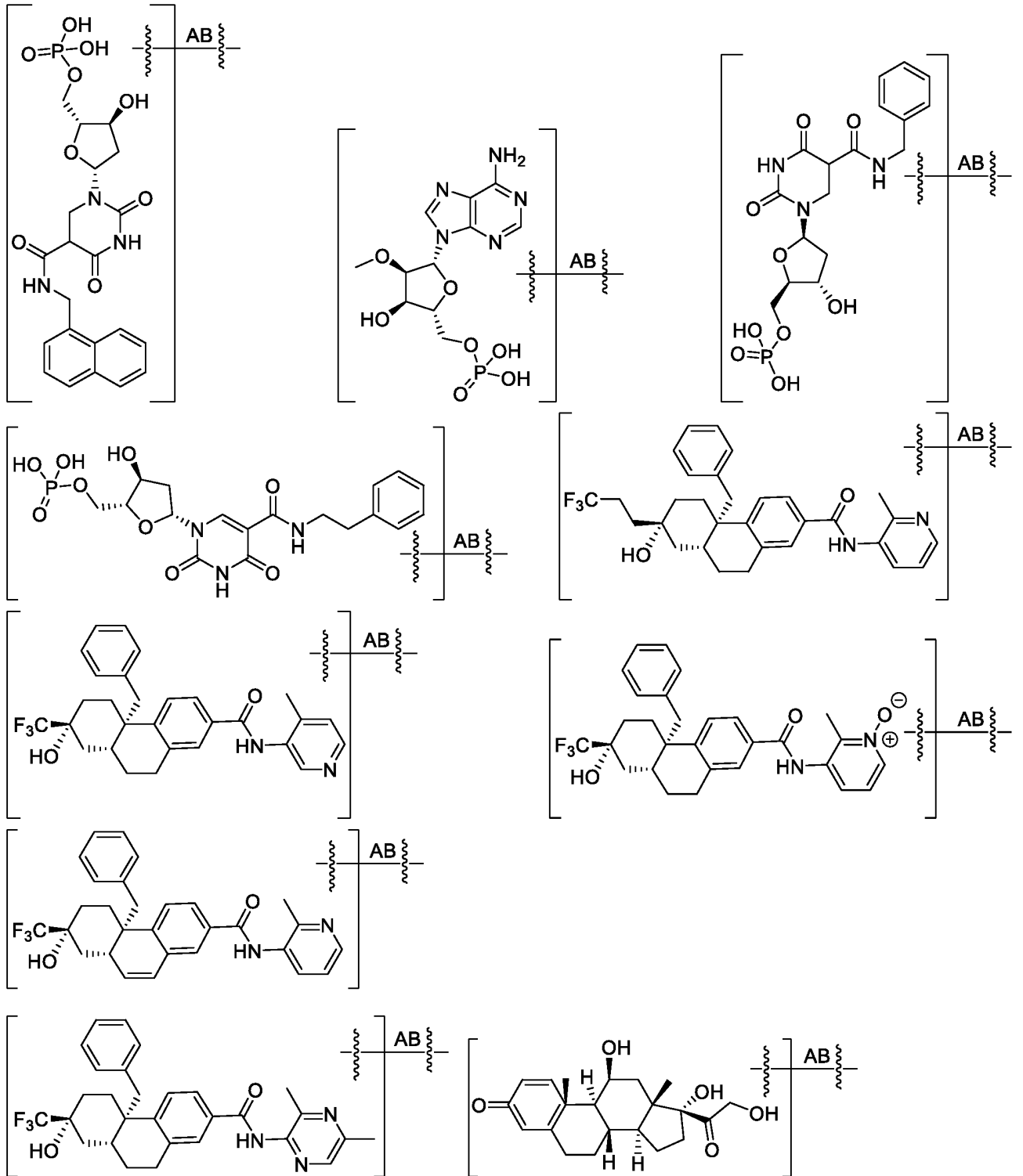
Фиг. 1Q



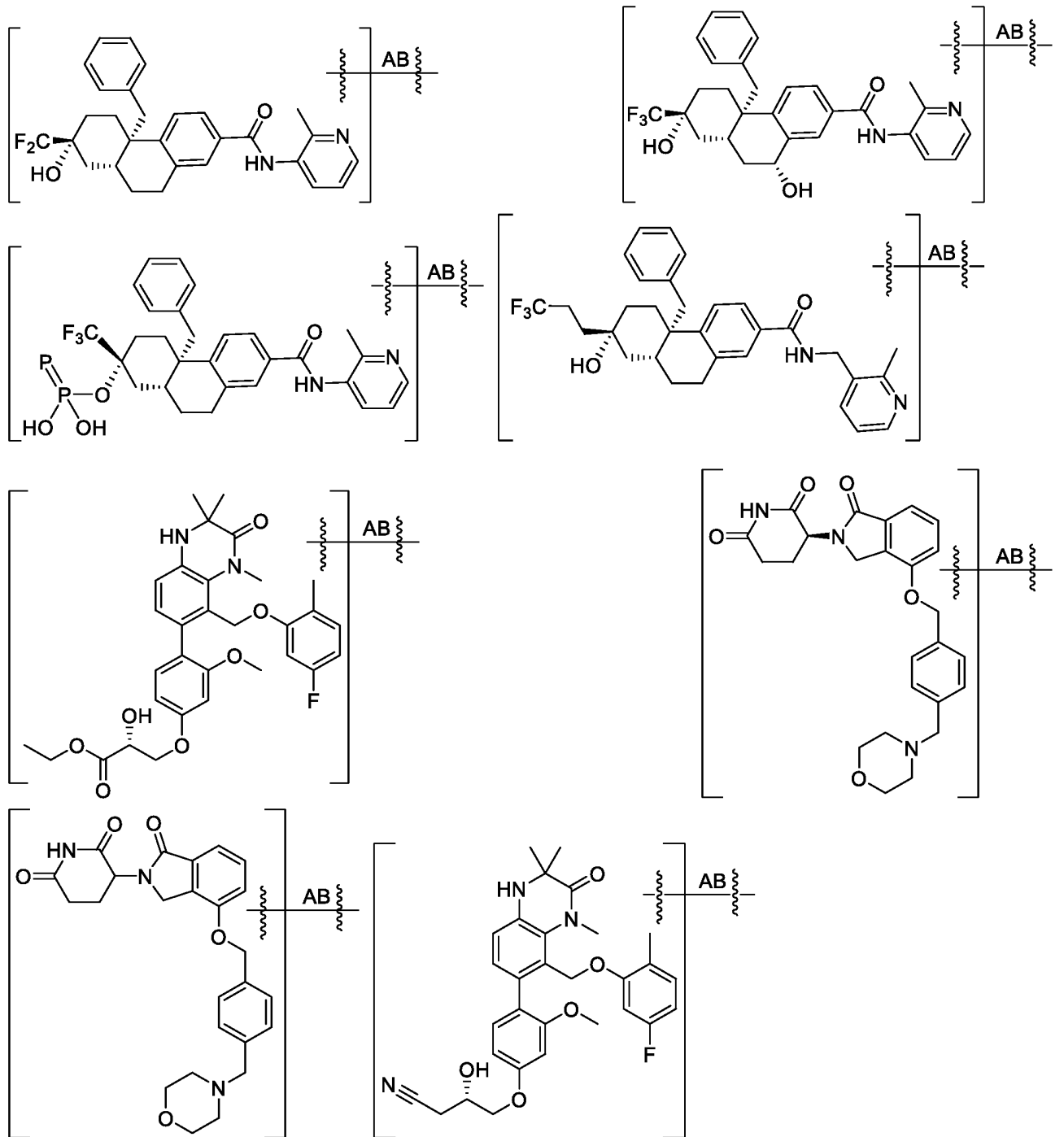
Фиг. 1R



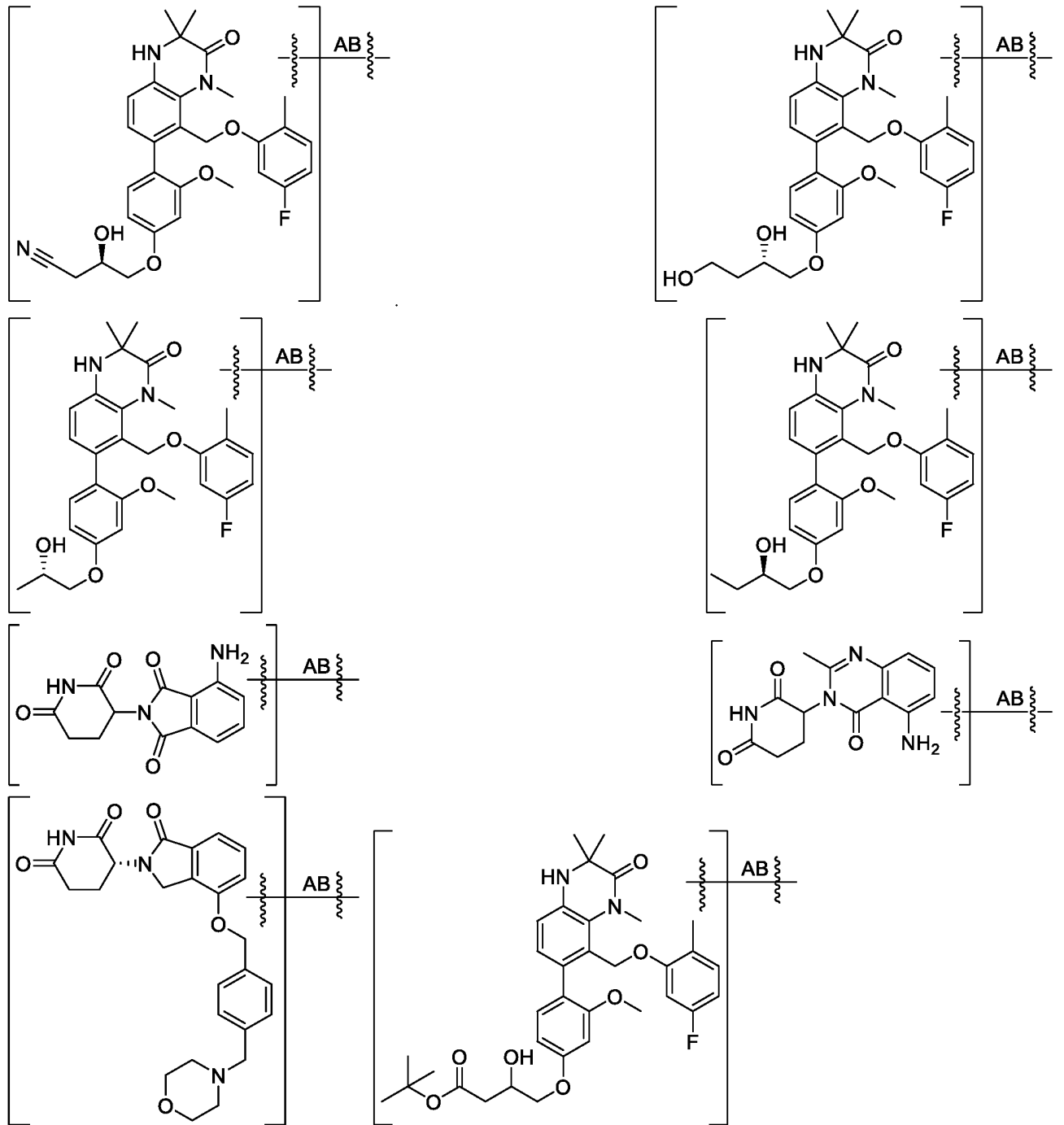
Фиг. 1S



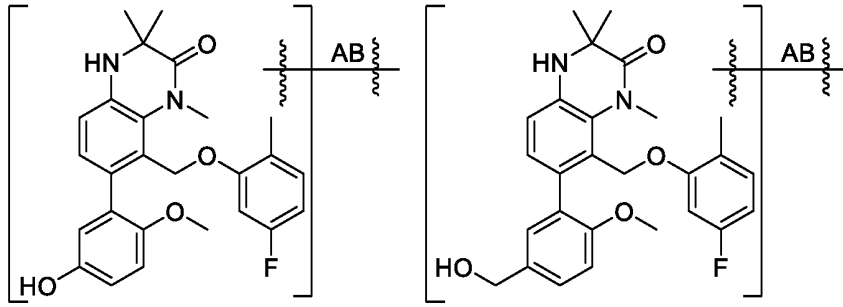
Фиг. 1Т



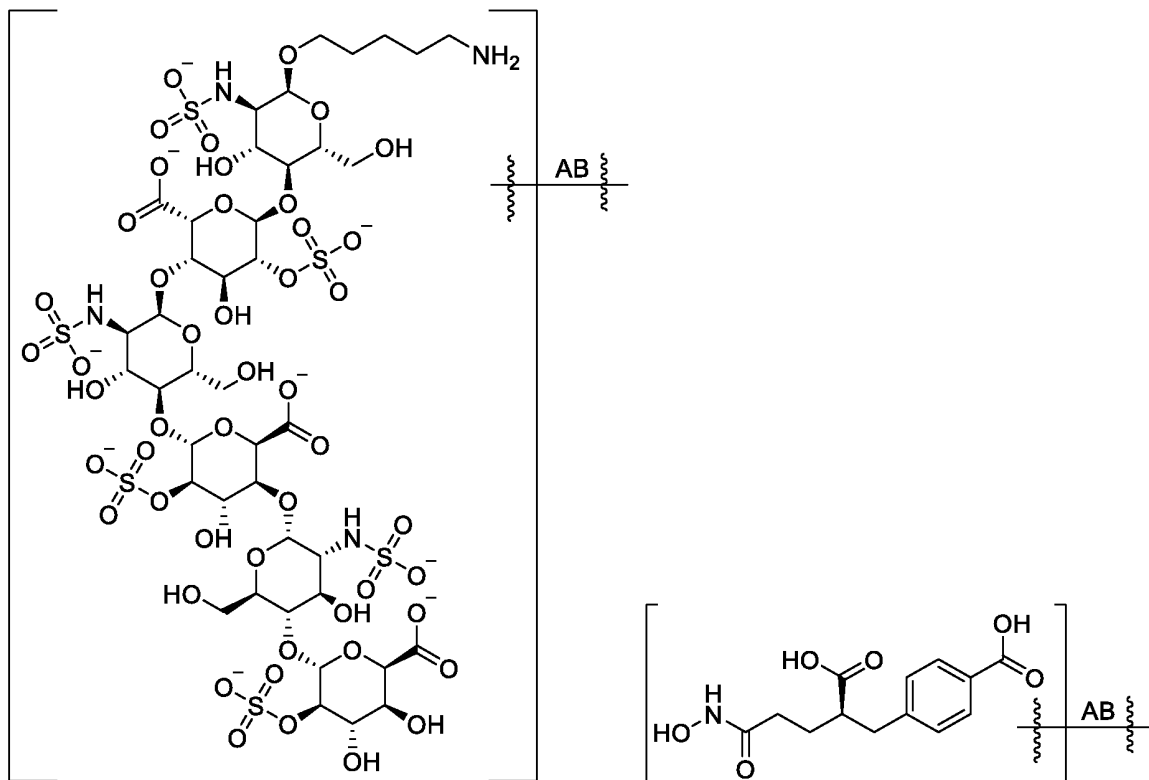
Фиг. 1U



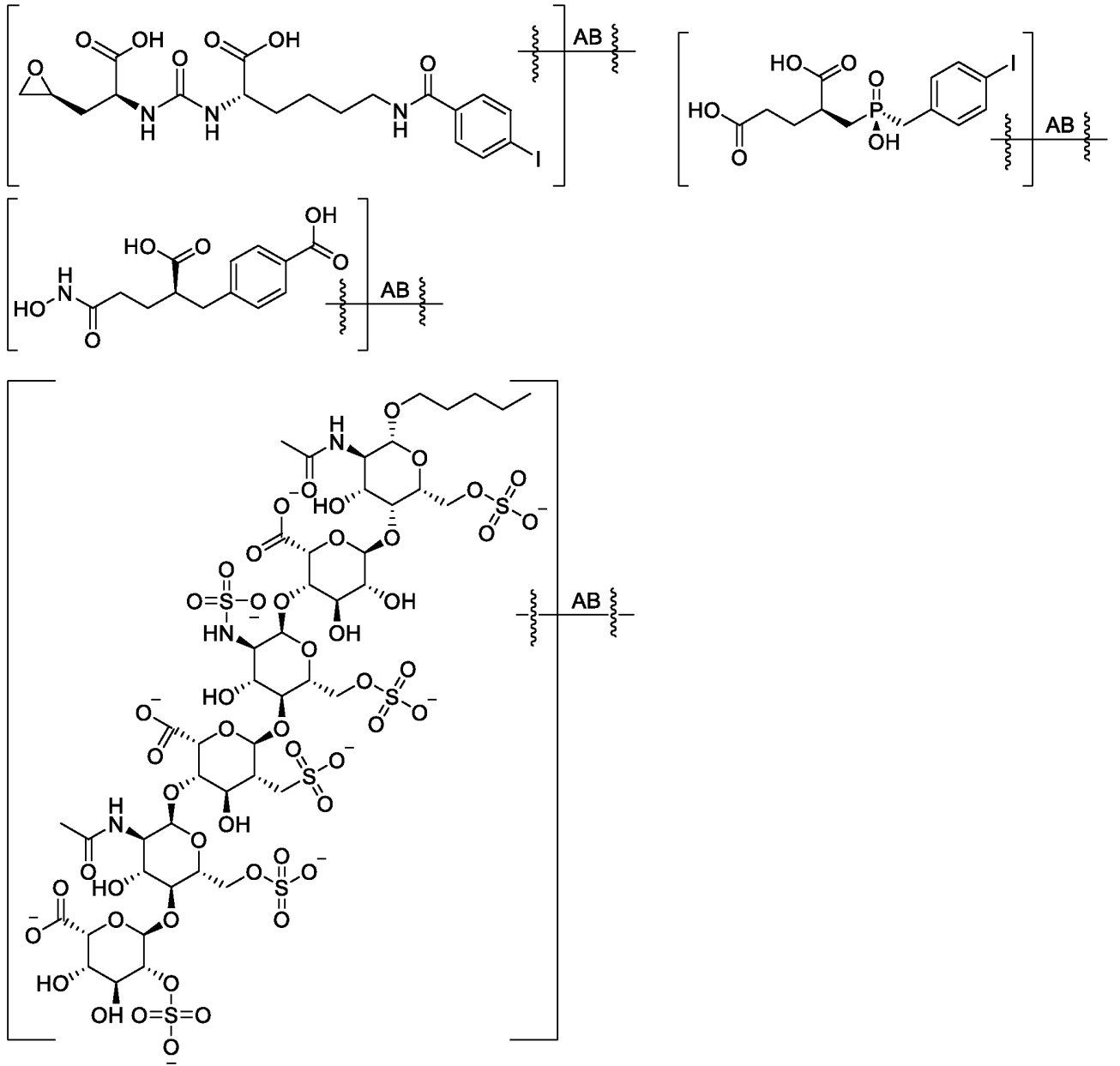
Фиг. 1V



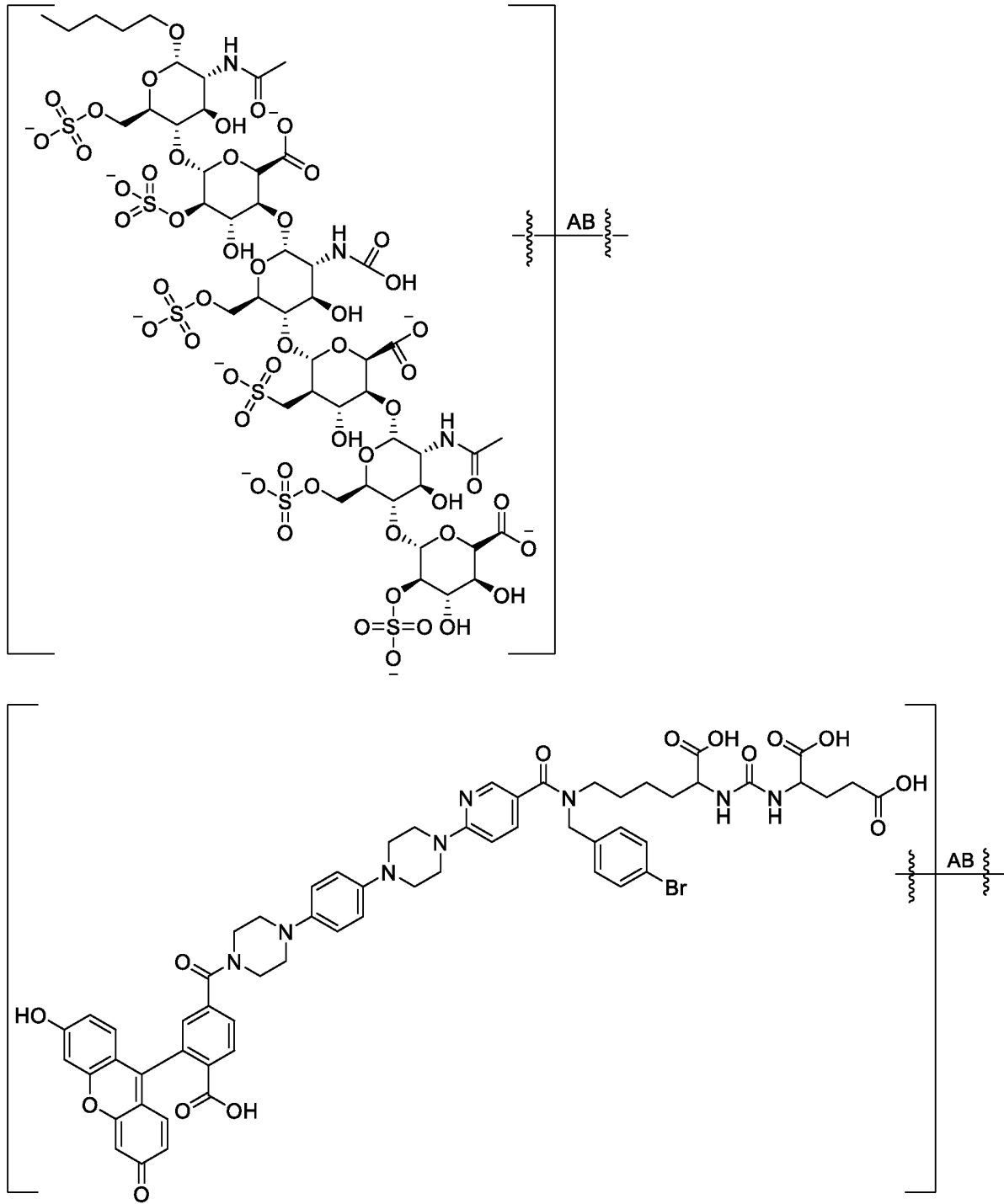
Фиг. 1W



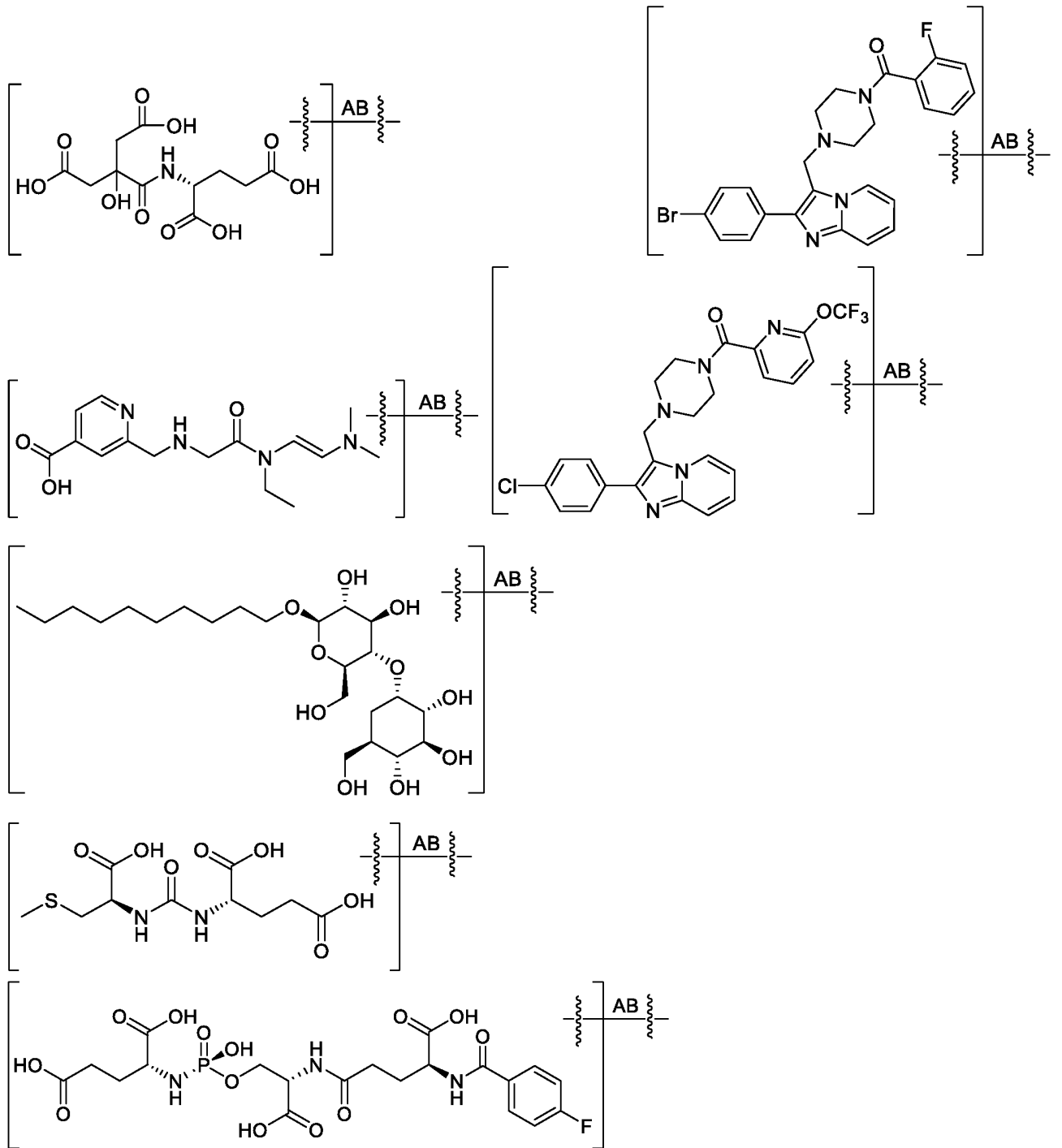
Фиг. 1X



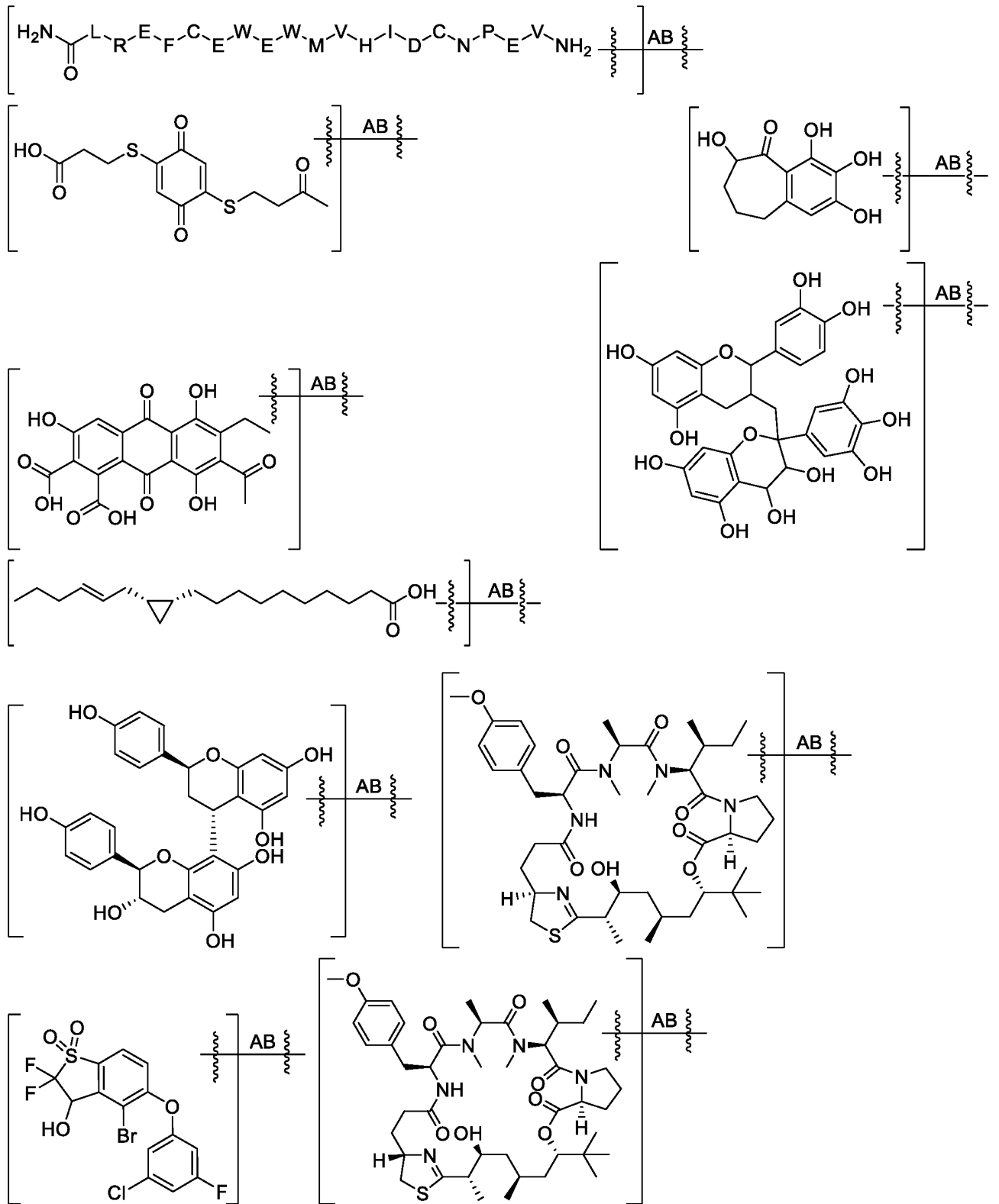
Фиг. 1У



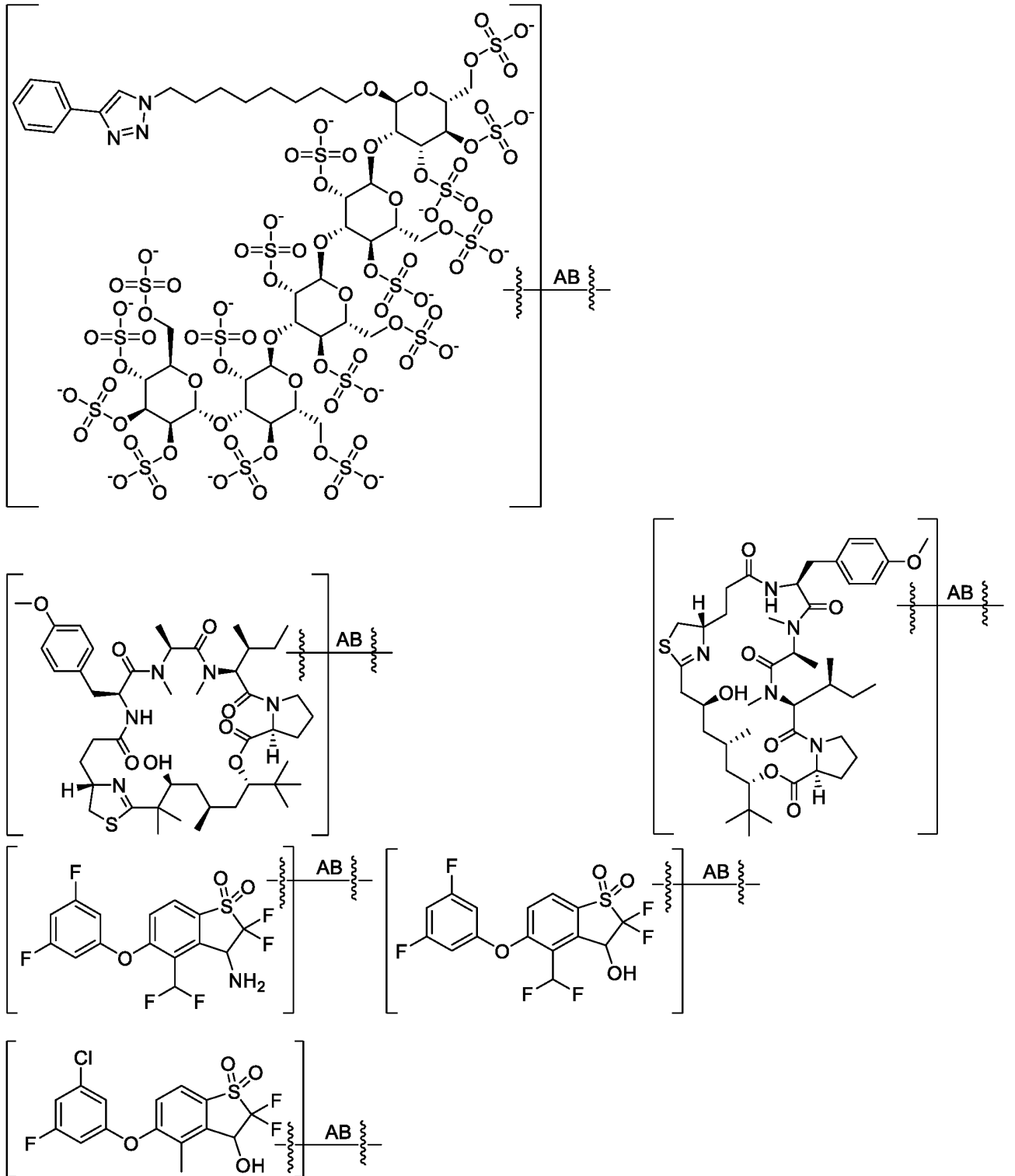
Фиг. 1Z



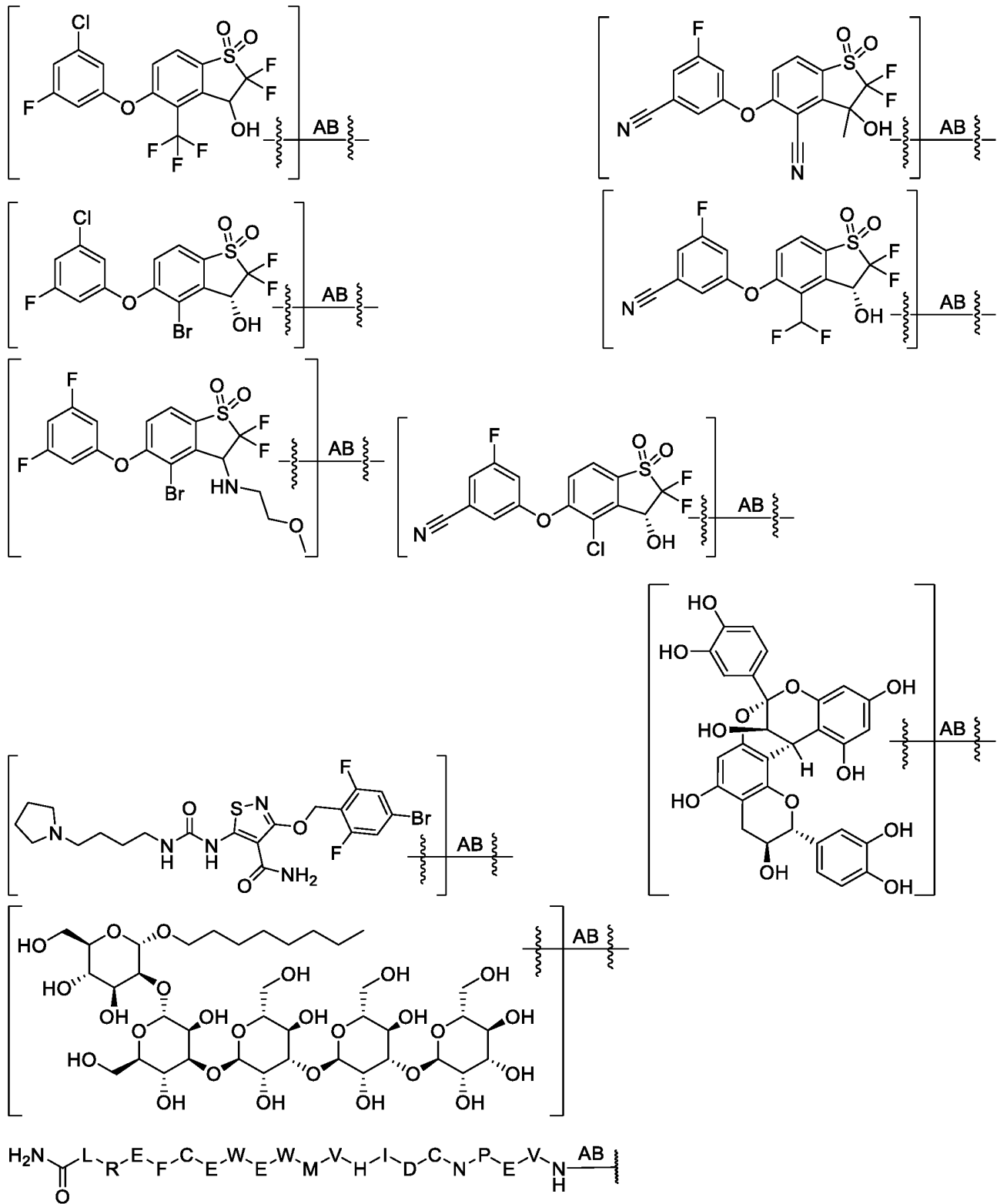
Фиг. 1АА



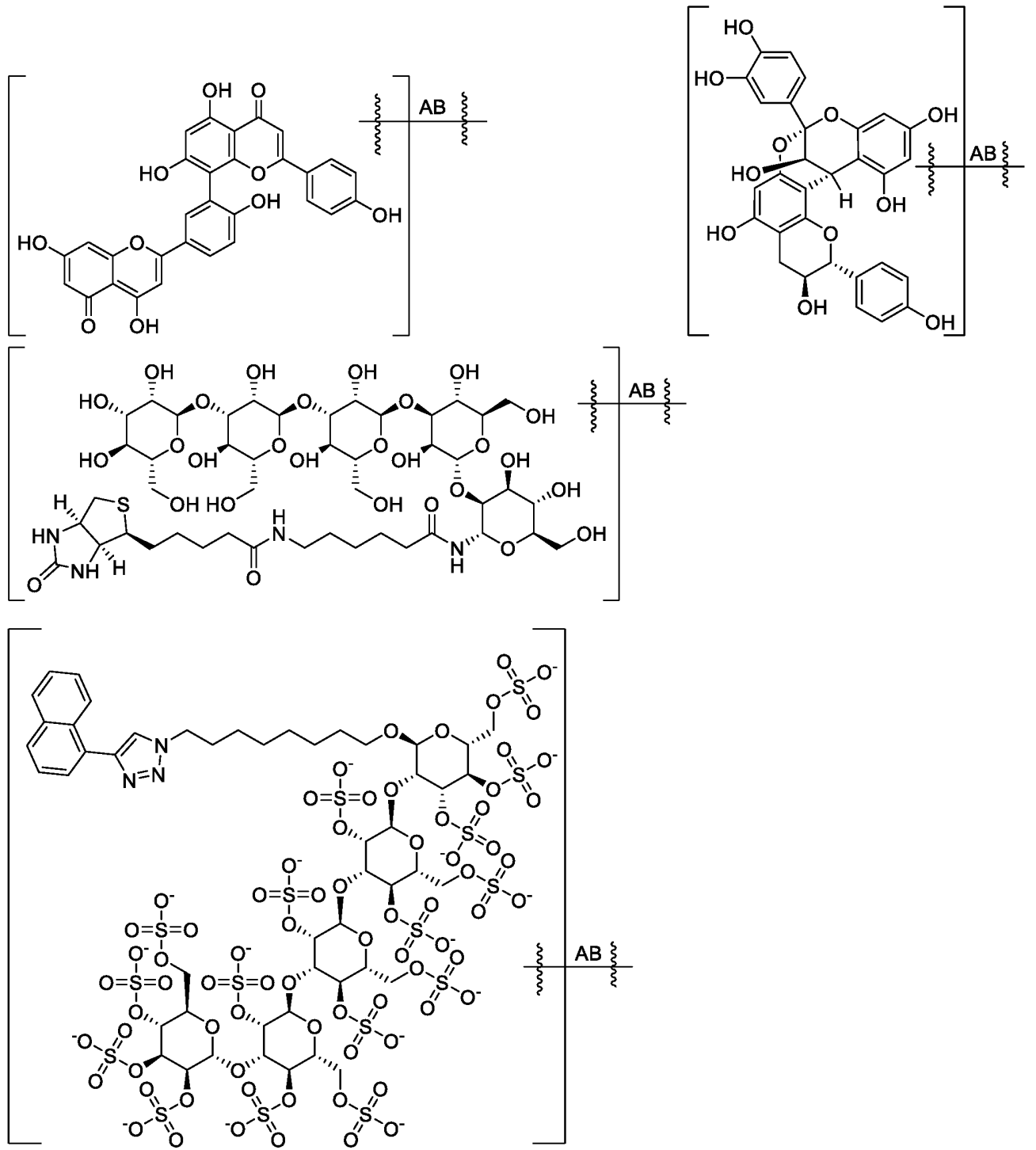
Фиг. 1ВВ



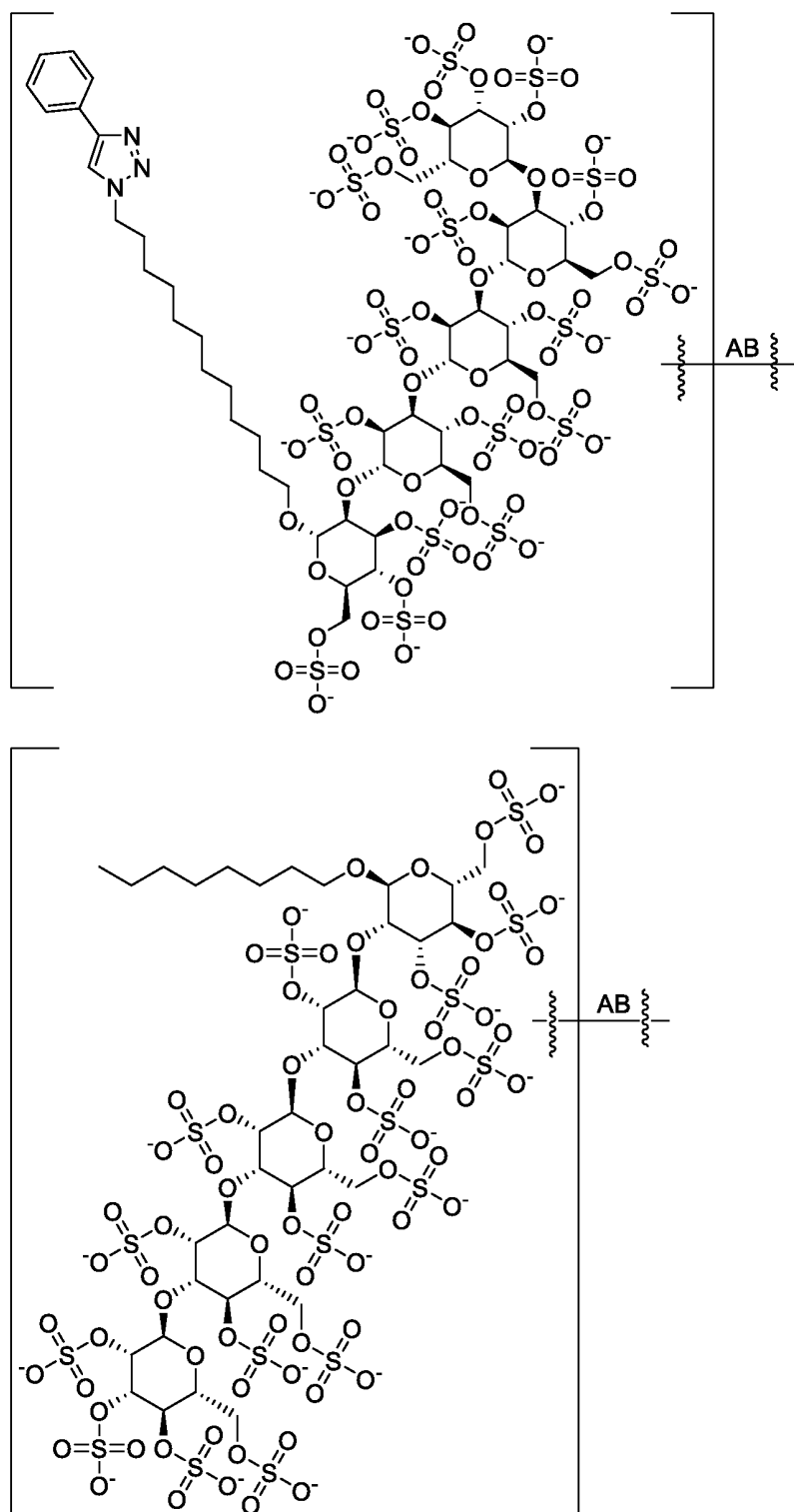
Фиг. 1СС



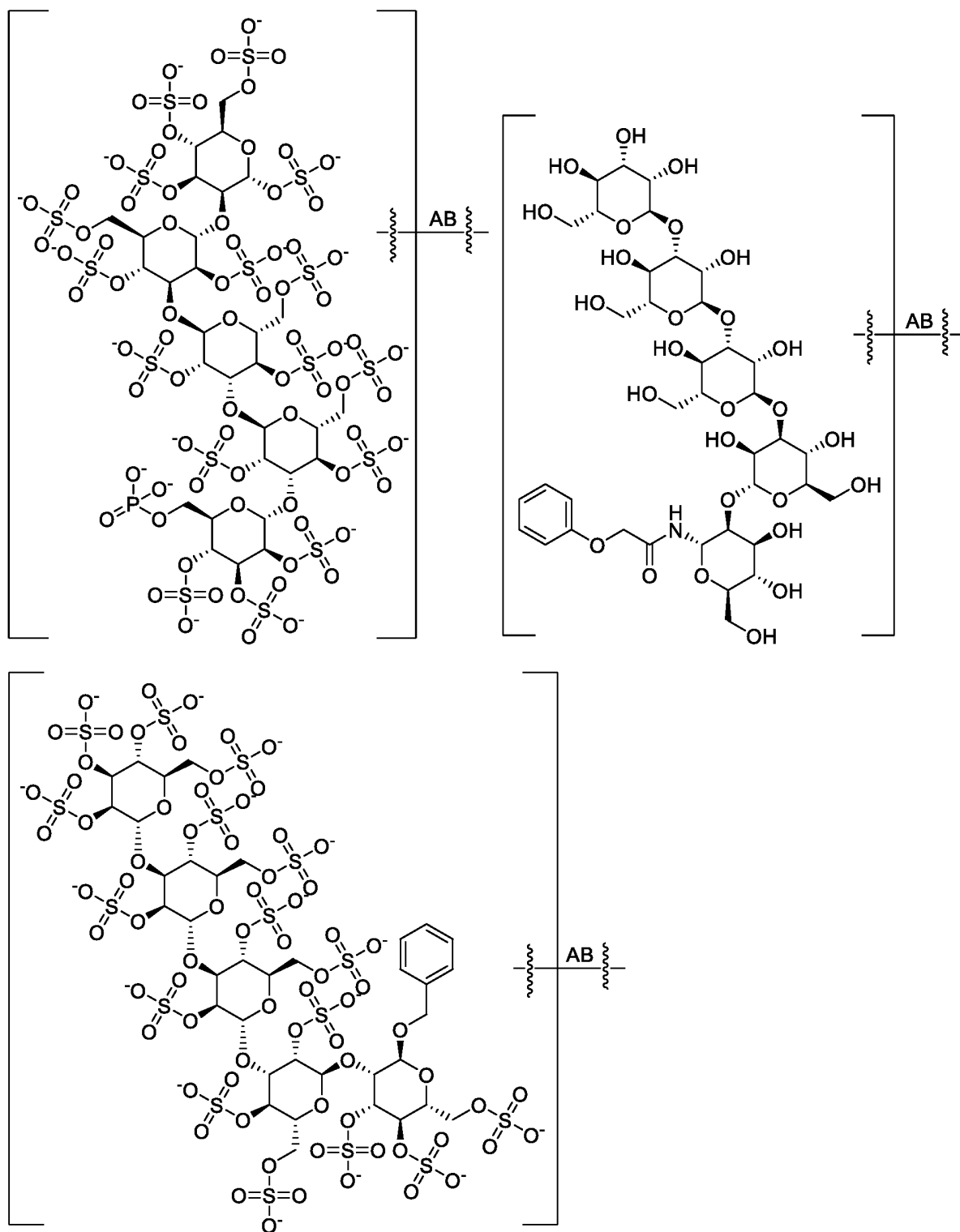
Фиг. 1DD



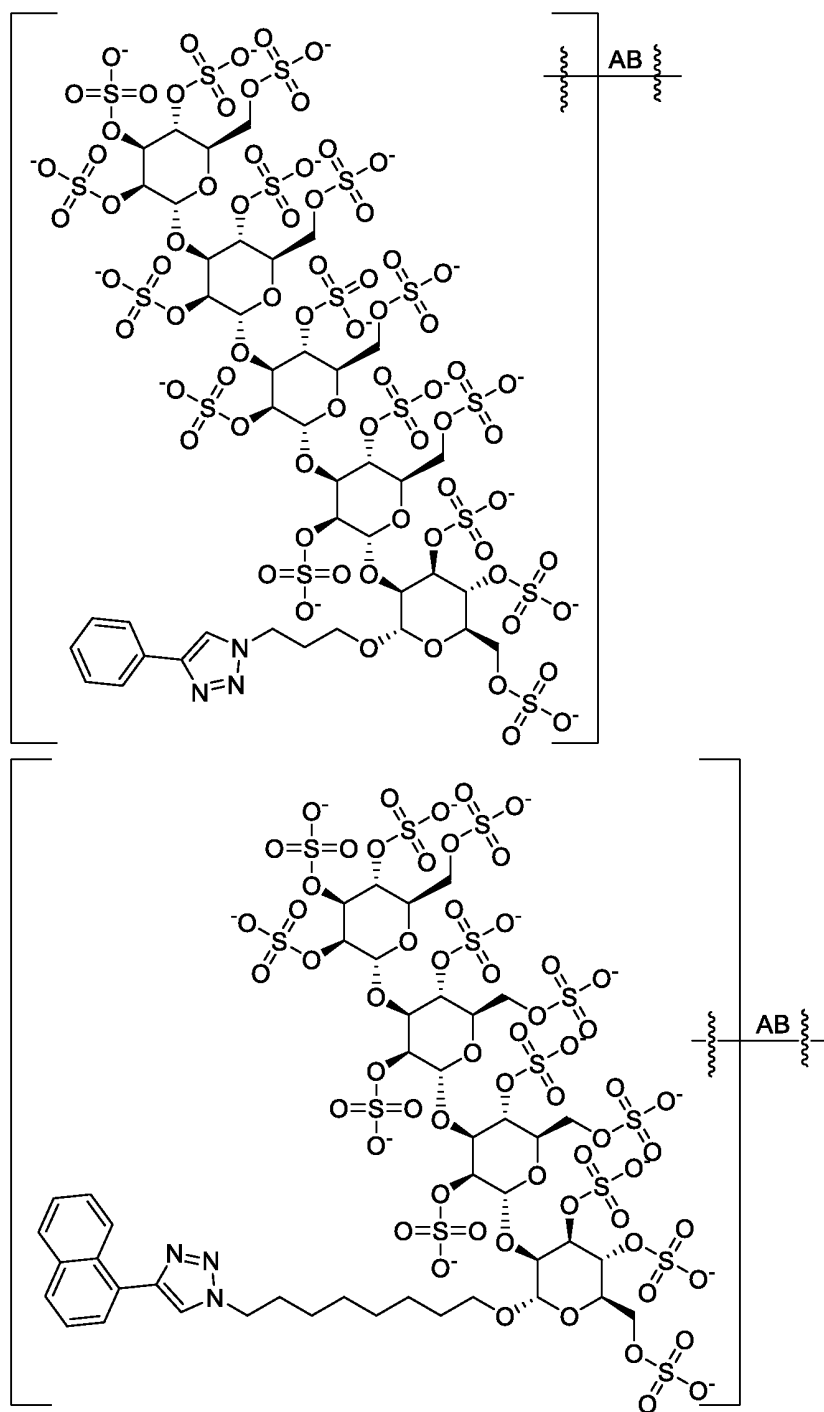
Фиг. 1ЕЕ



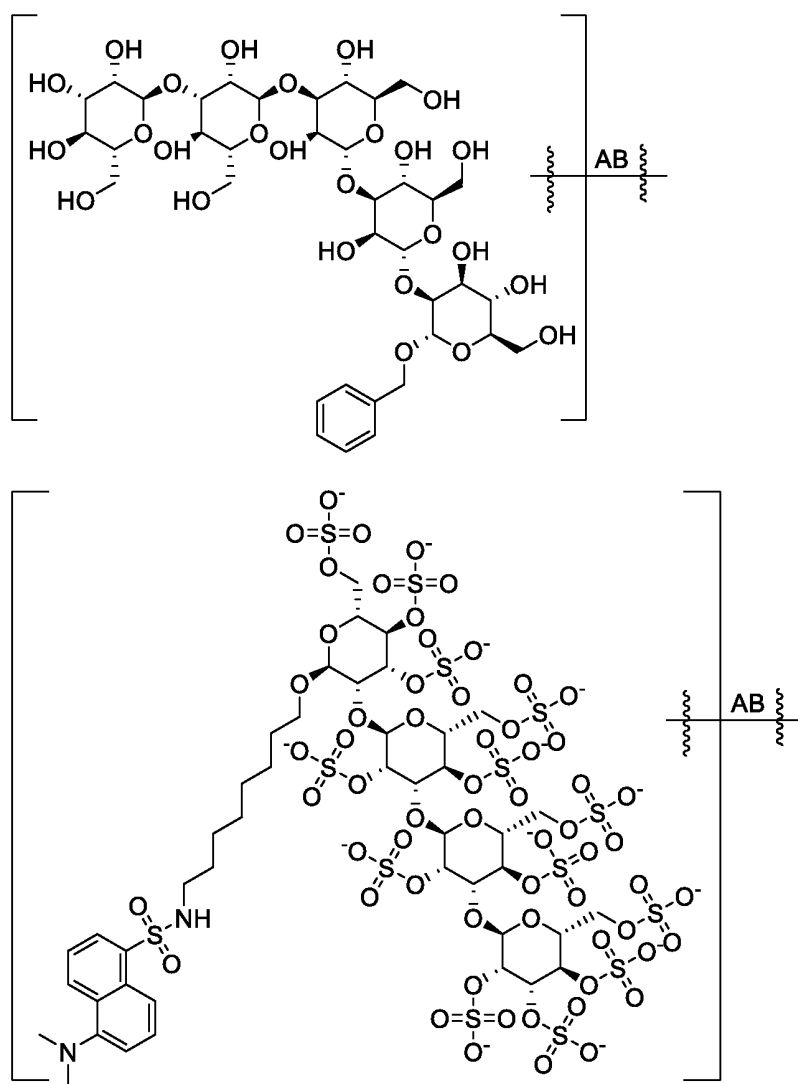
Фиг. 1FF



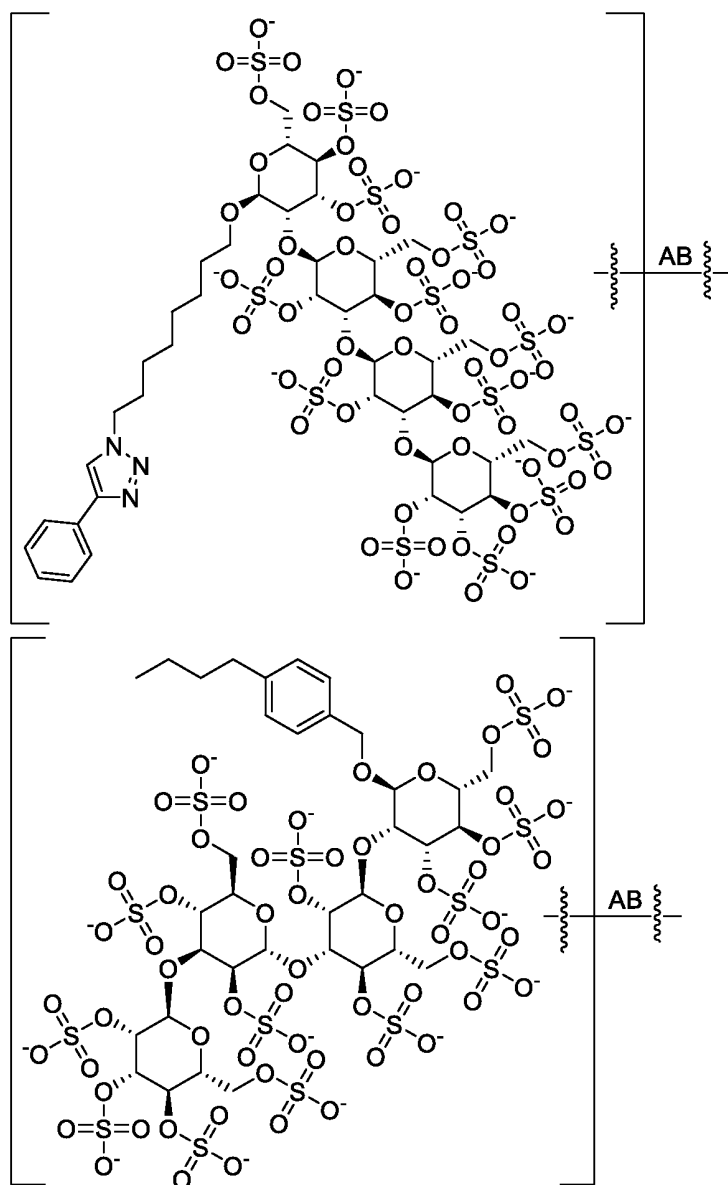
Фиг. 1GG



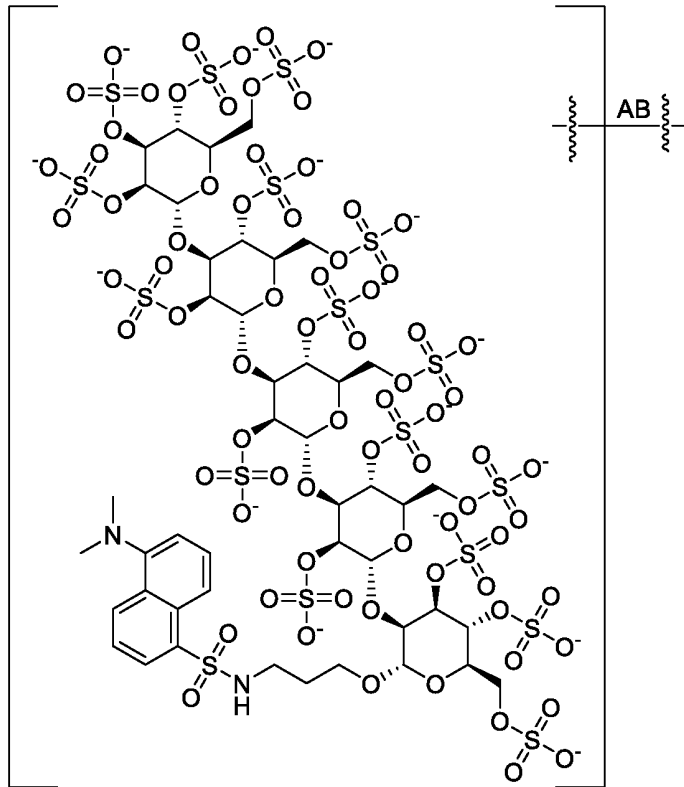
Фиг. 1НН



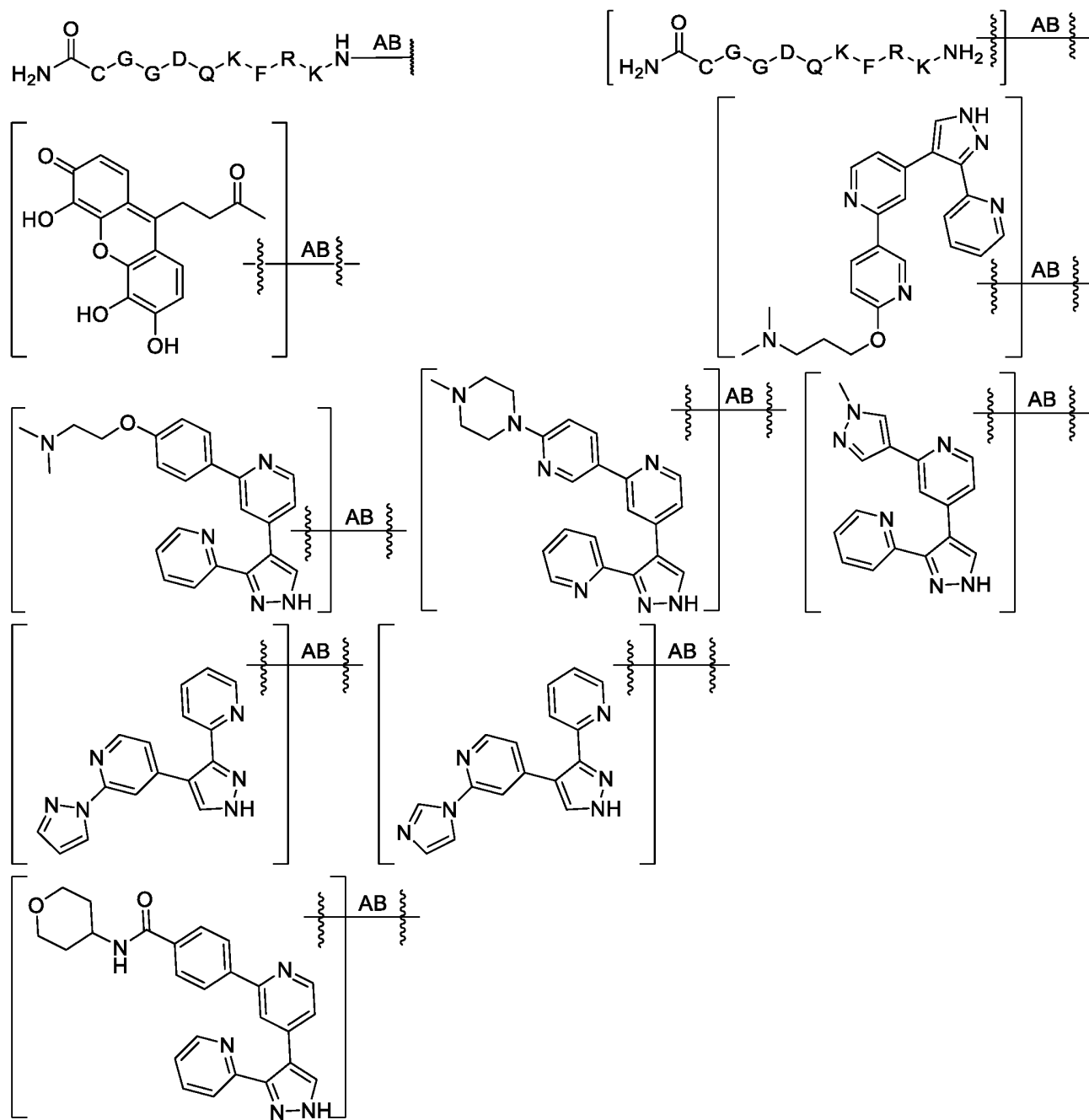
Фиг. III



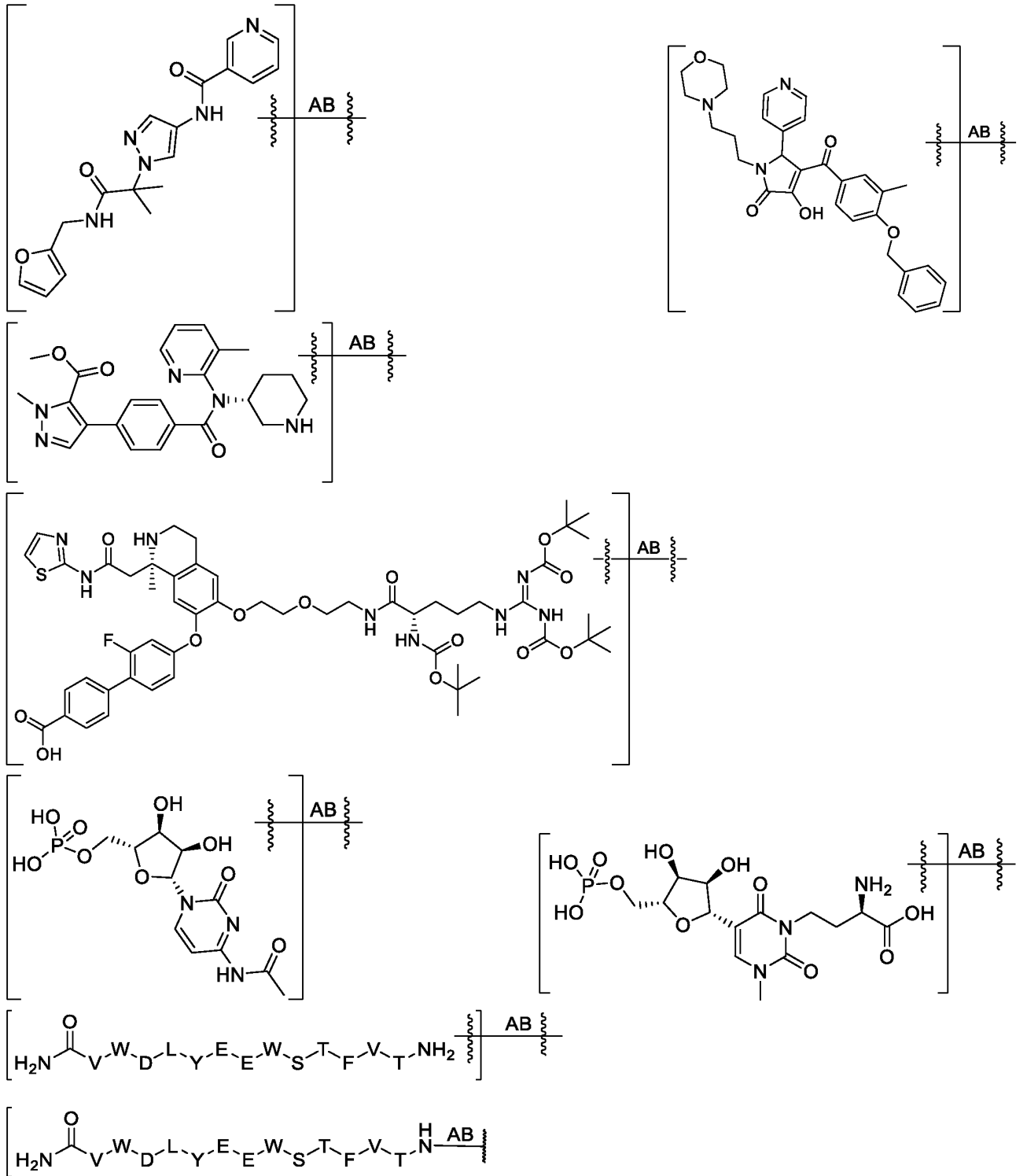
Фиг. 1JJ



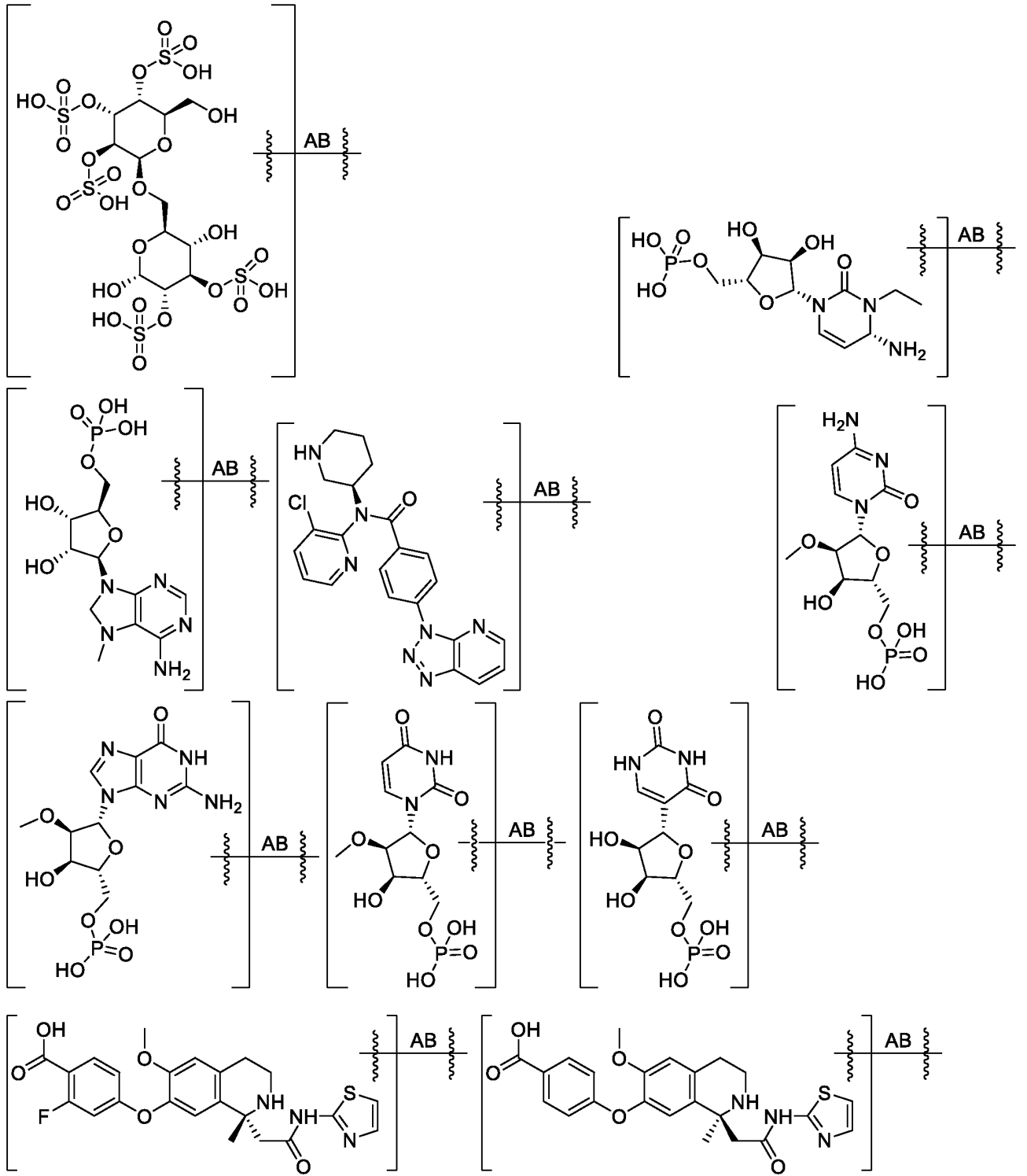
Фиг. 1КК



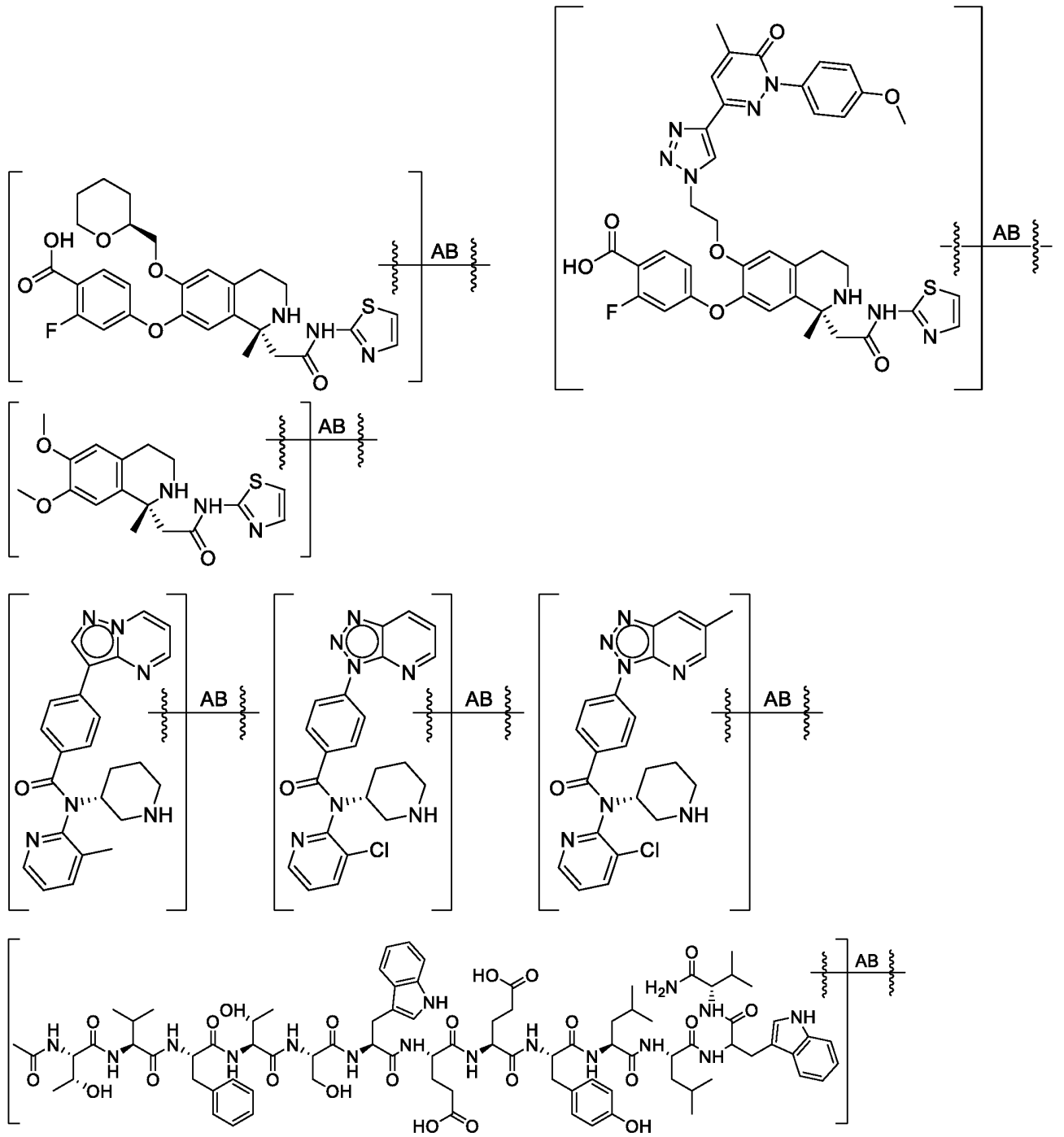
Фиг. 1LL



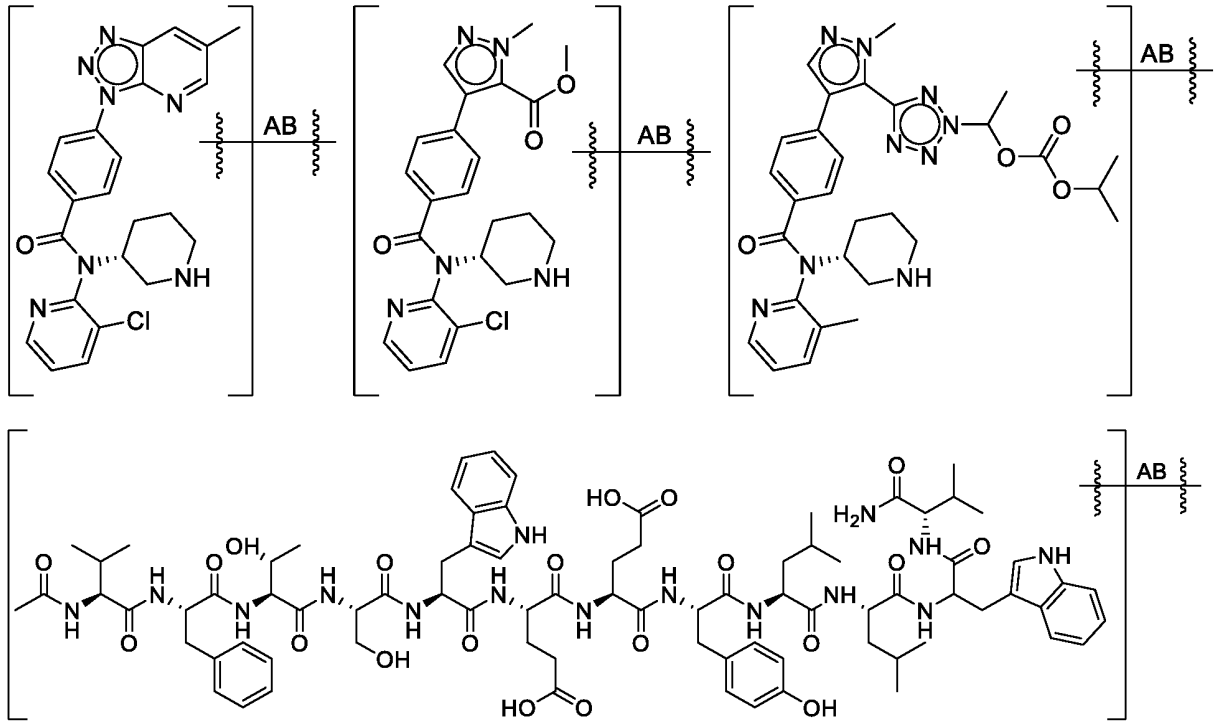
Фиг. 1ММ



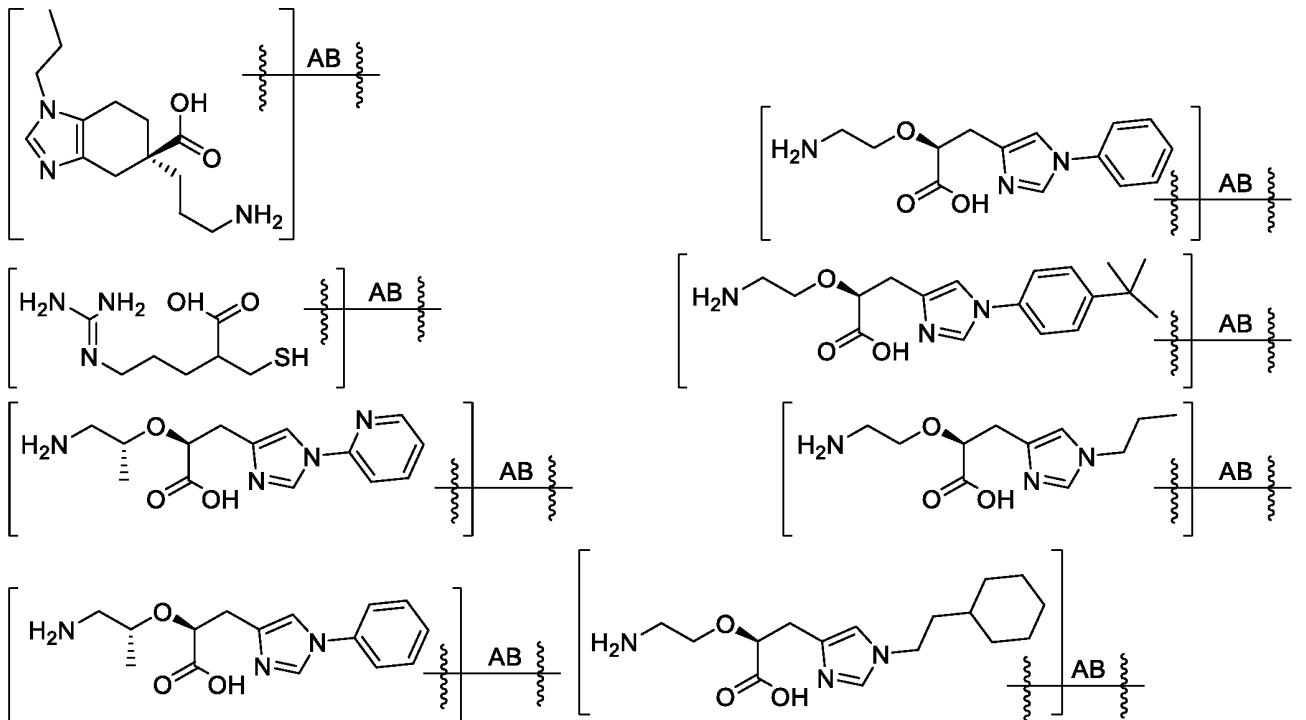
Фиг. 1NN



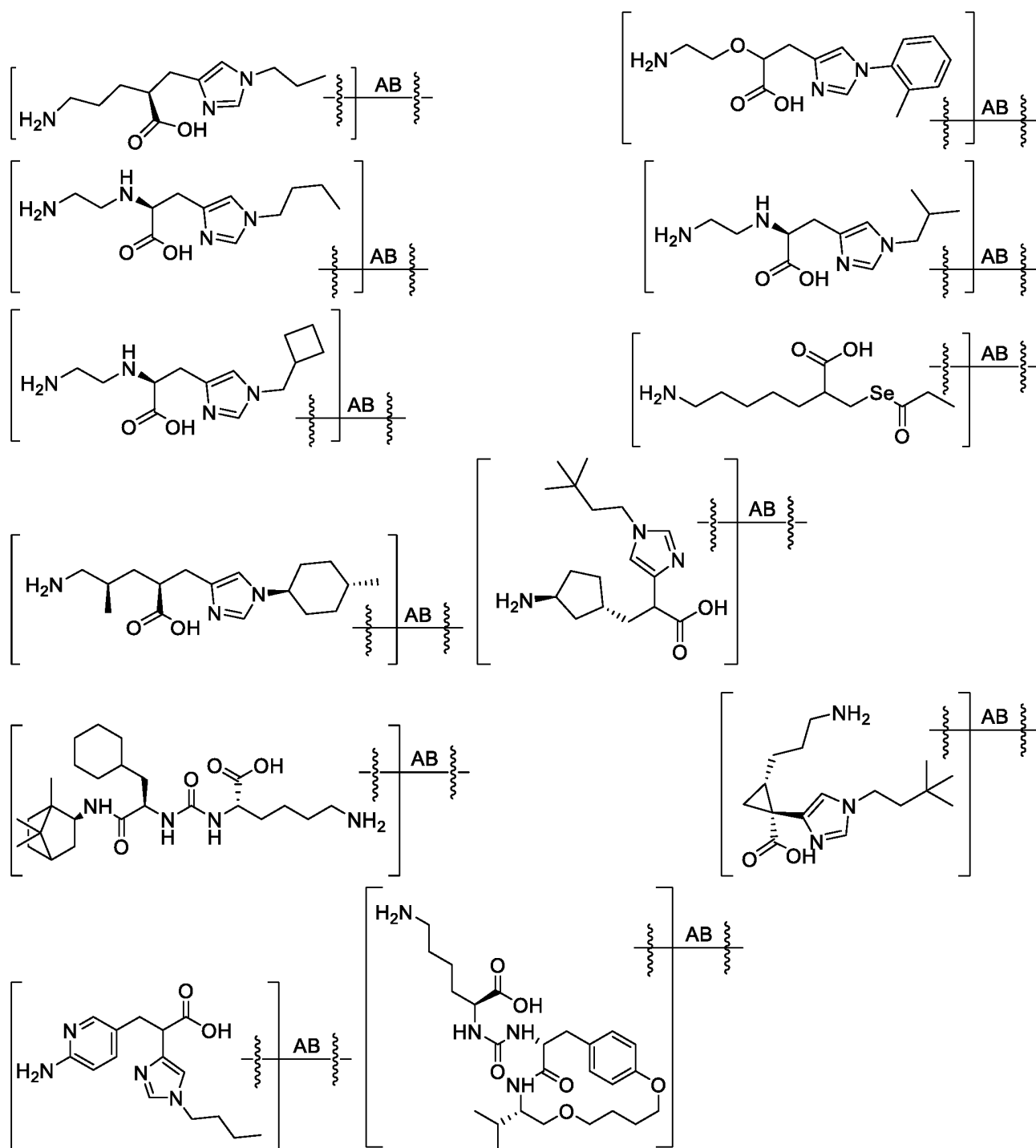
Фиг. 100



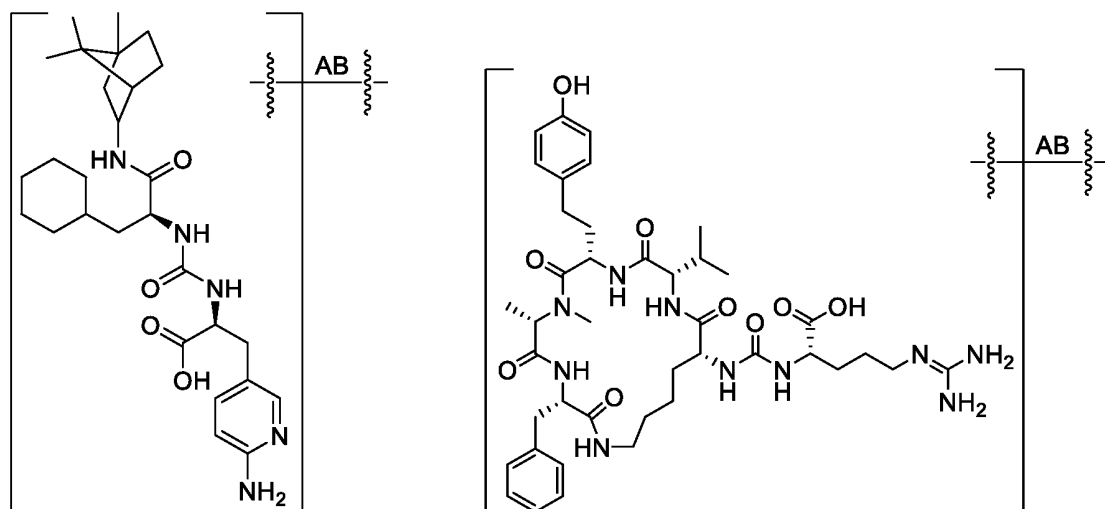
Фиг. 1PP



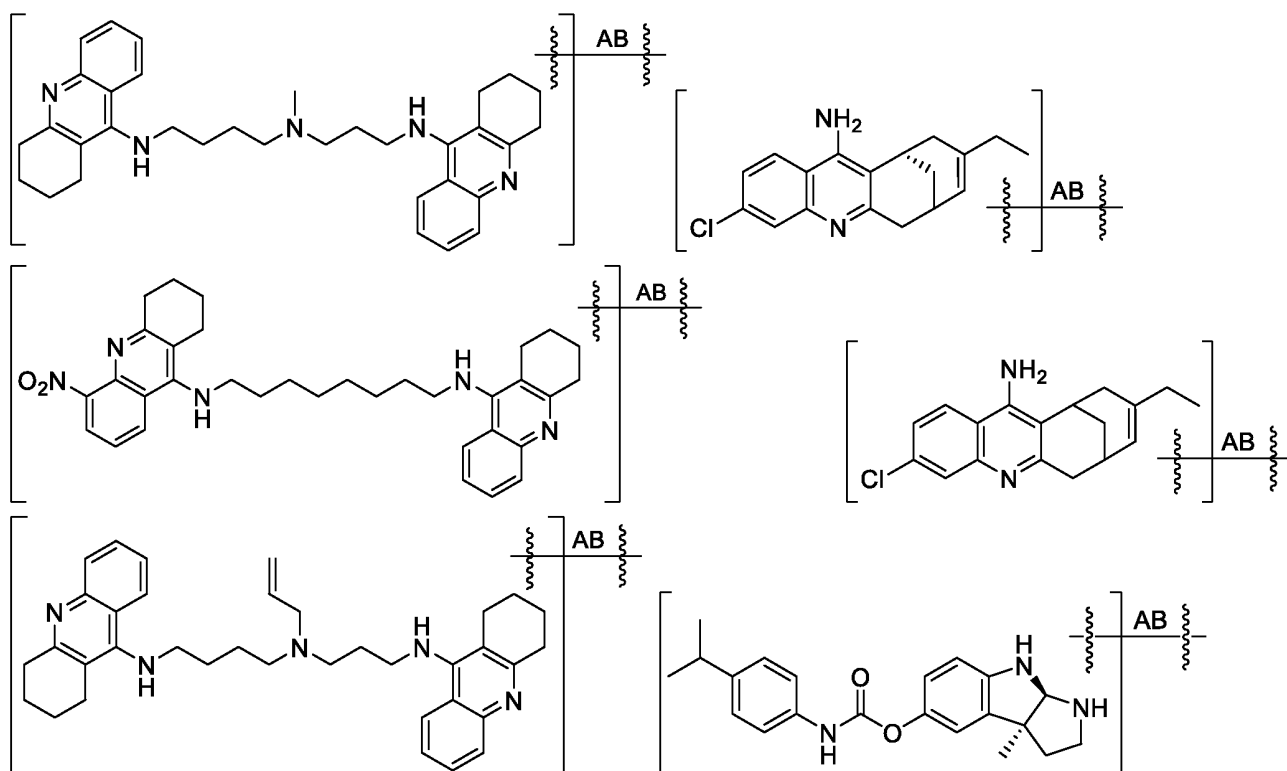
Фиг. 1QQ



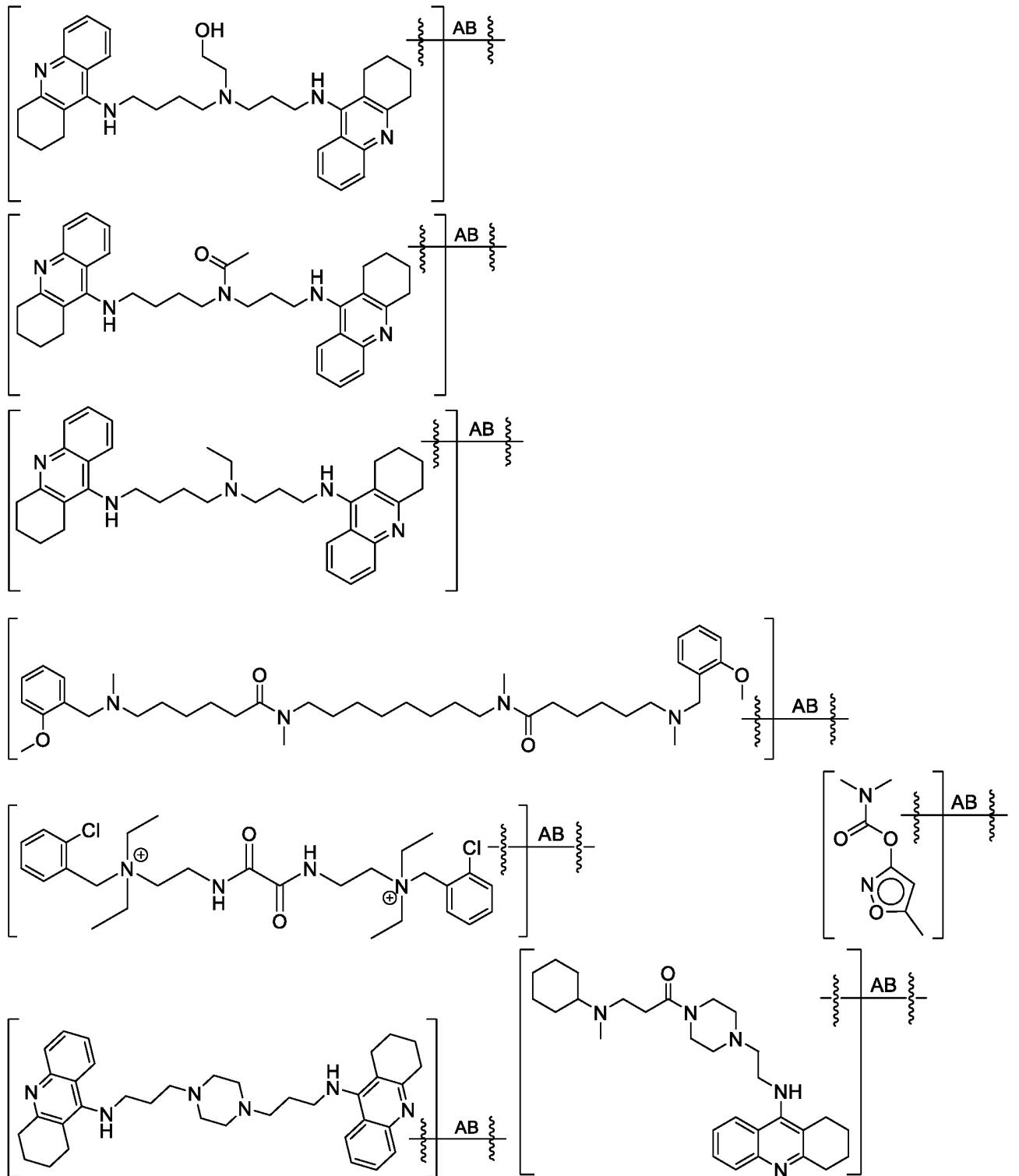
Фиг. 1RR



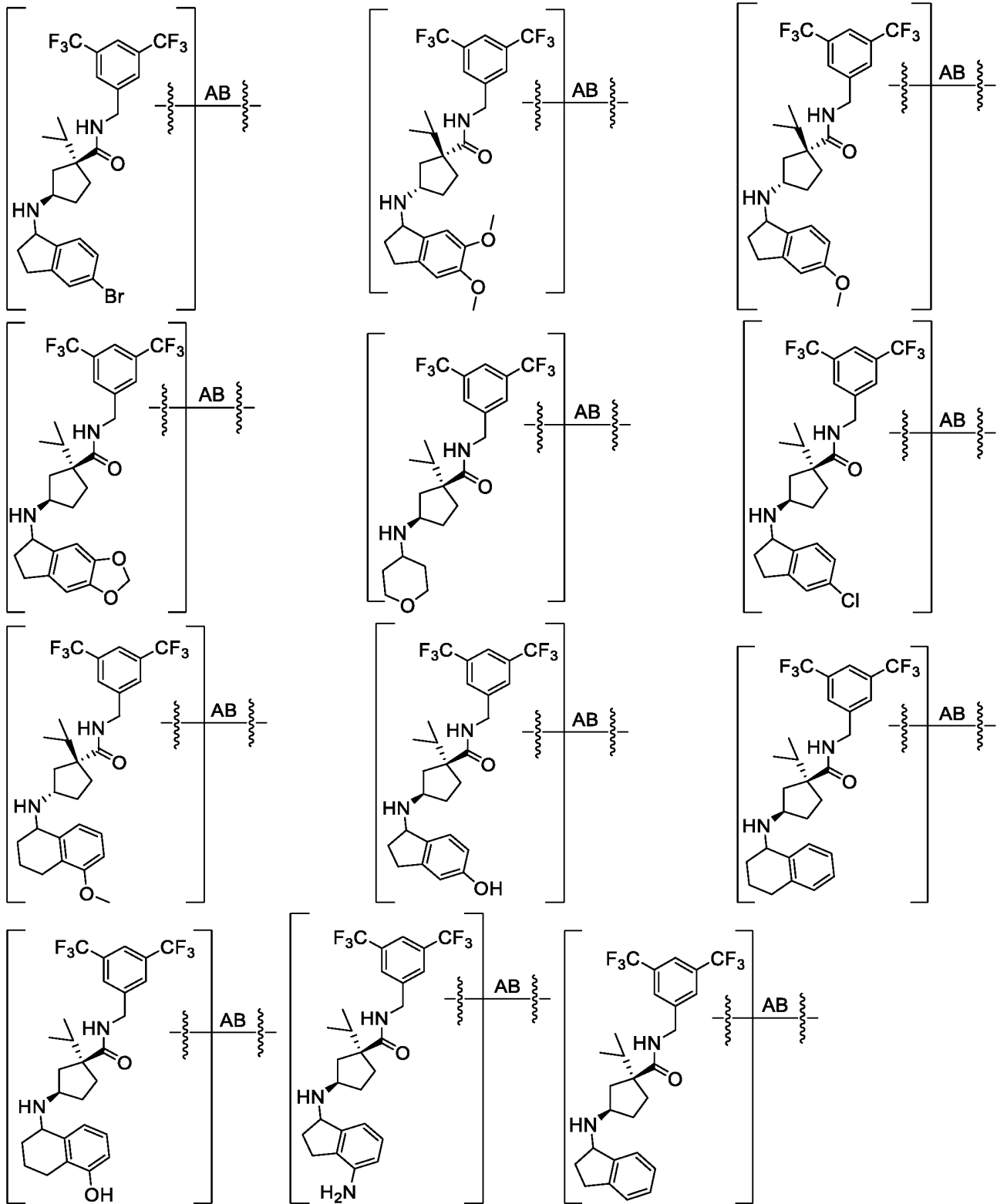
Фиг. 1SS



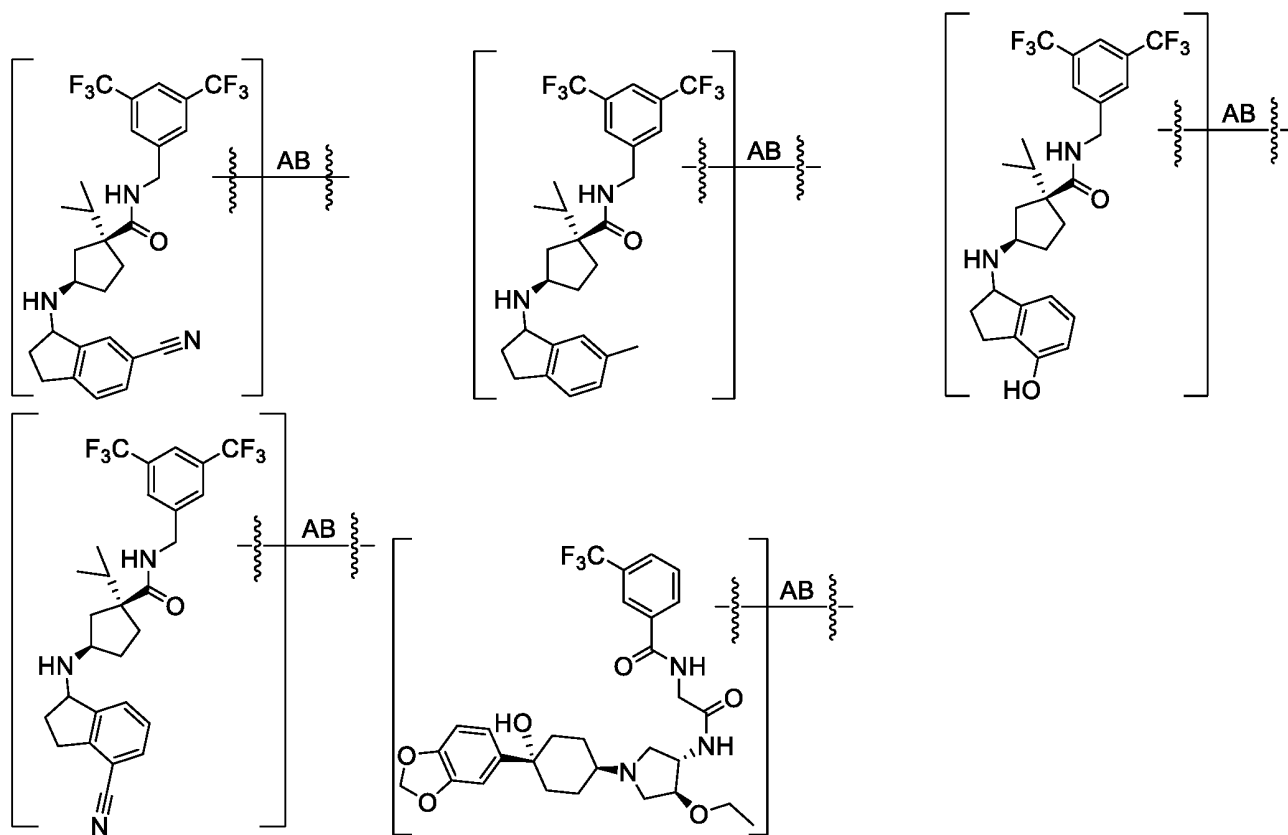
Фиг. 1ТТ



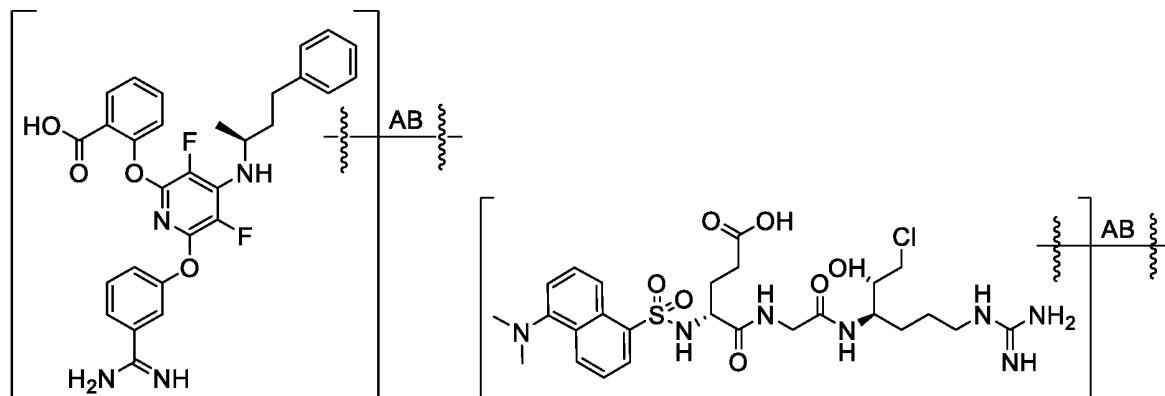
Фиг. 1UU



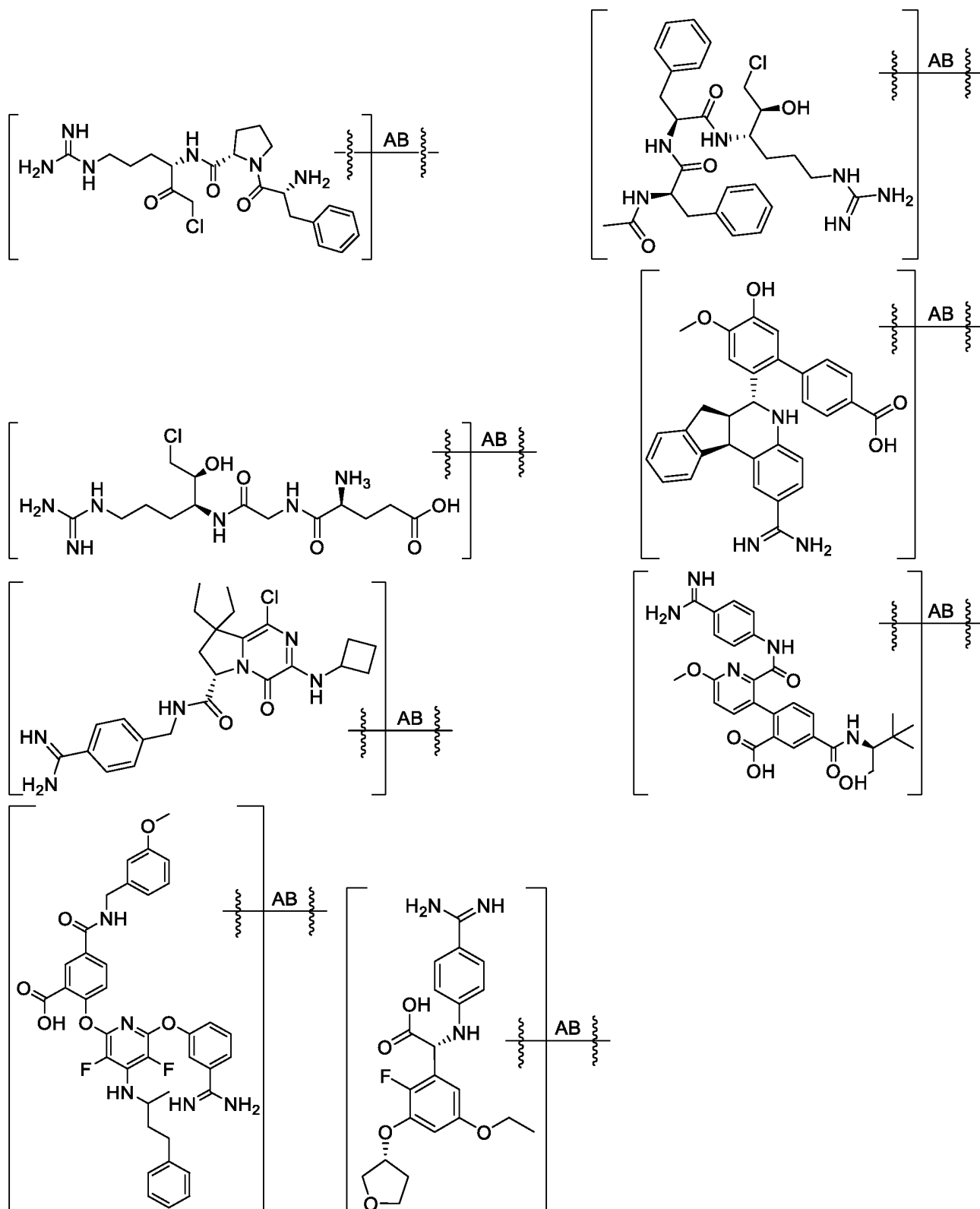
Фиг. 1VV



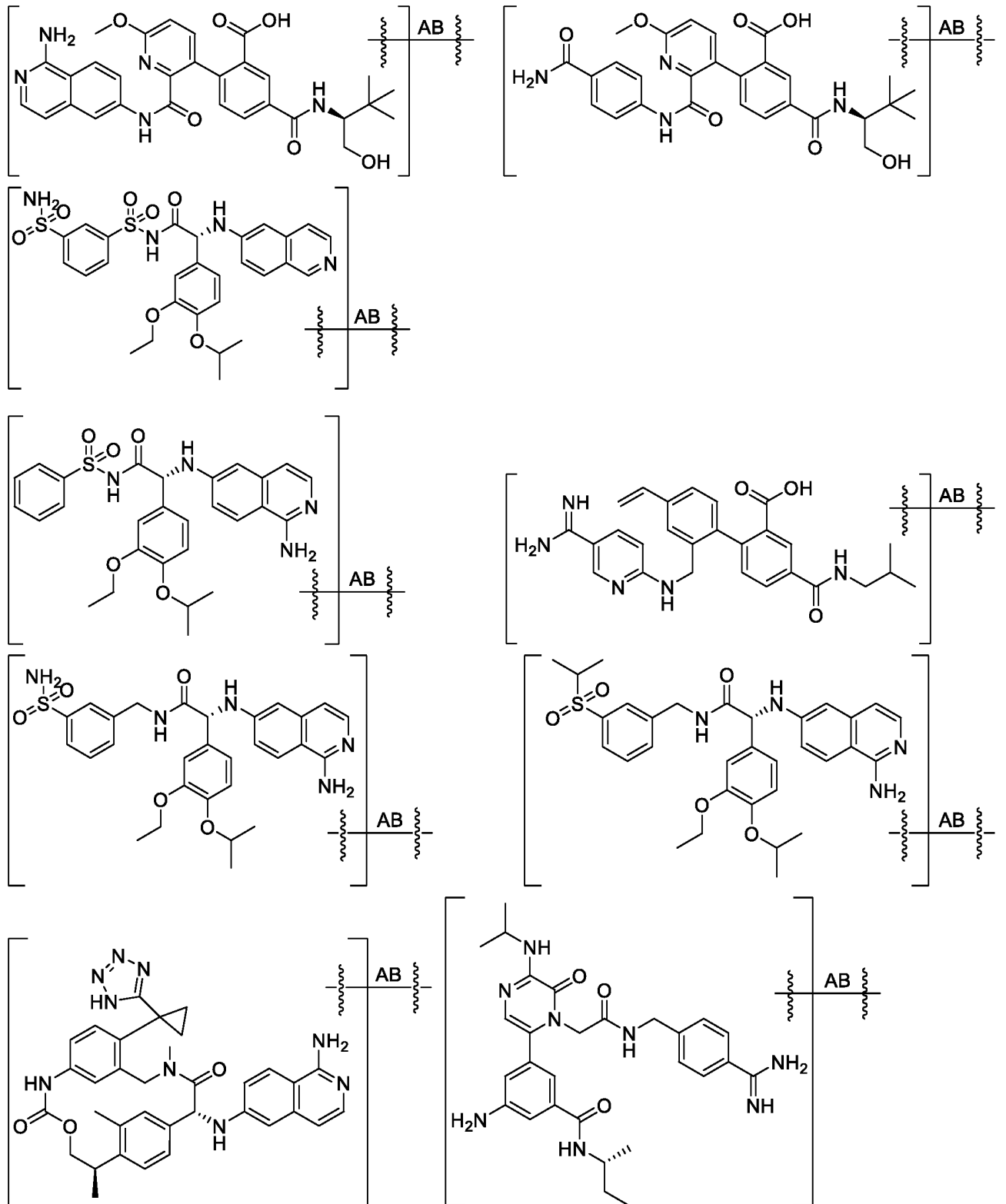
Фиг. 1WW



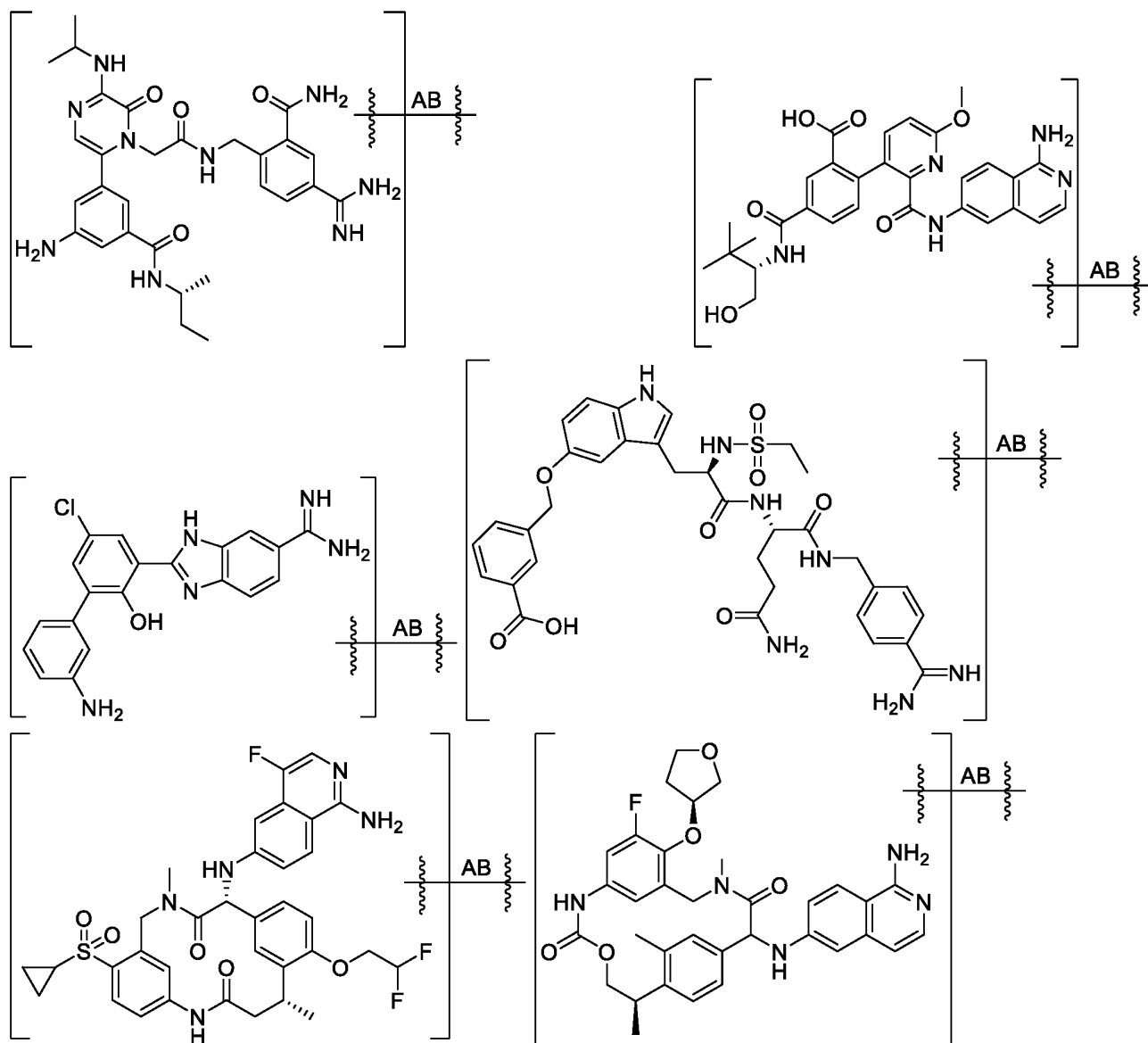
Фиг. 1XX



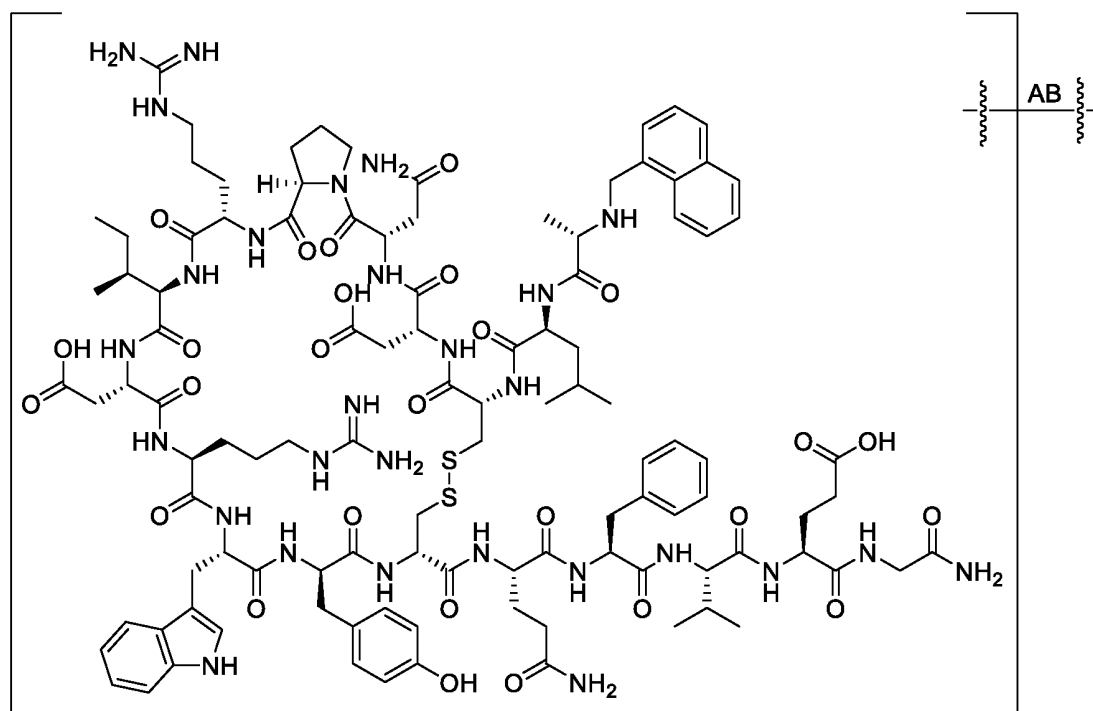
Фиг. 1YY



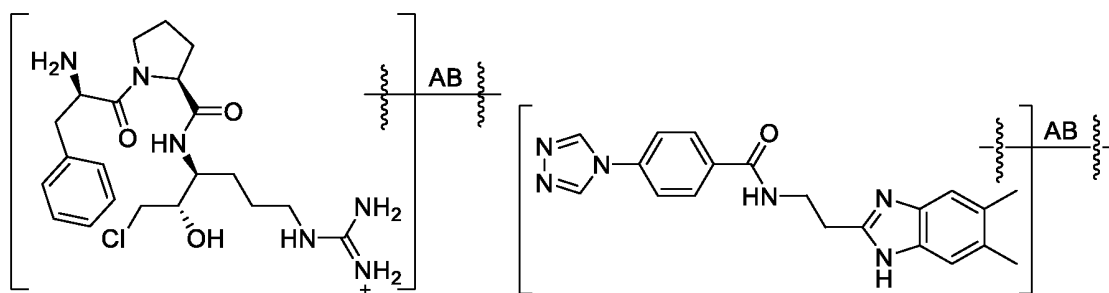
Фиг. 1ZZ



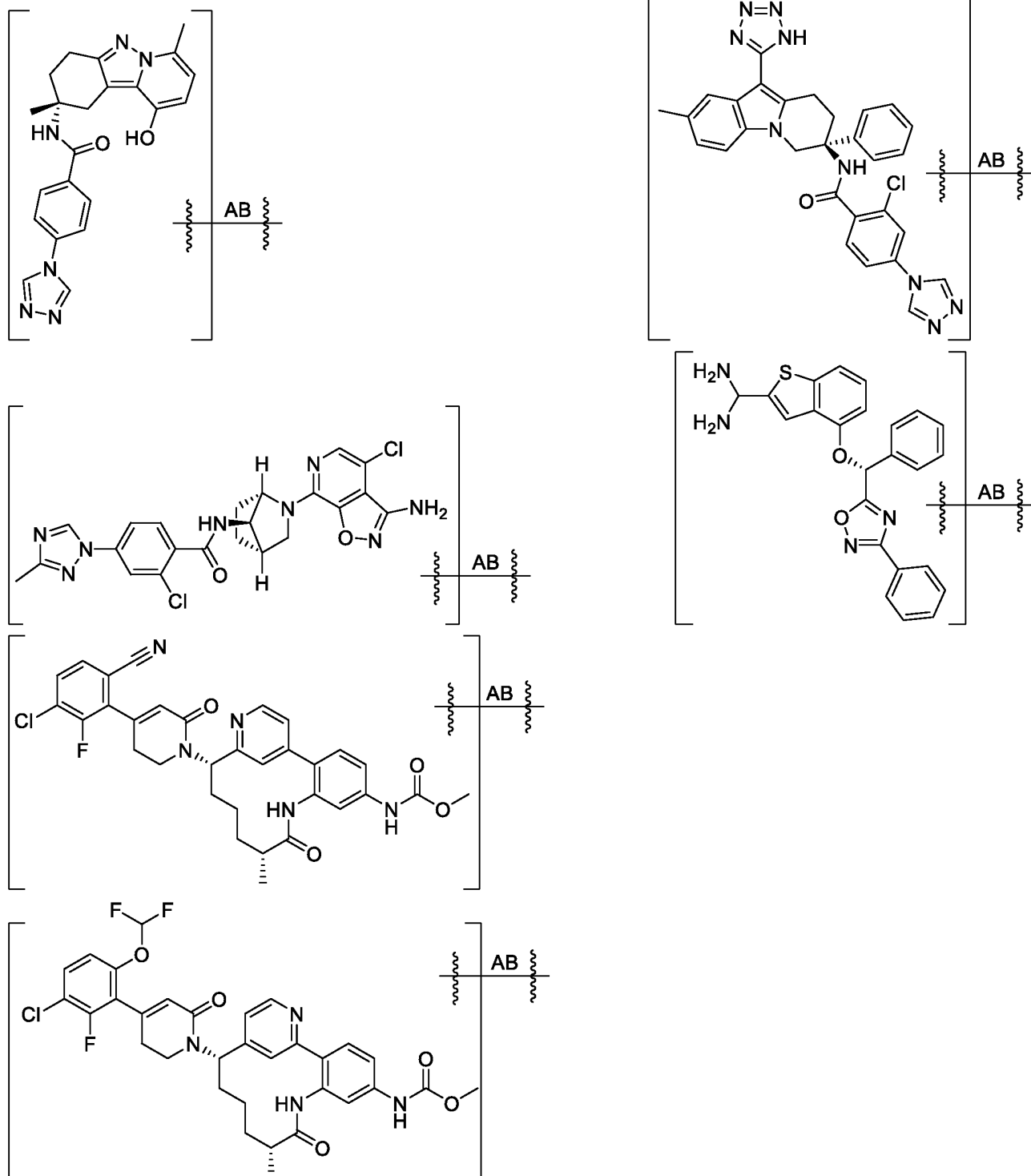
Фиг. 1AAA



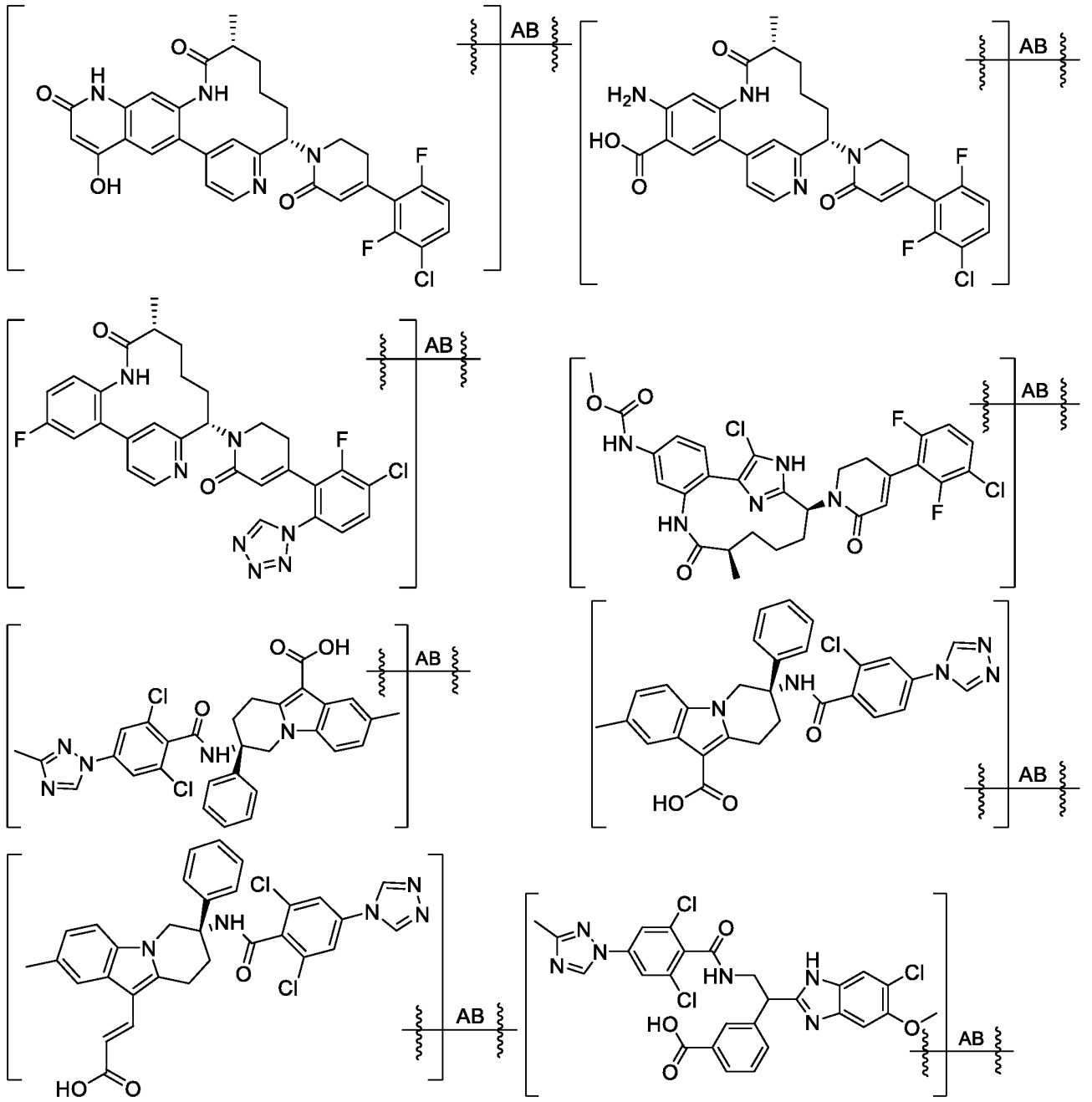
Фиг. 1BVB



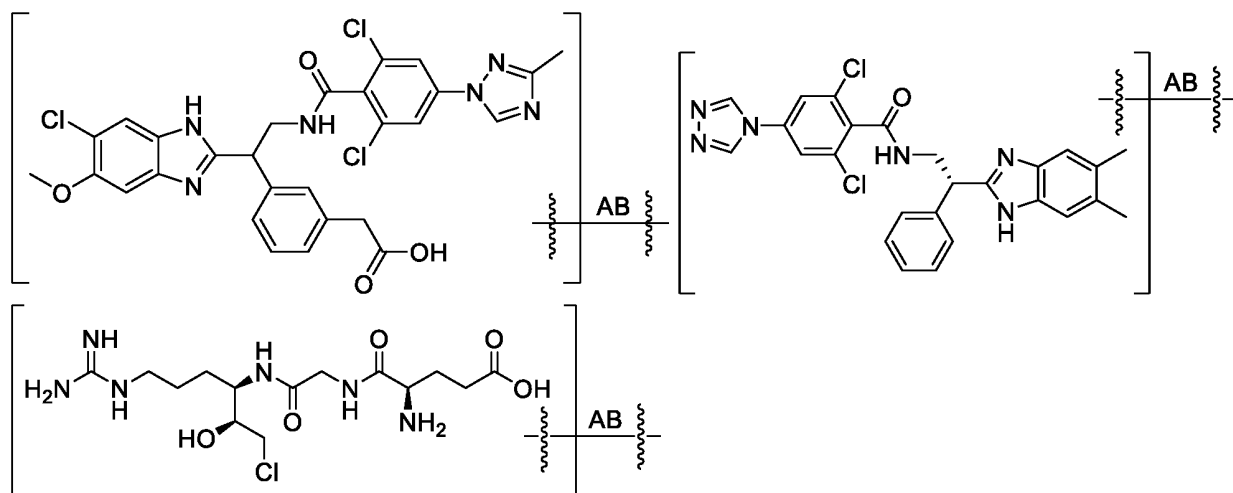
Фиг. 1CCC



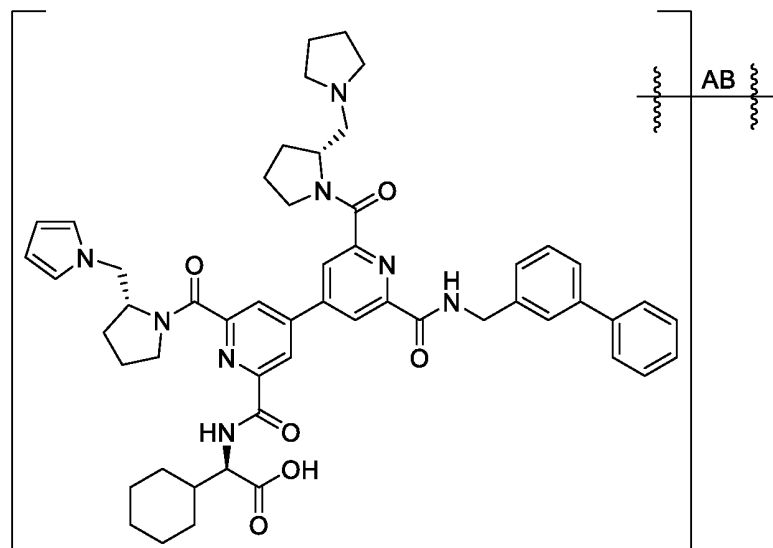
Фиг. 1DDD



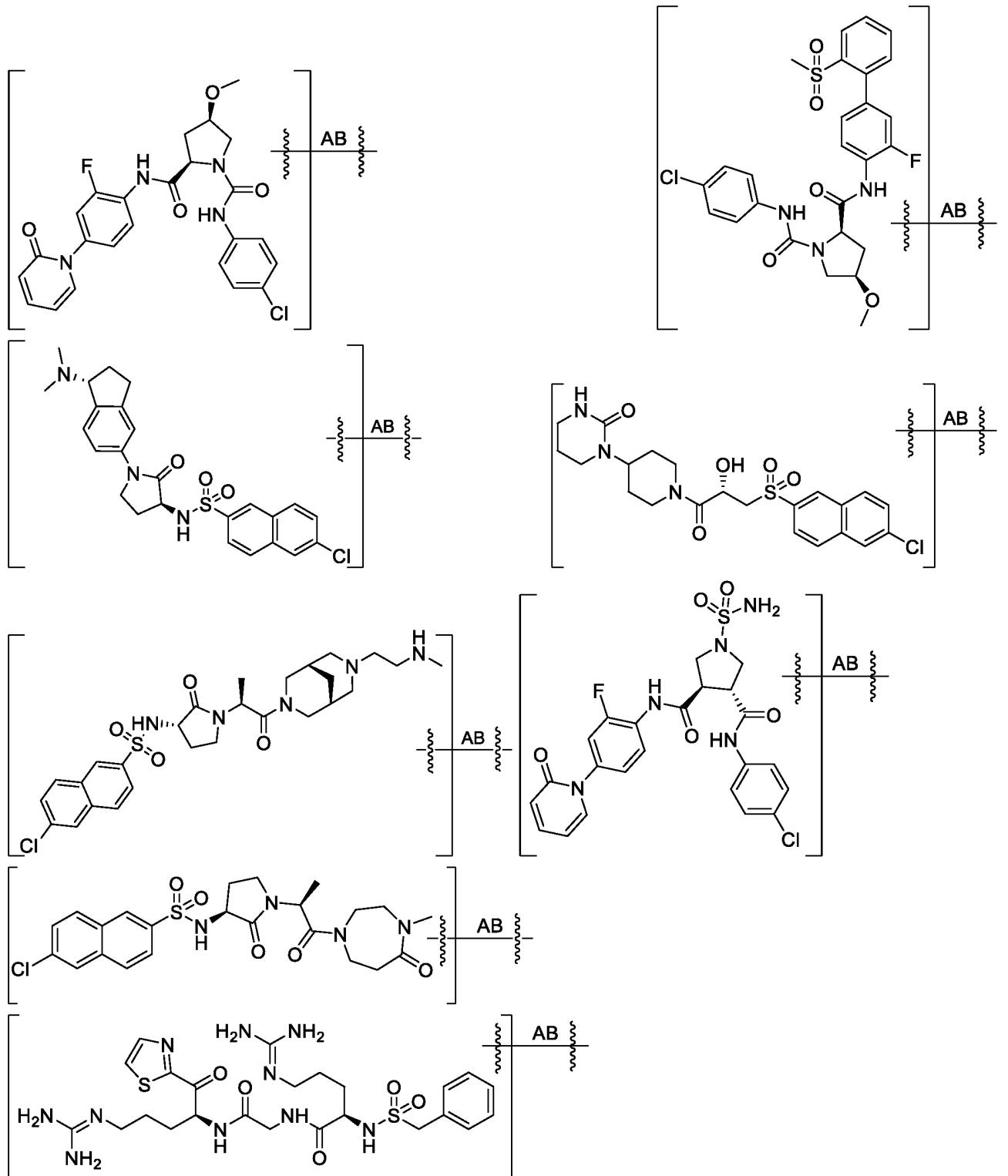
Фиг. 1ЕЕЕ



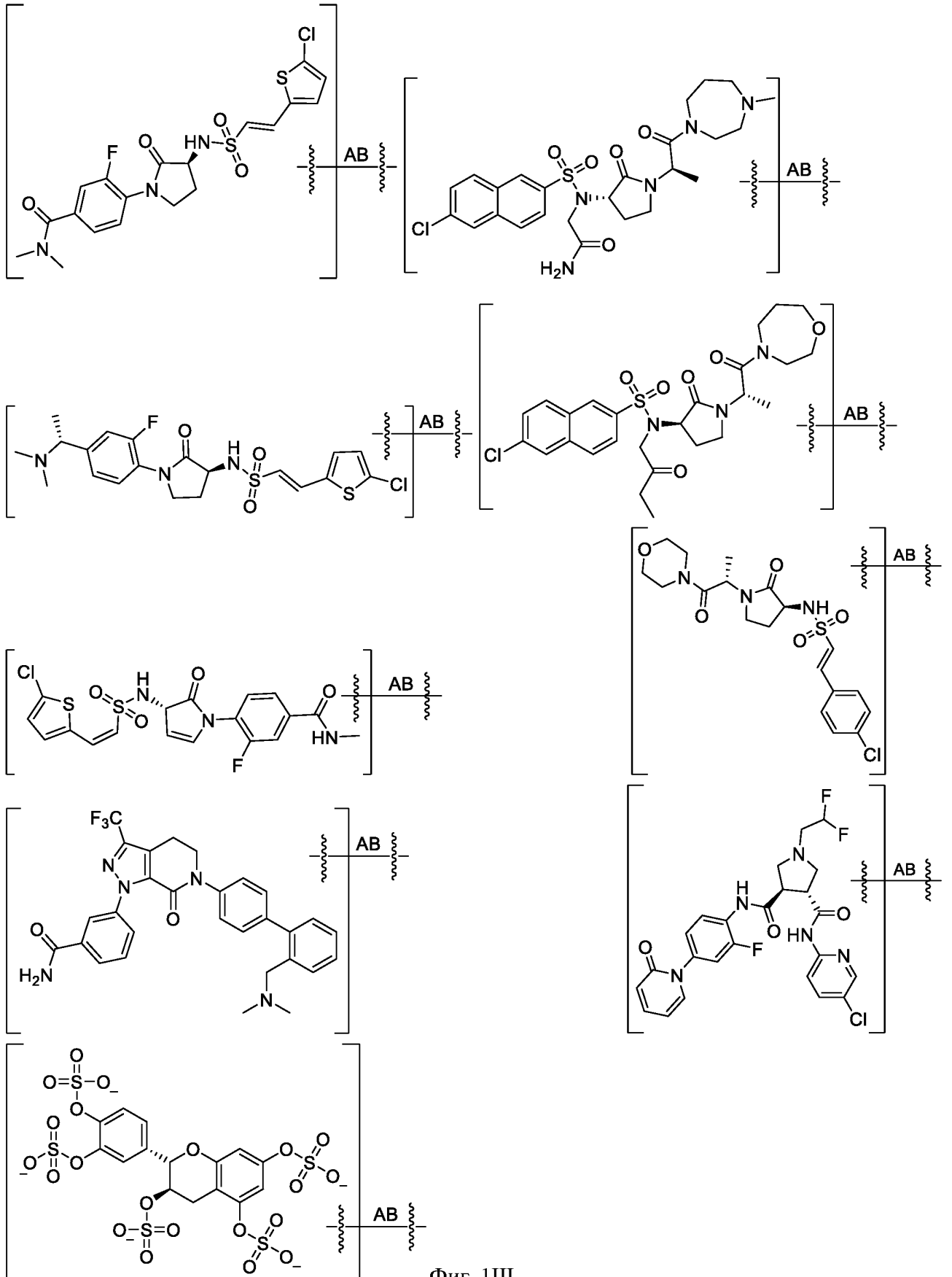
Фиг. 1FFF



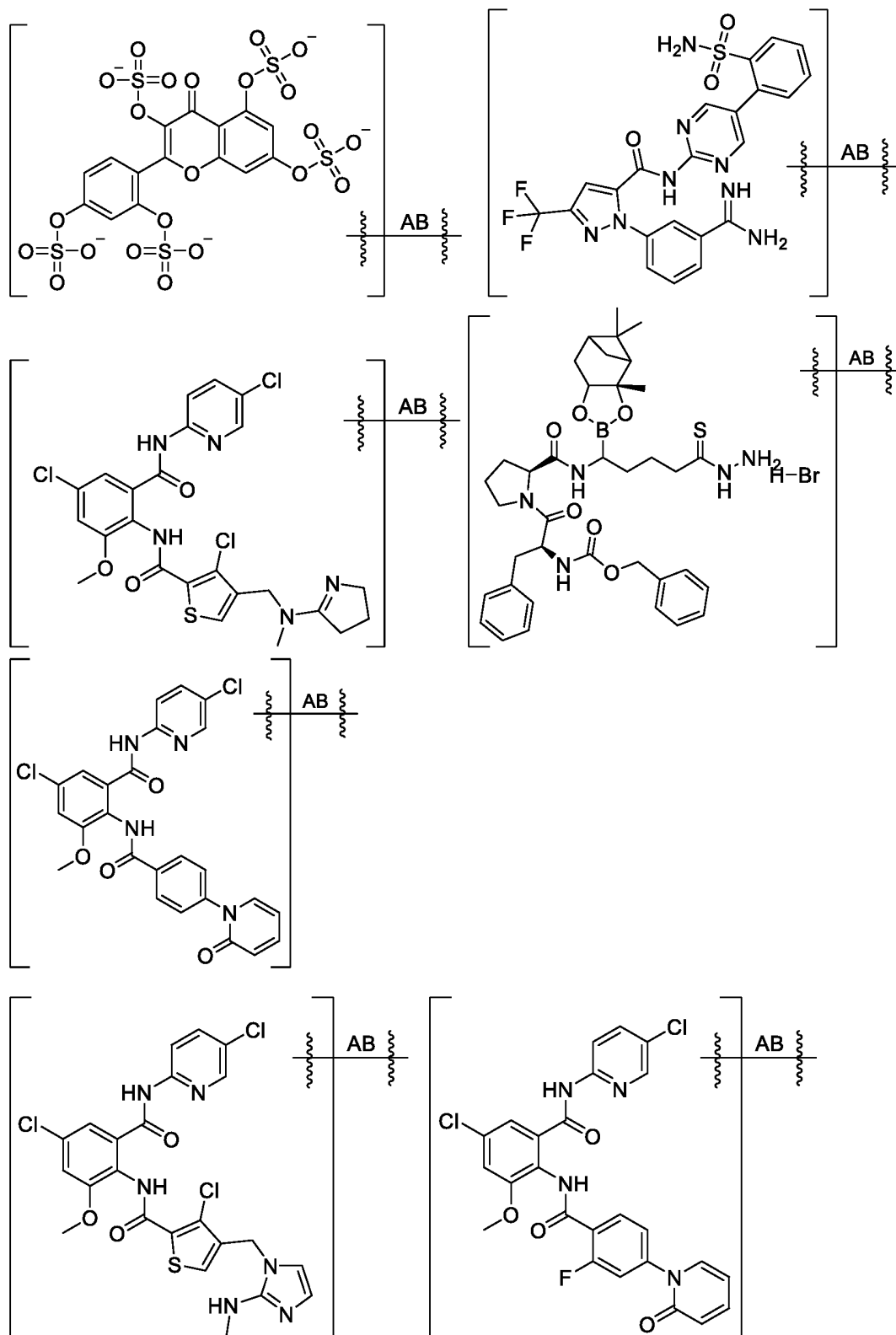
Фиг. 1GGG



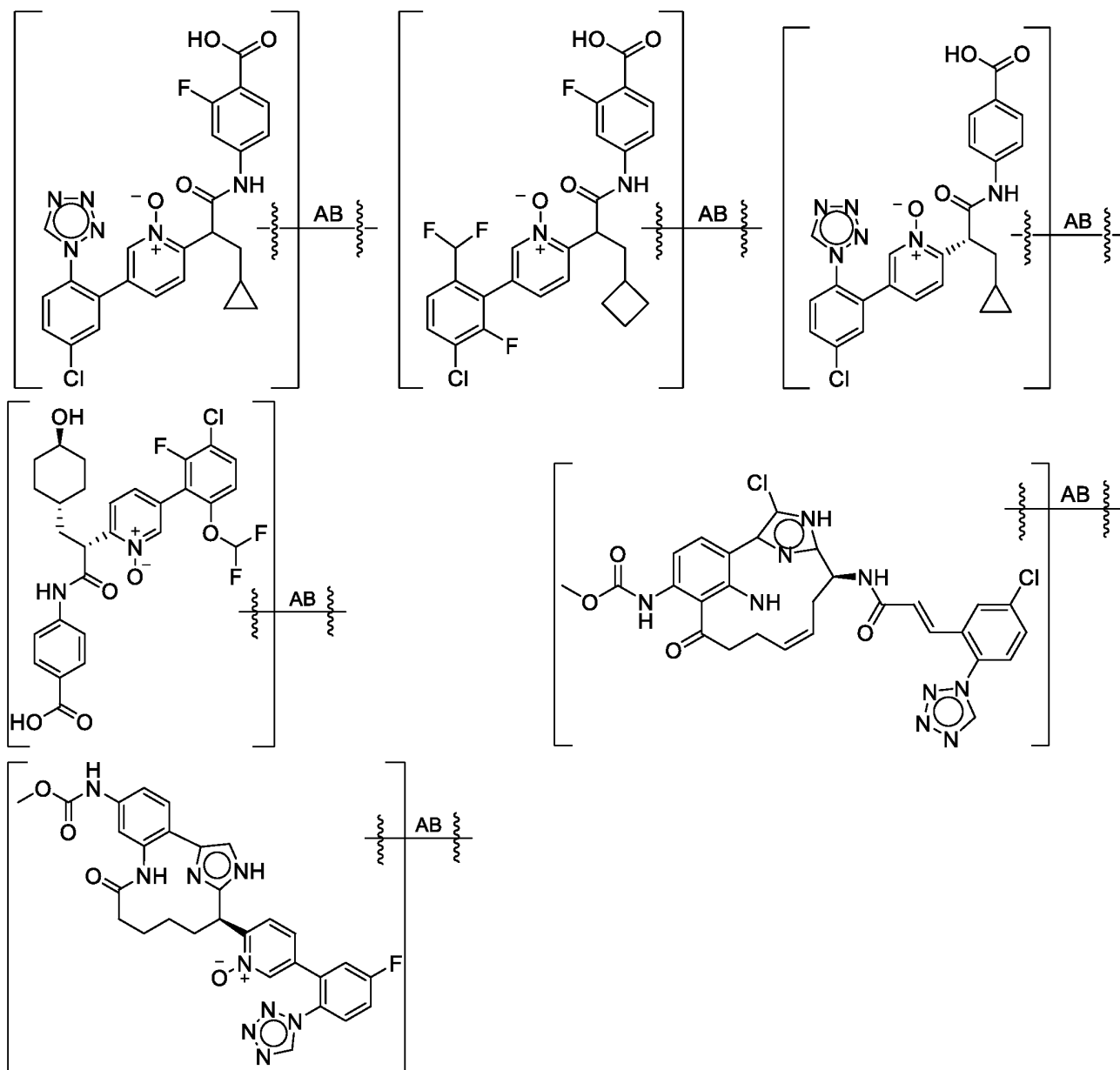
Фиг. 1ННН



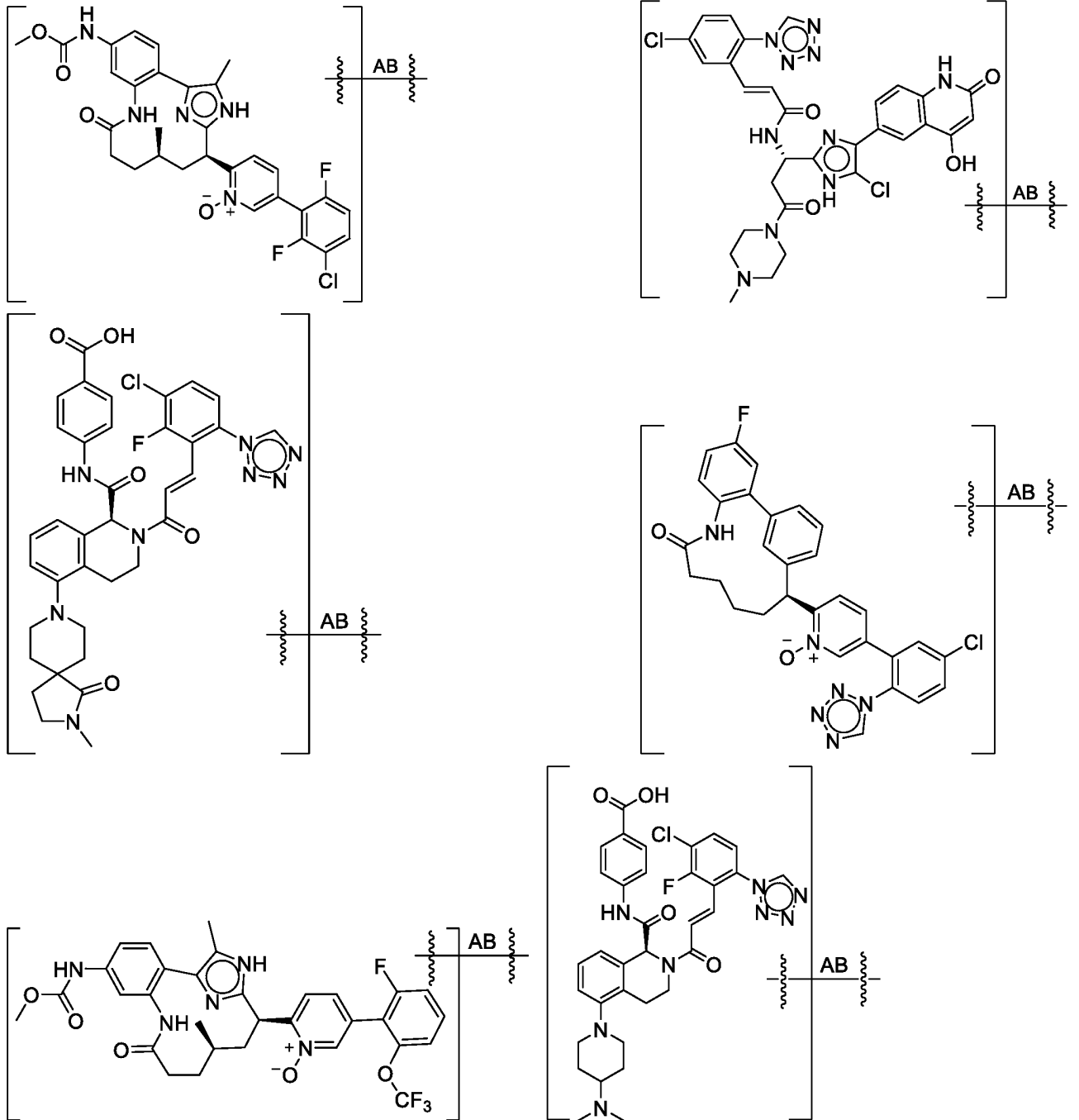
Фиг. 1Ш



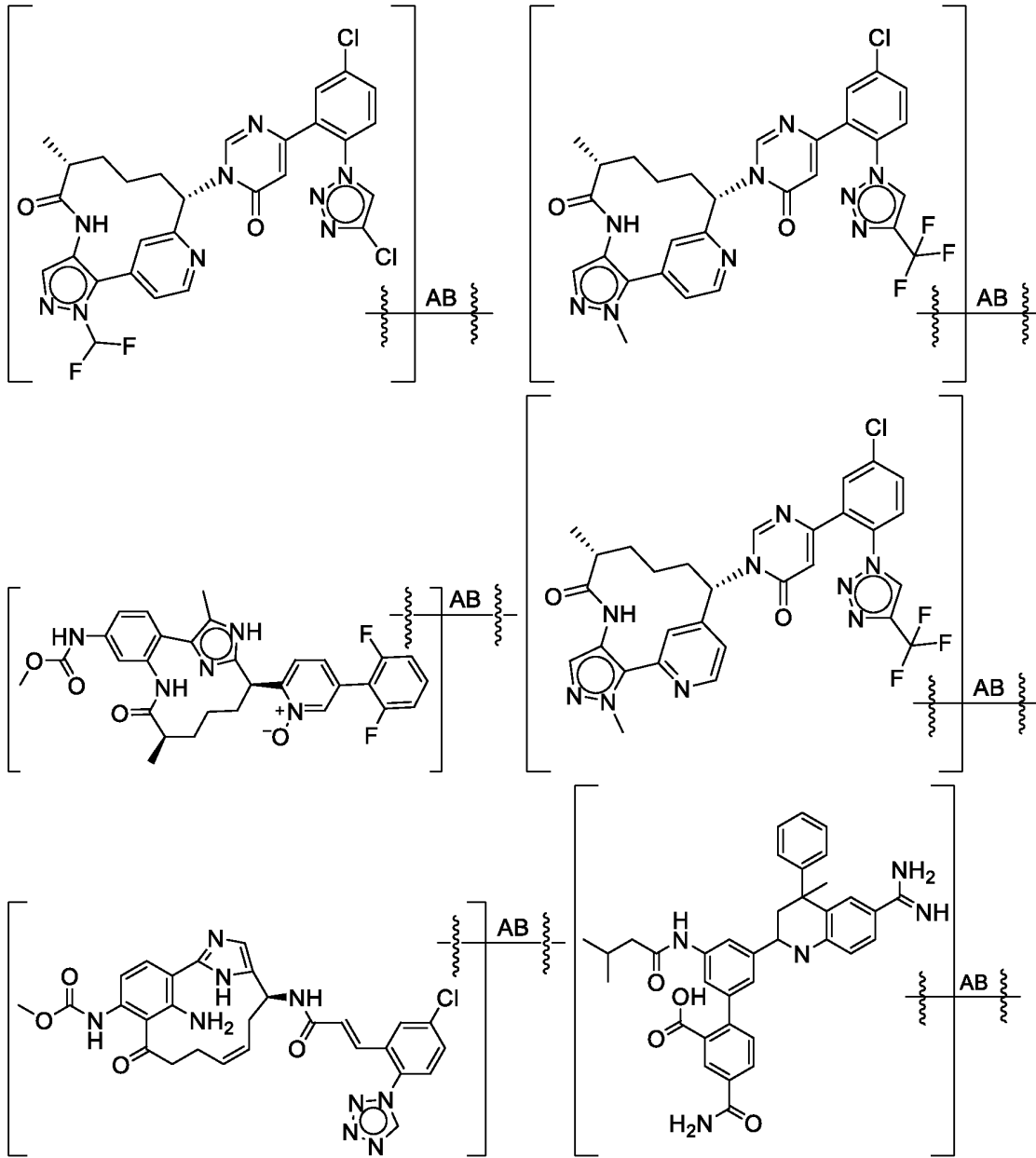
Фиг. 1JJJ



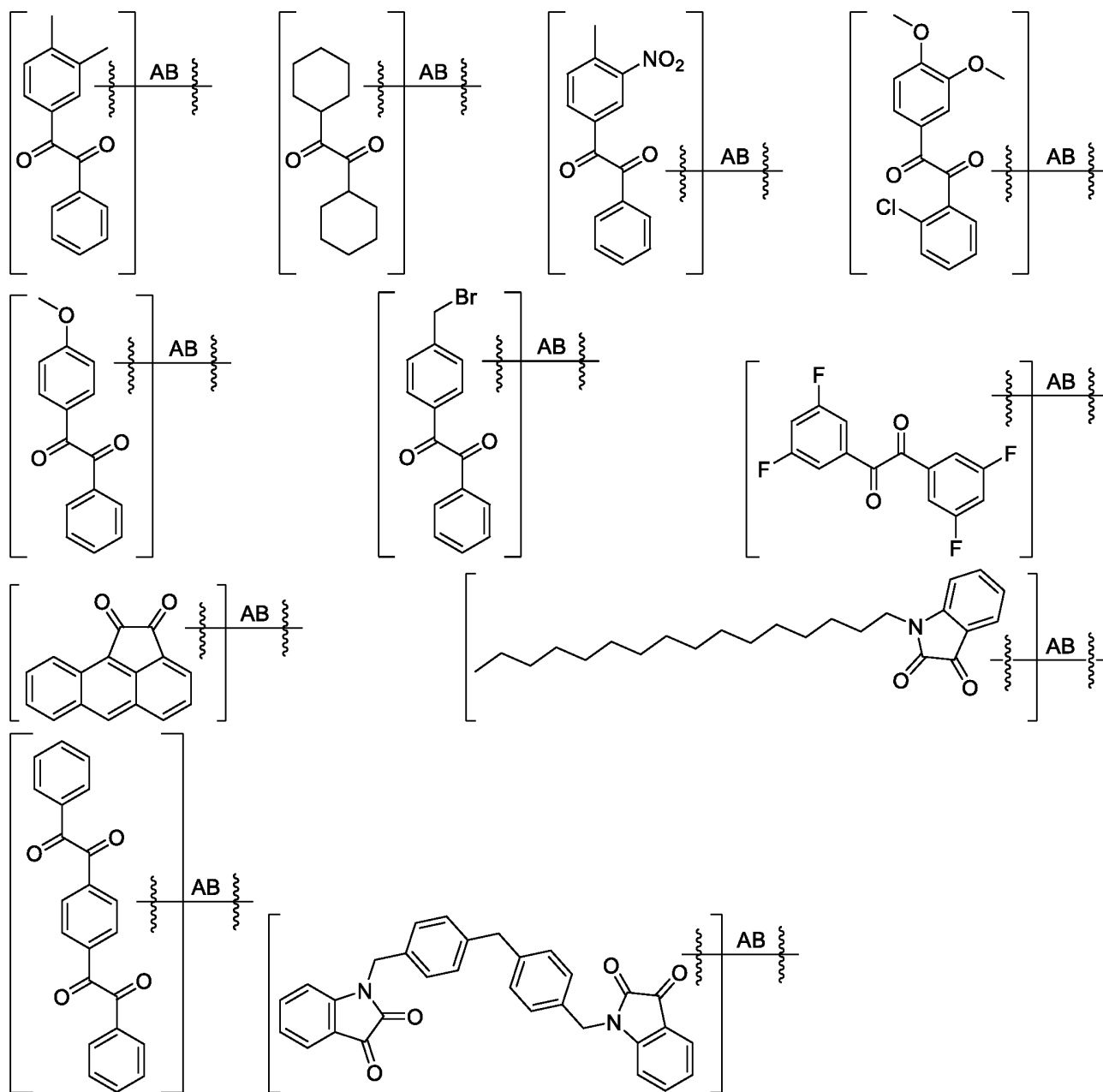
Фиг. 1ККК



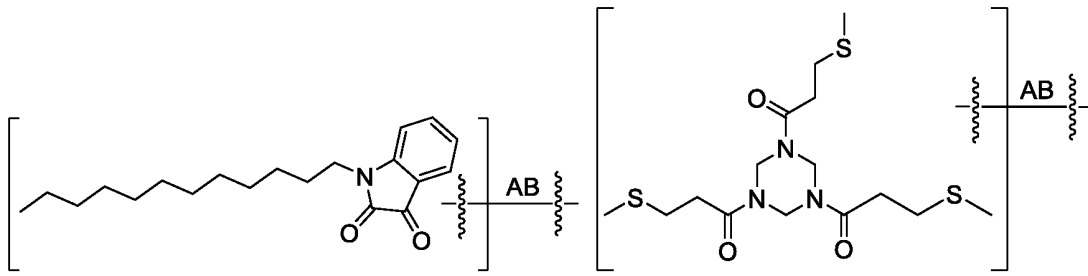
Фиг. 1LLL



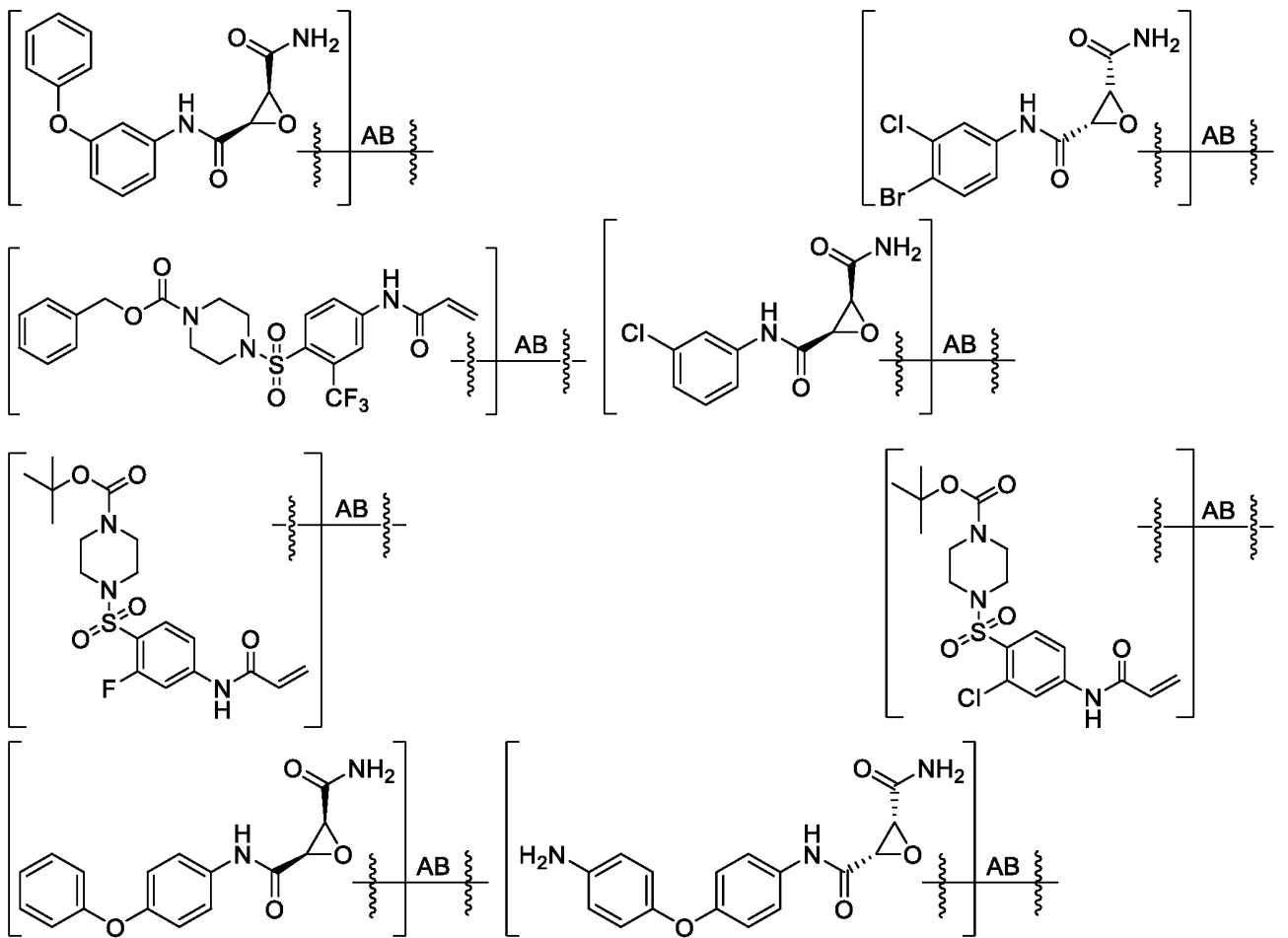
Фиг. 1МММ



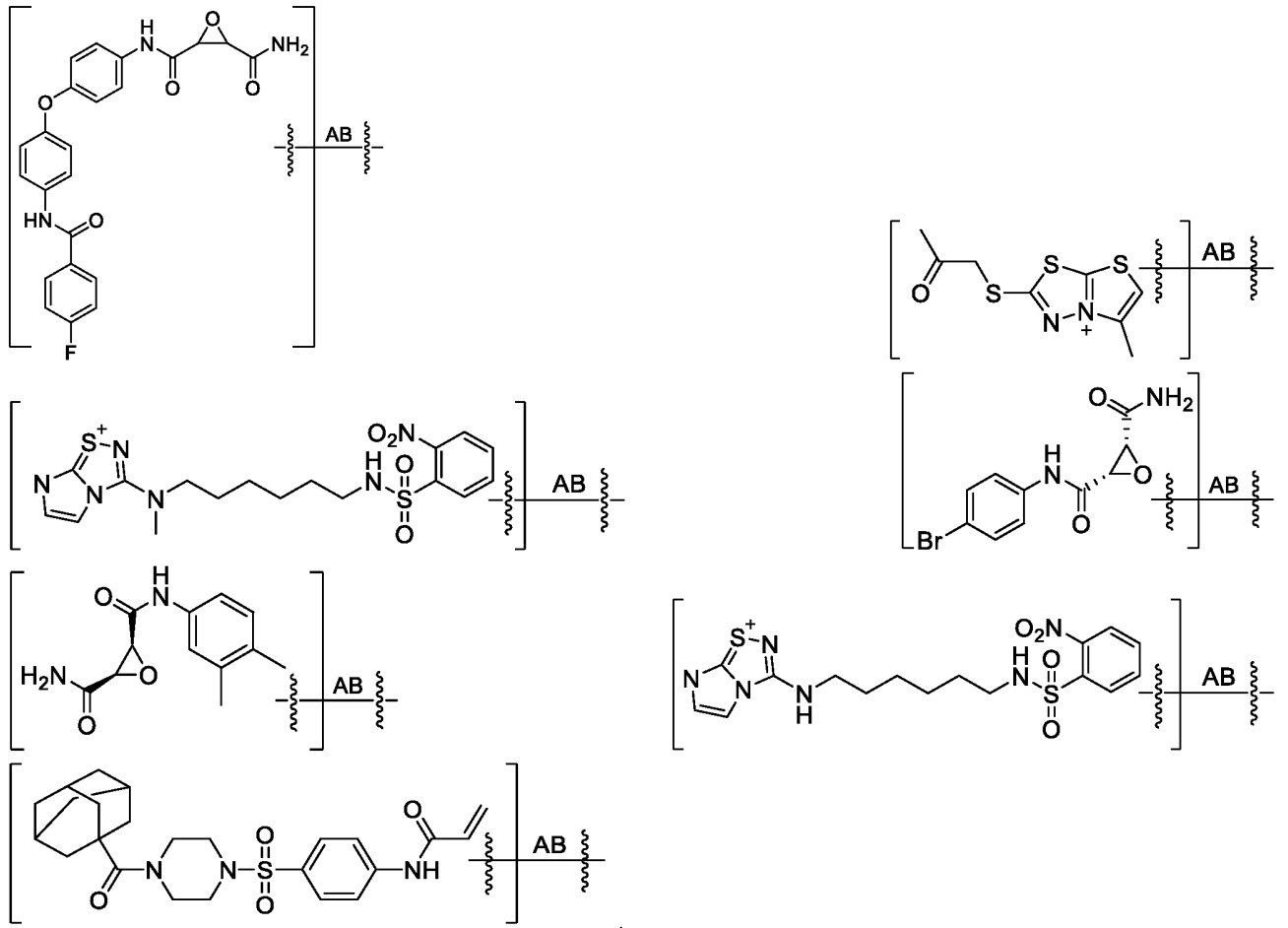
Фиг. 1NNN



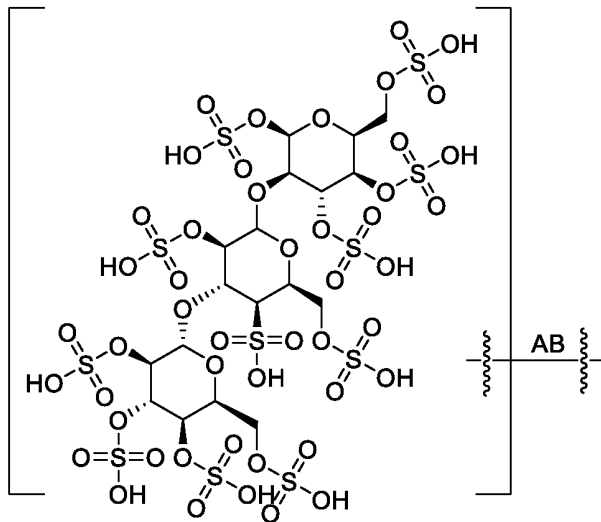
Фиг. 1000



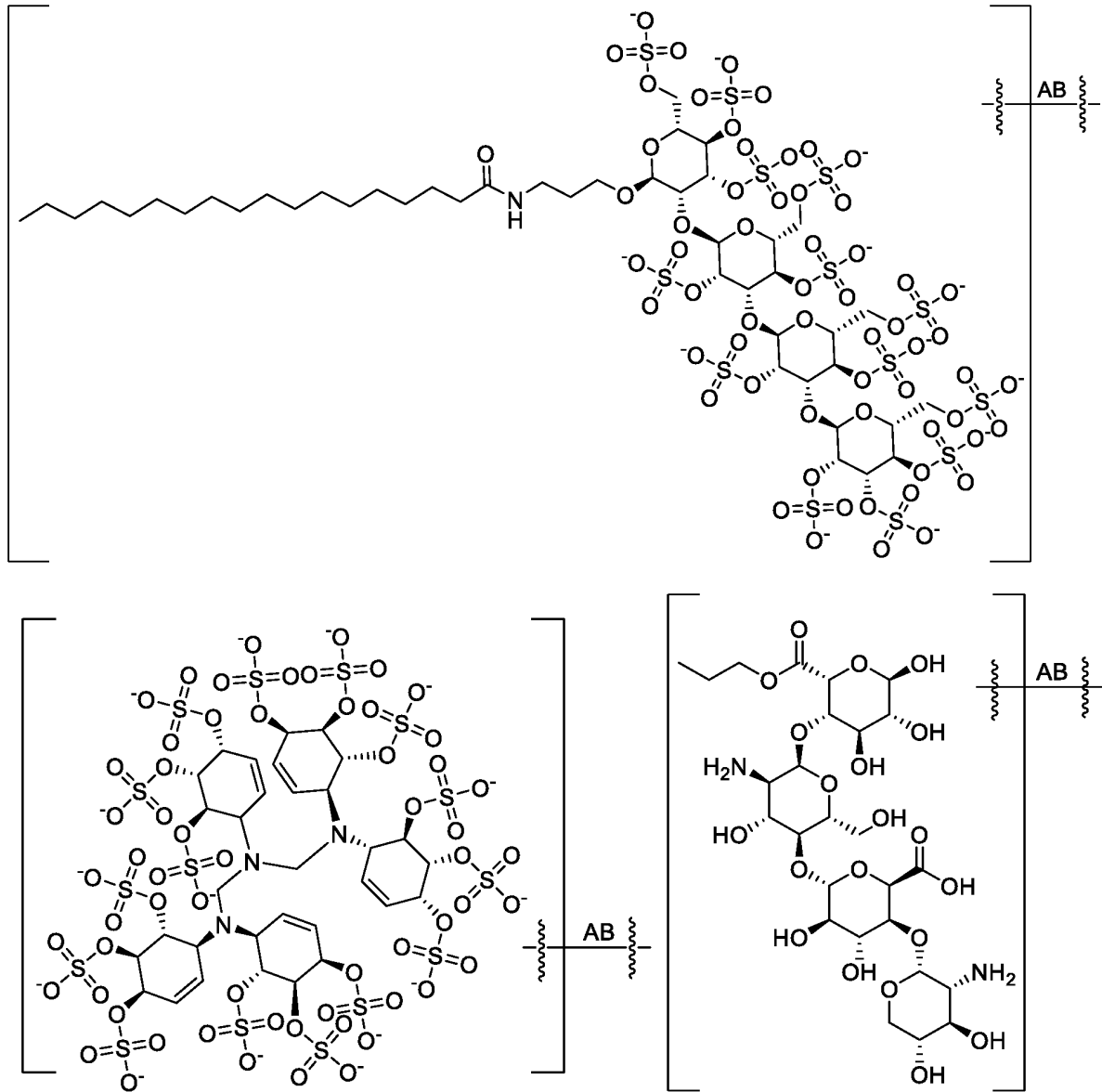
Фиг. 1РРР



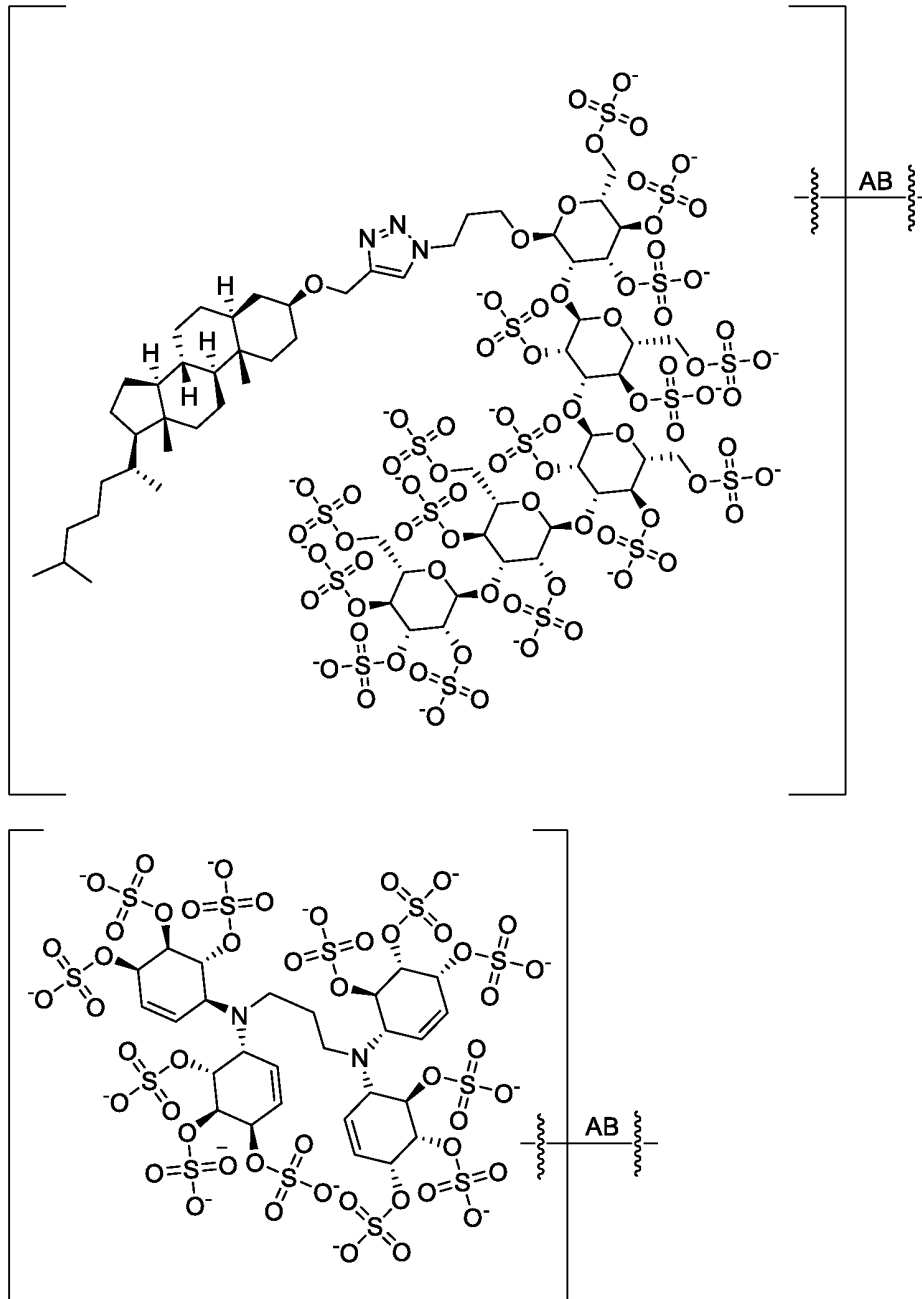
Фиг. 1QQQ



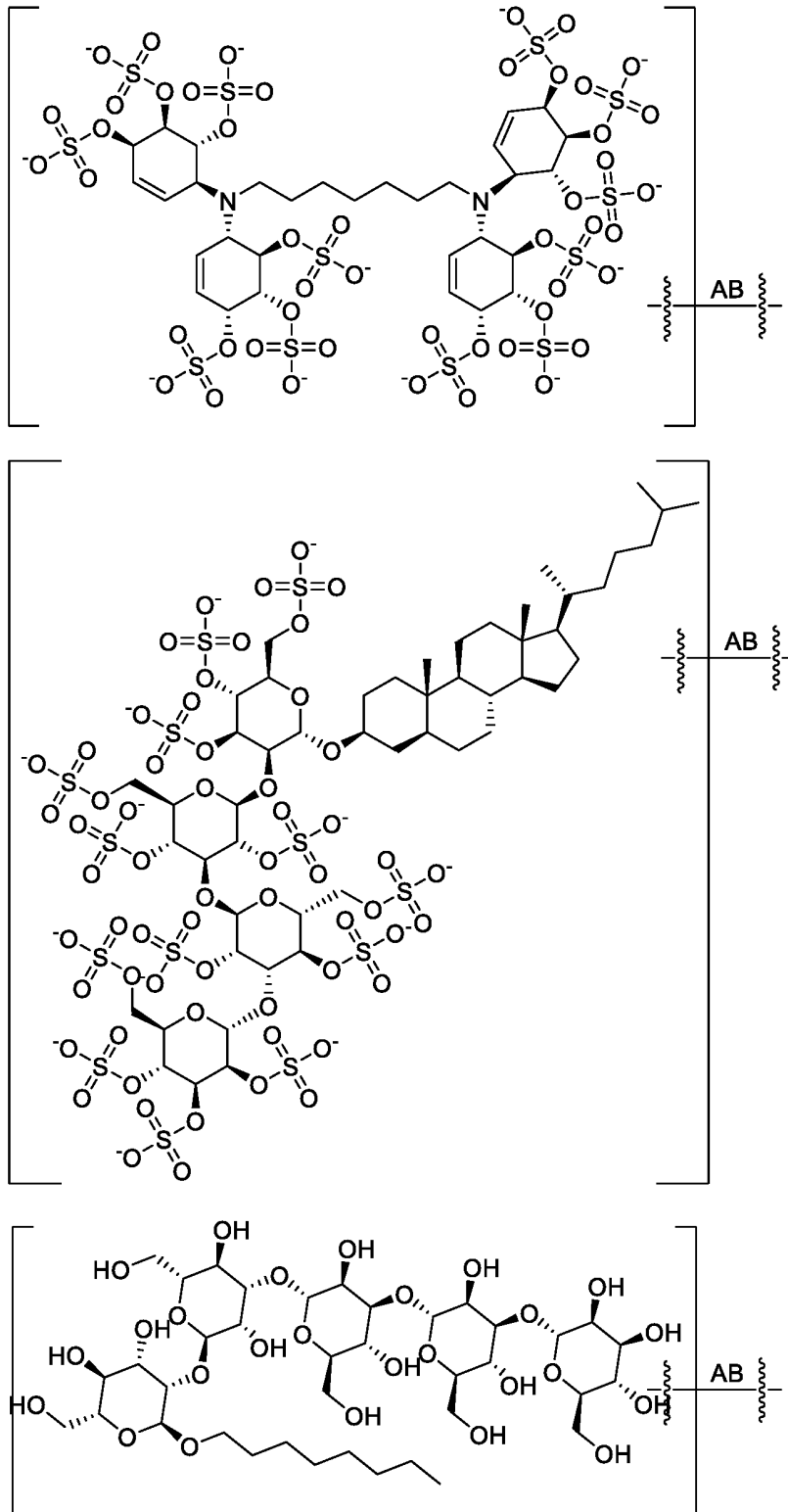
Фиг. 1RRR



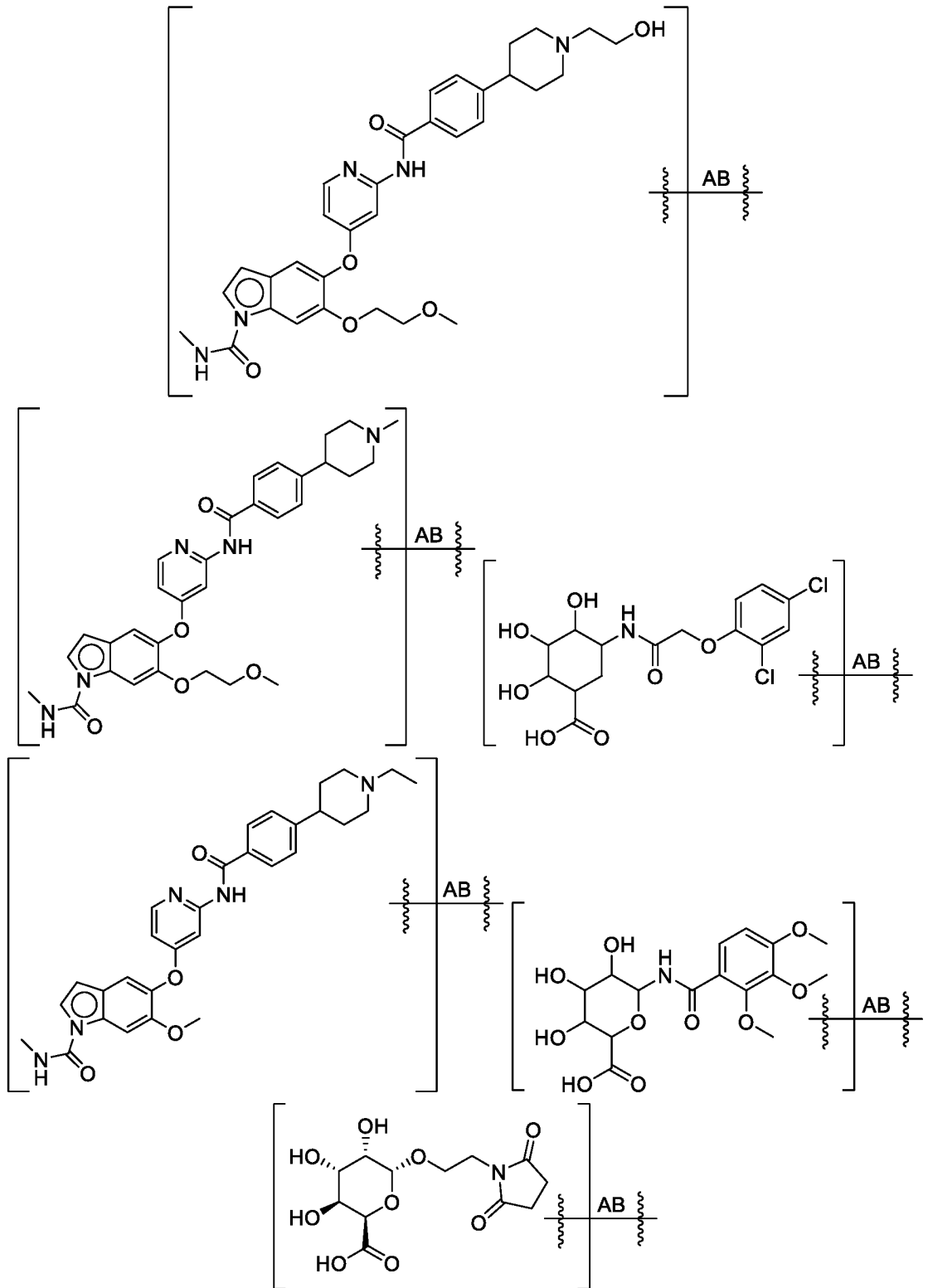
Фиг. 1SSS



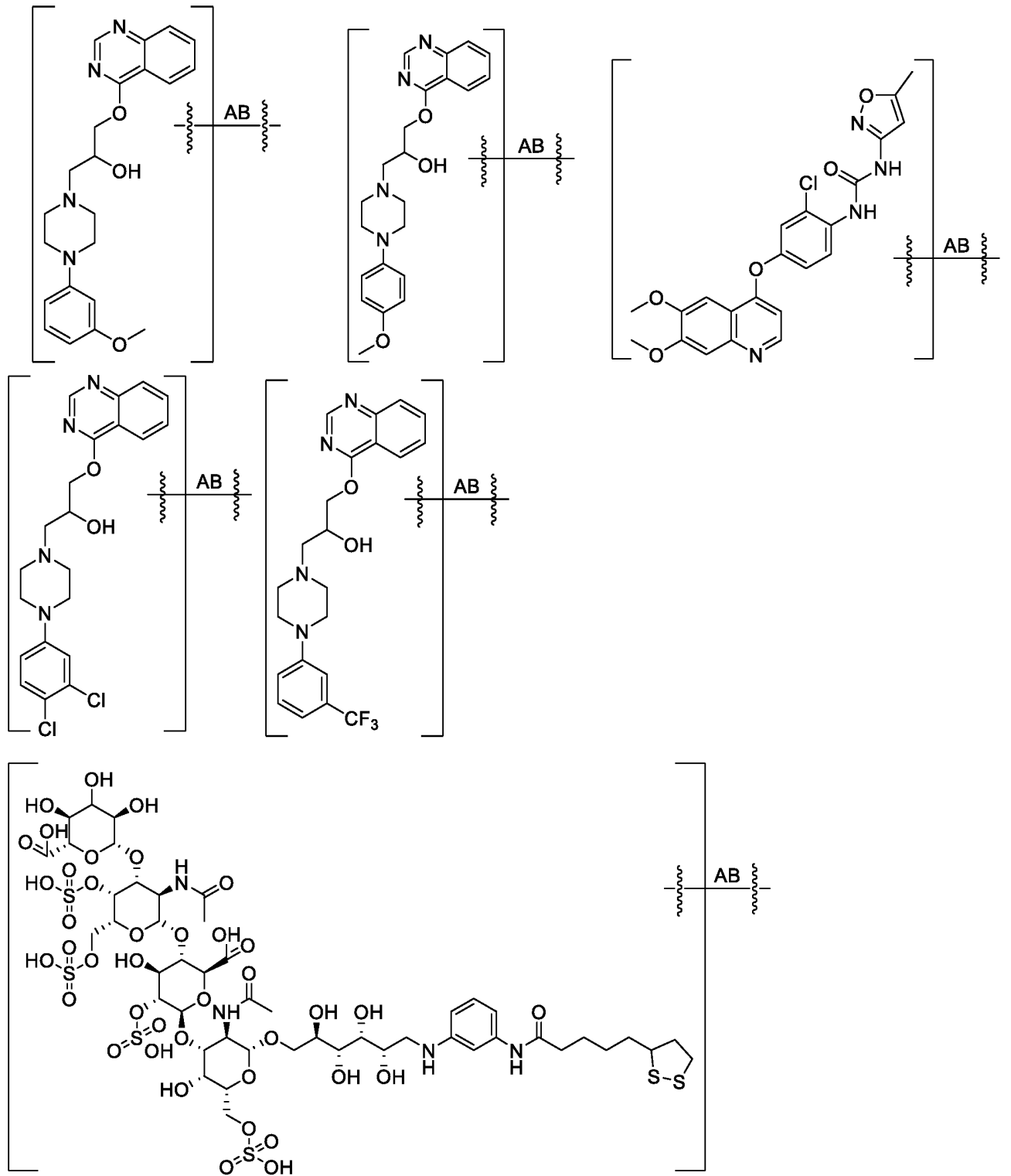
Фиг. 1ТТТ



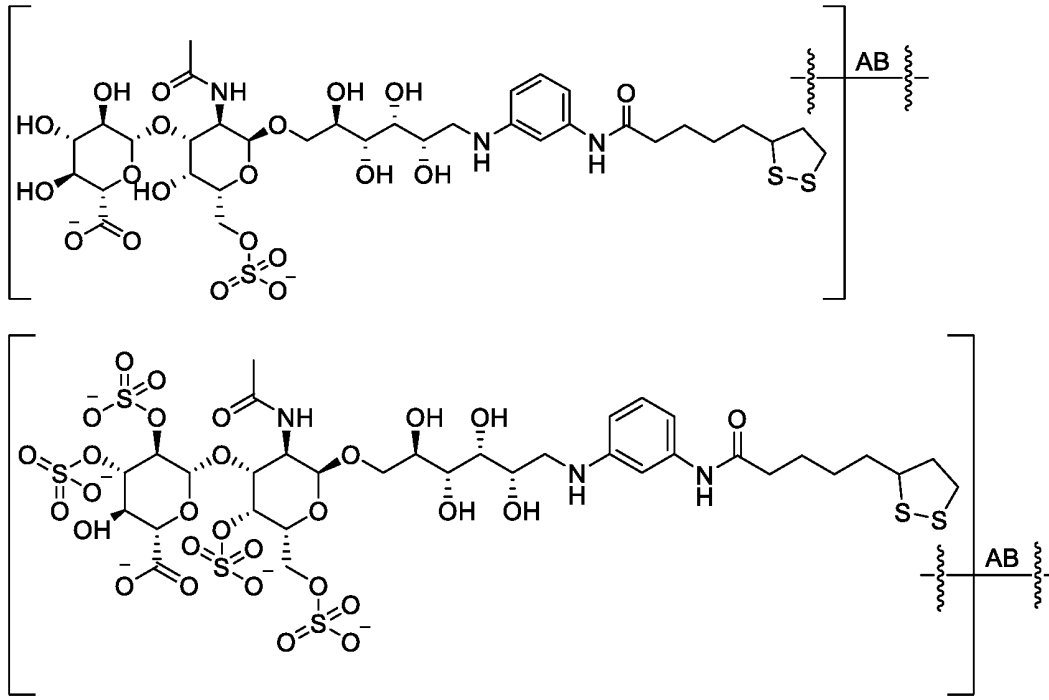
Фиг. 1UUU



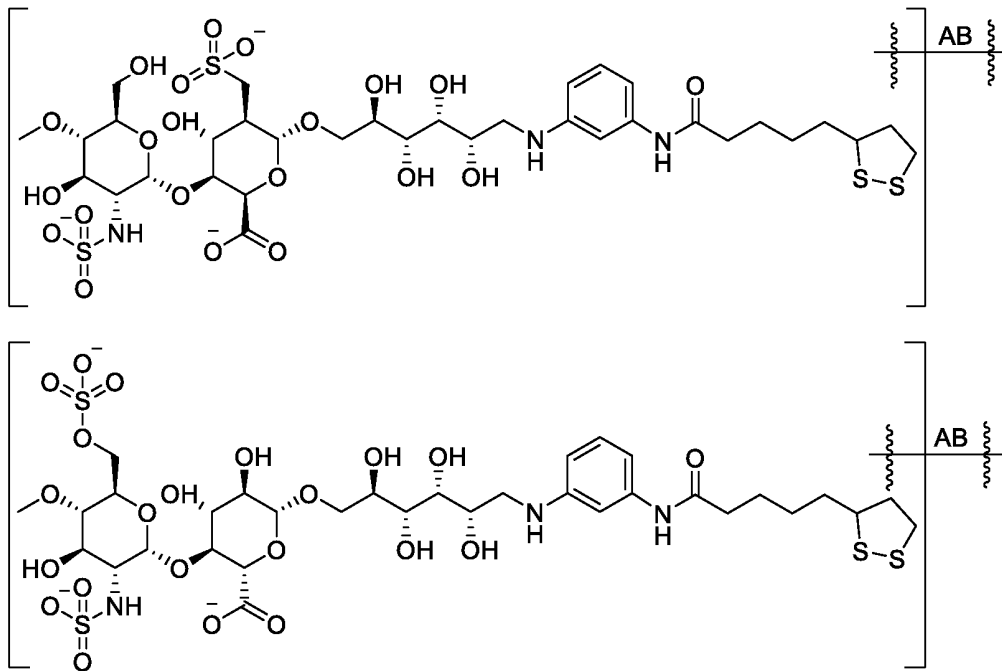
Фиг. 1VVV



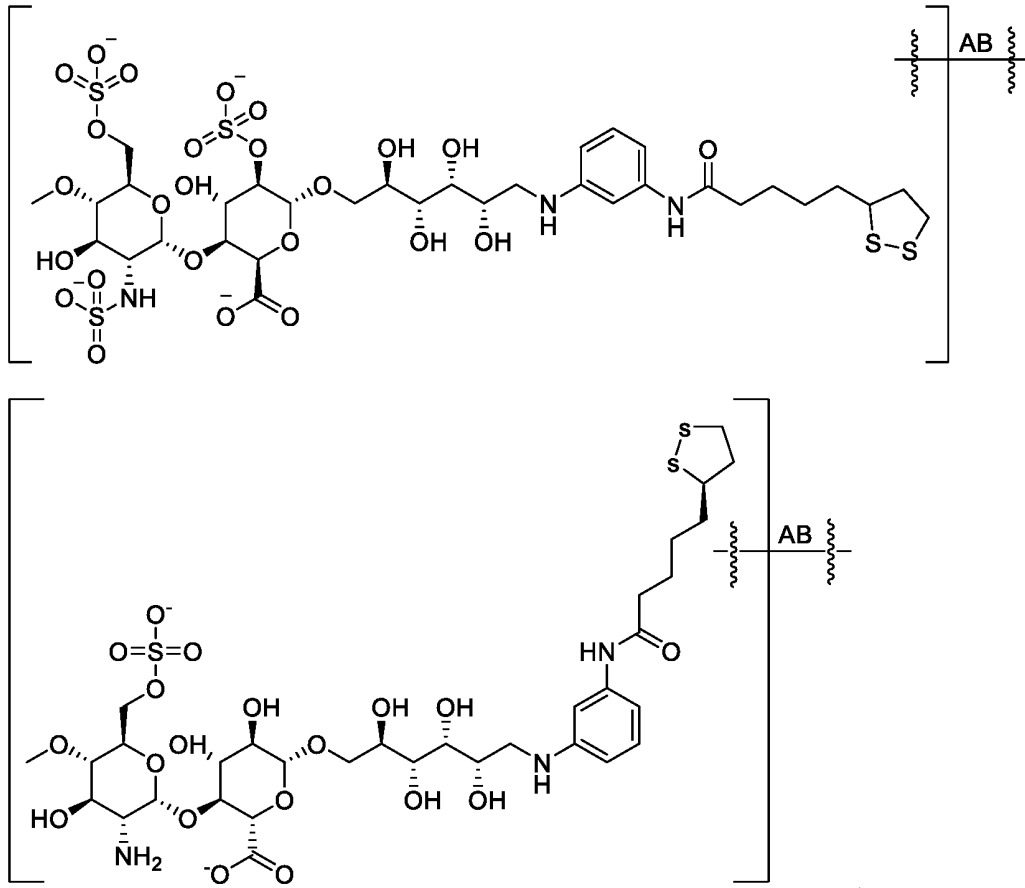
Фиг. 1WWW



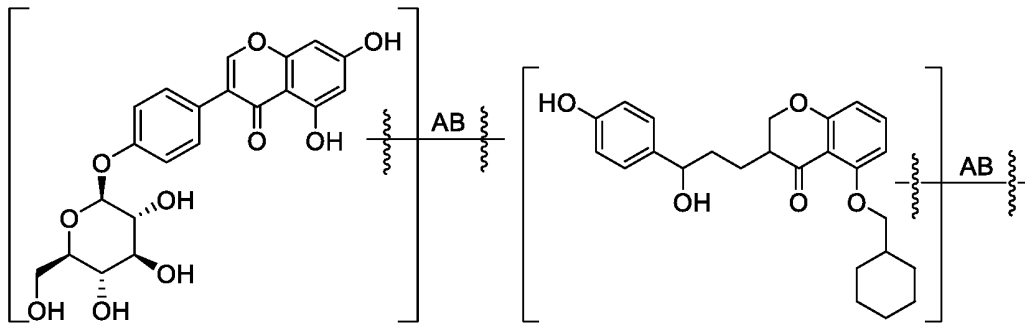
Фиг. 1XXX



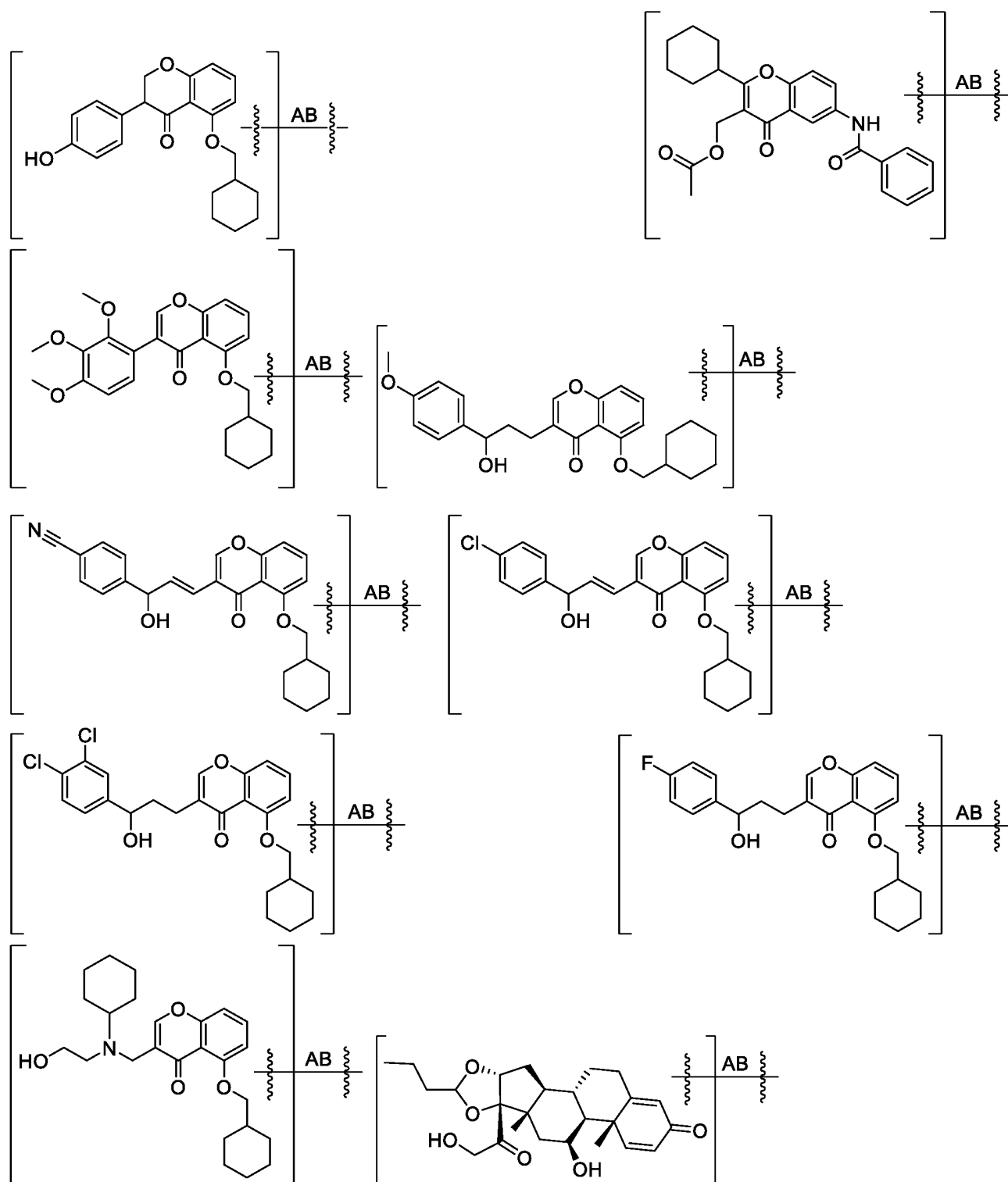
Фиг. 1YYY



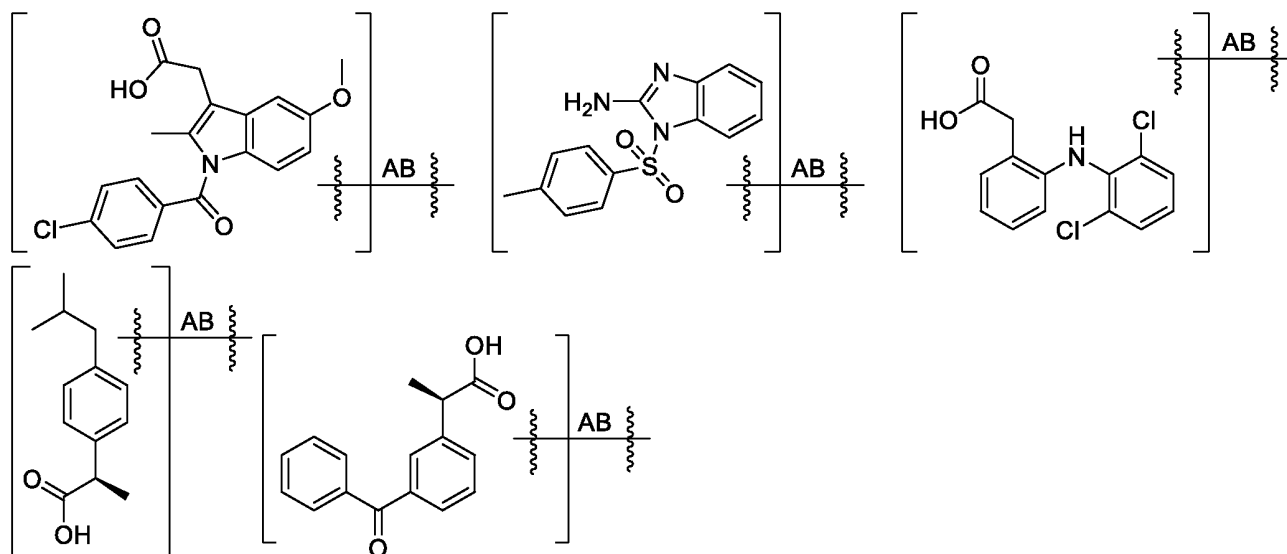
Фиг. 1ZZZ



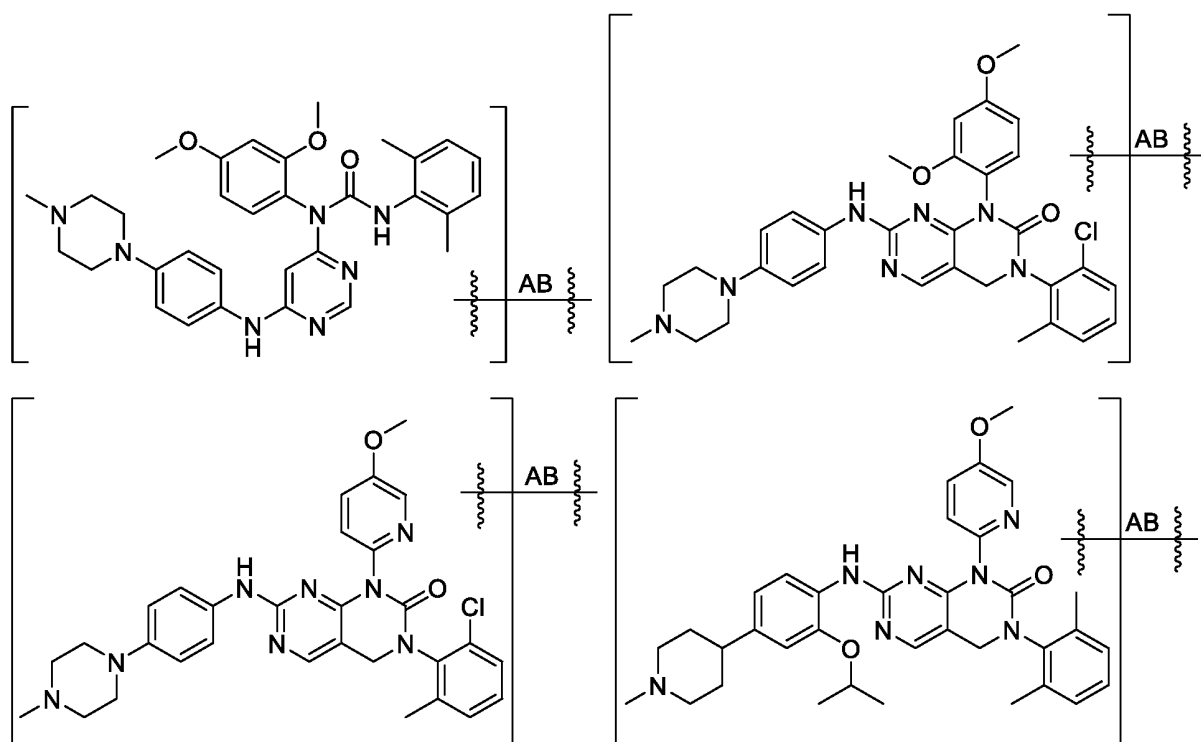
Фиг. 1AAAA



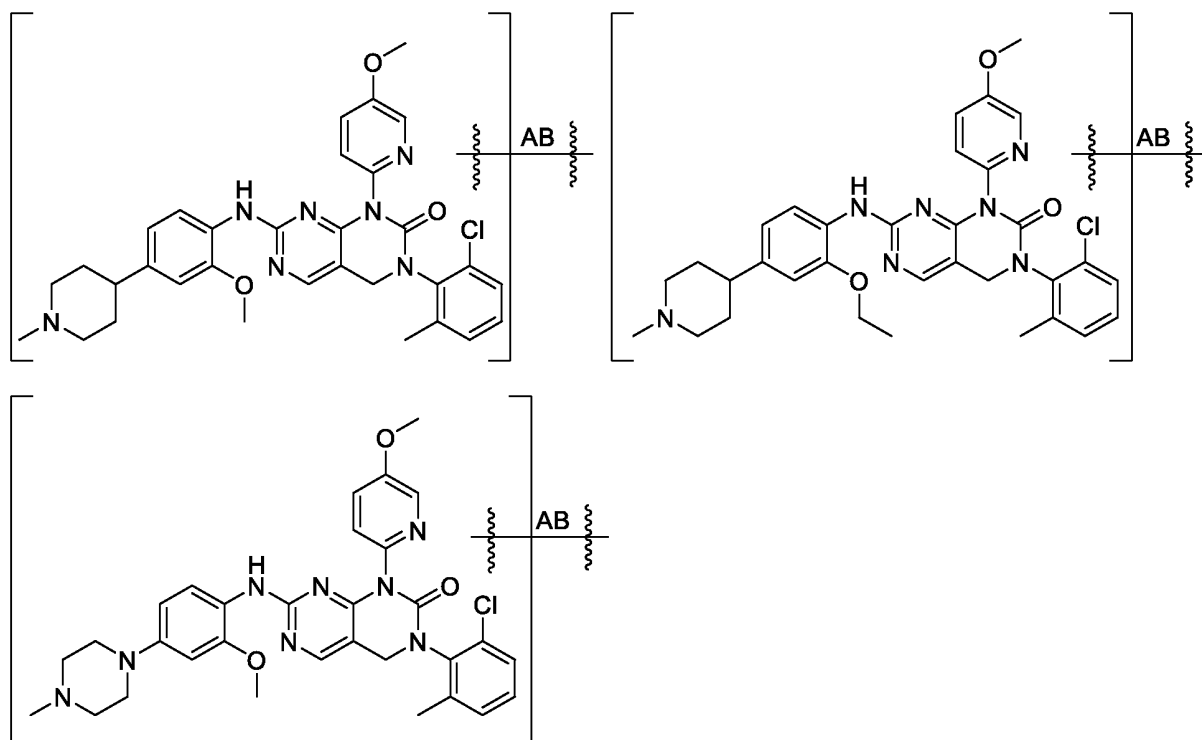
Фиг. 1BVBV



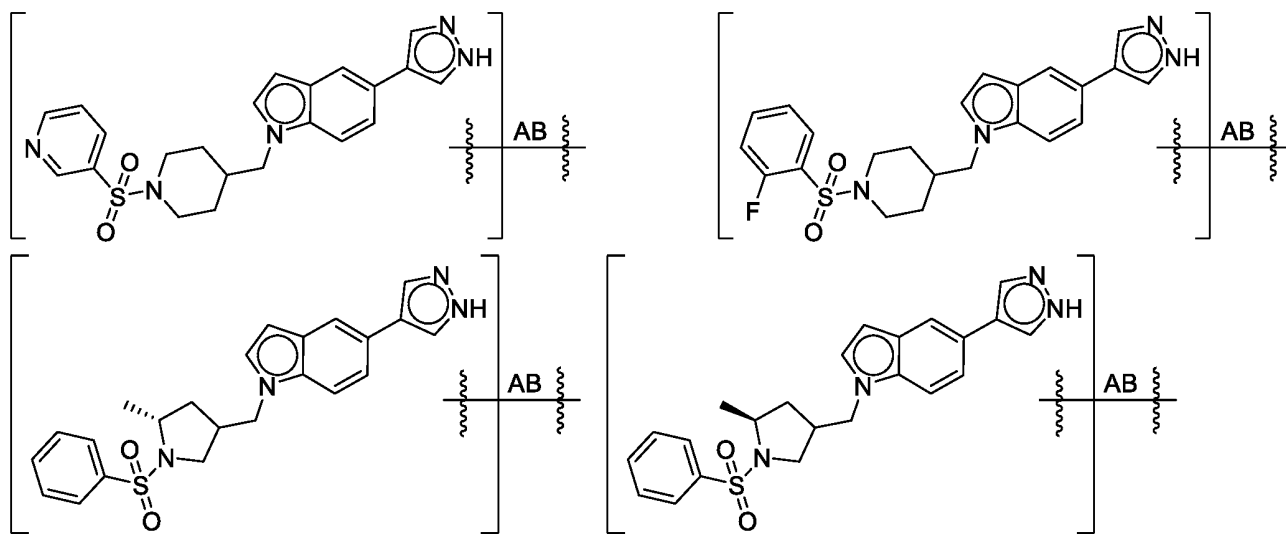
Фиг. 1CCCC



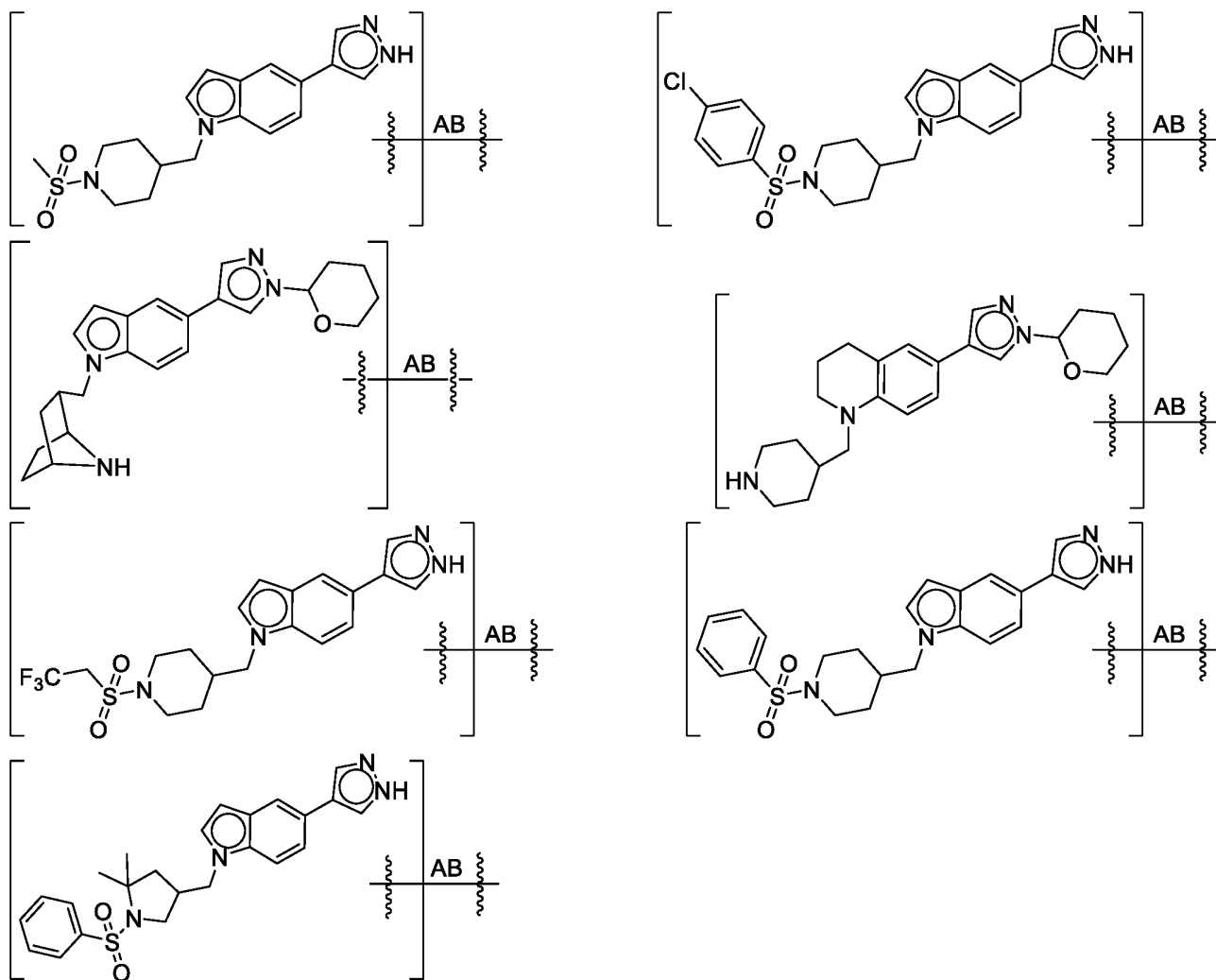
Фиг. 1DDDD



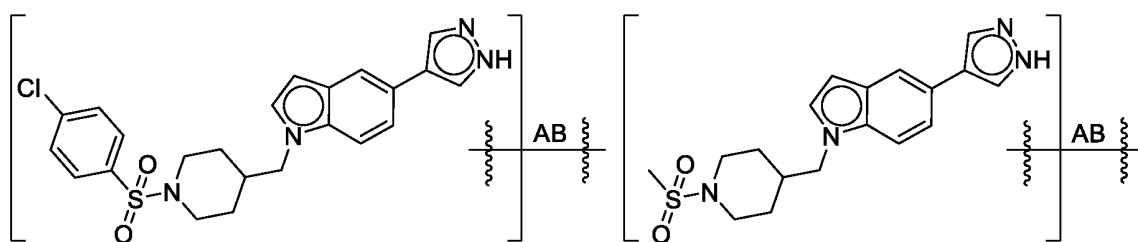
Фиг. 1EEEE



Фиг. 1FFFF



Фиг. 1GGGG



Фиг. 1HHHH

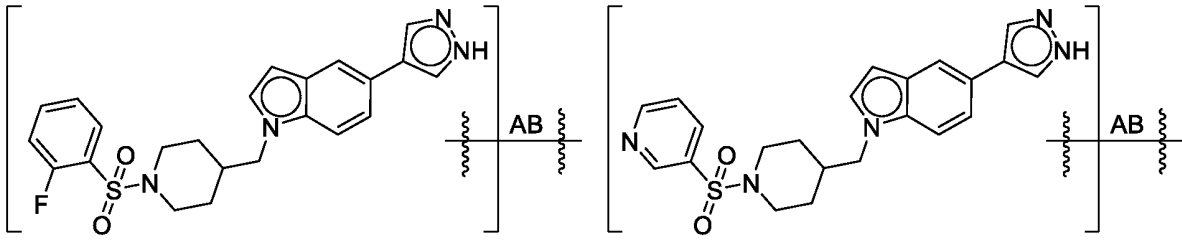
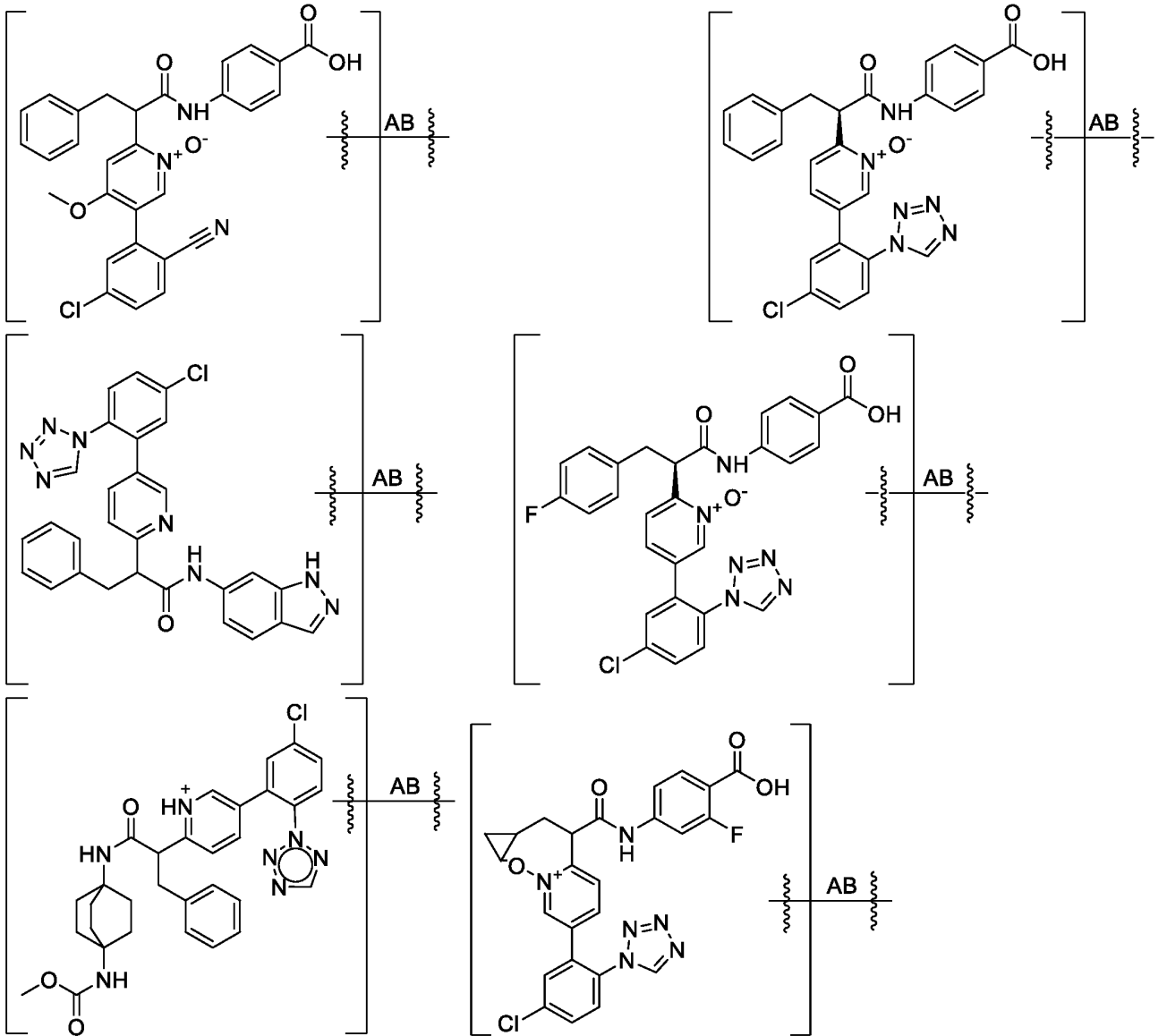
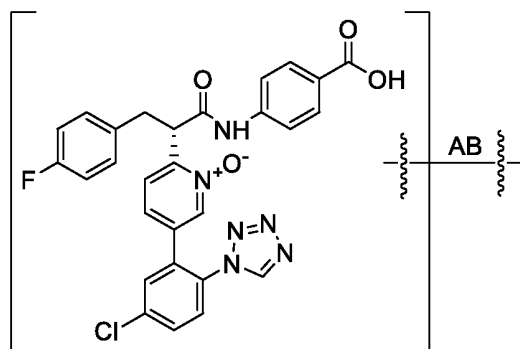
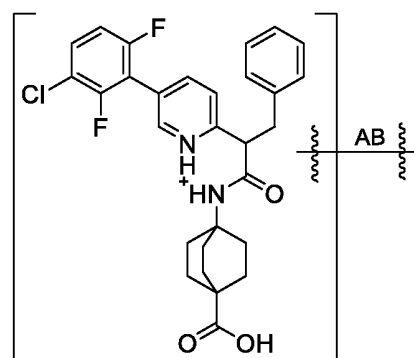
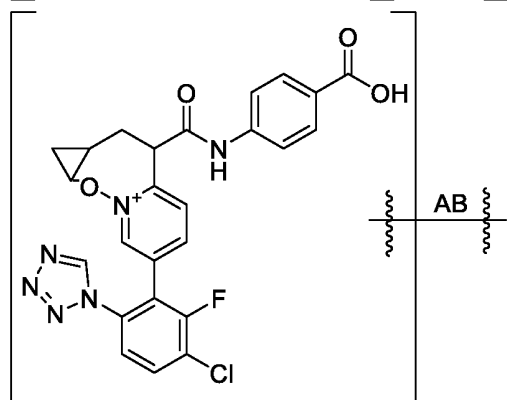
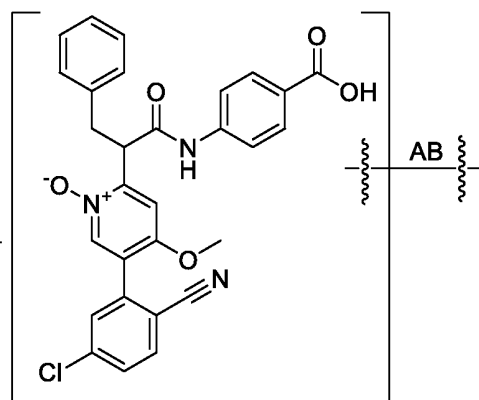
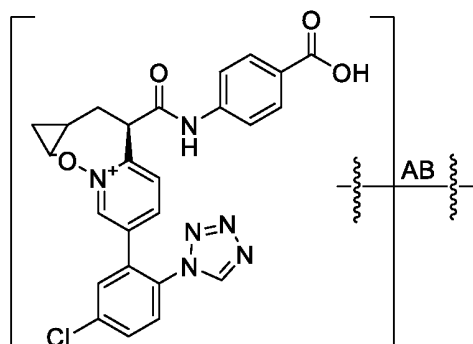
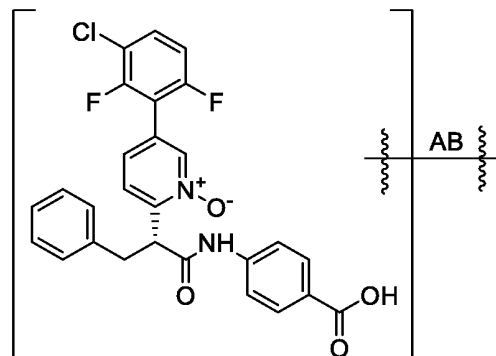
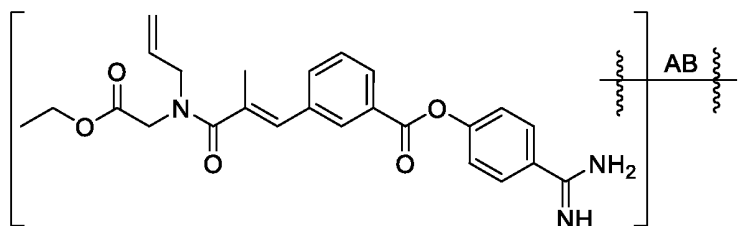
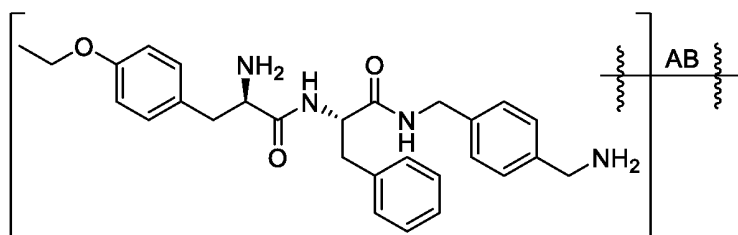


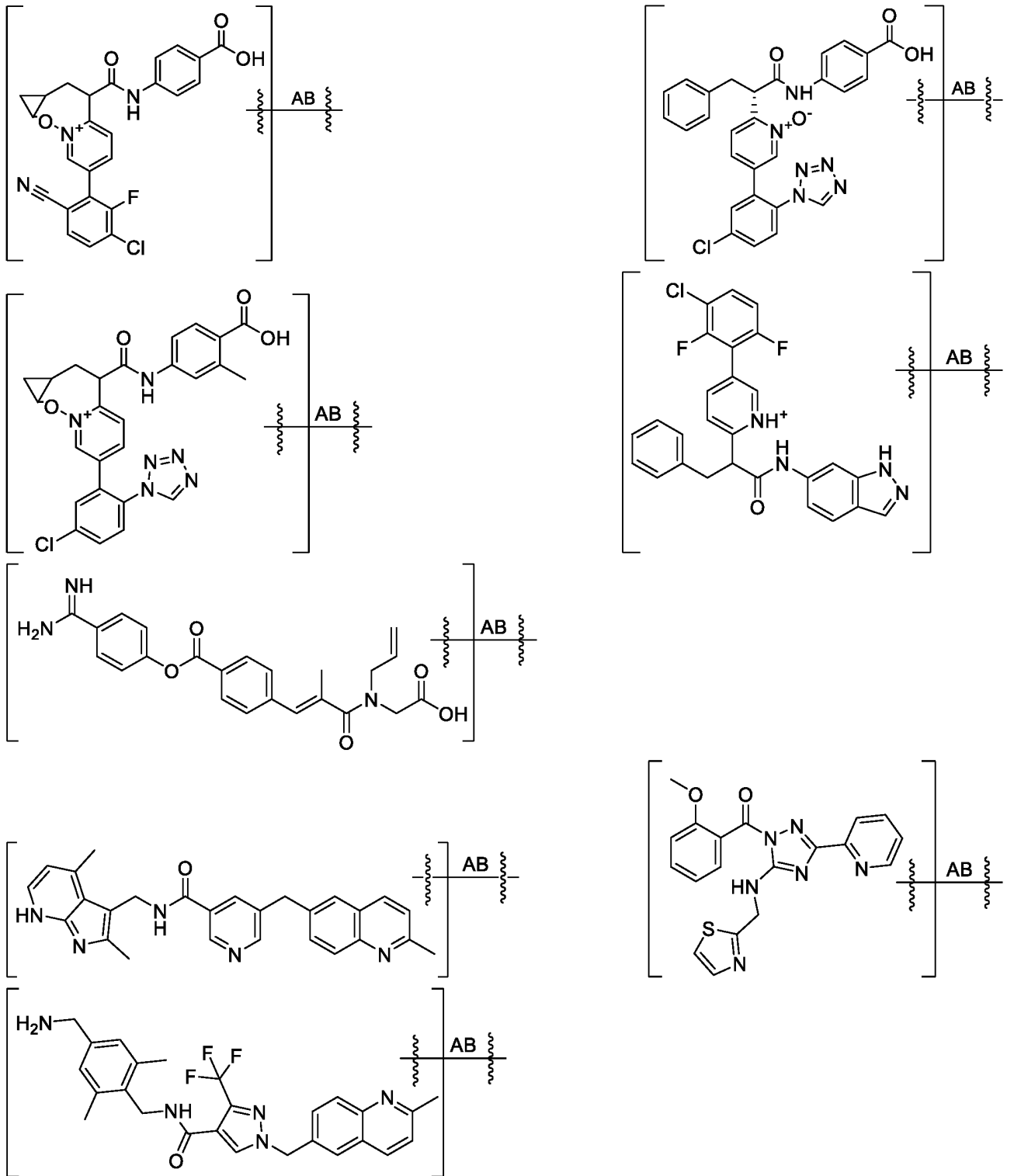
FIG 1III



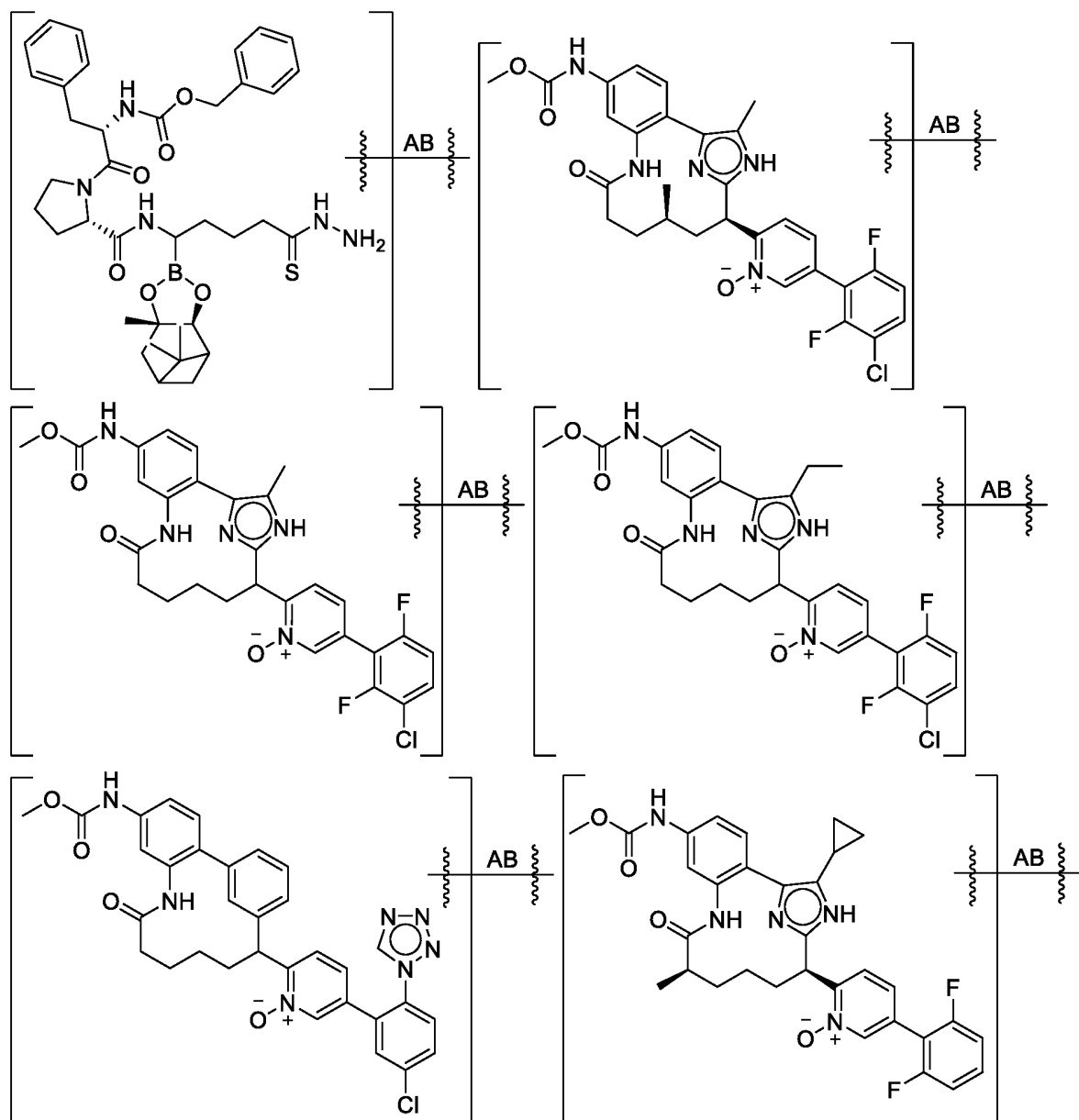
Фиг. 1JJJ



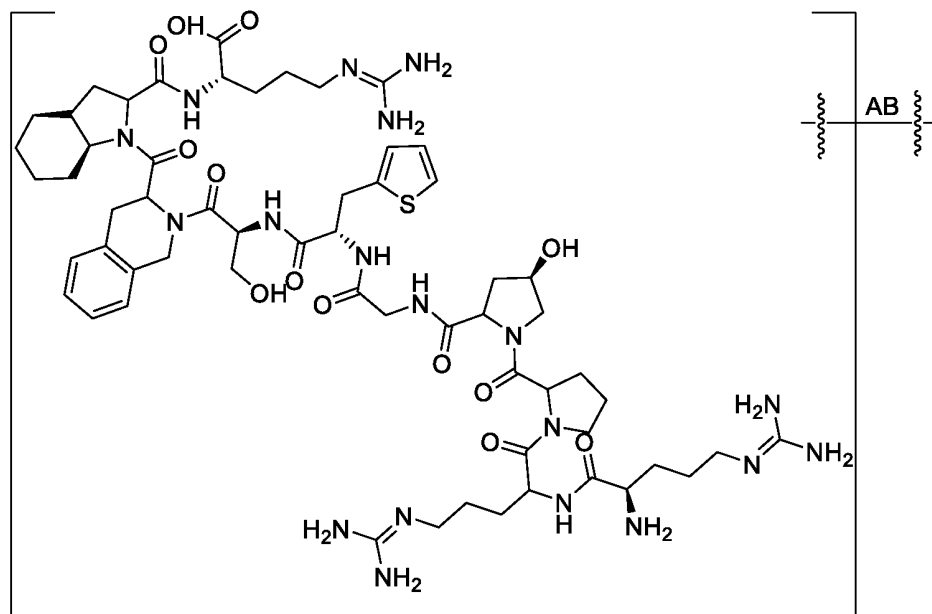
Фиг. 1КККК



Фиг. 1LLLL



Фиг. 1ММММ



Фиг. 1NNNN

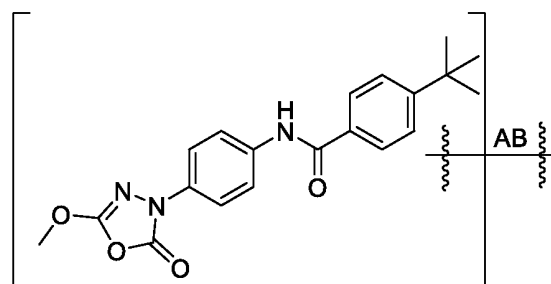
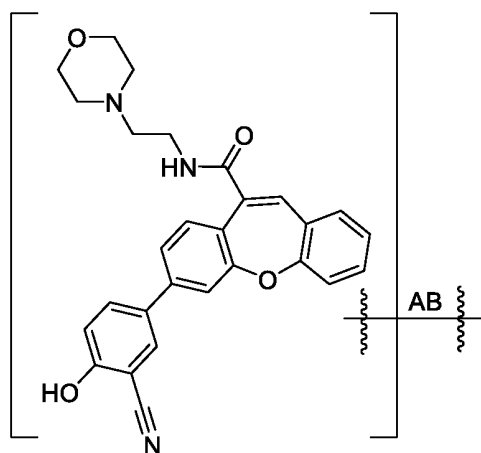
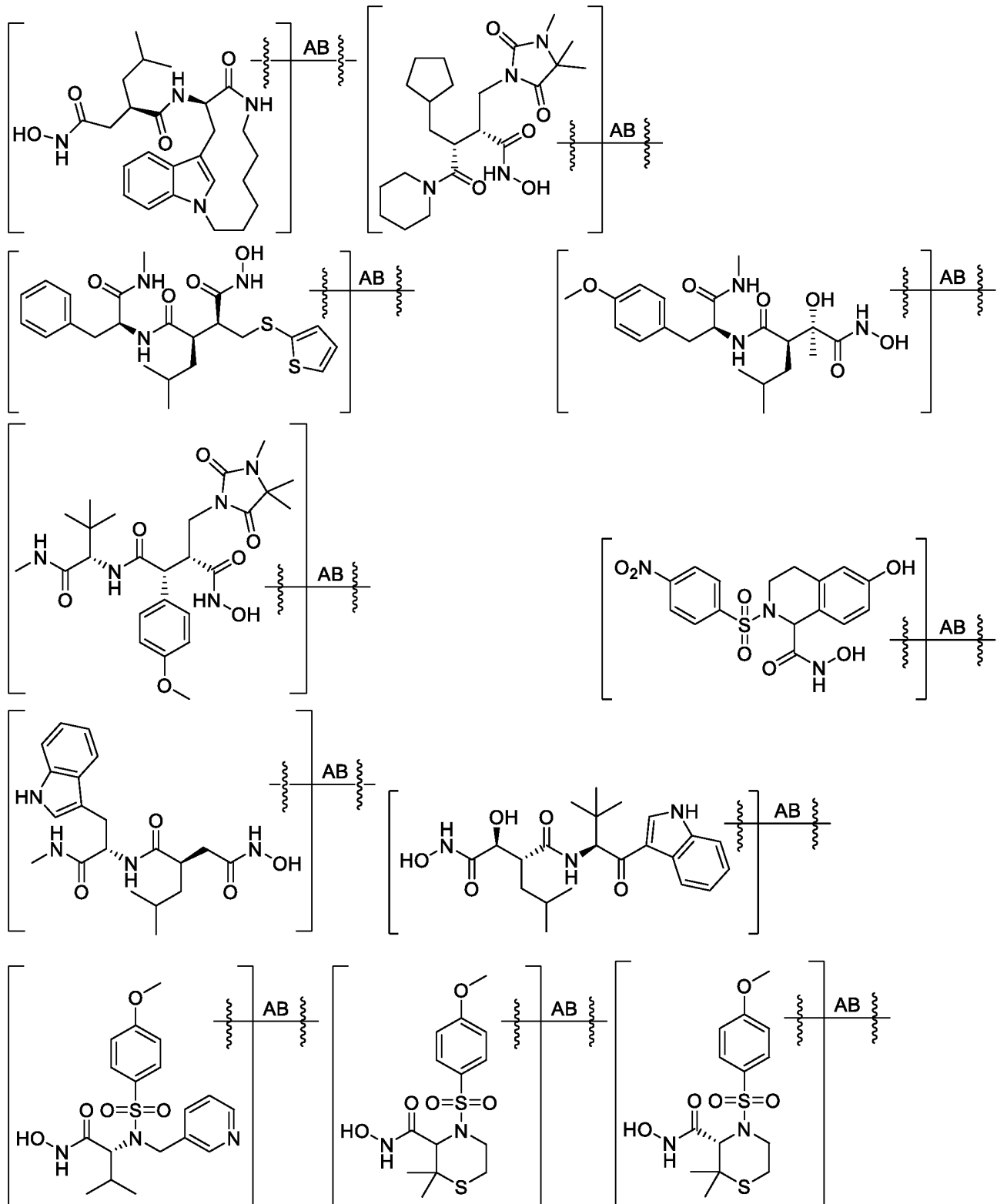
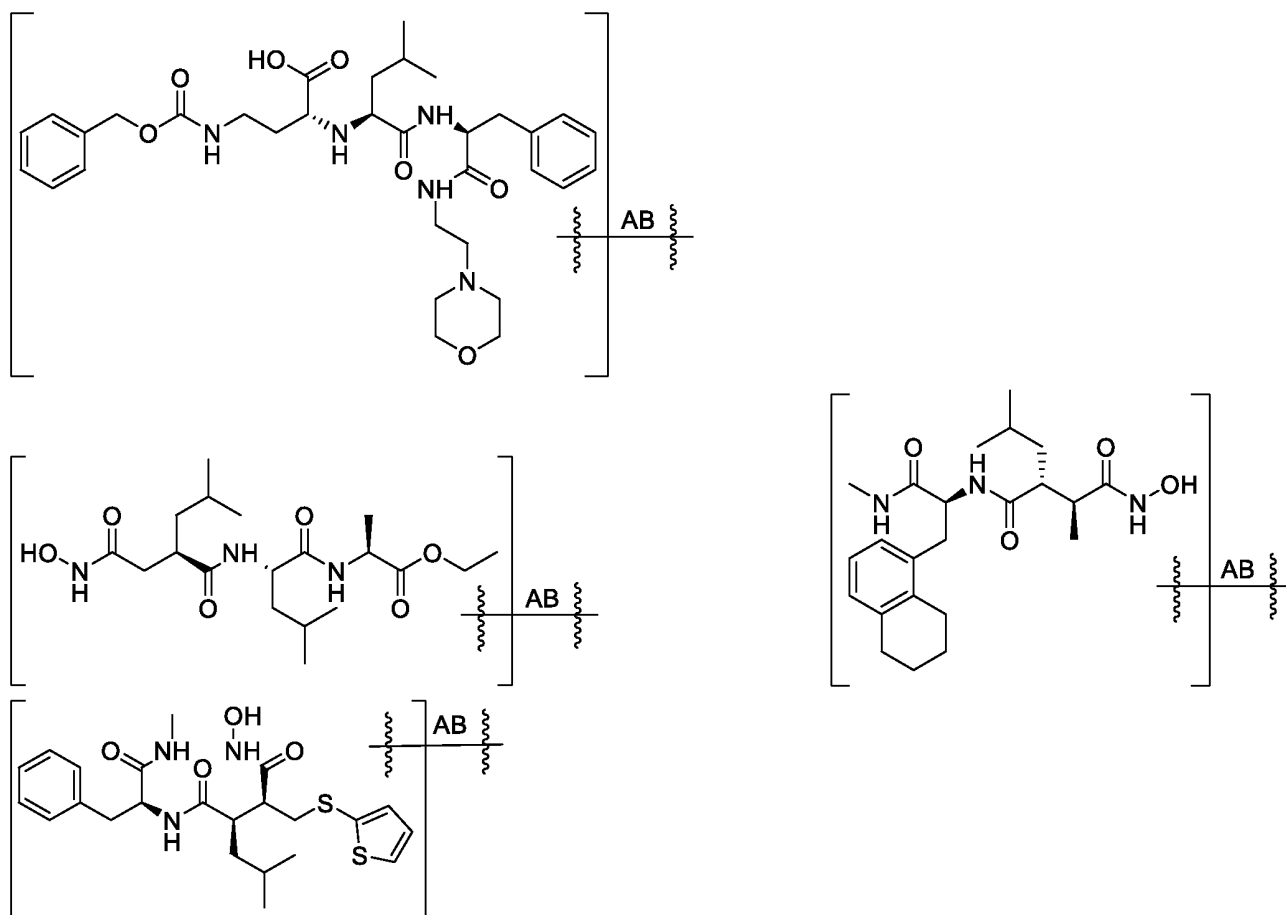


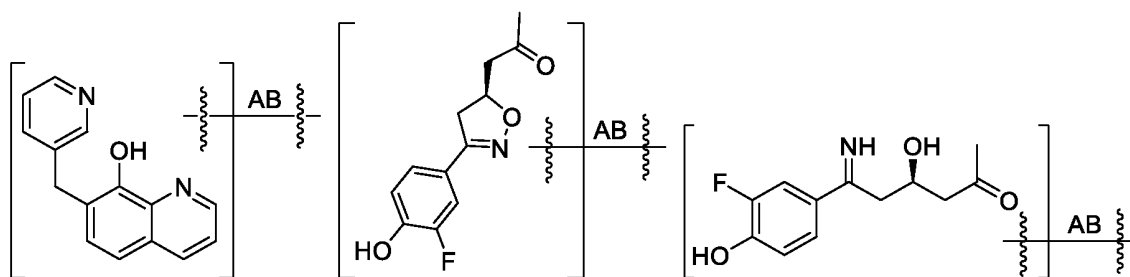
FIG 10000



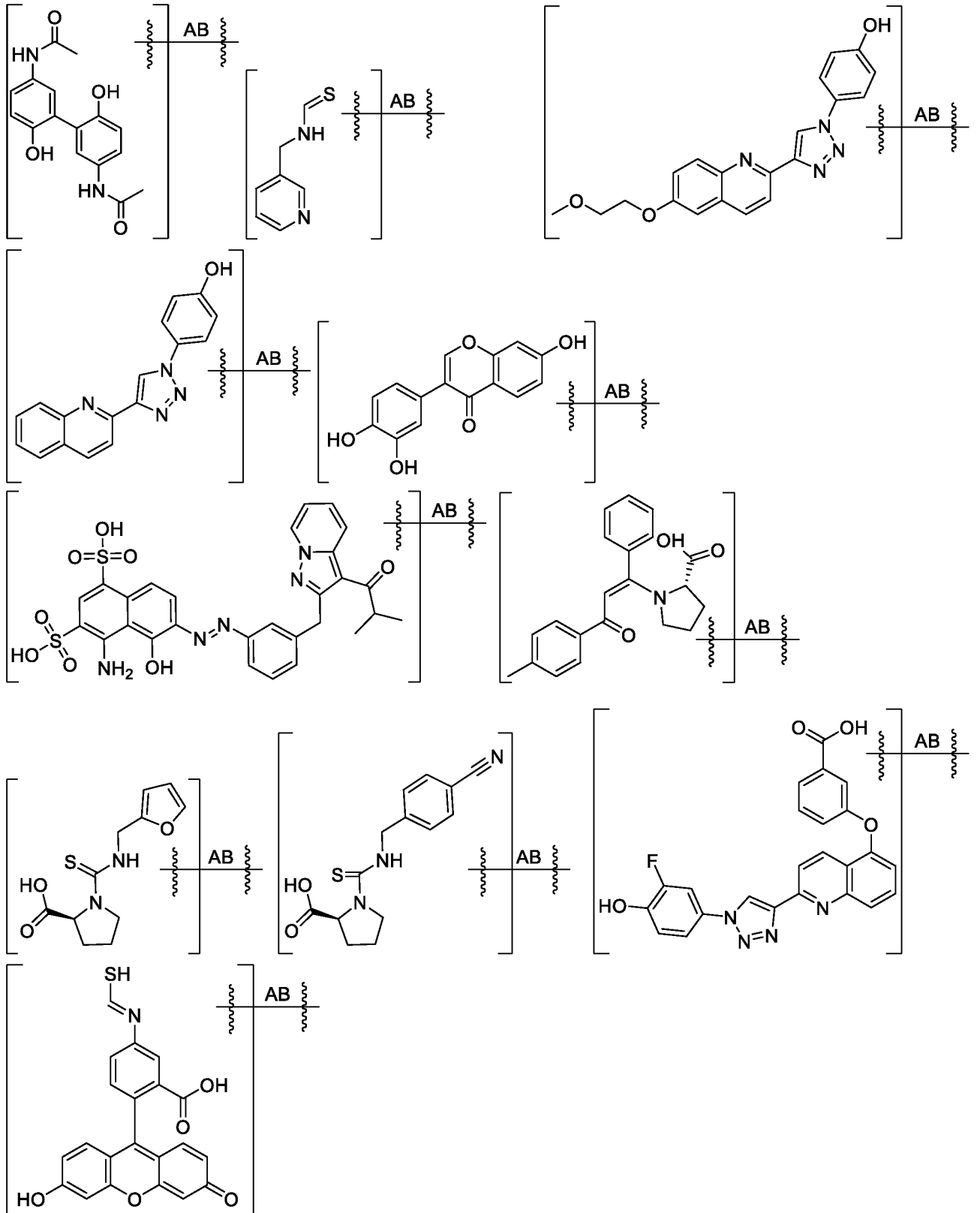
Фиг. 1PPPP



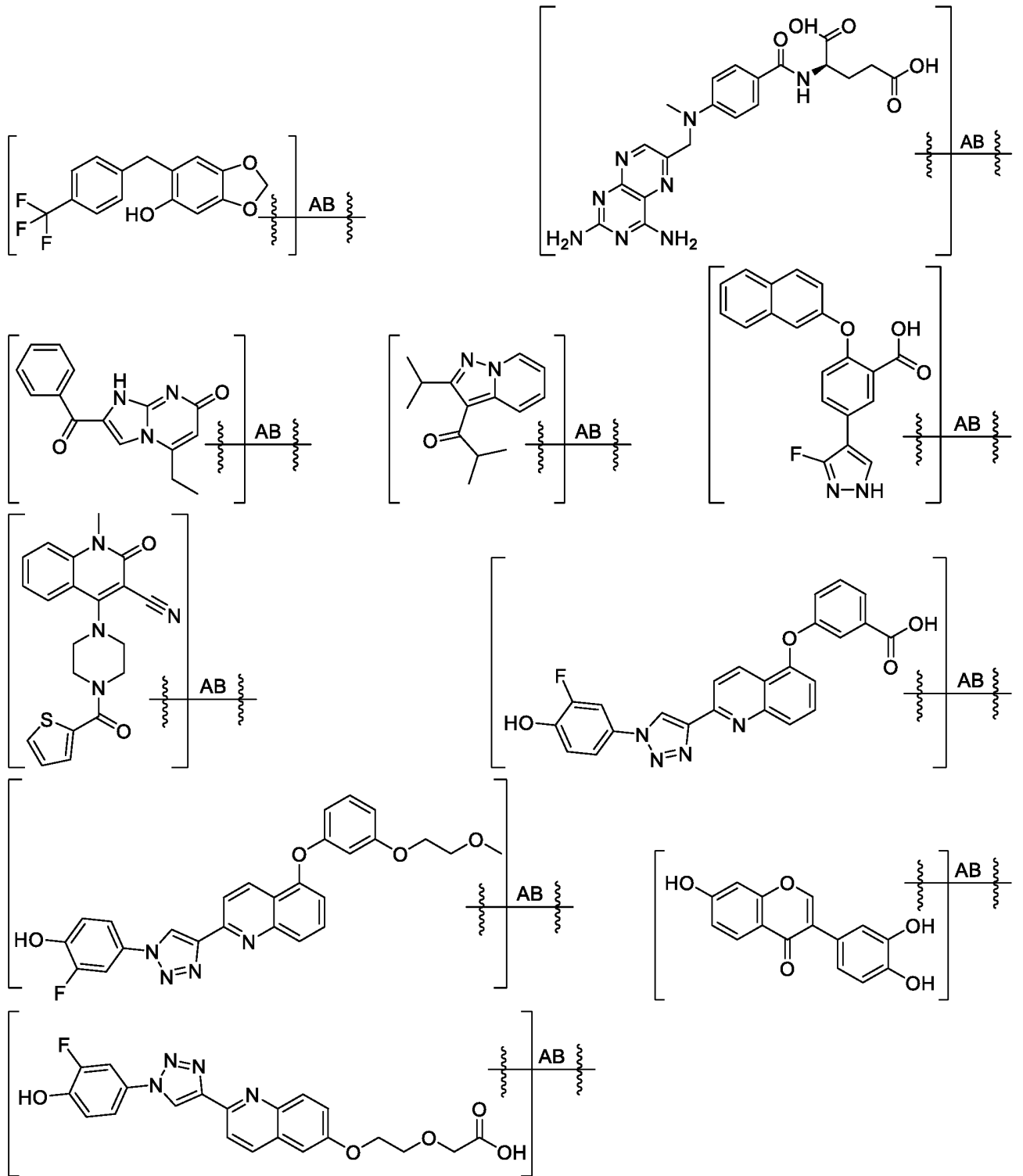
Фиг. 1QQQQ



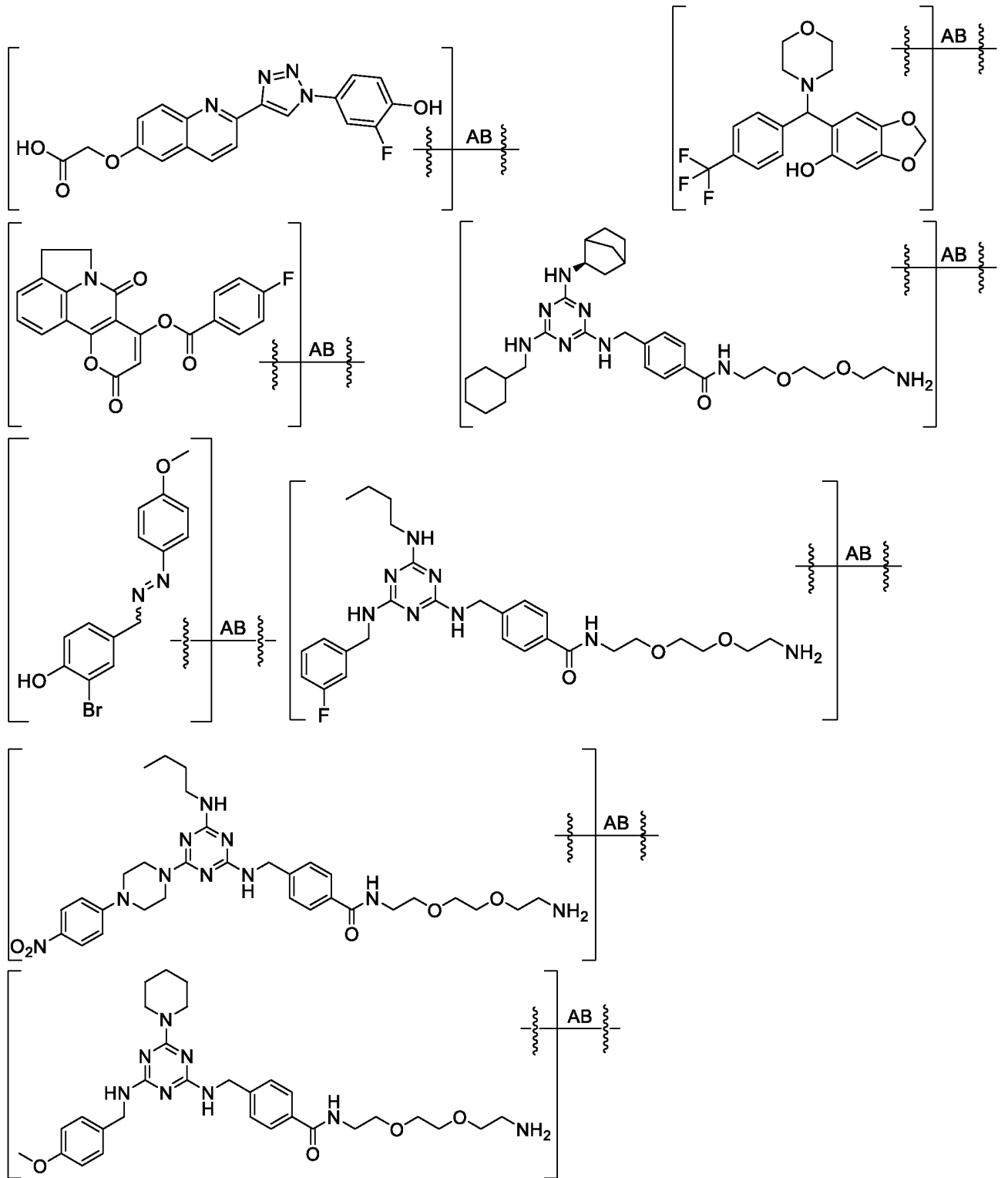
Фиг. 1RRRR



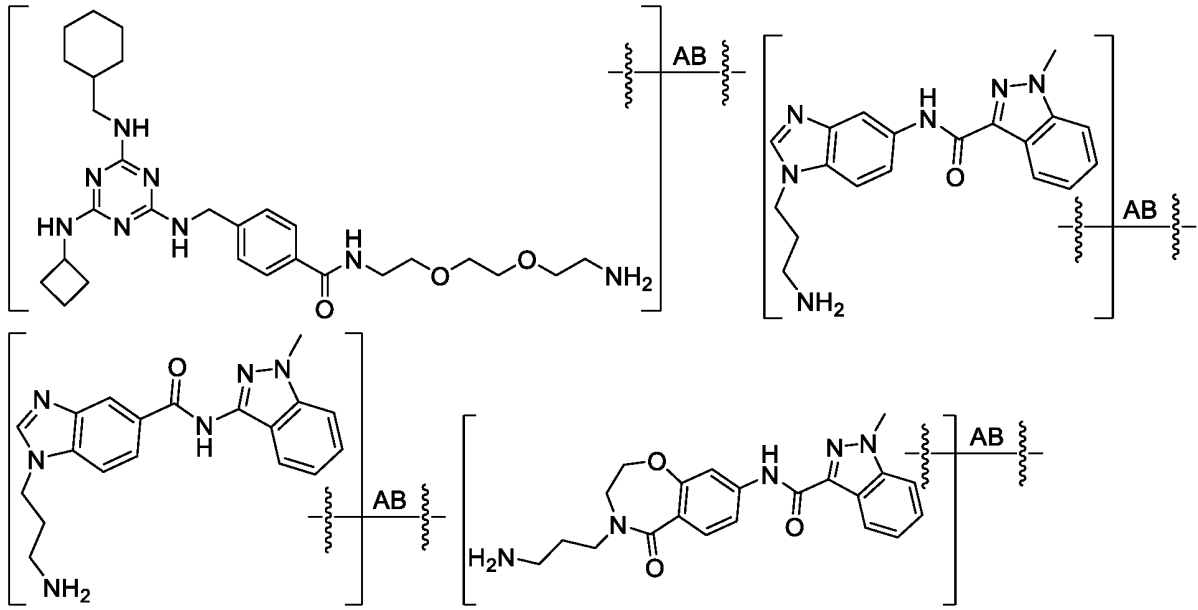
Фиг. 1SSSS



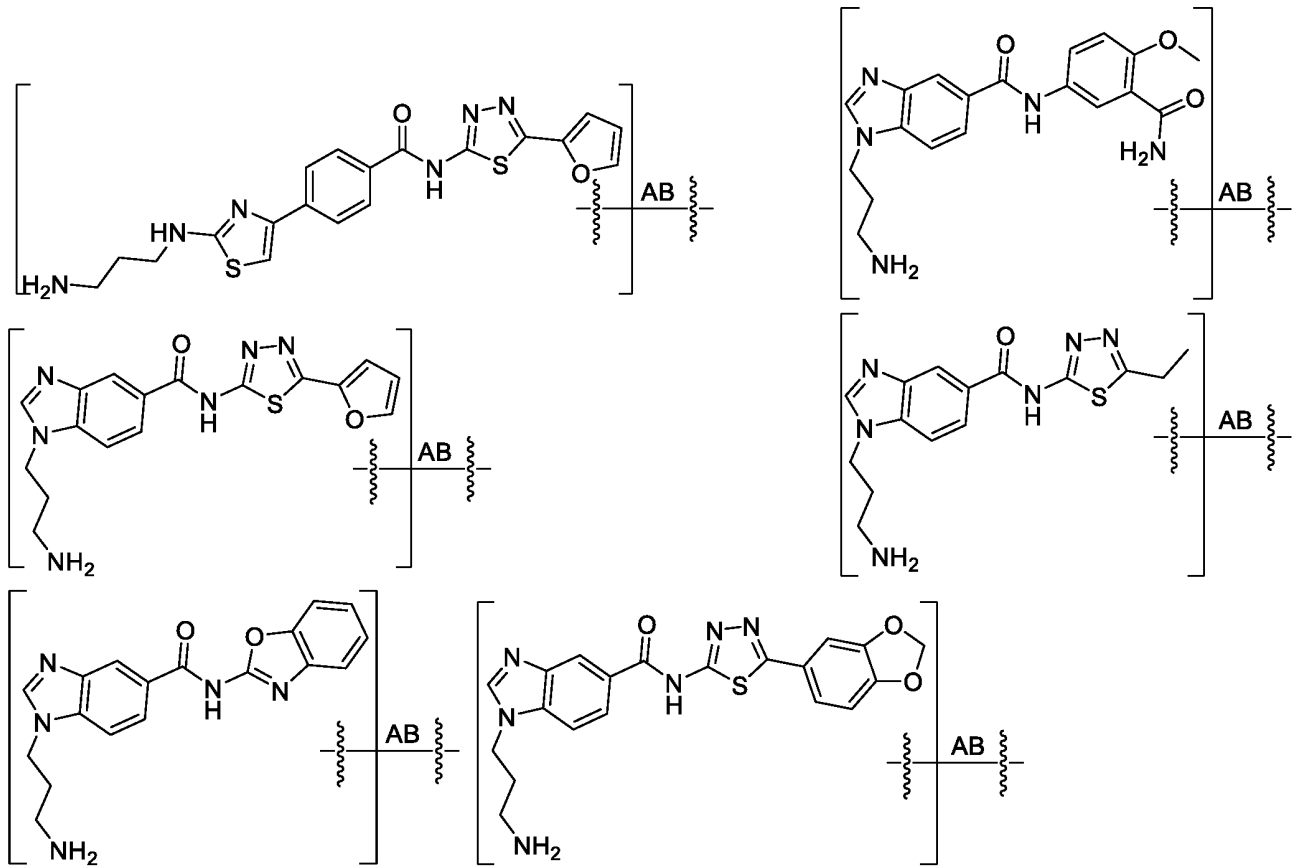
Фиг. 1TTTT



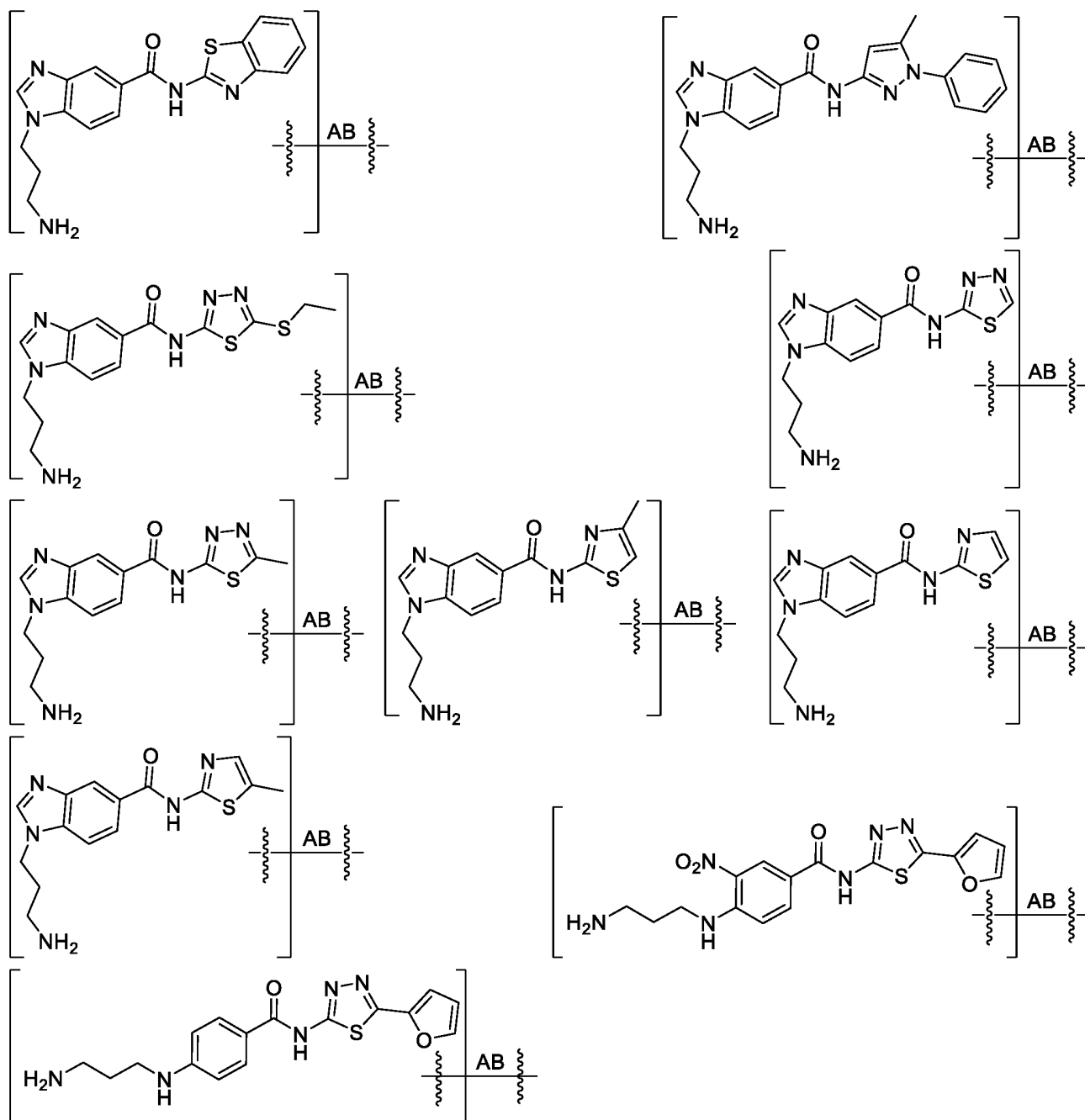
Фиг. 1UUU



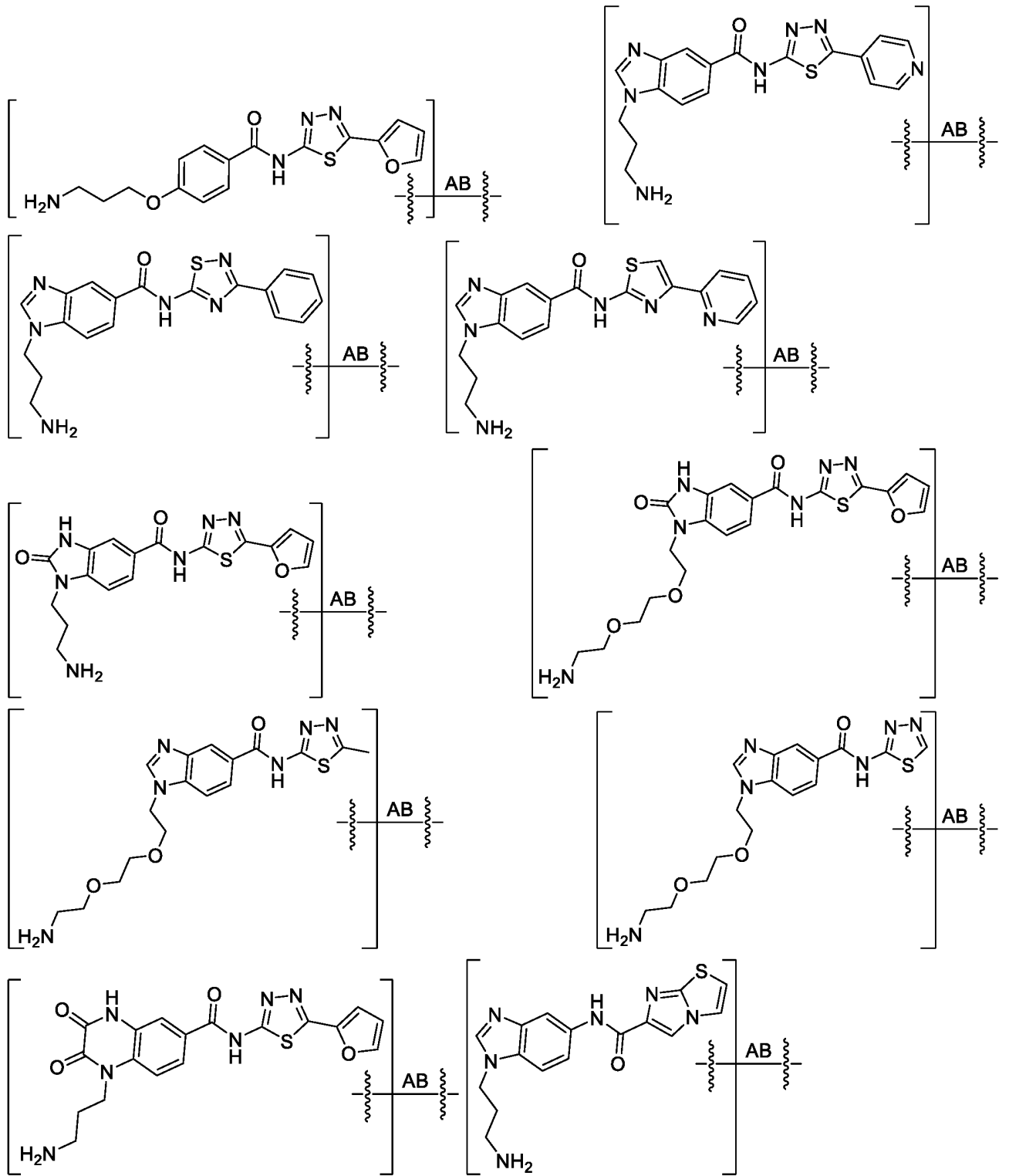
Фиг. 1VVVV



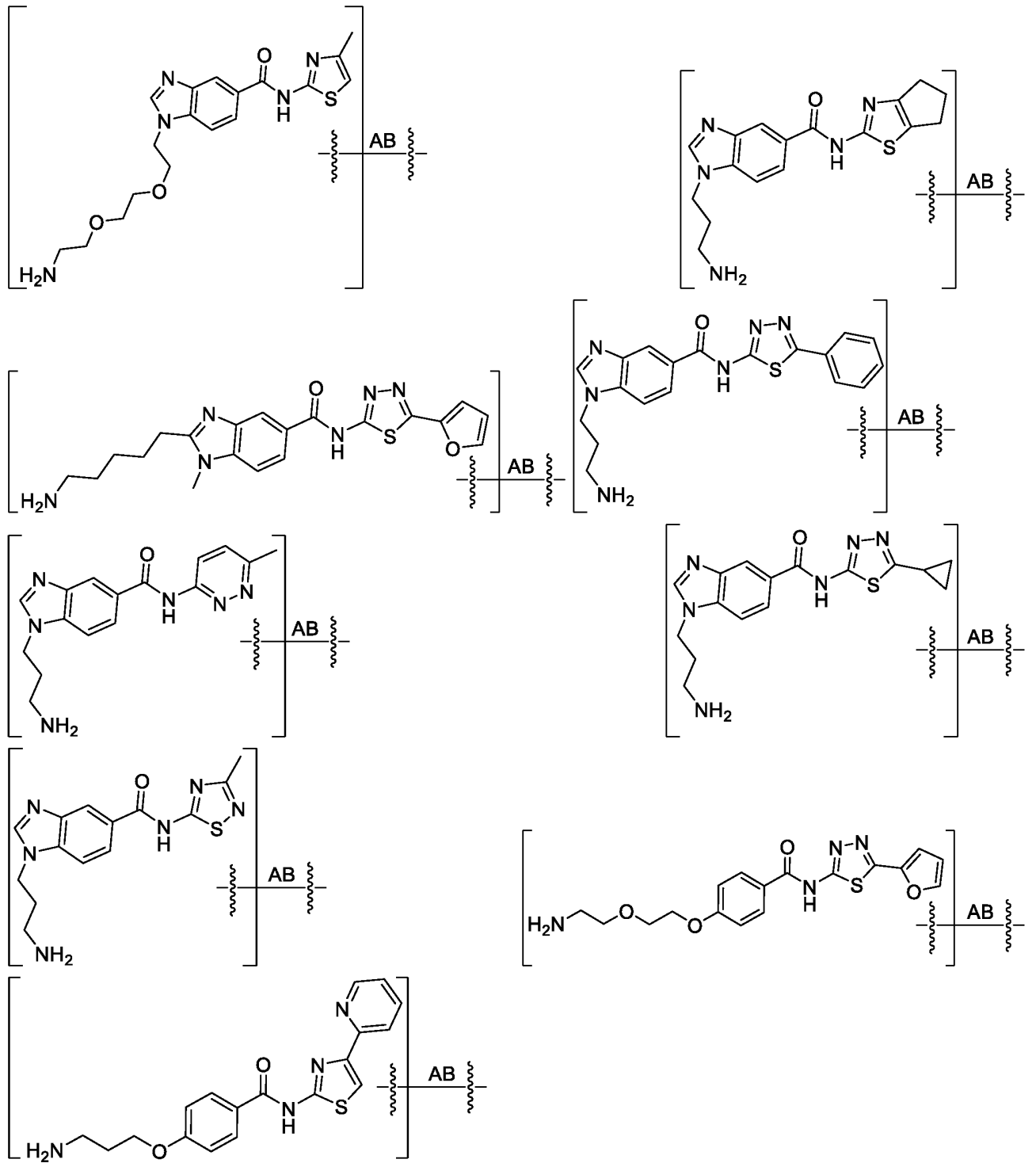
Фиг. 1WWWW



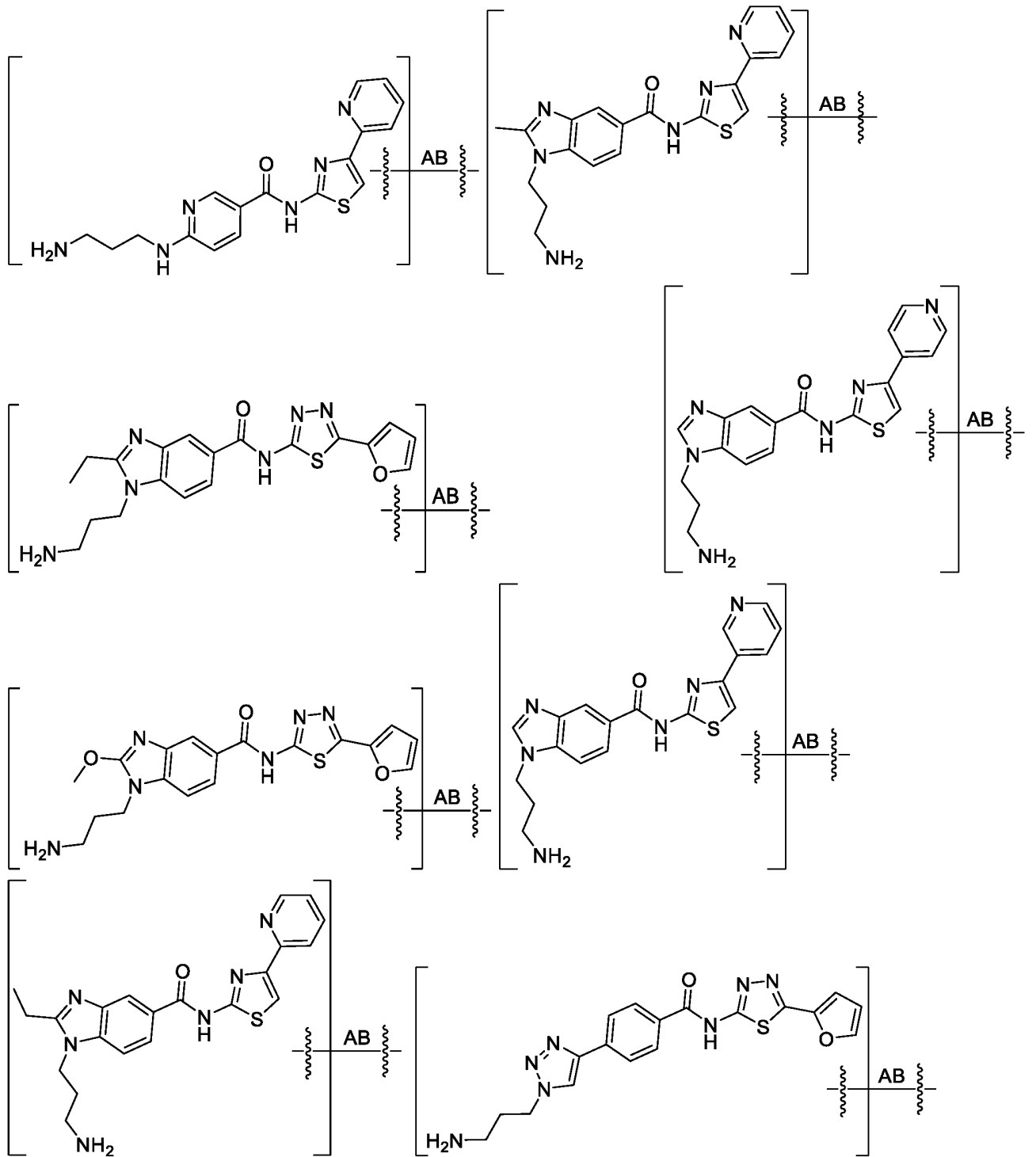
Фиг. 1XXXX



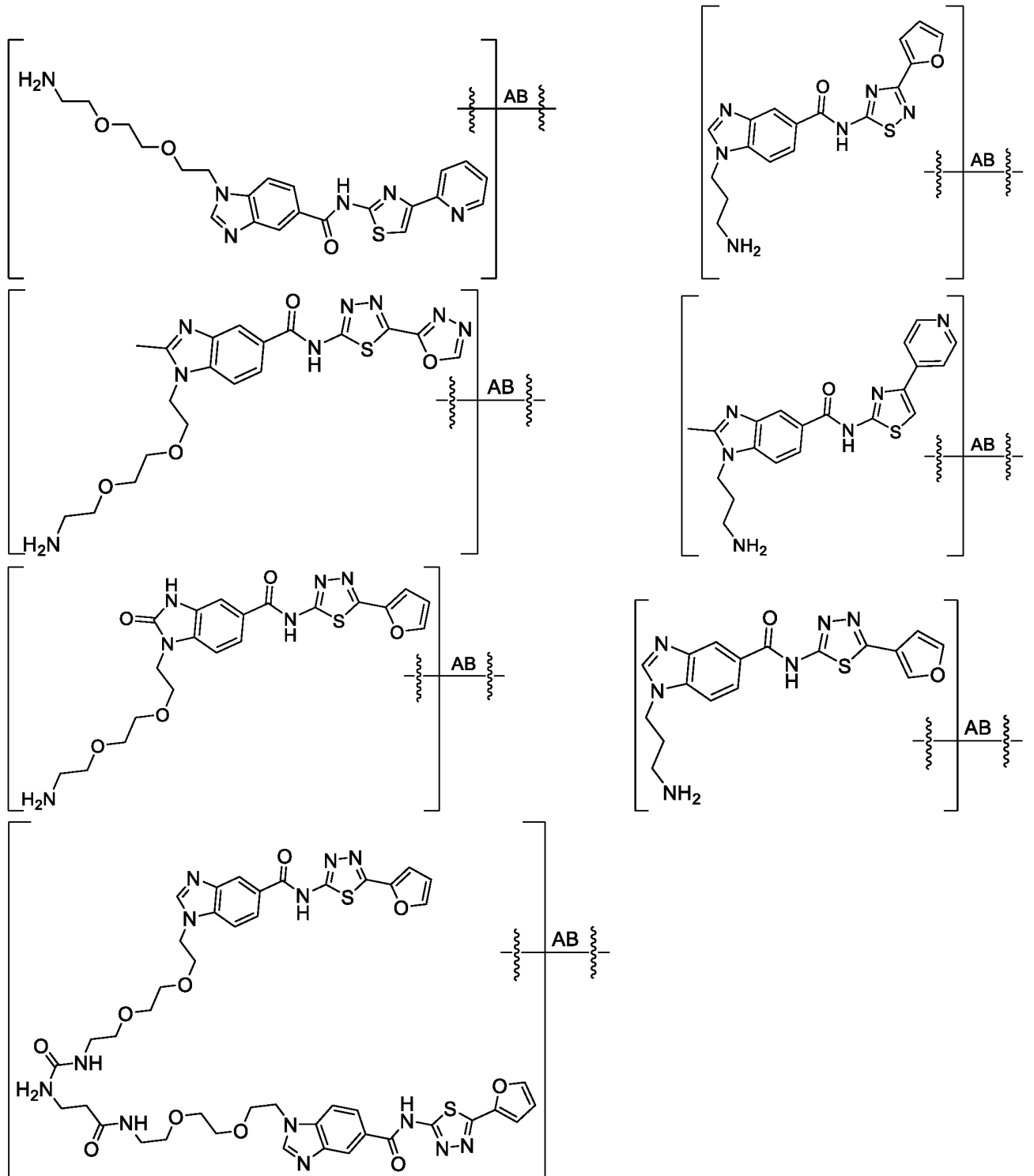
Фиг. 1YYYY



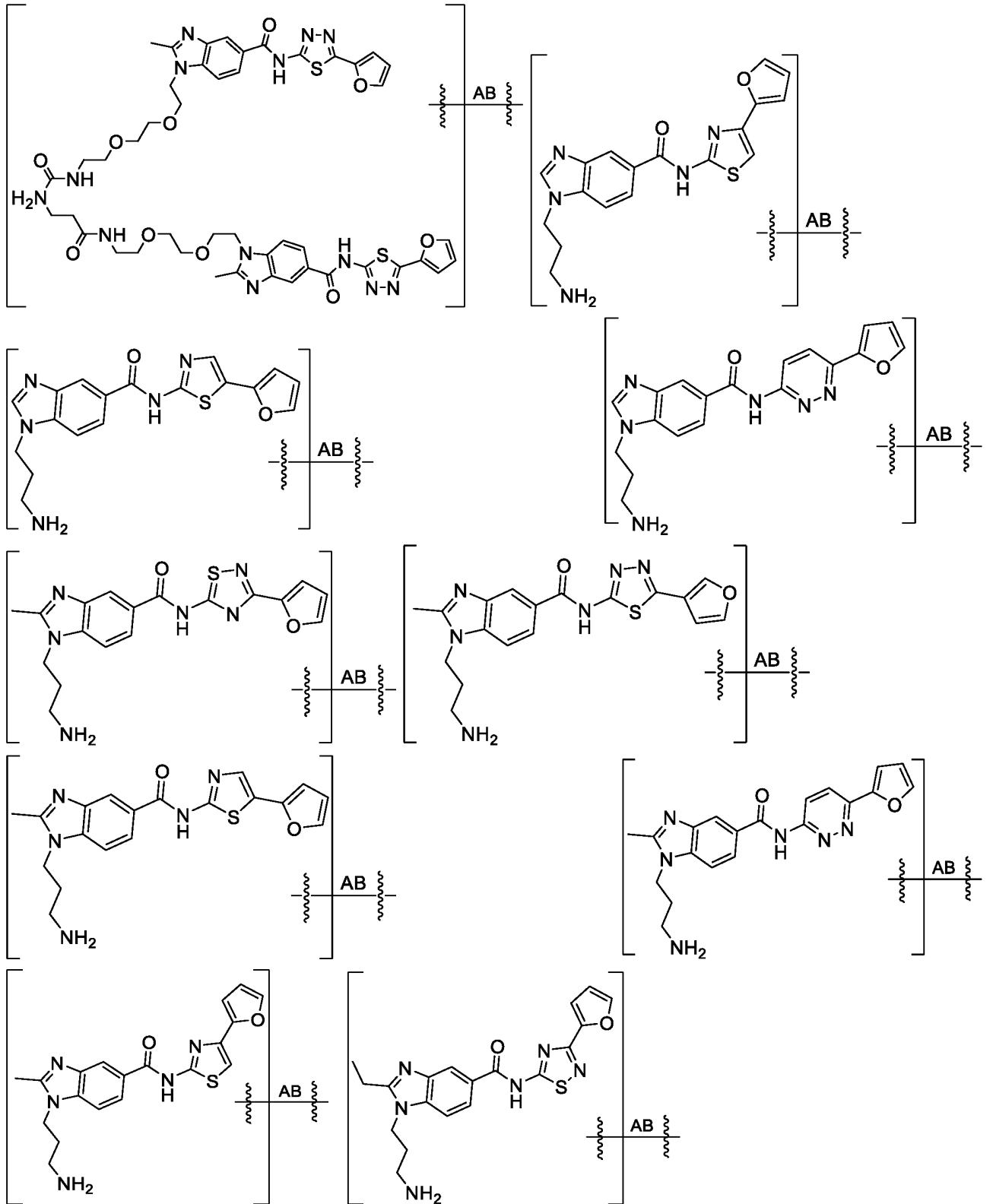
Фиг. 1ZZZZ



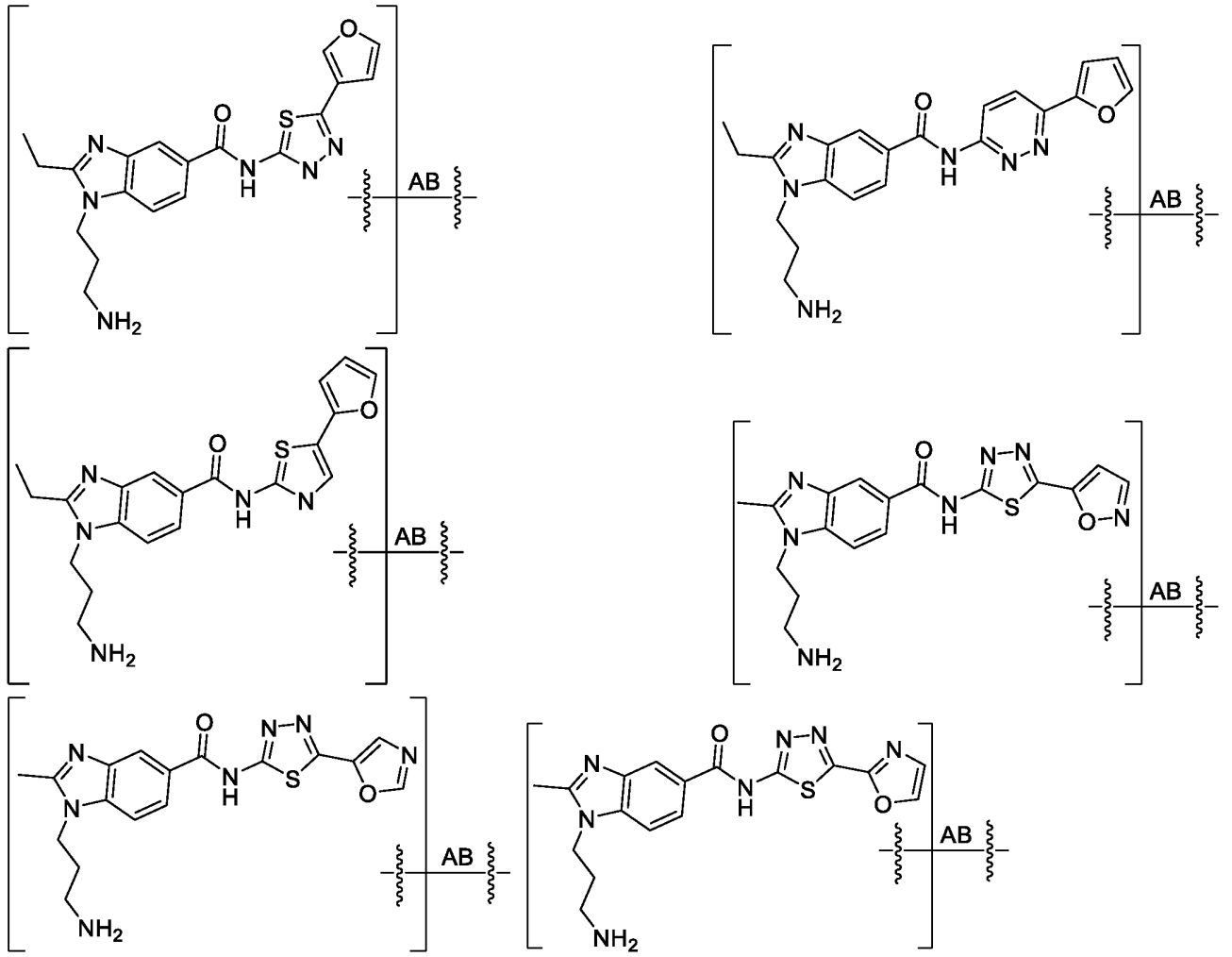
Фиг. 1ААААА



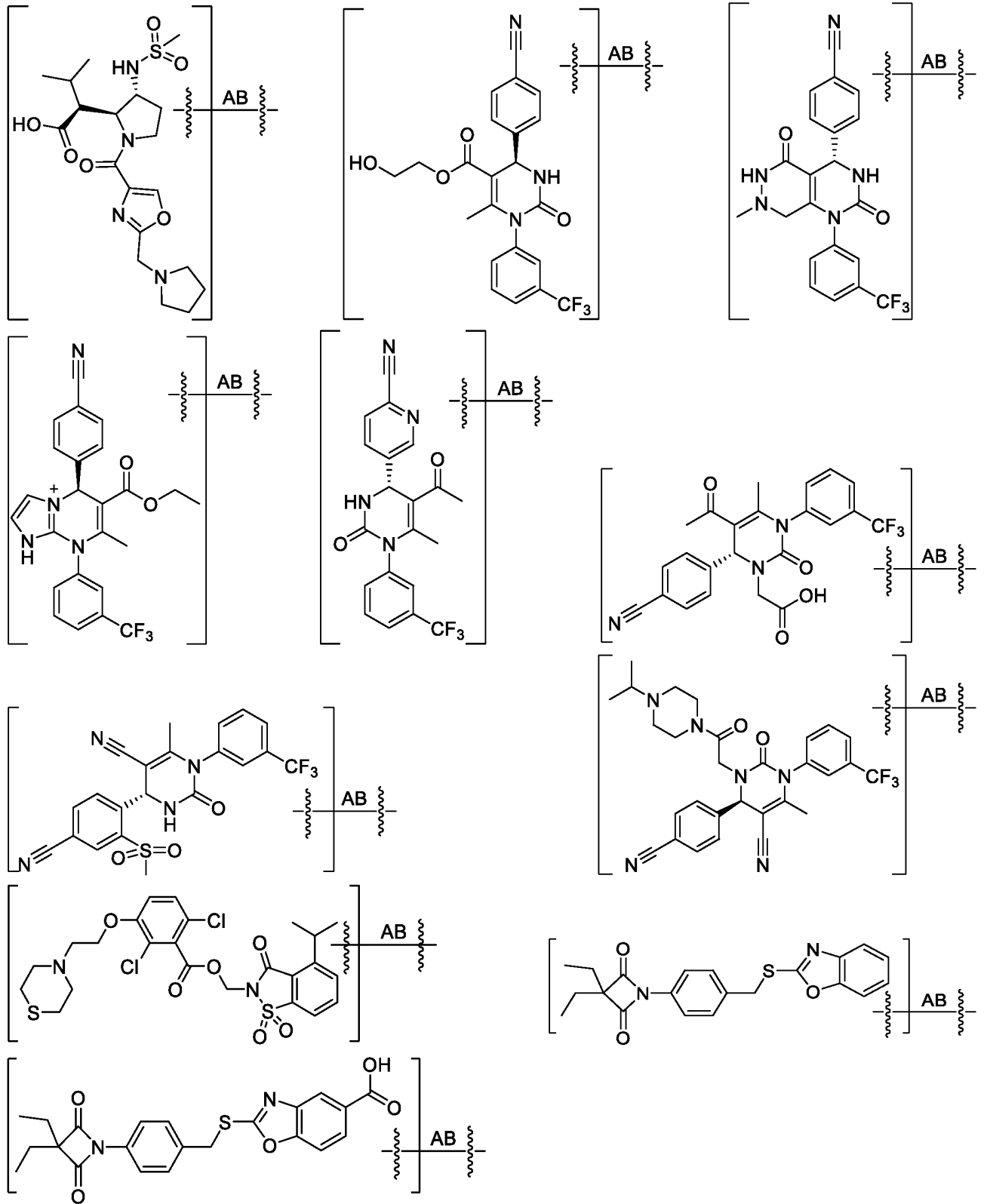
Фиг. 1ВВВВВ



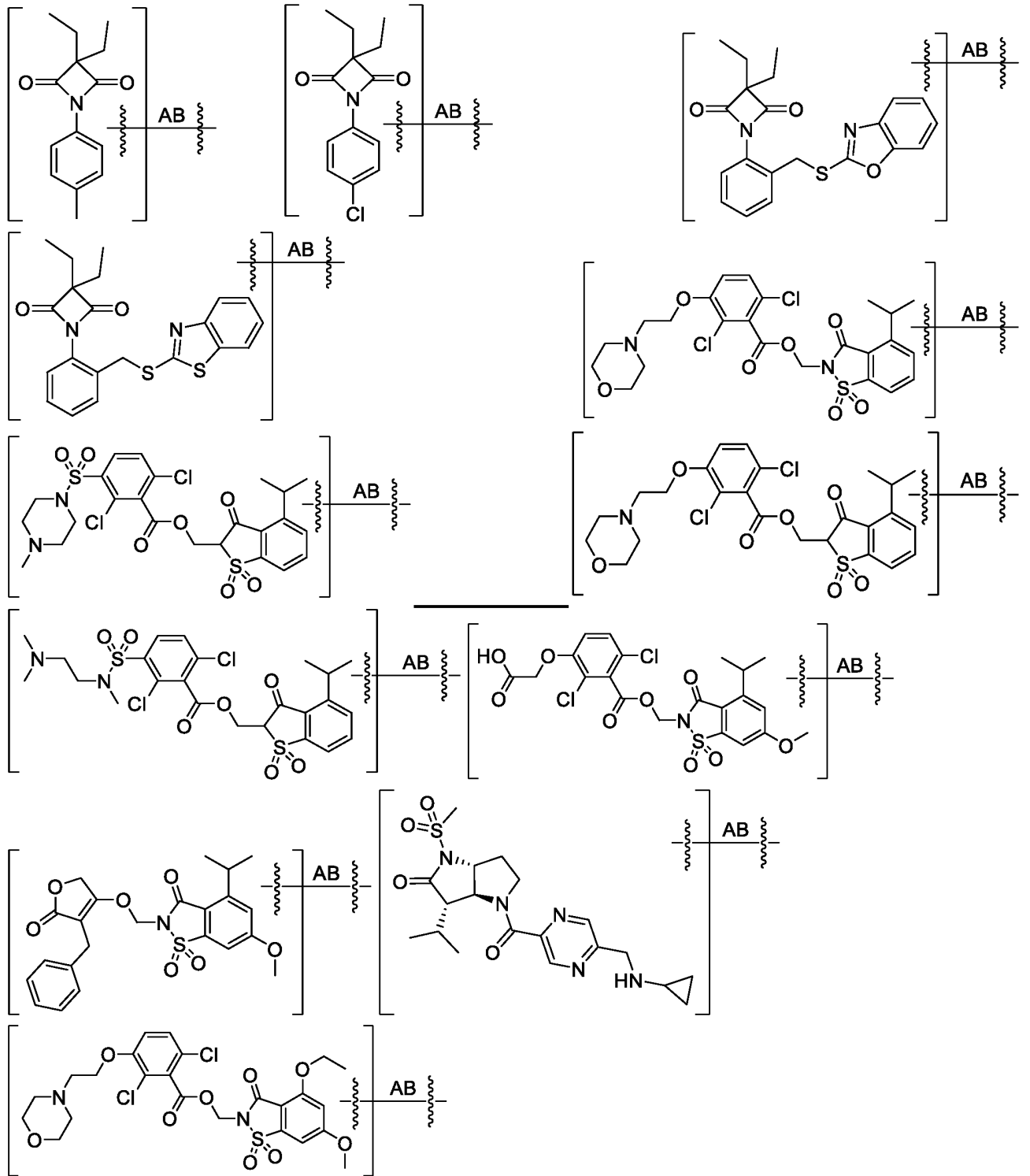
Фиг. 1CCCCC



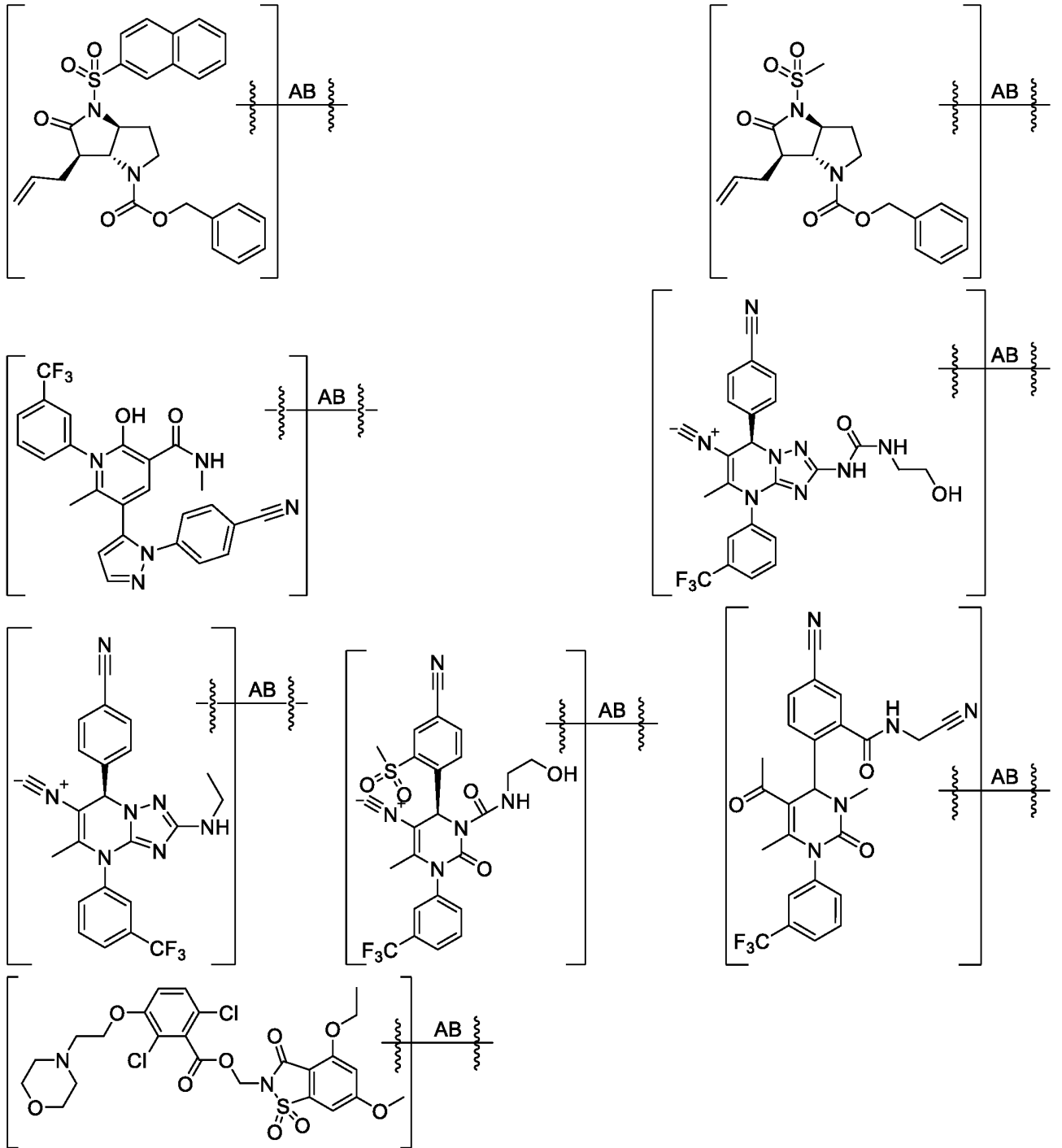
Фиг. 1DDDDD



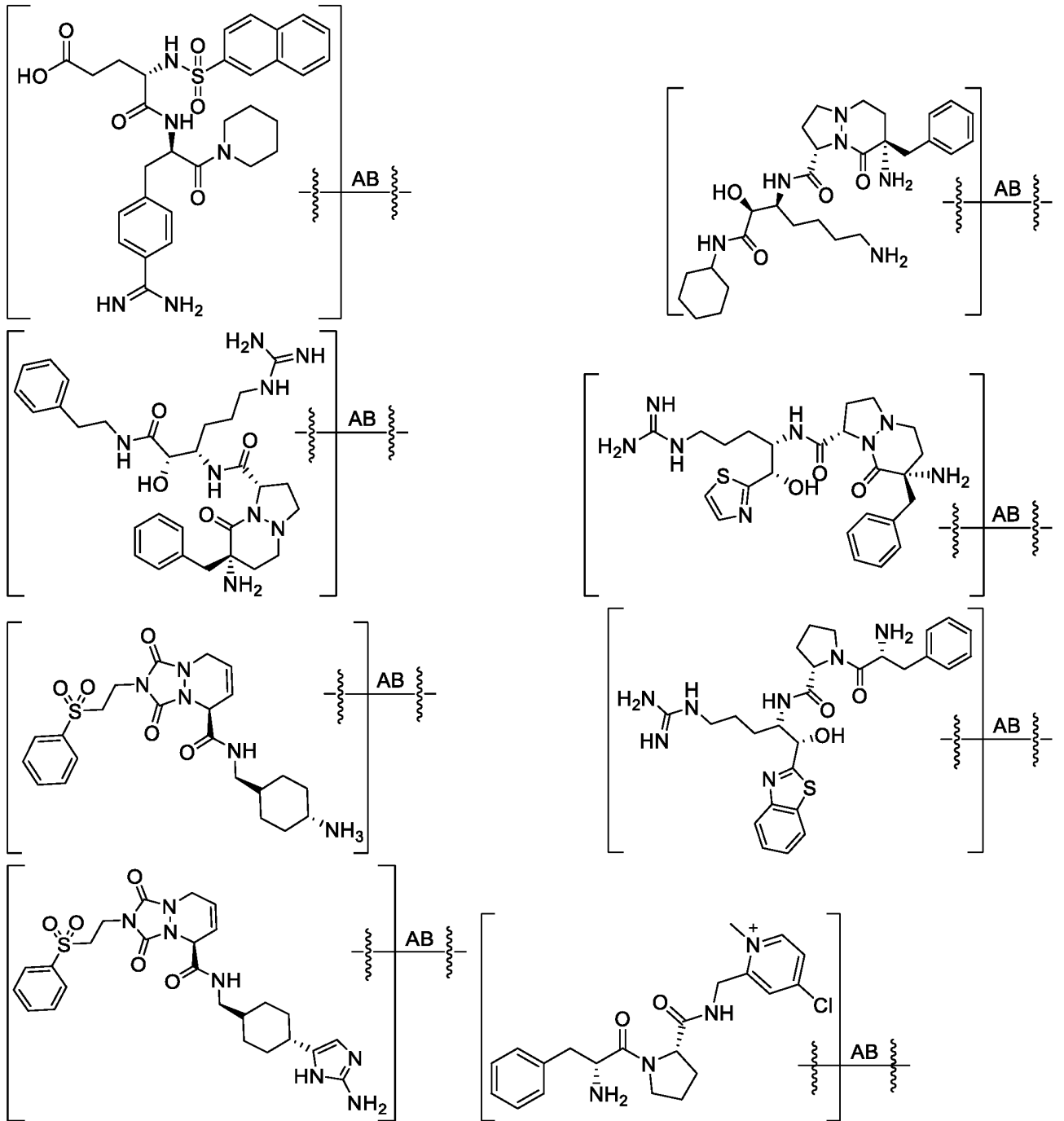
Фиг. 1ЕЕЕЕЕ



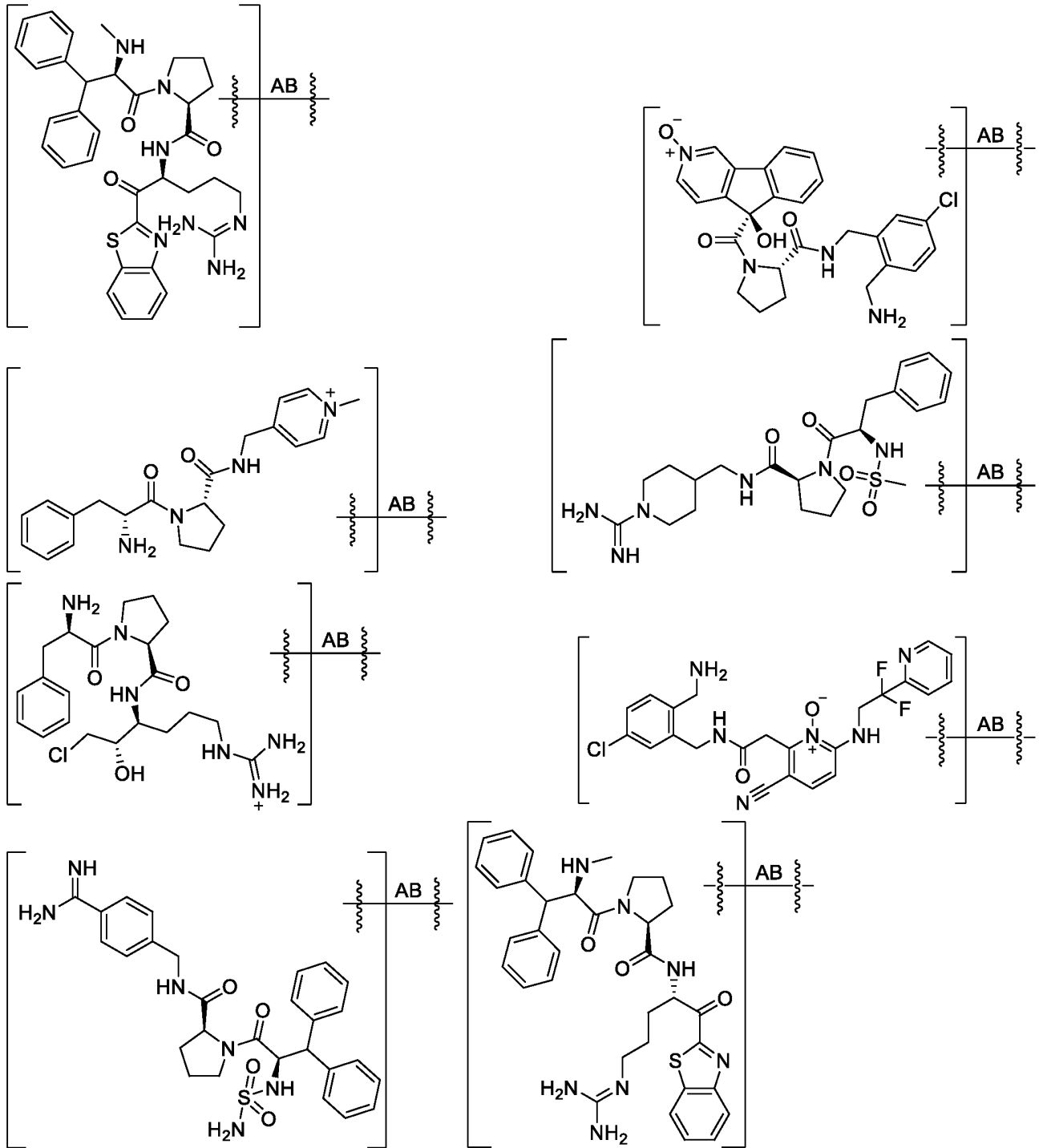
Фиг. 1FFFFF



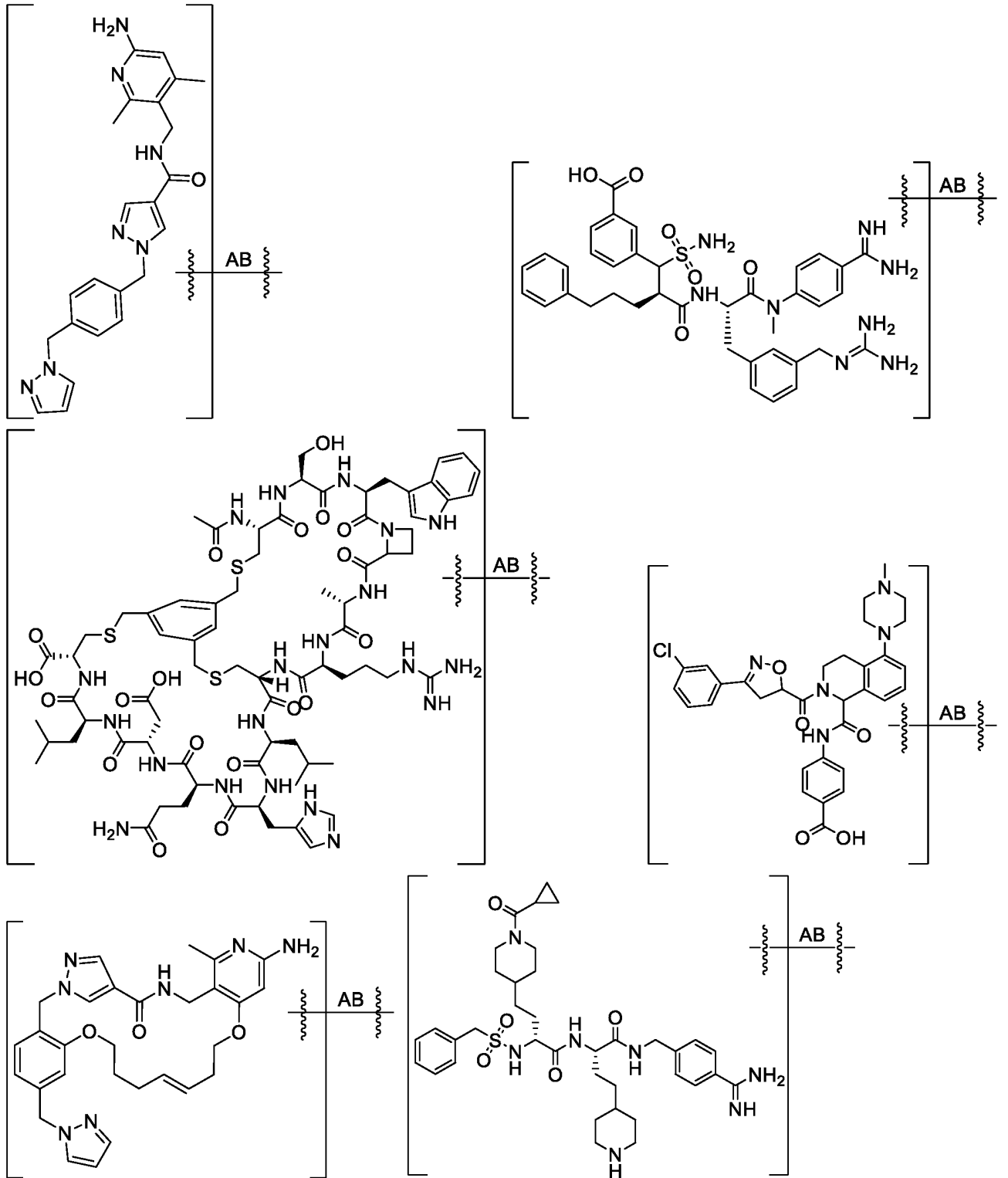
Фиг. 1GGGGG



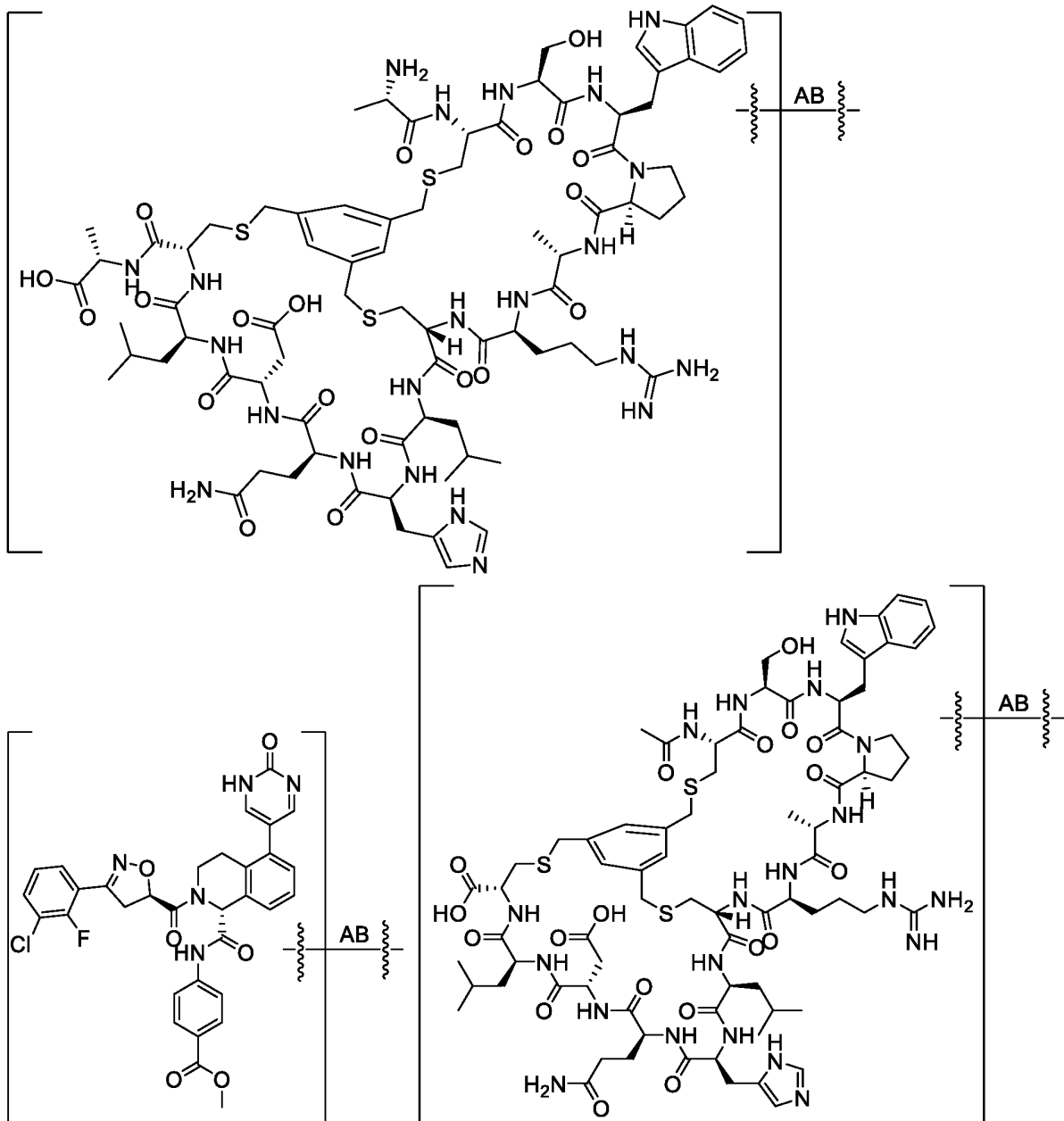
Фиг. 1ННННН



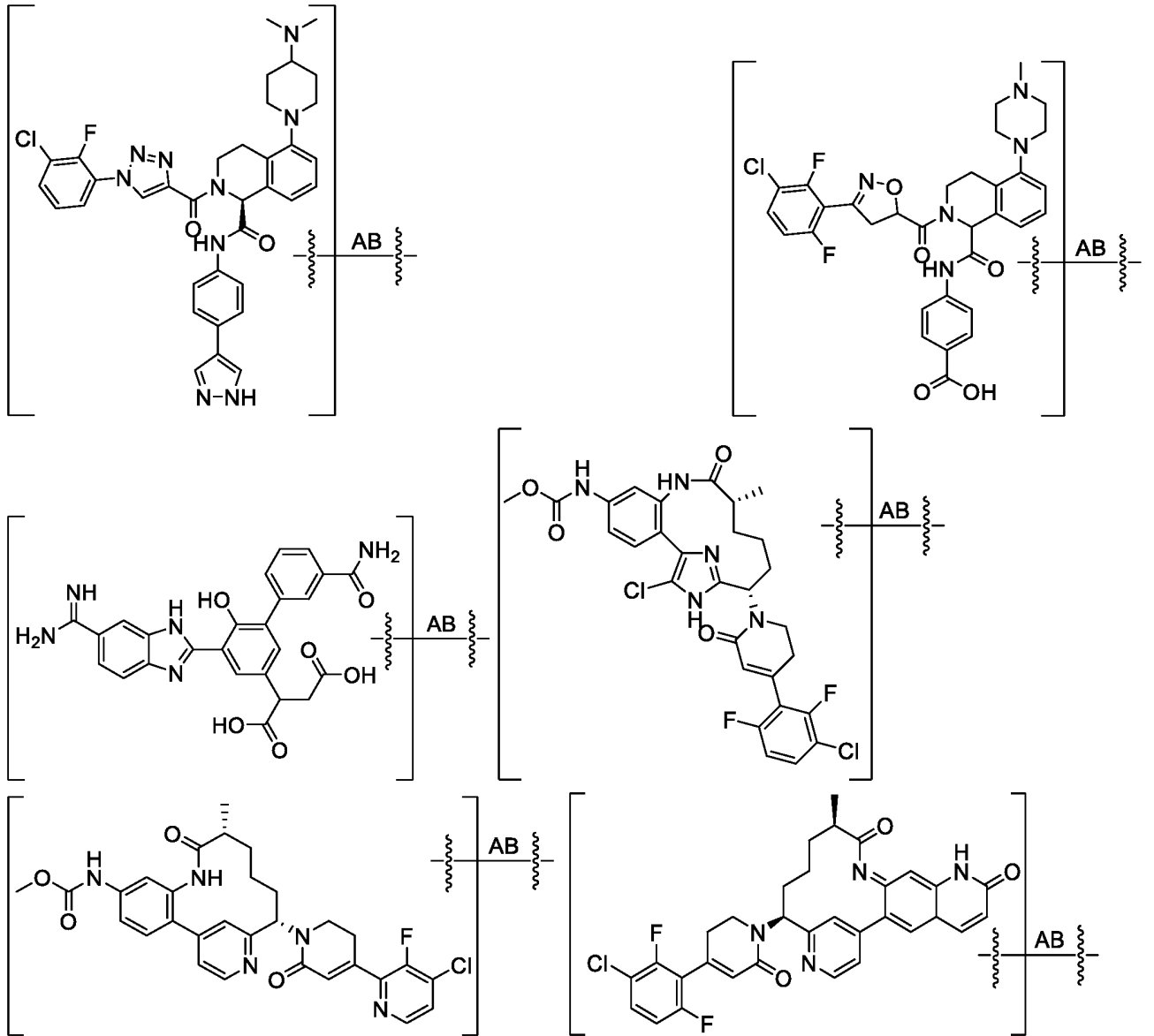
Фиг. 1III



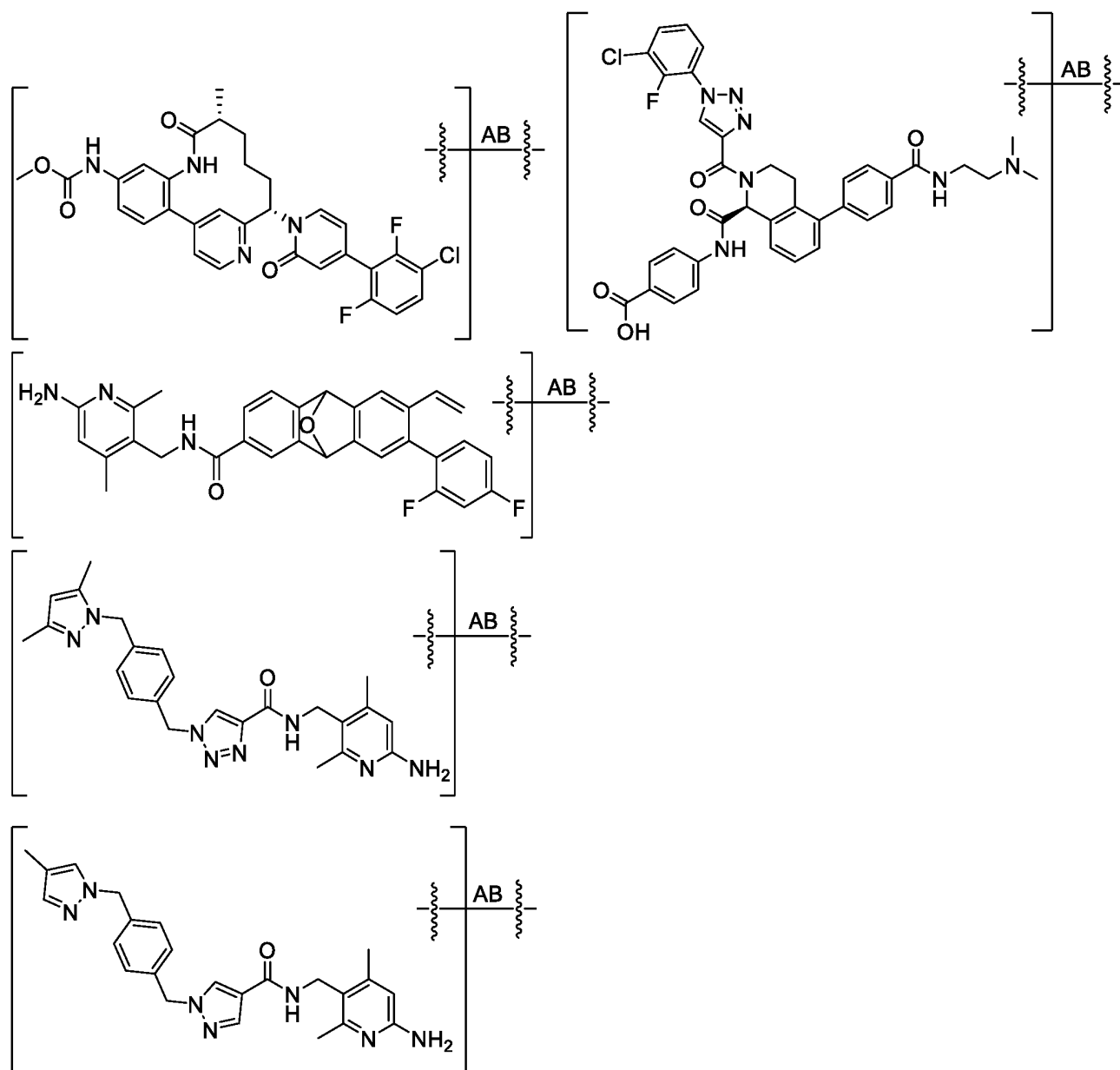
Фиг. 1JJJJ



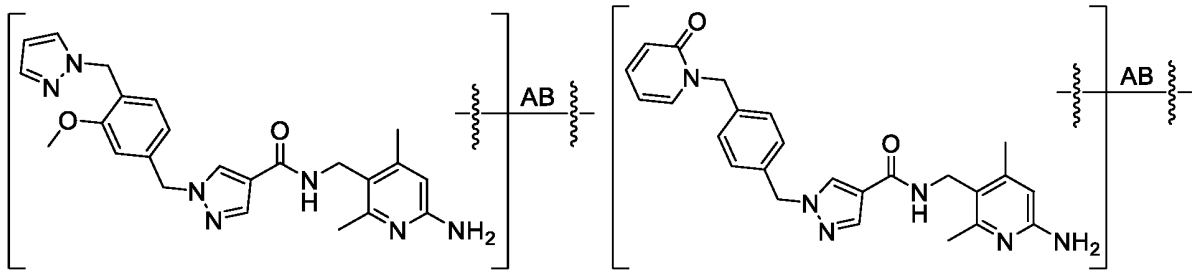
Фиг. 1ККККК



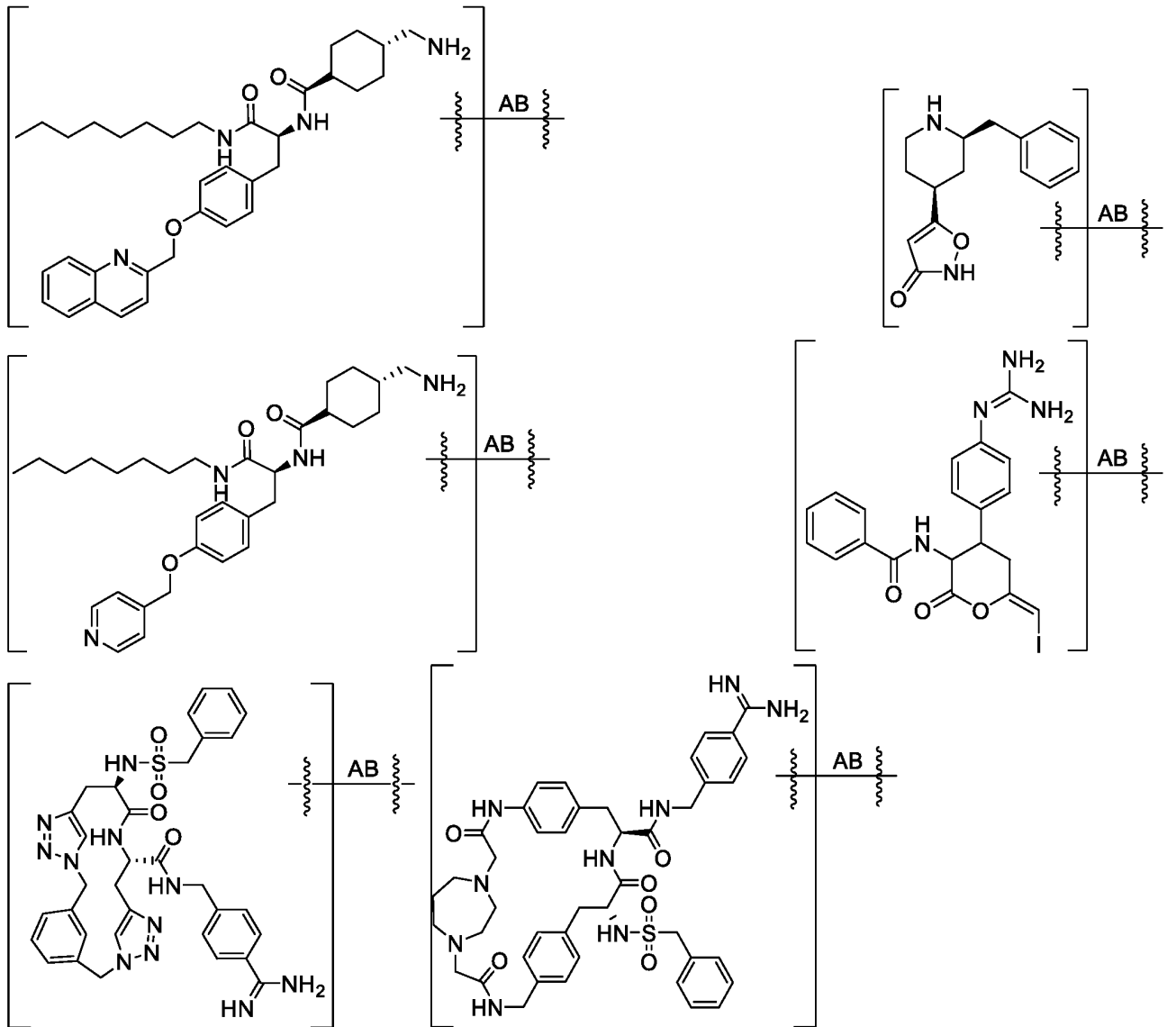
Фиг. 1LLLLL



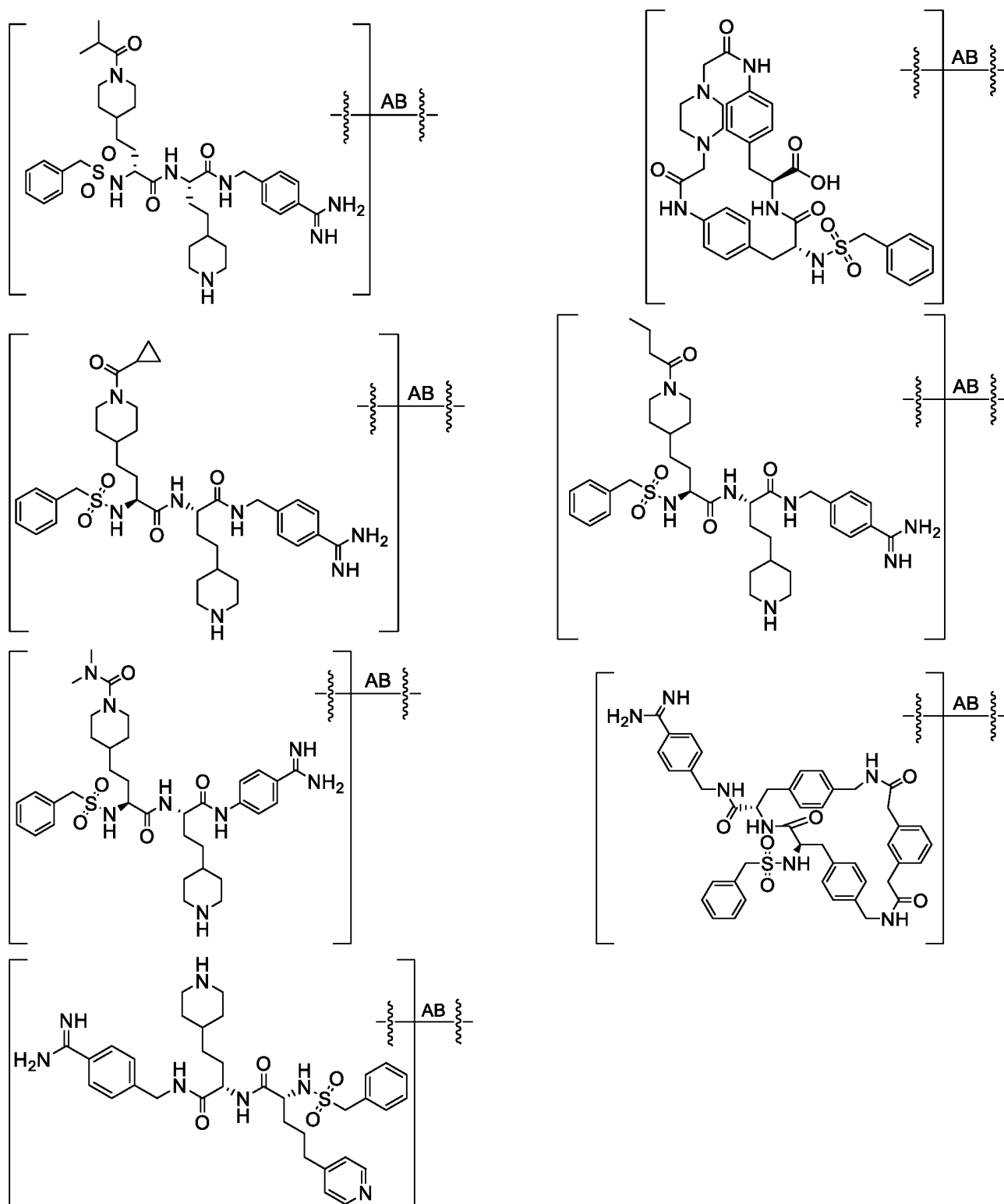
Фиг. 1МММММ



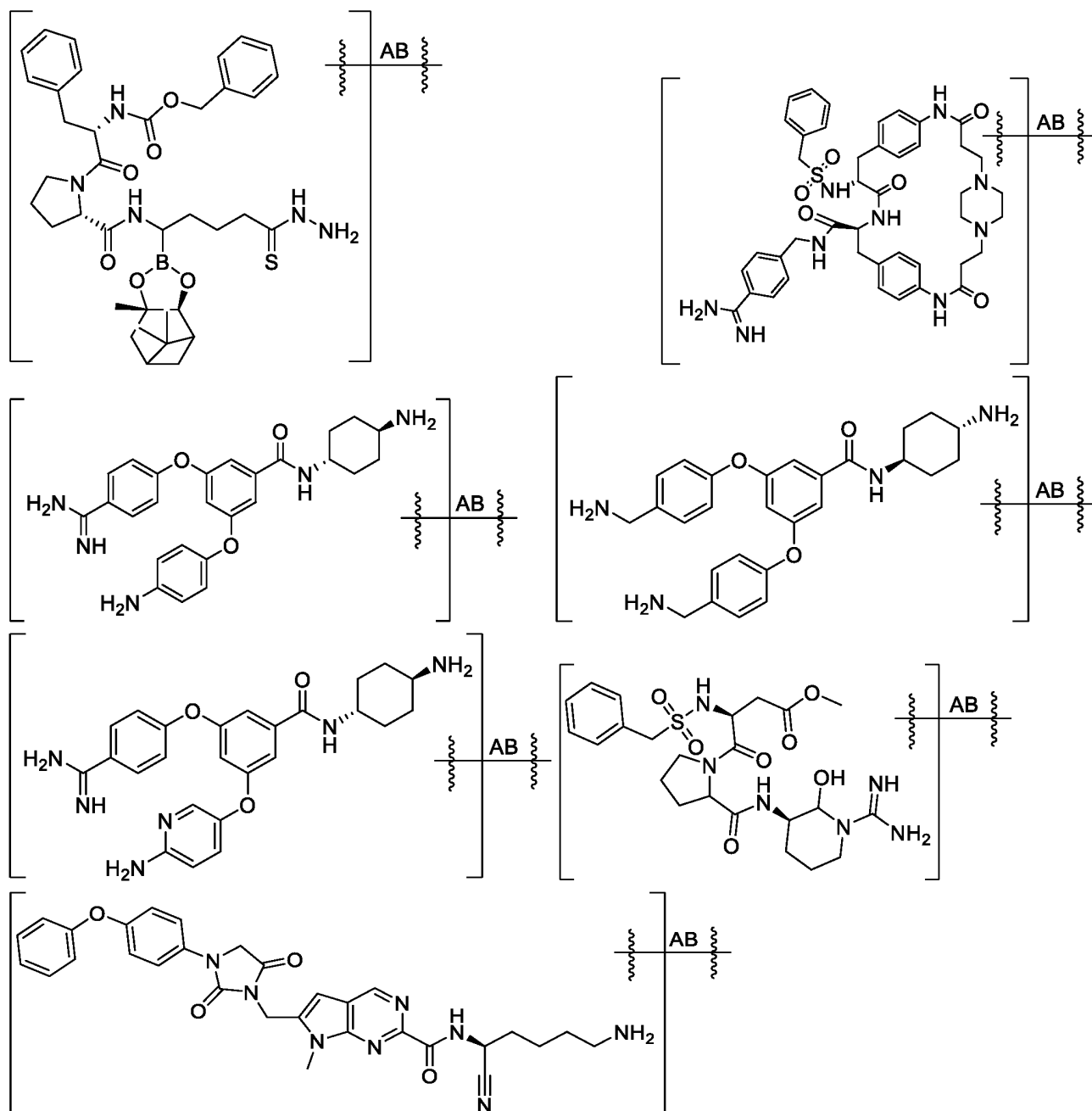
Фиг. 1NNNNN



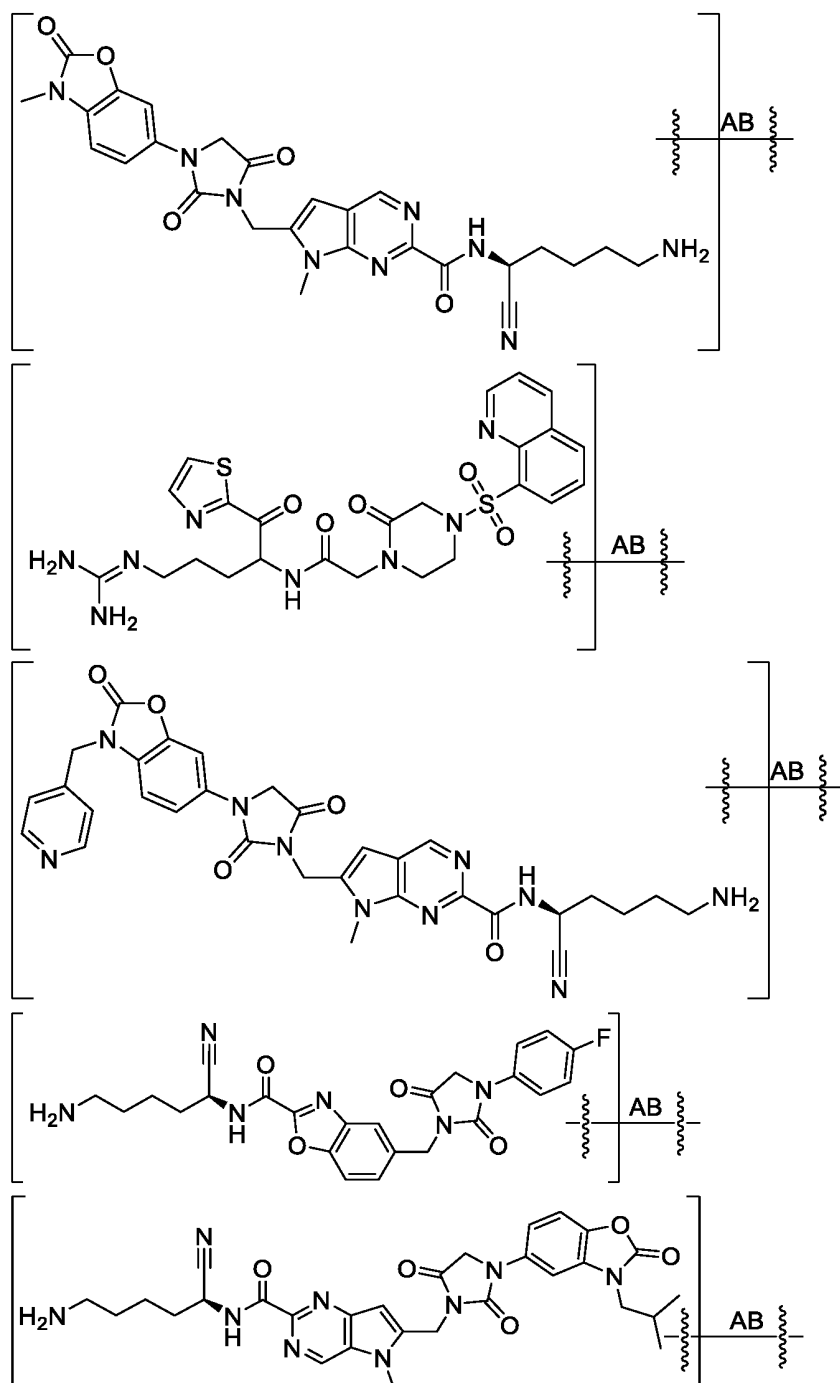
Фиг. 100000



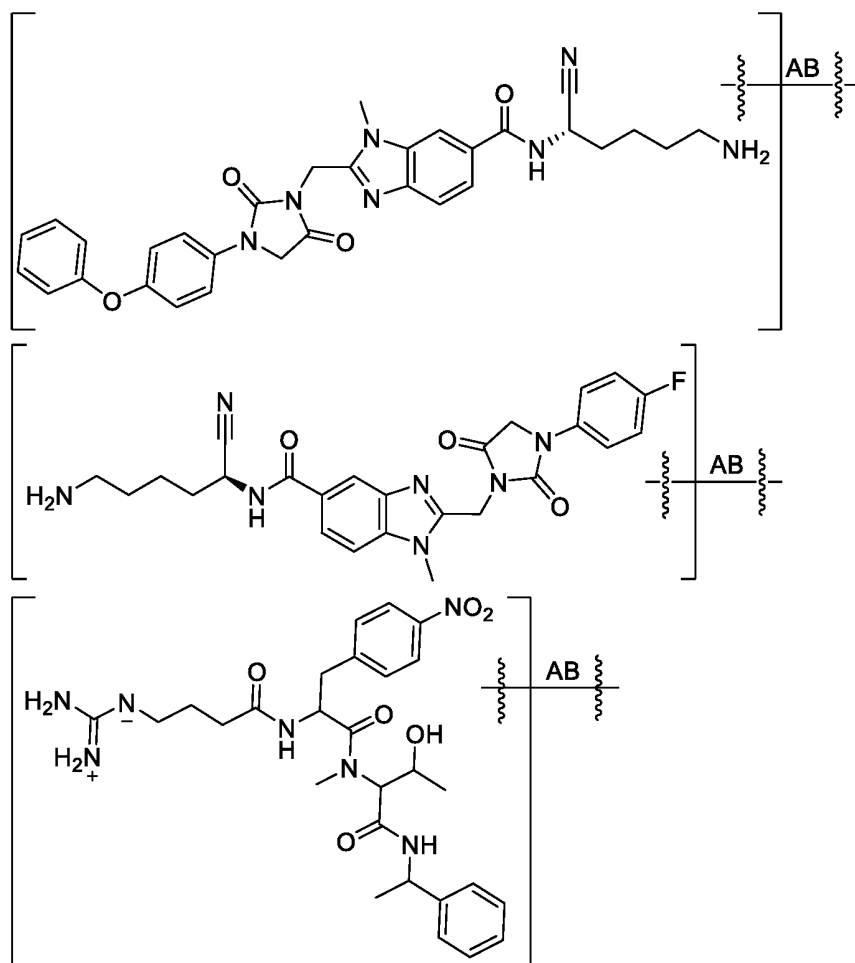
Фиг. 1РРРРР



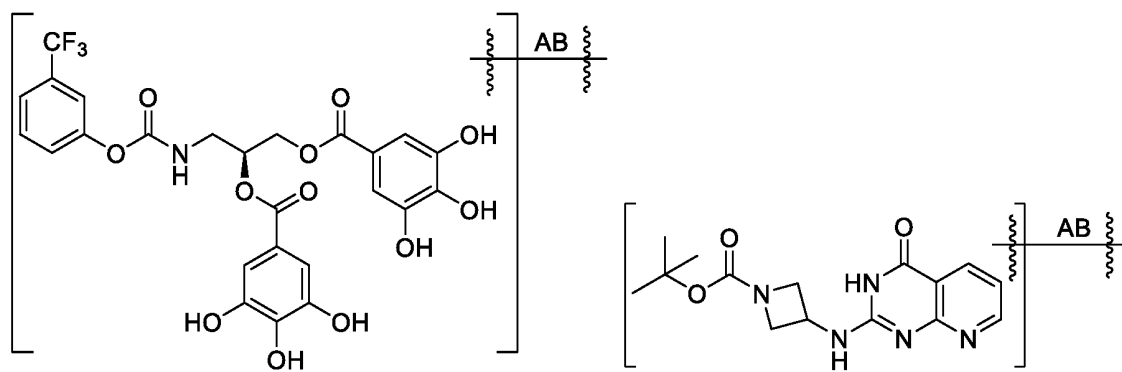
Фиг. 1QQQQQ



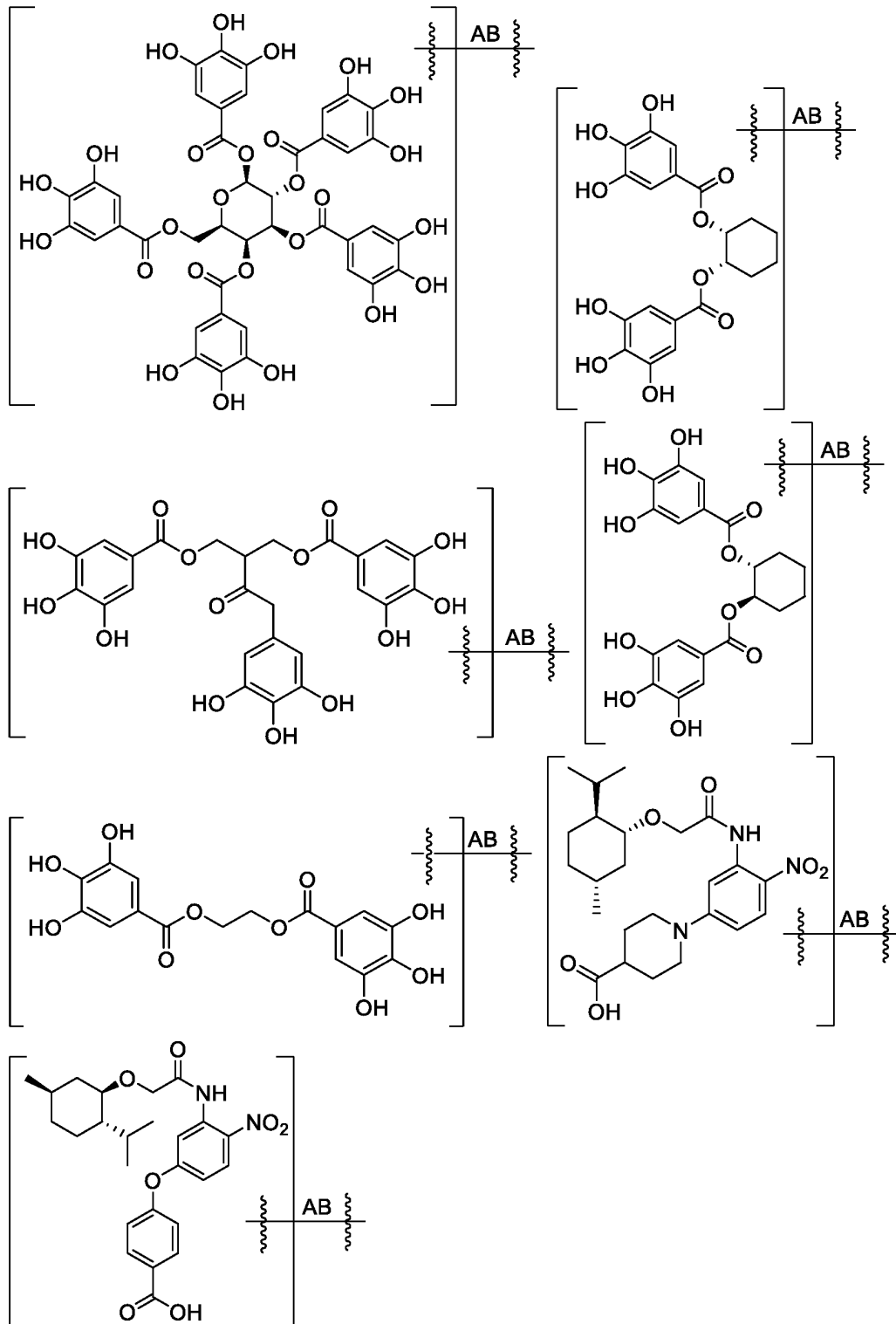
Фиг. 1RRRRR



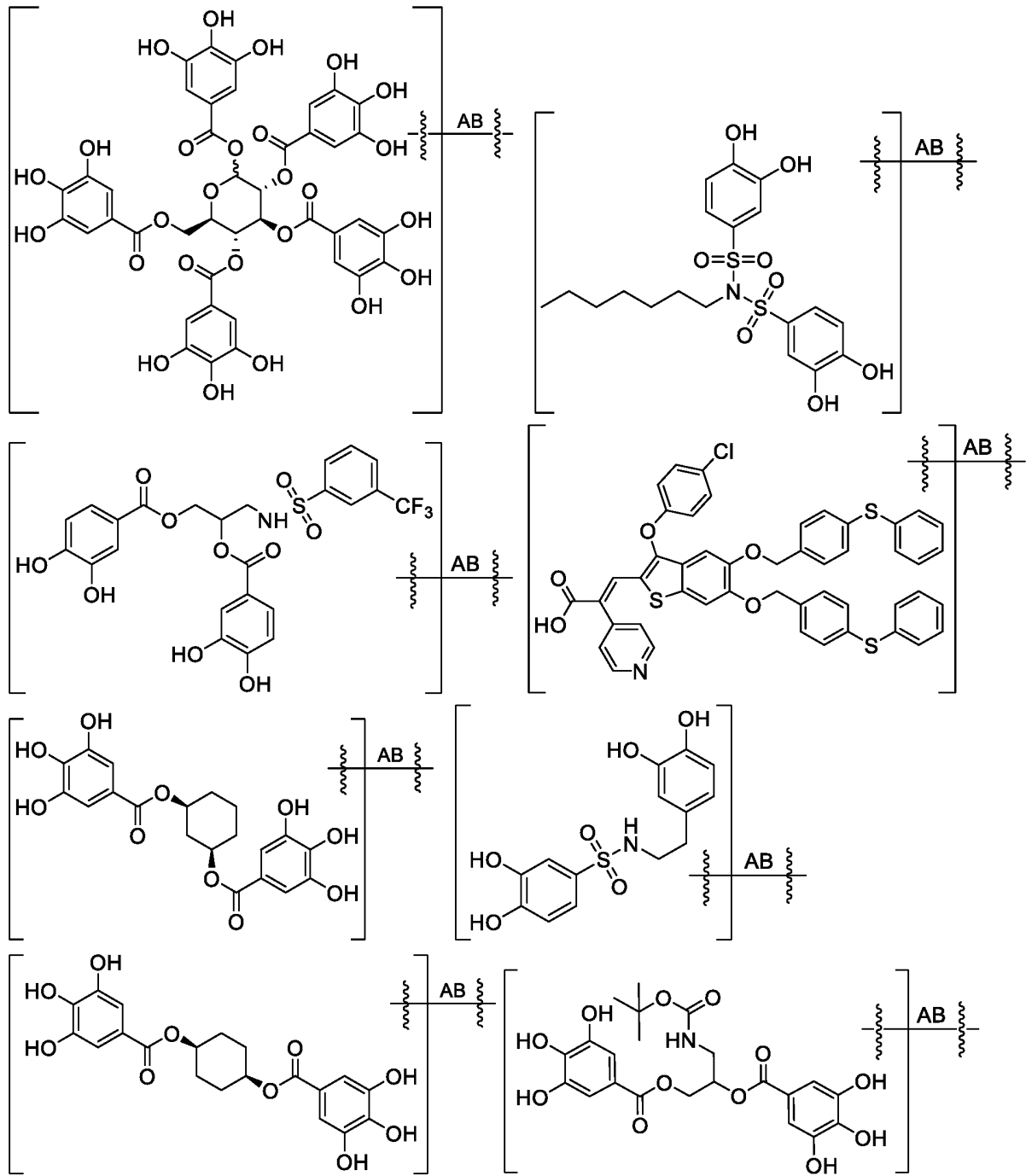
Фиг. 1SSSSS



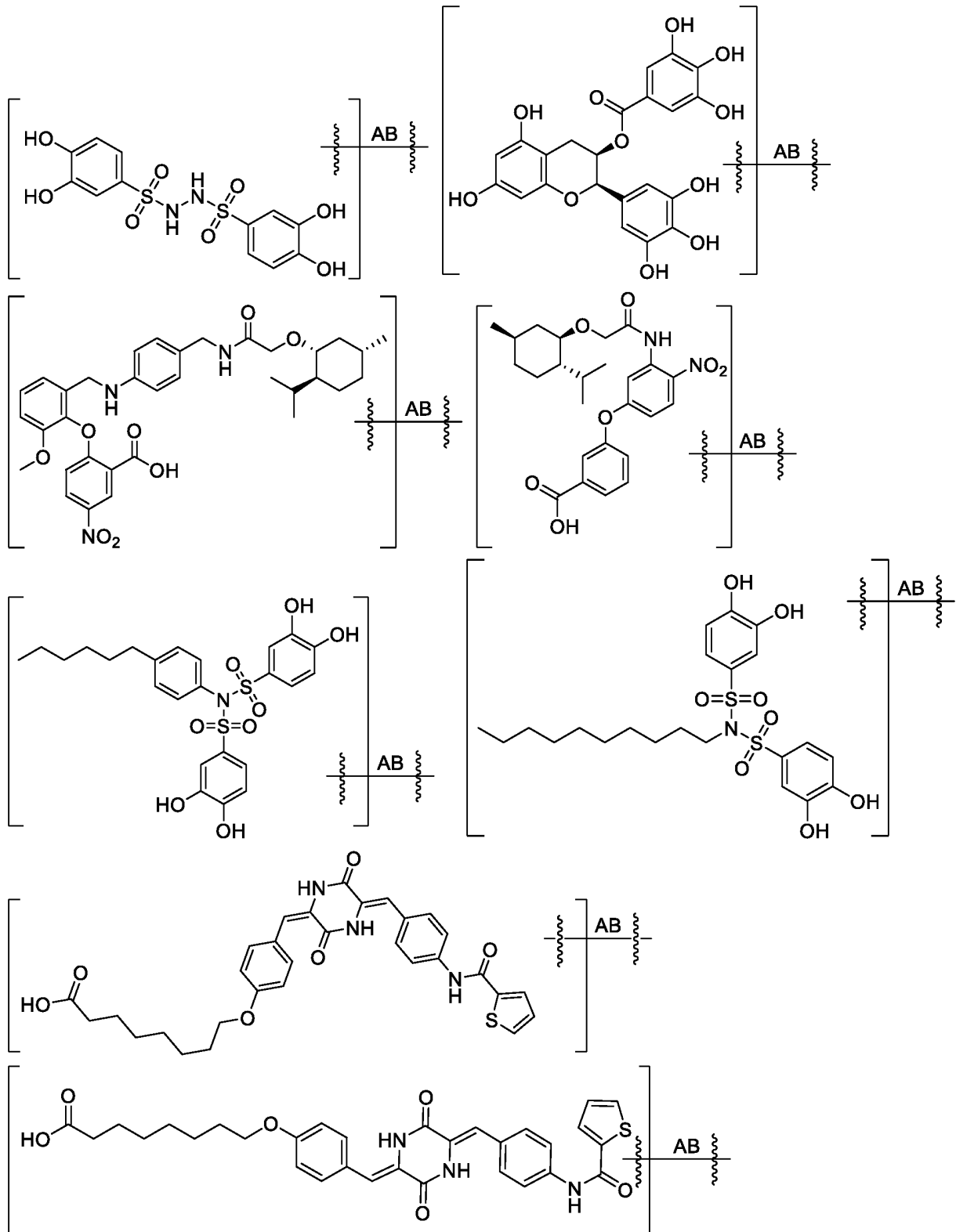
Фиг. 1TTTTT



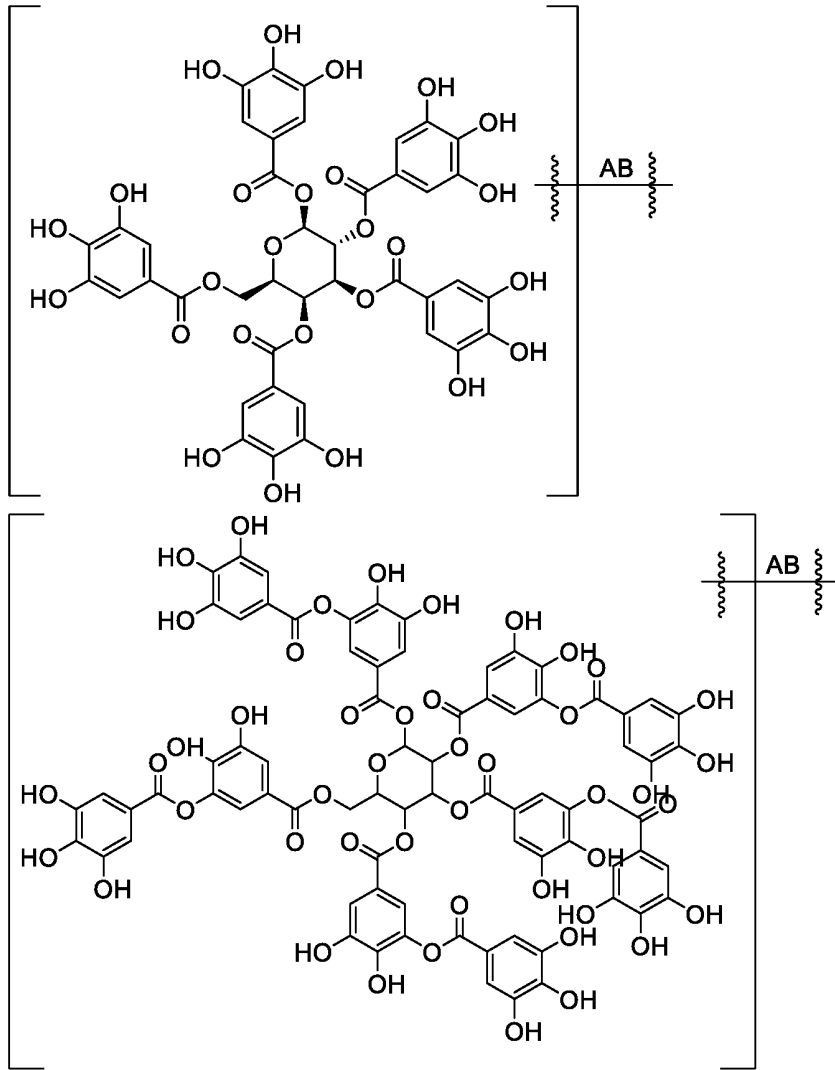
Фиг. 1UUUUU



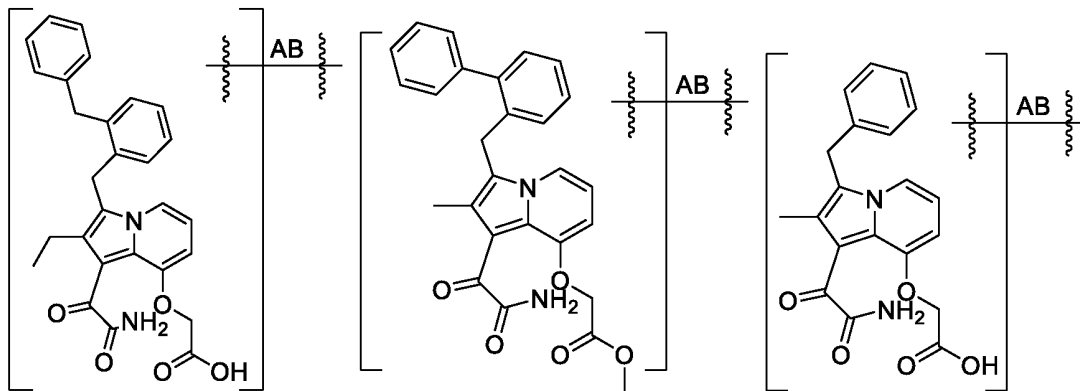
Фиг. 1VVVVV



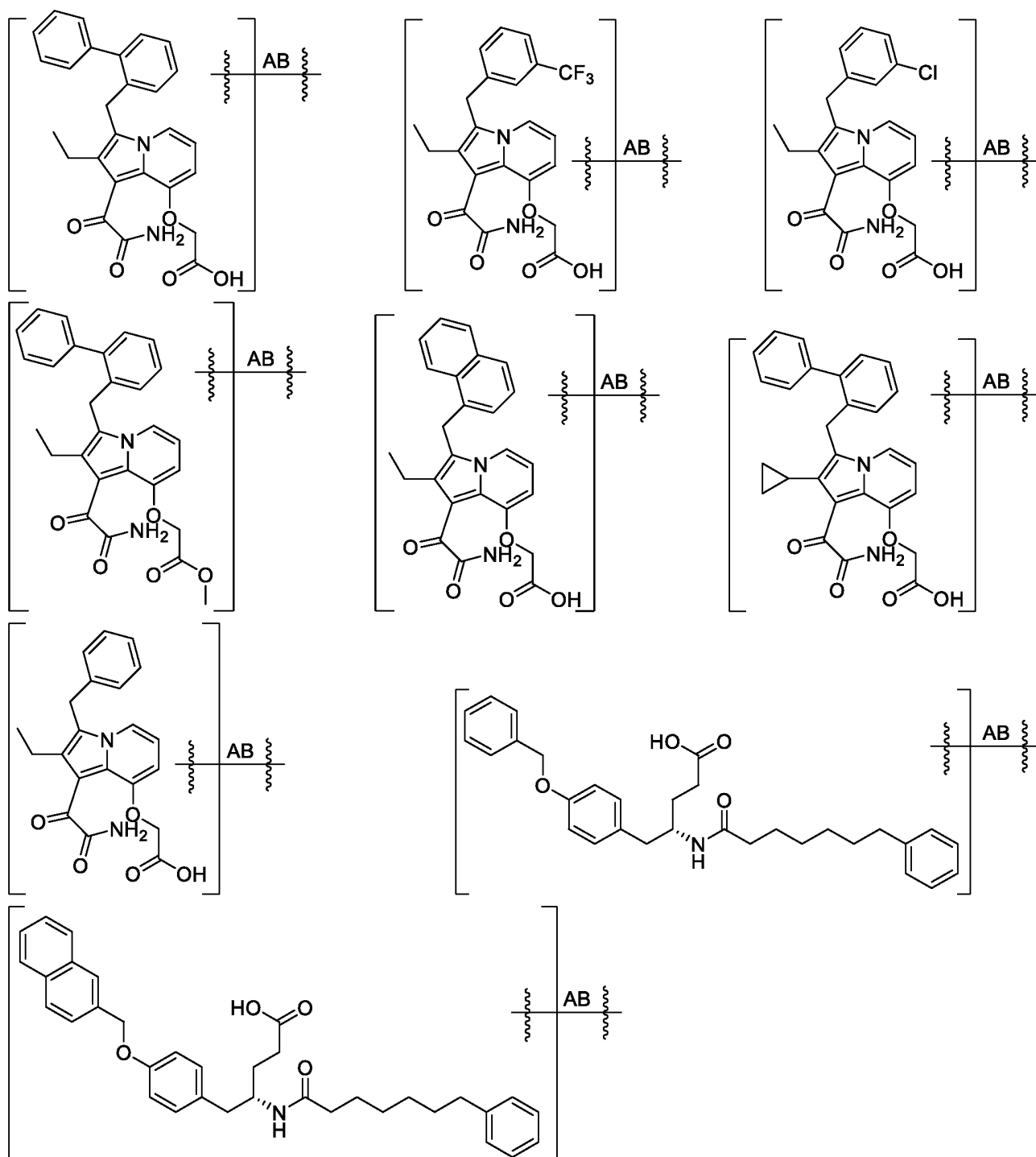
Фиг. 1WWWWW



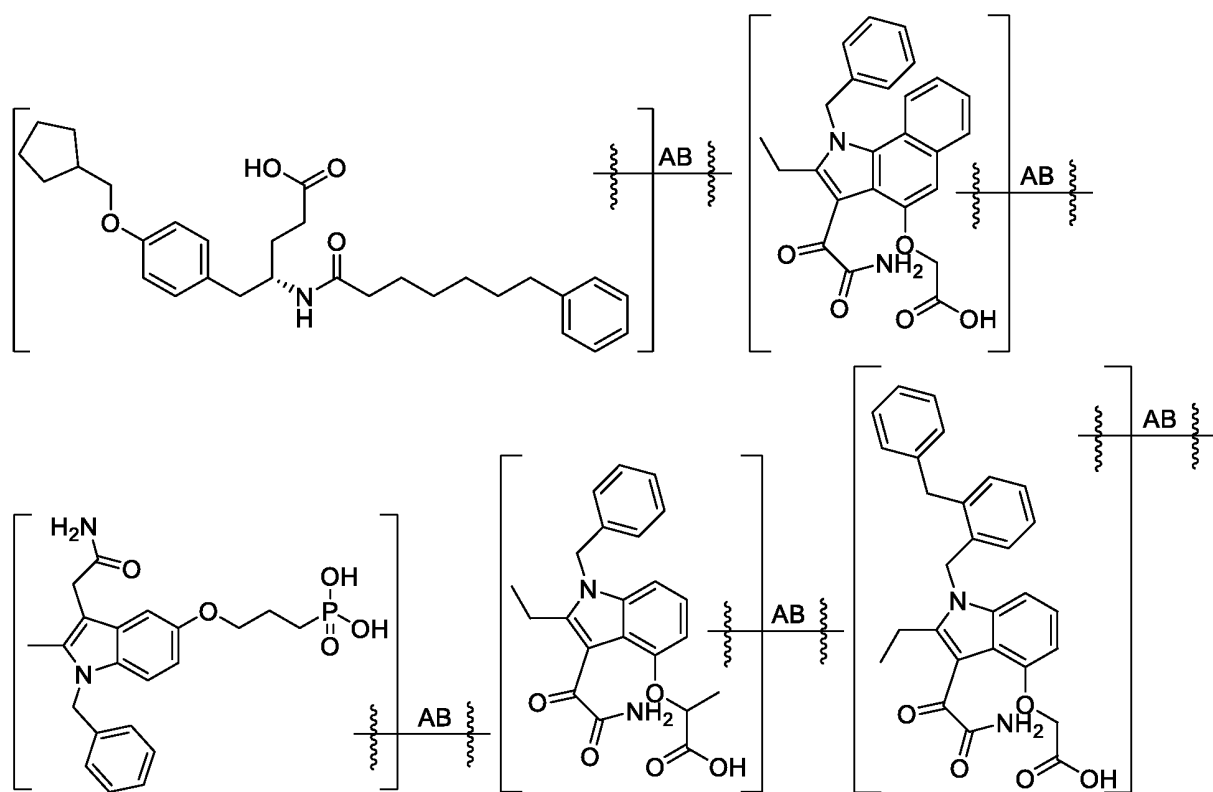
Фиг. 1XXXXX



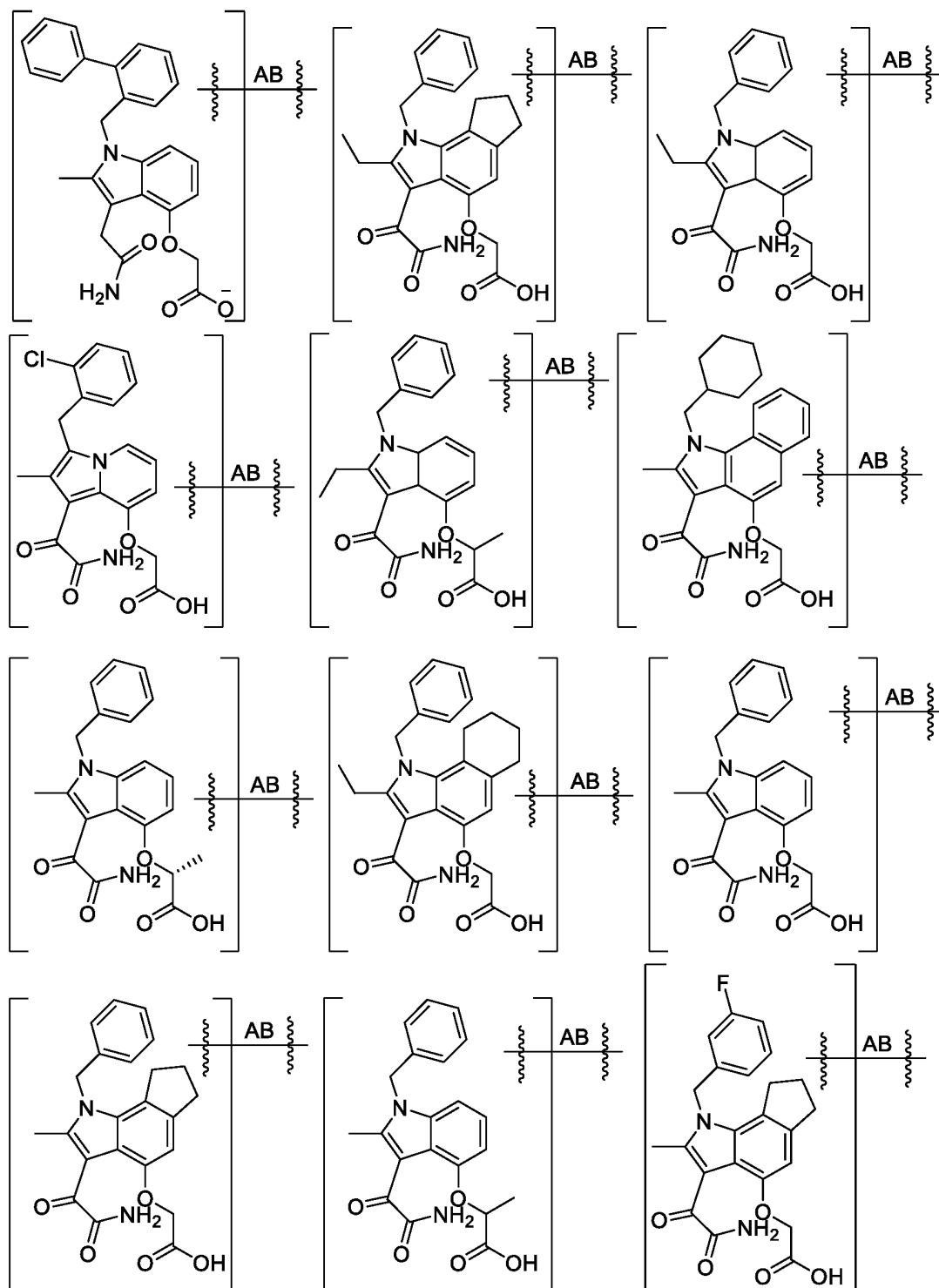
Фиг. 1YYYYY



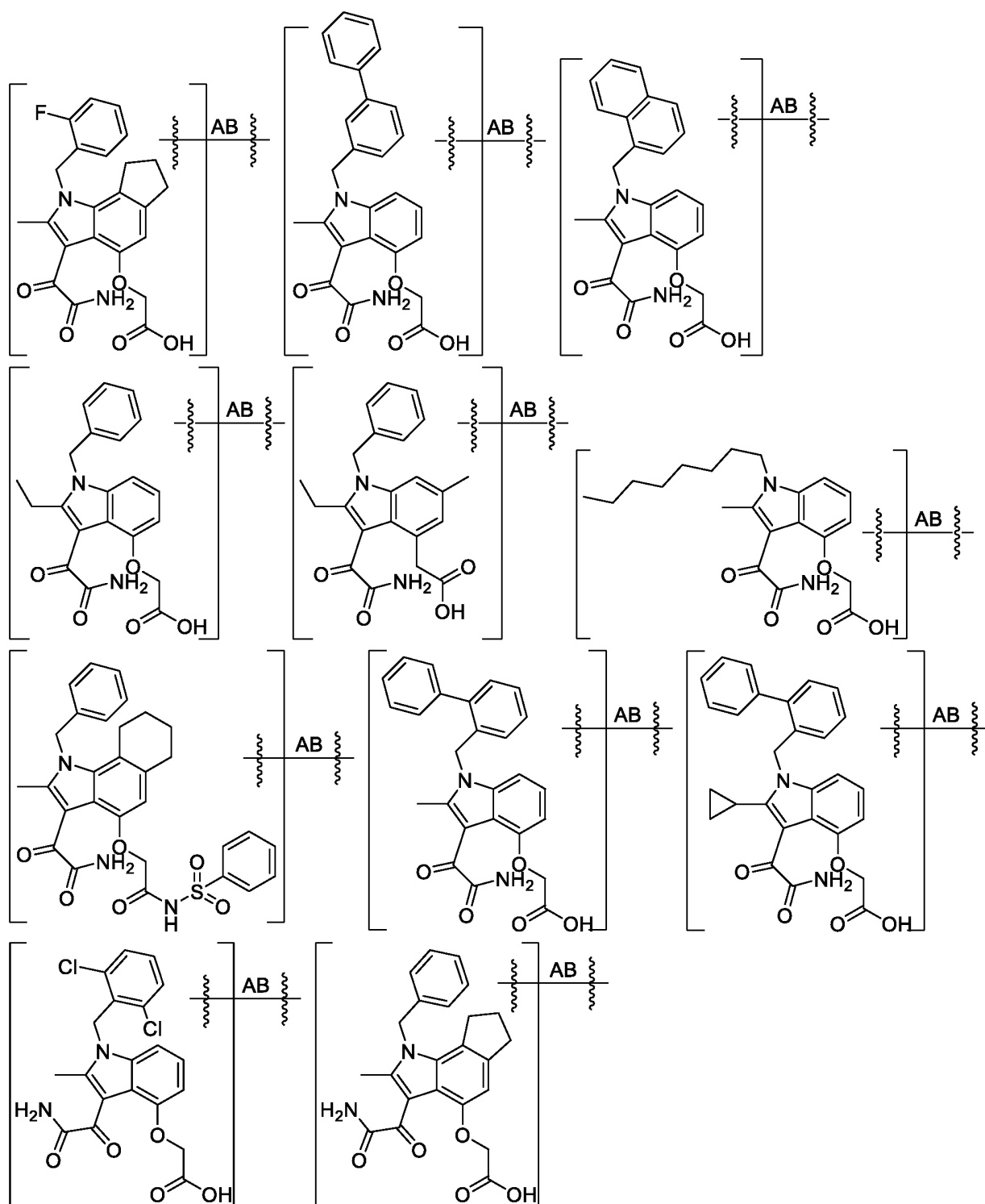
Фиг. 1ZZZZZ



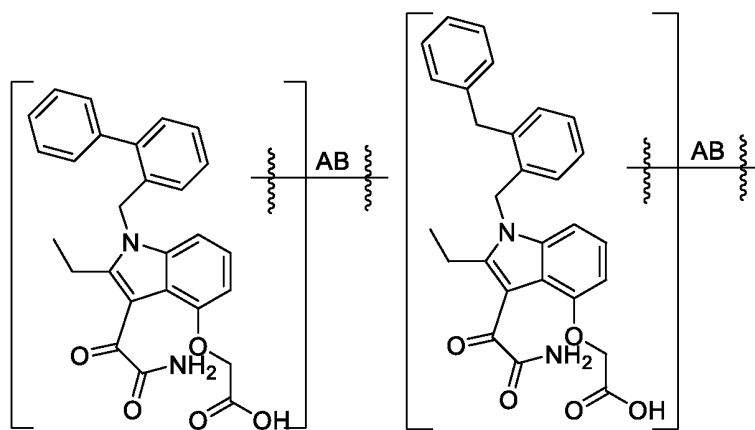
Фиг. 1АААААА



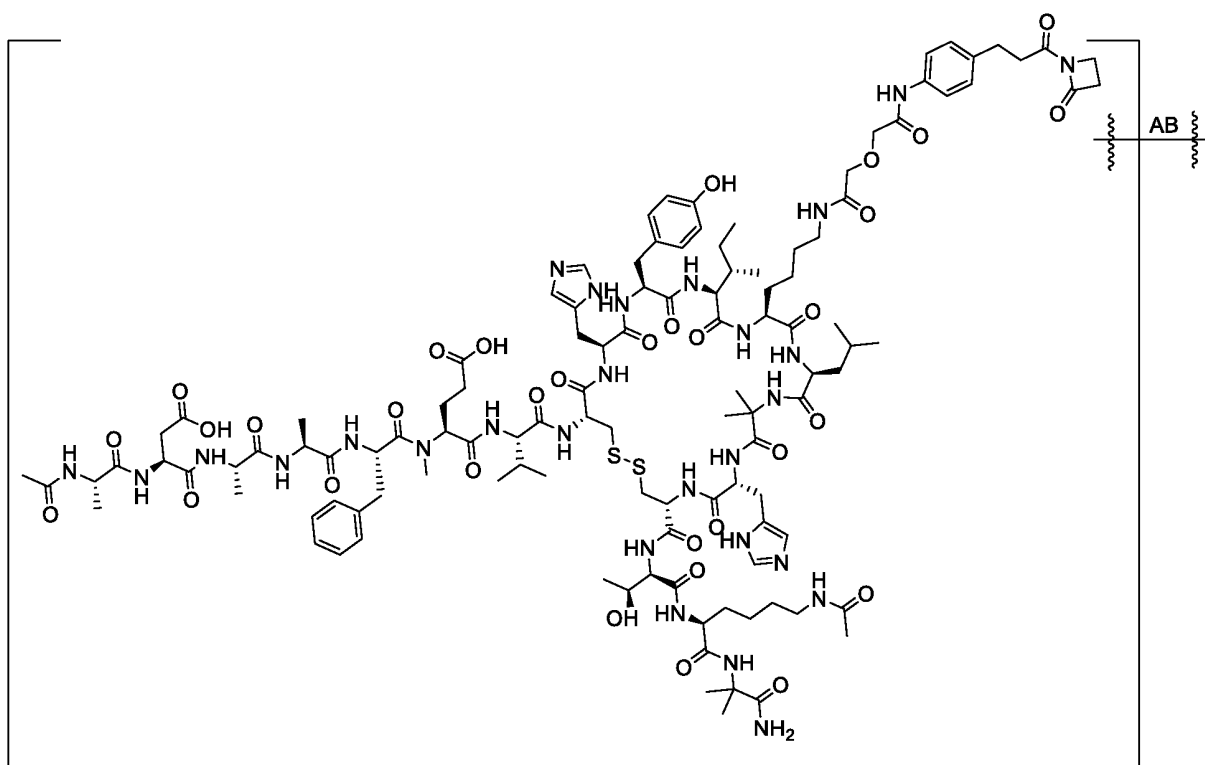
Фиг. 1BVBVVV



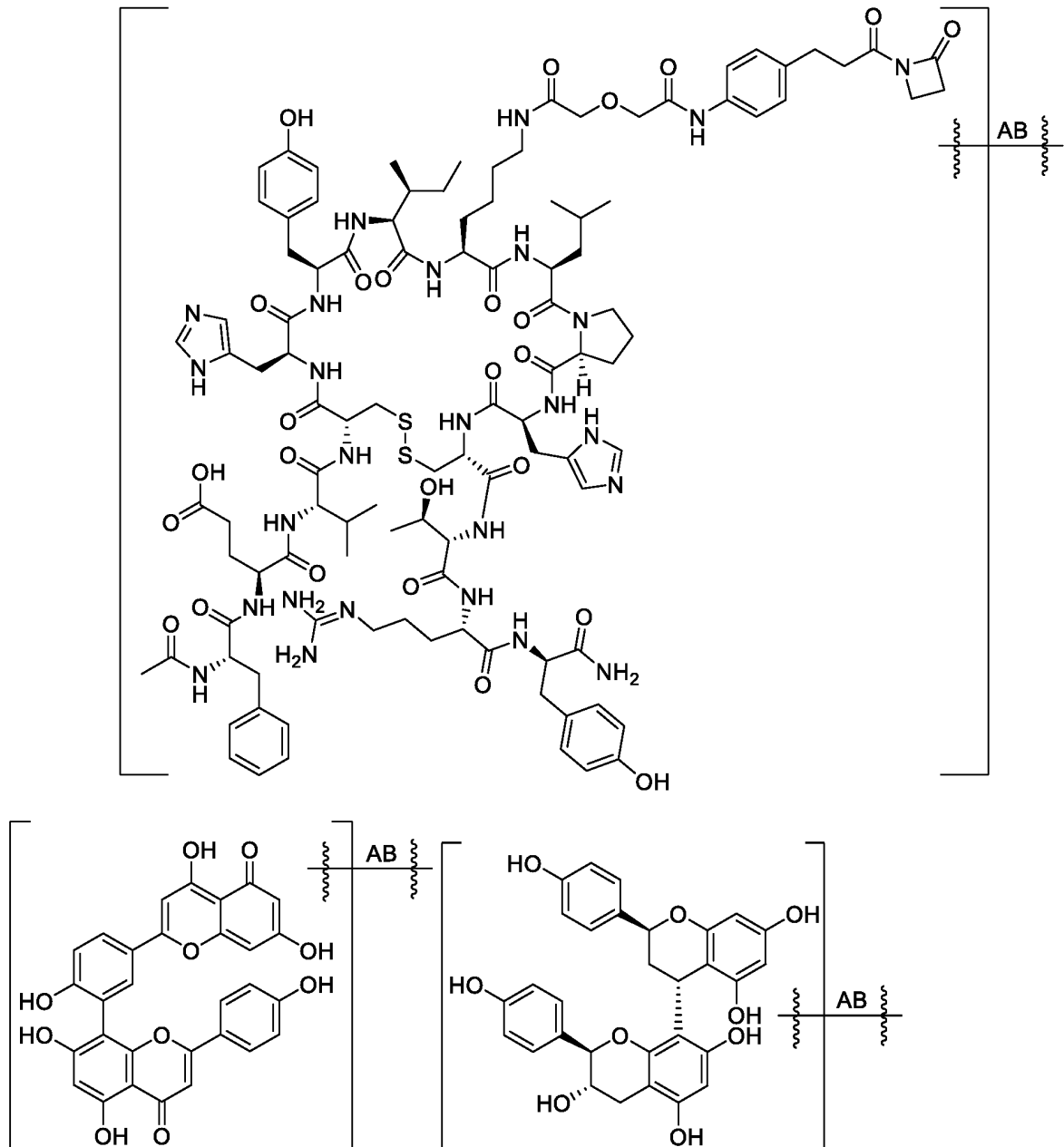
Фиг. 1CCCCC



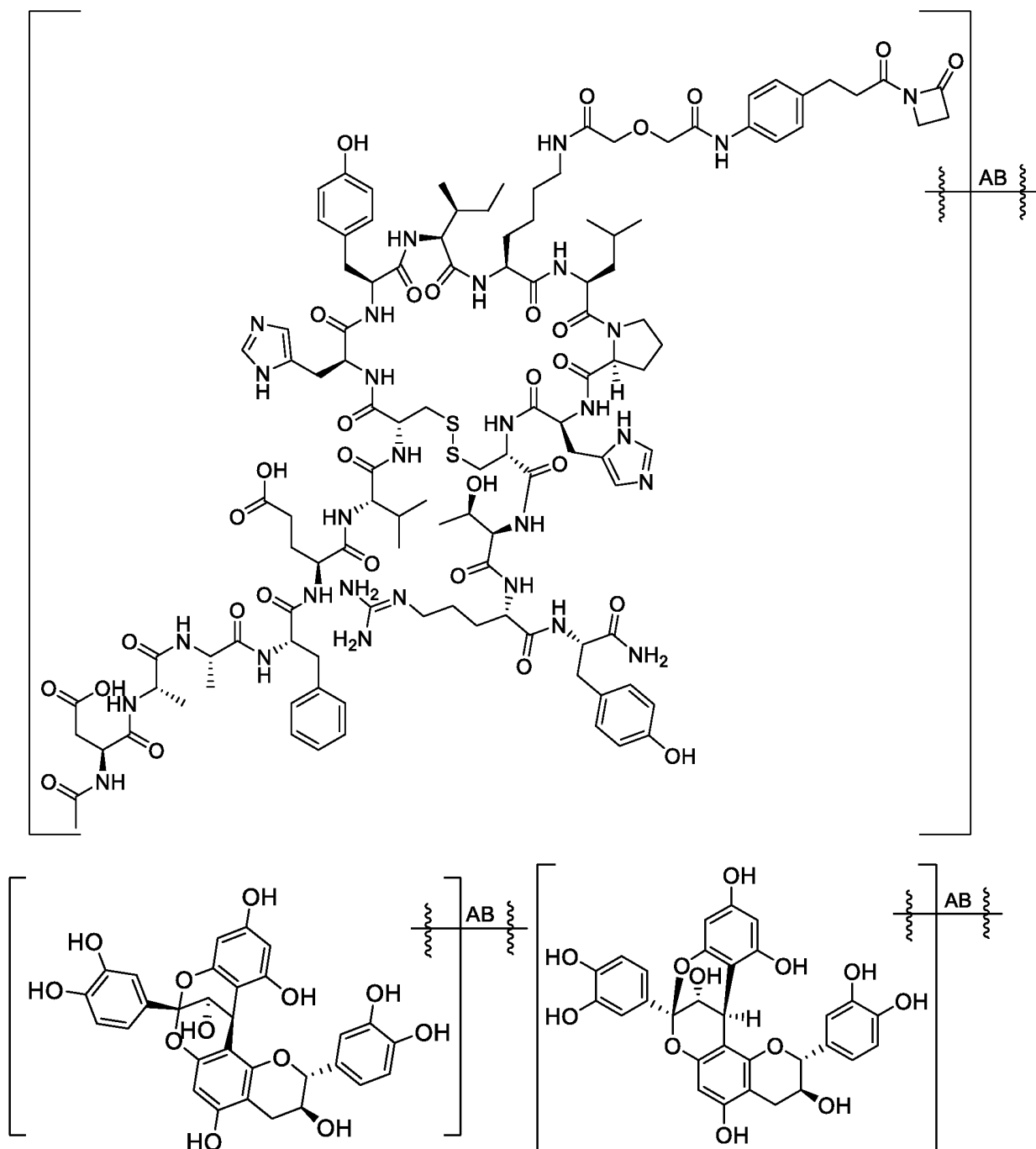
Фиг. 1DDDDDD



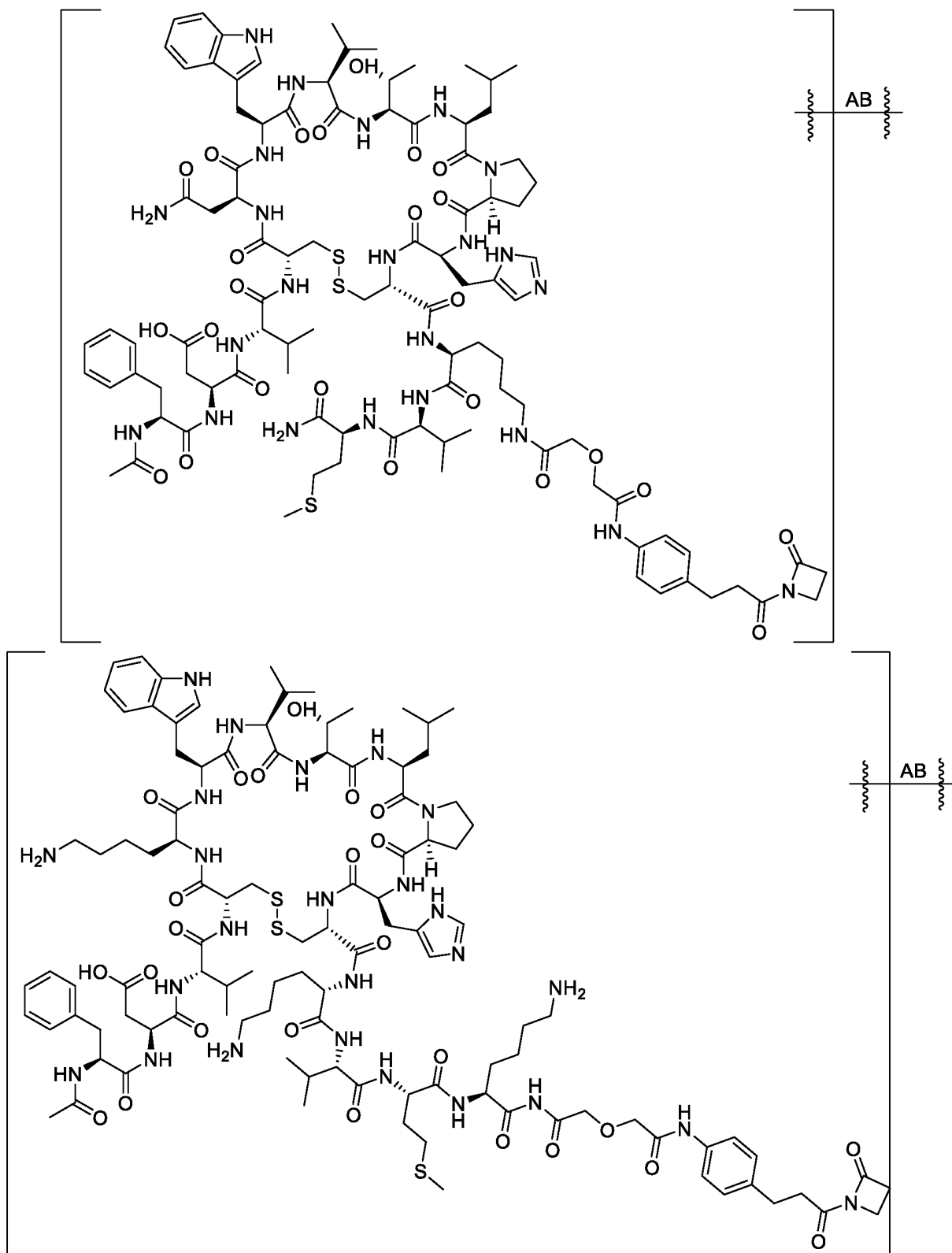
Фиг. 1EEEEEE



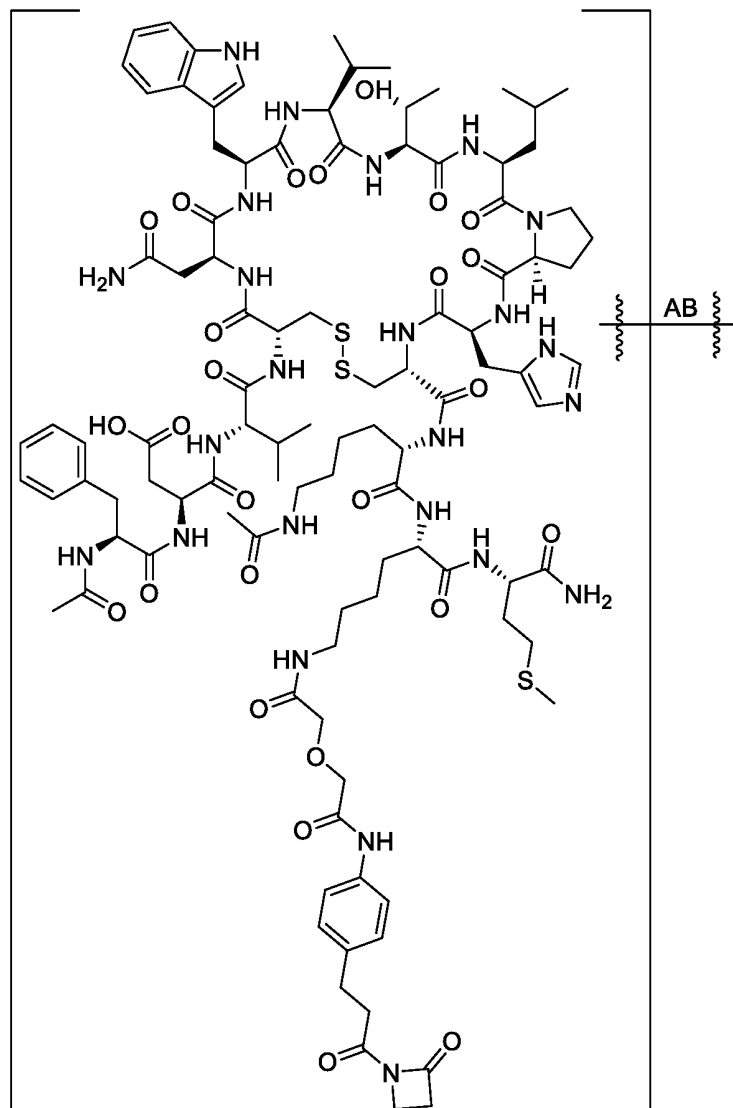
Фиг. 1FFFFF



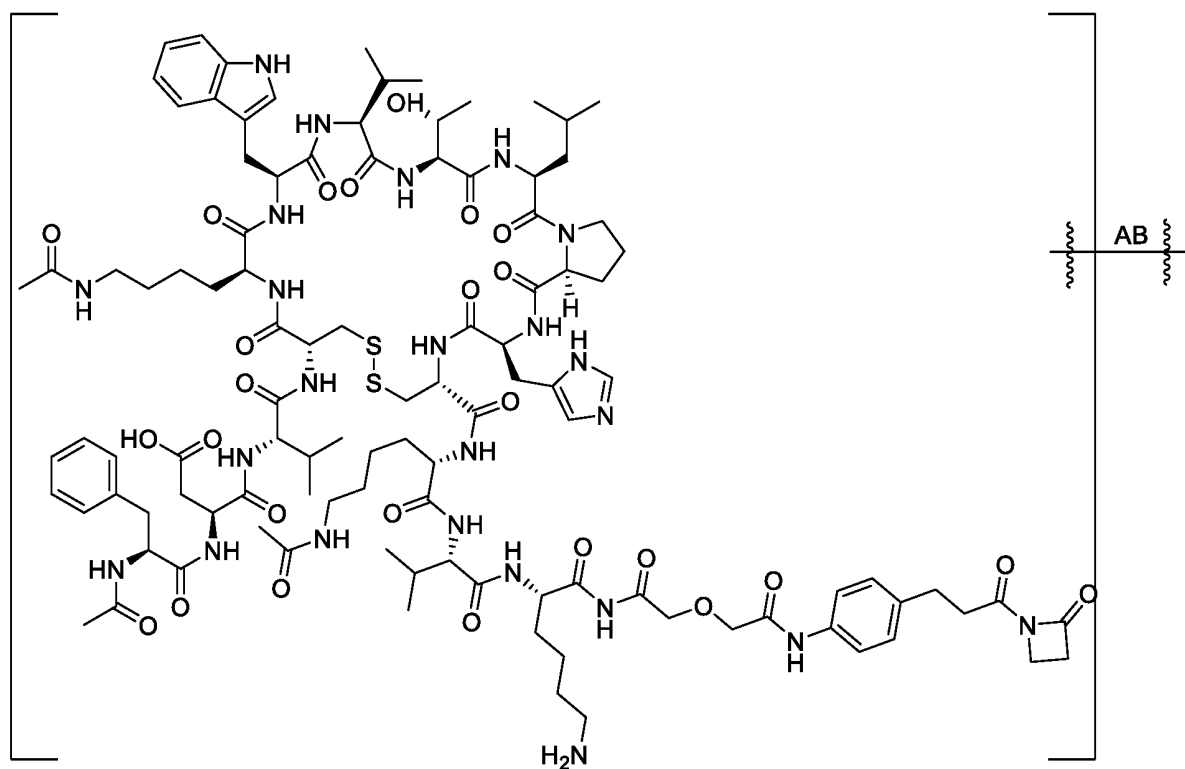
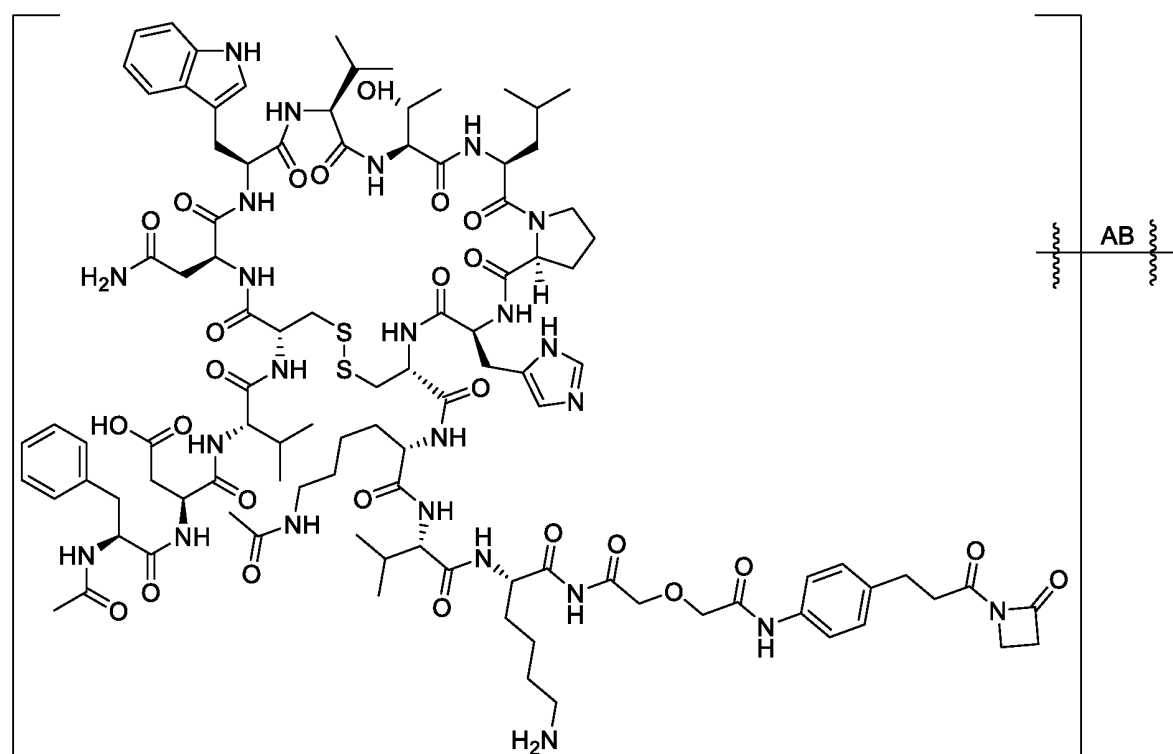
Фиг. 1GGGGGG



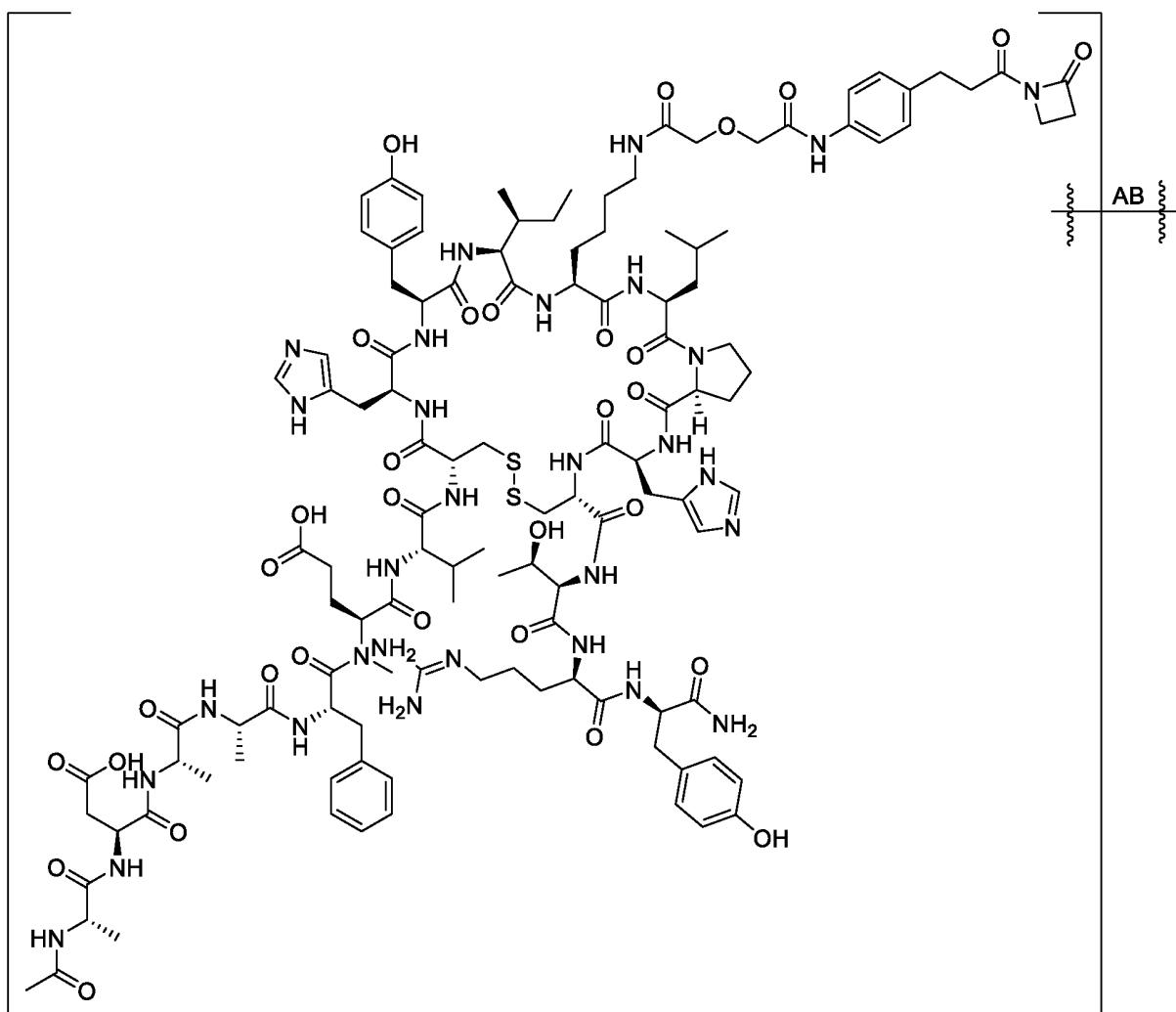
Фиг. 1 НННННН



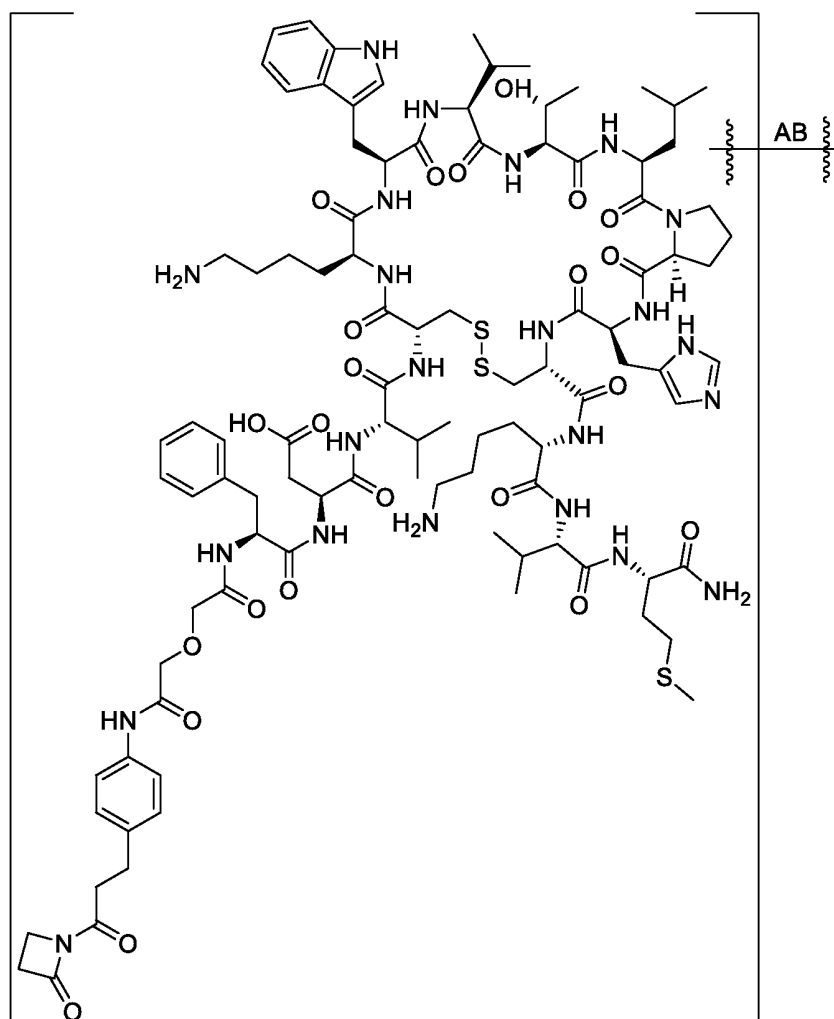
Фиг. 1ШШ



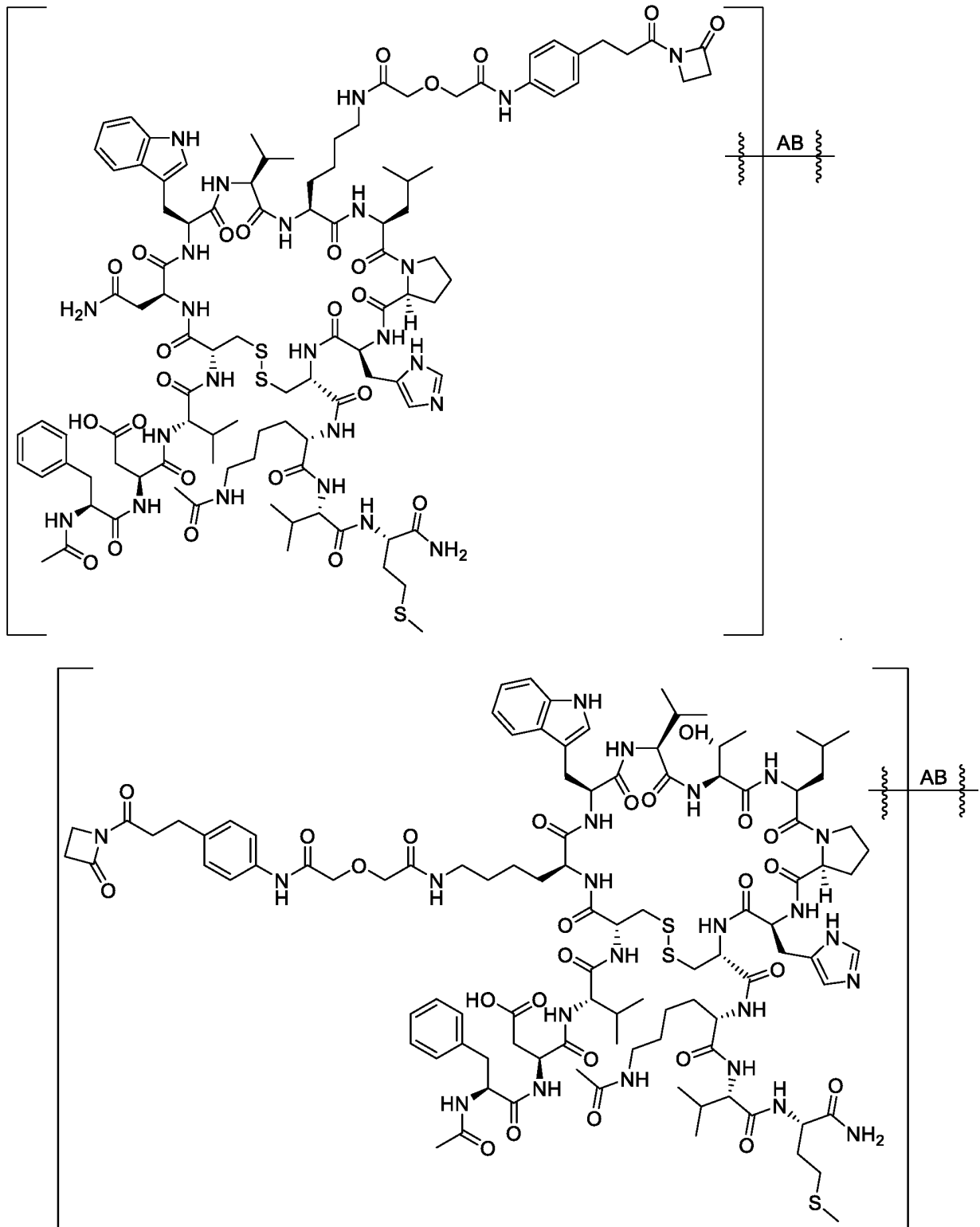
Фиг. 1JJJJJ



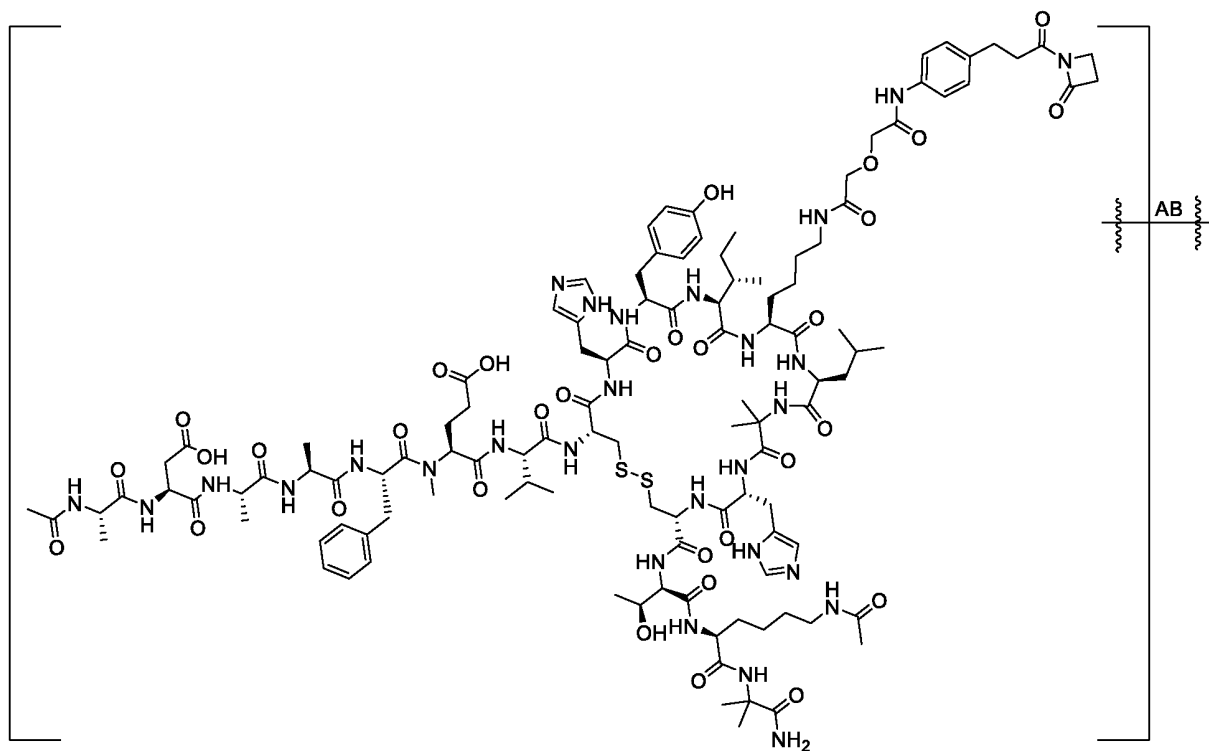
Фиг. 1КККККК



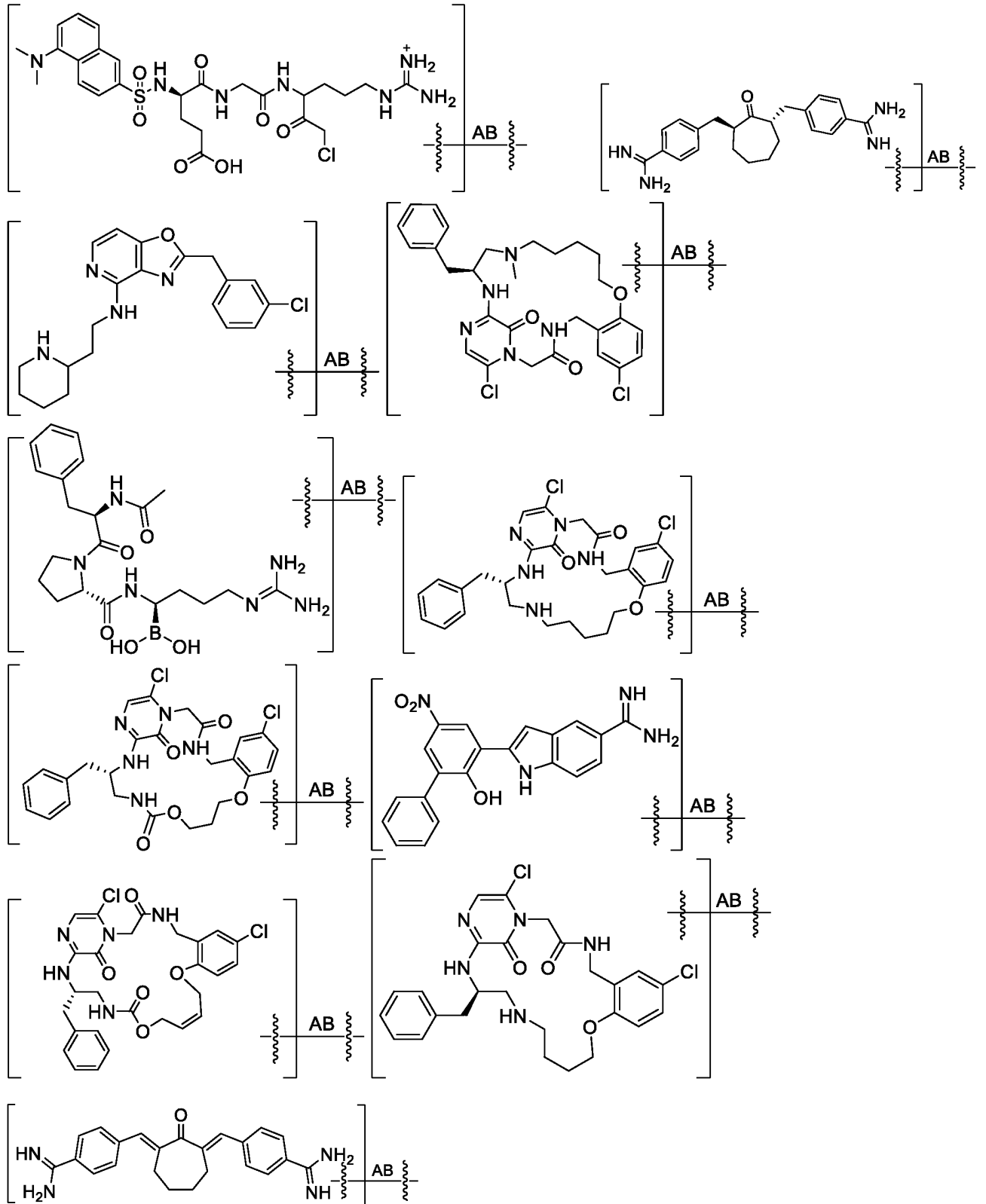
Фиг. 1LLLLL



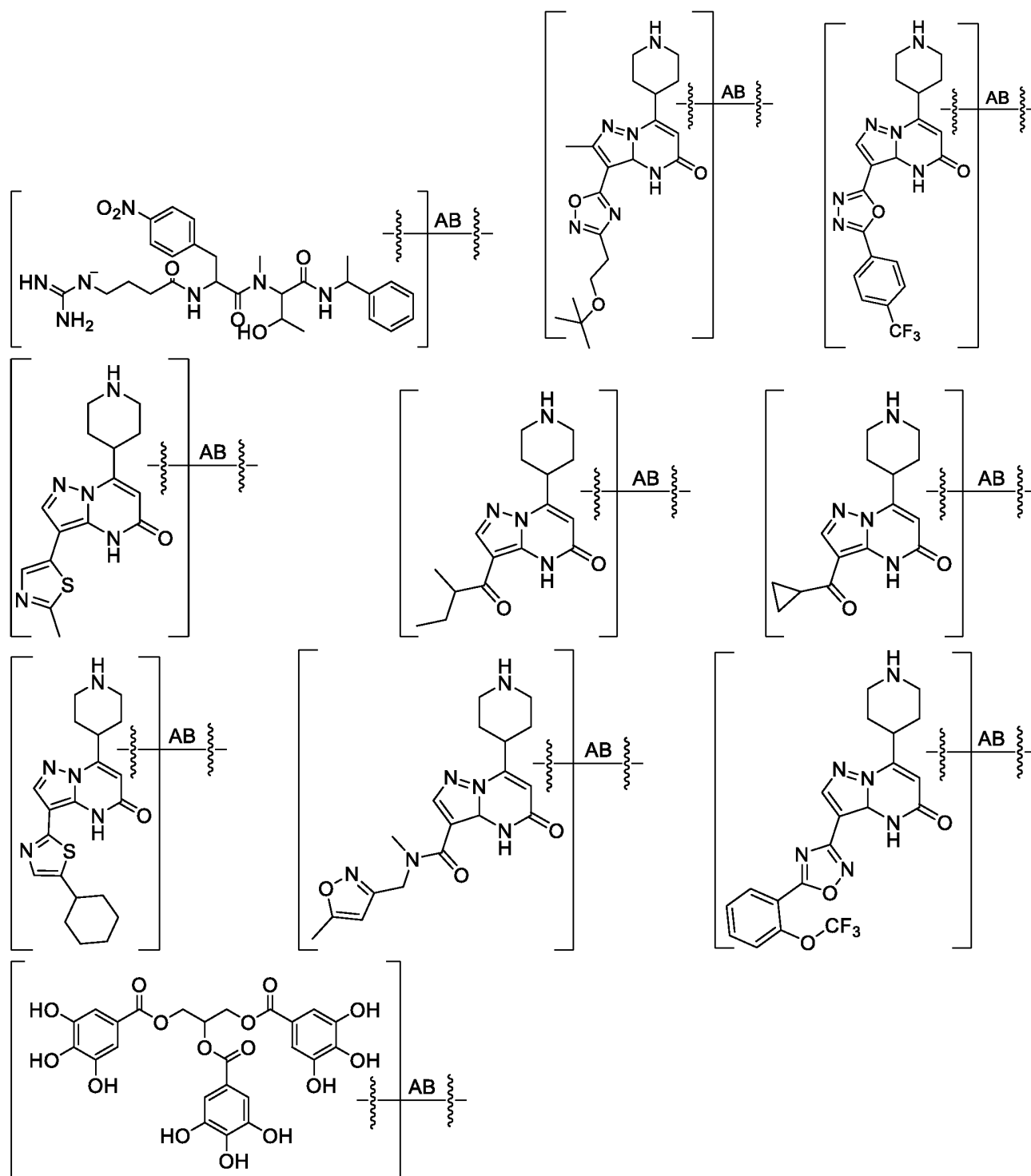
Фиг. 1ММММММ



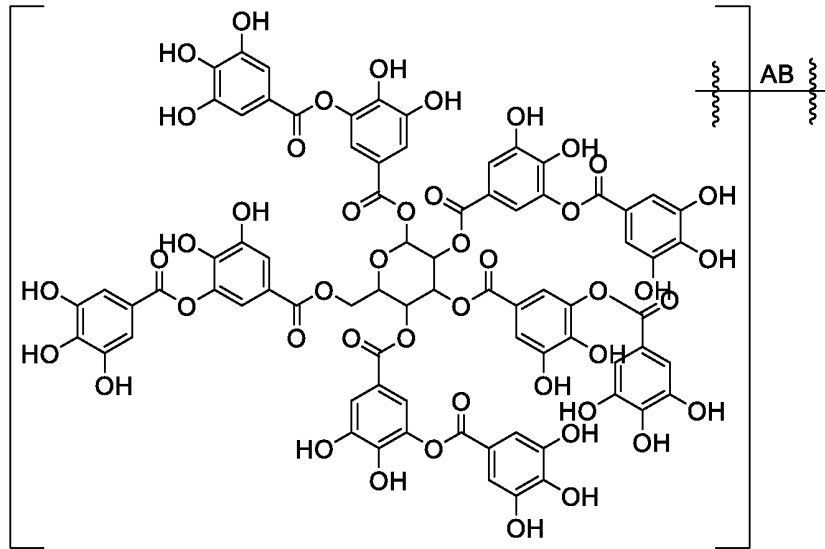
Фиг. 1NNNNNN



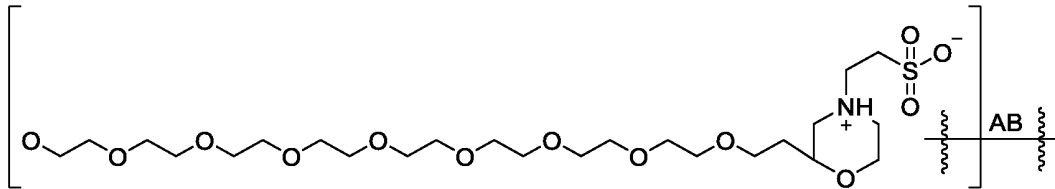
Фиг. 1000000



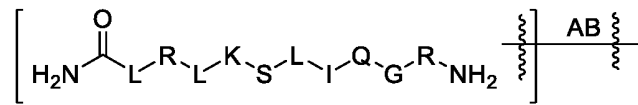
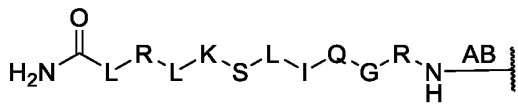
Фиг. 1 P P P P P P



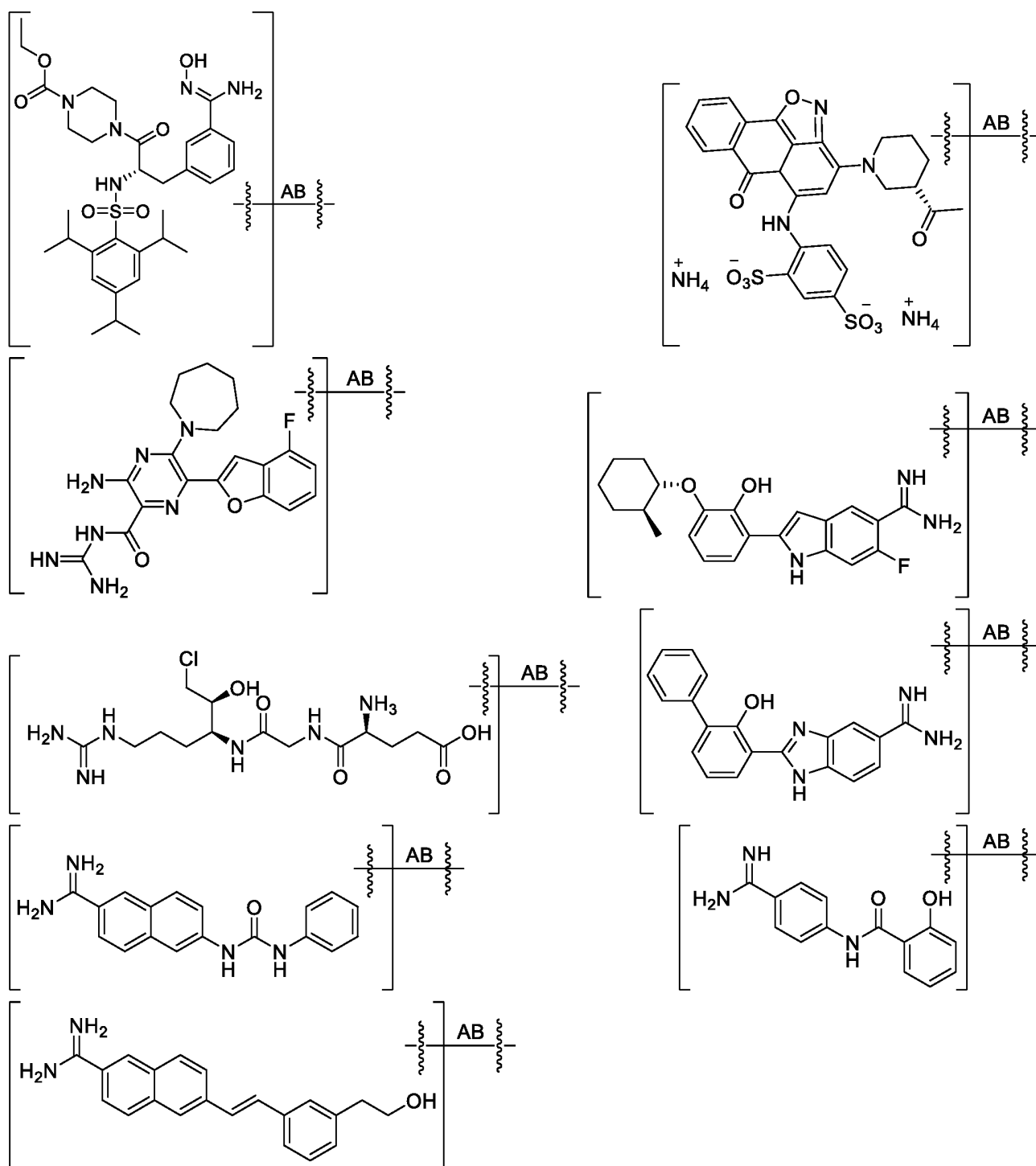
Фиг. 1QQQQQQ



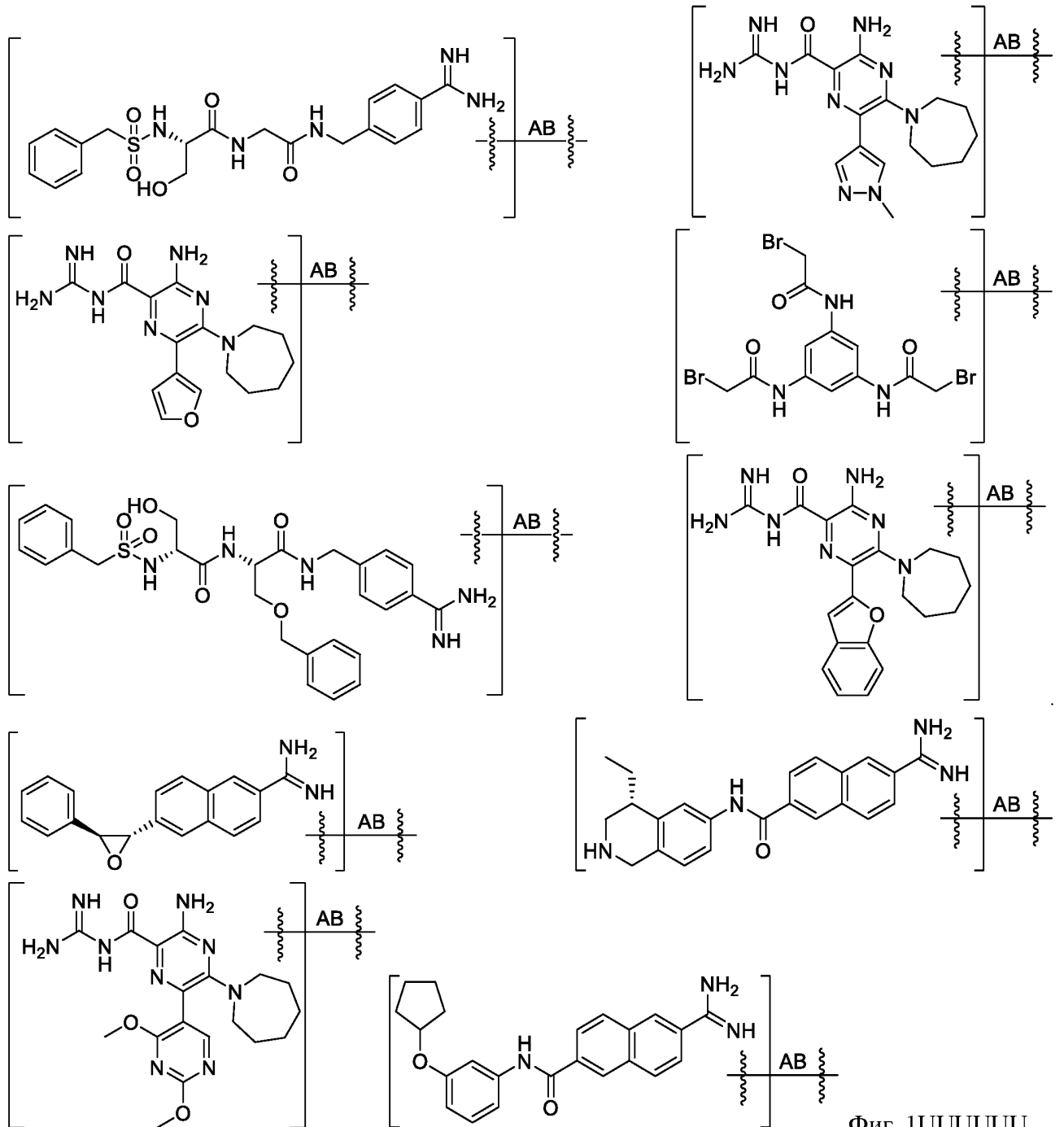
Фиг. 1RRRRRR



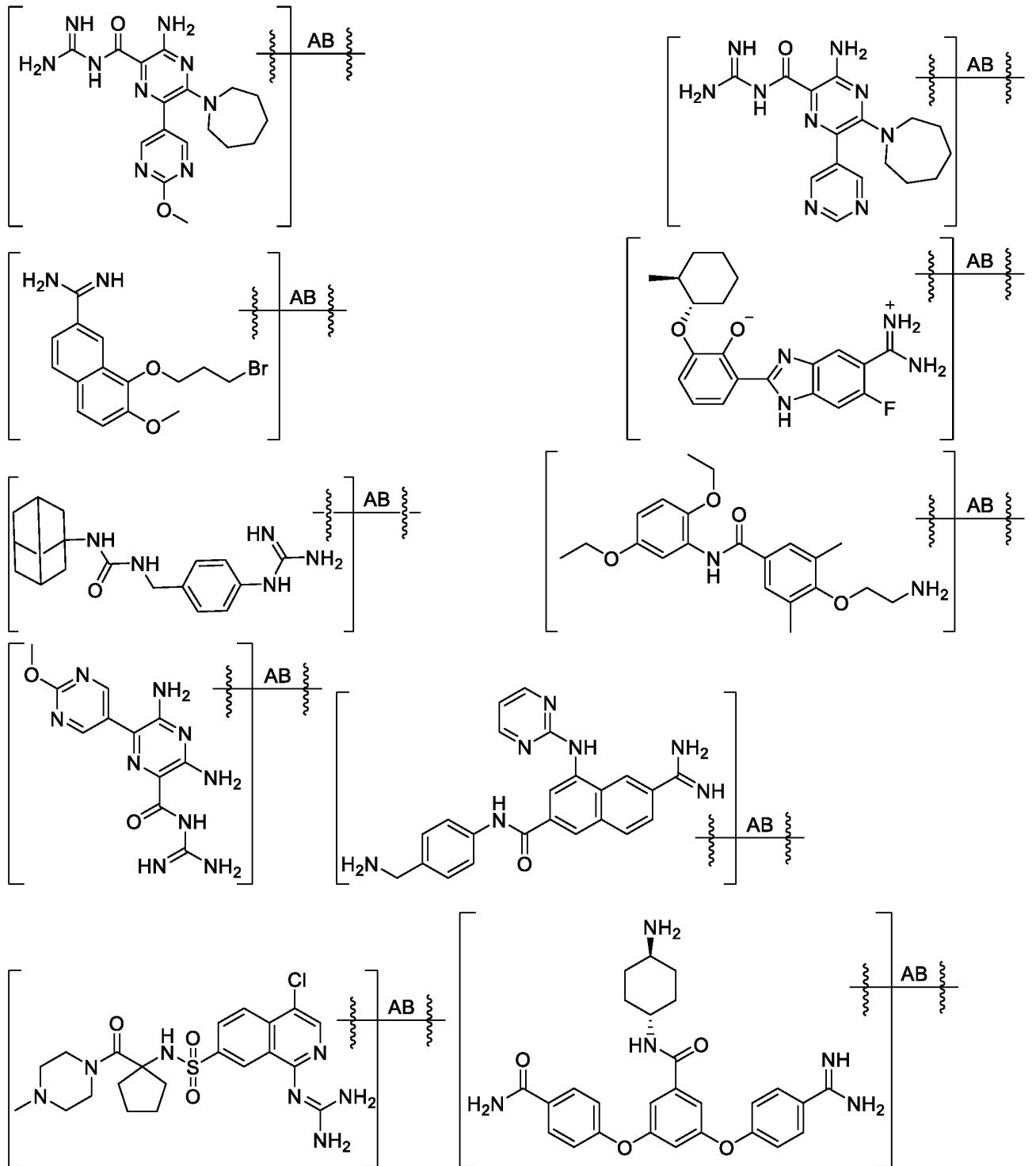
Фиг. 1SSSSSS



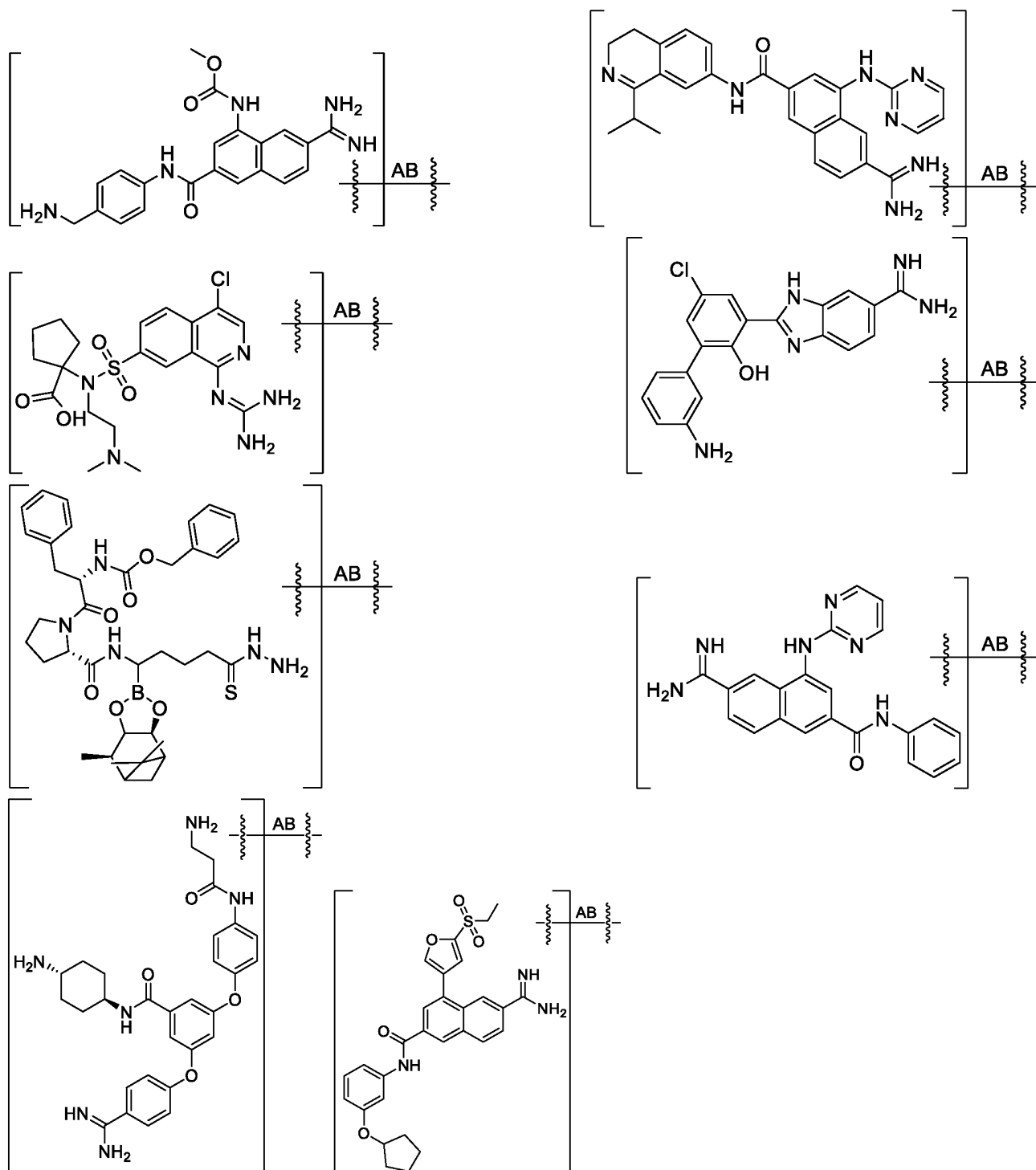
Фиг. 1TTTTTT



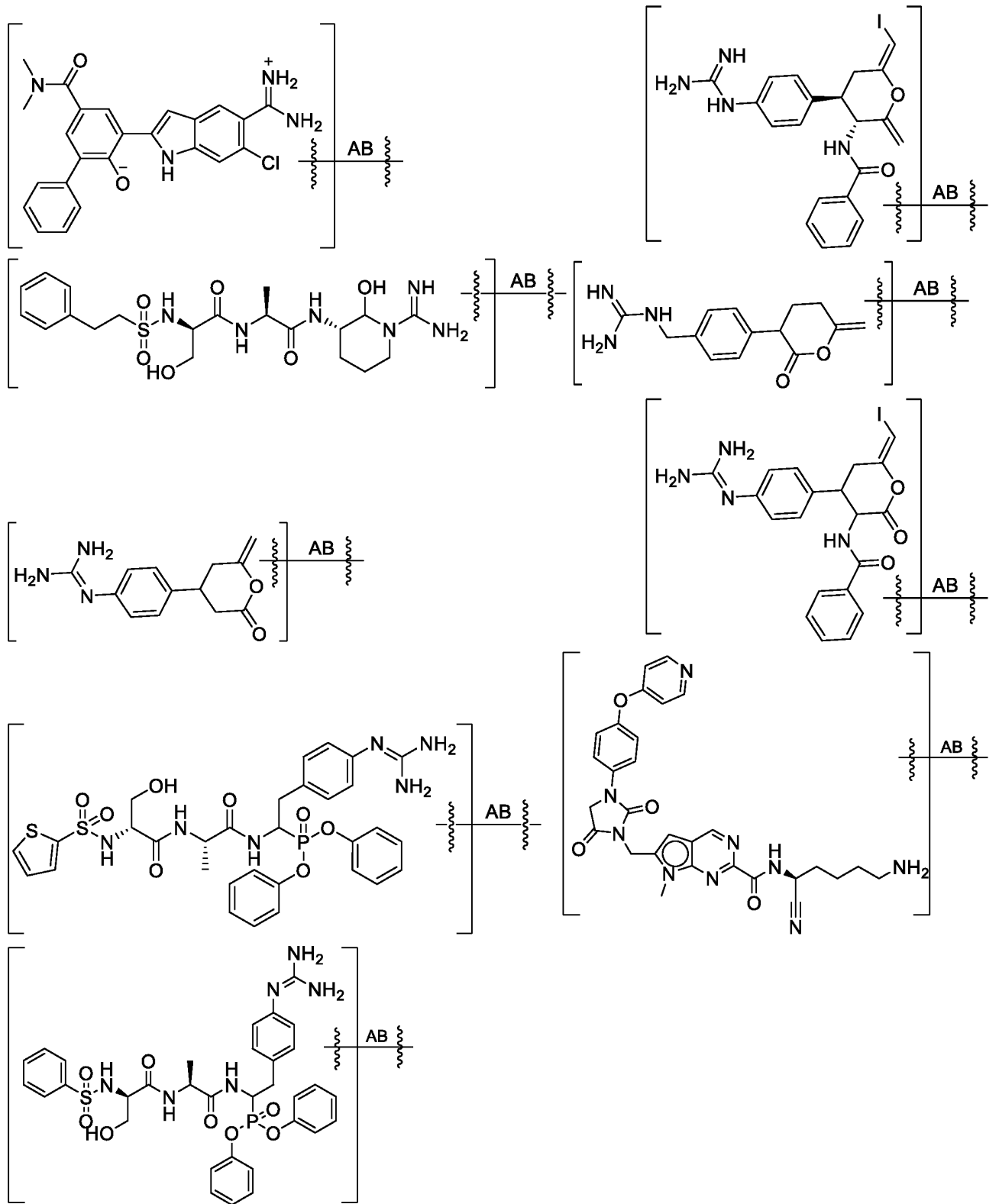
Фиг. 1UUUUU



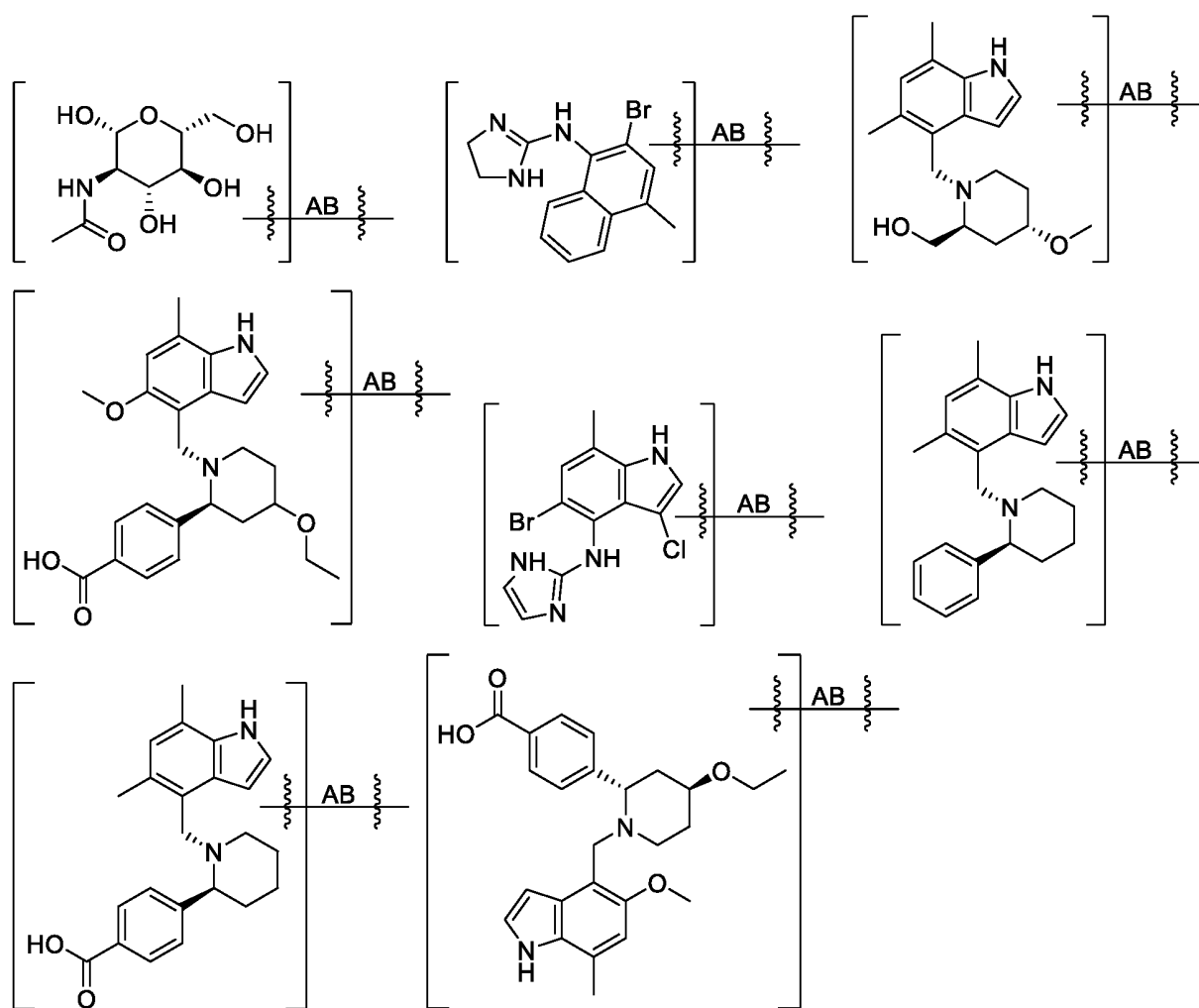
Фиг. 1VVVVVV



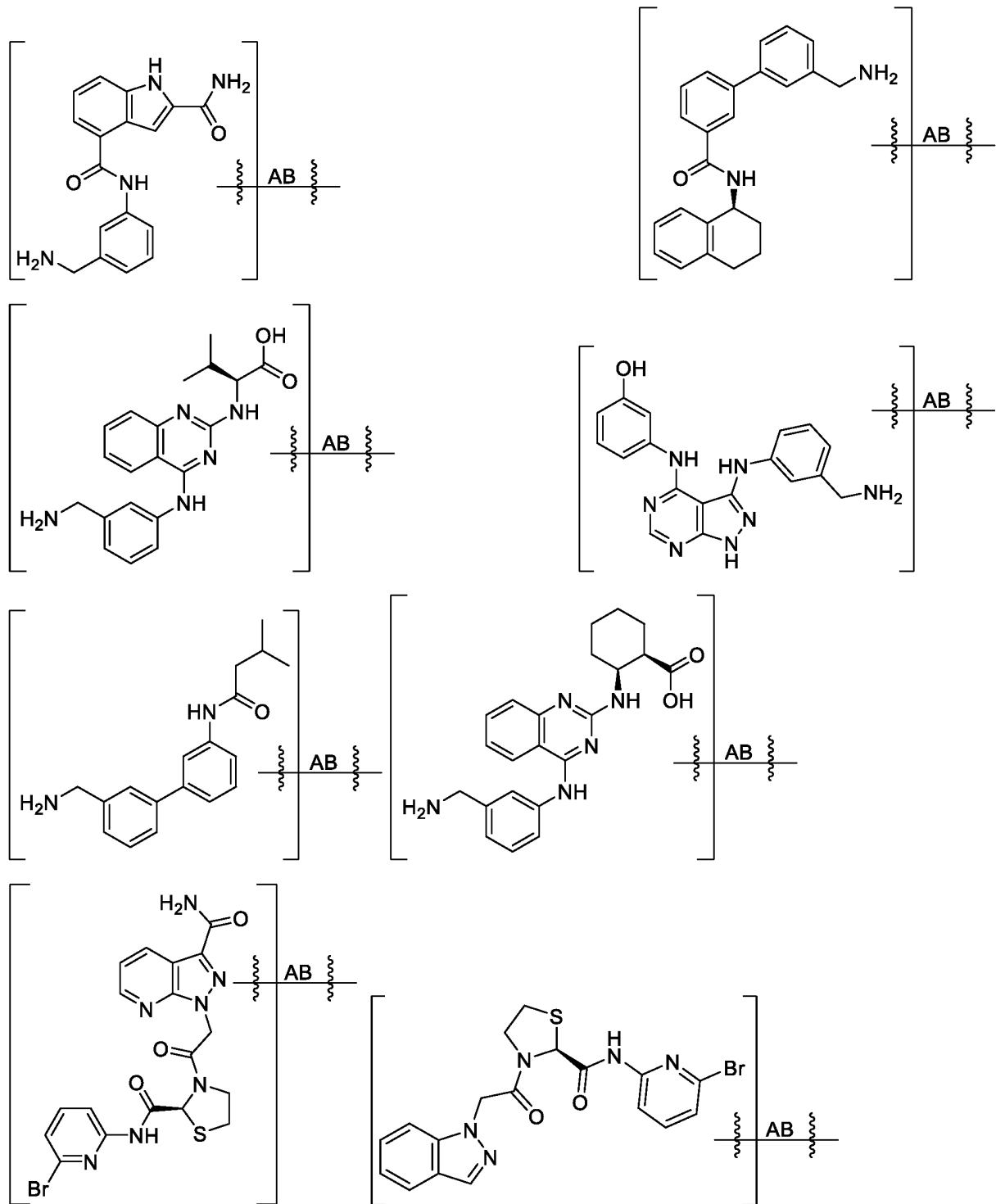
Фиг. 1WWWWW



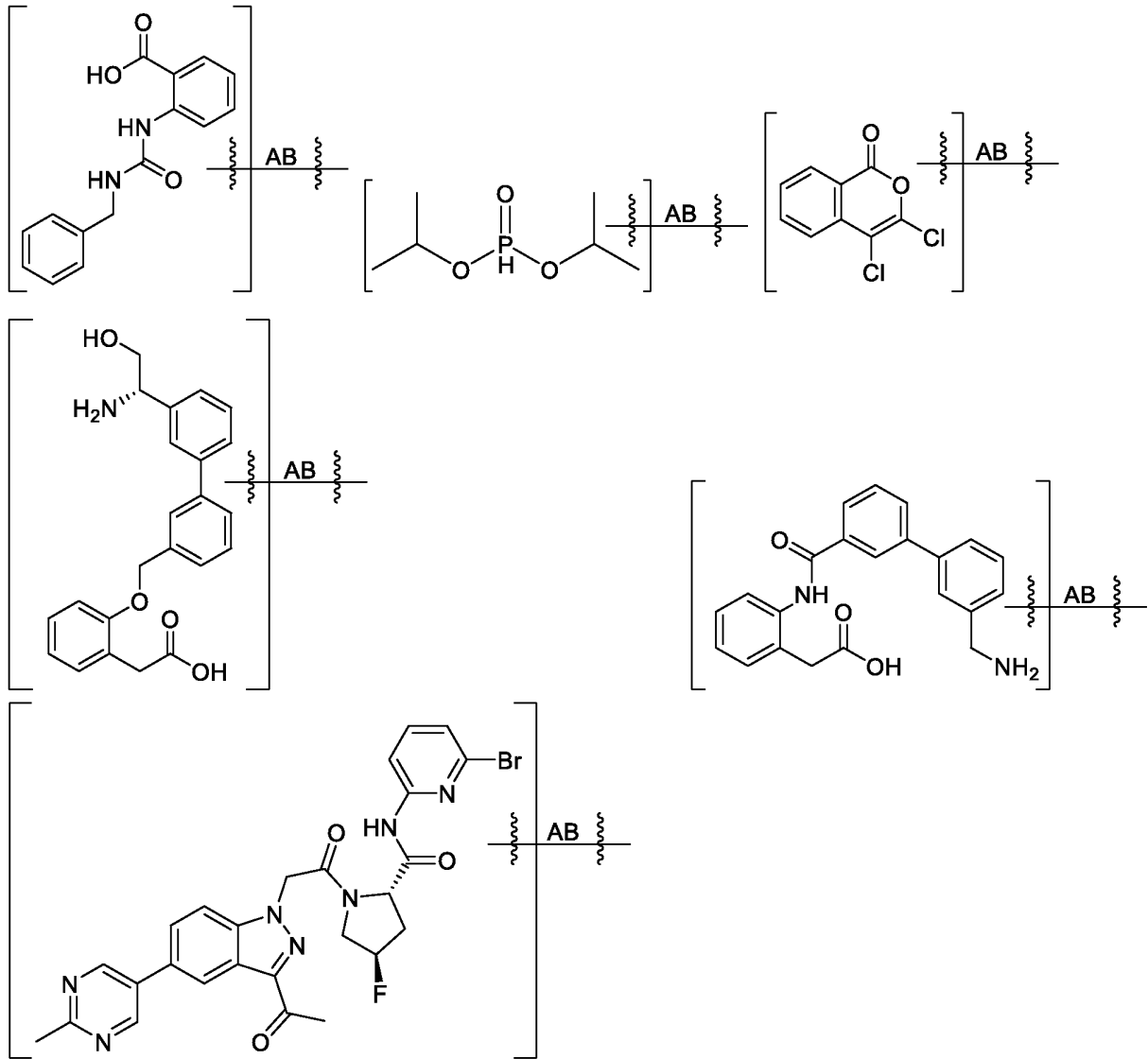
Фиг. 1XXXXXX



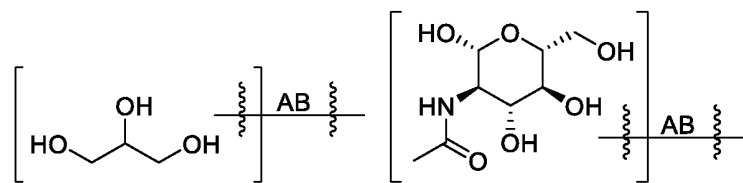
Фиг. 2



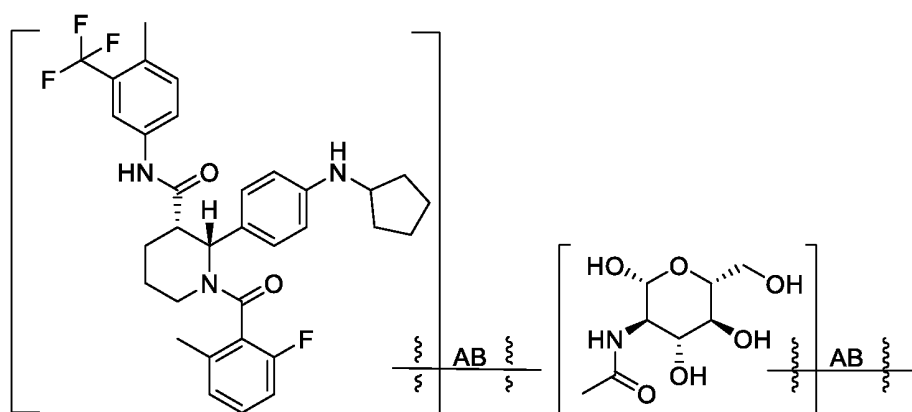
Фиг. 3А



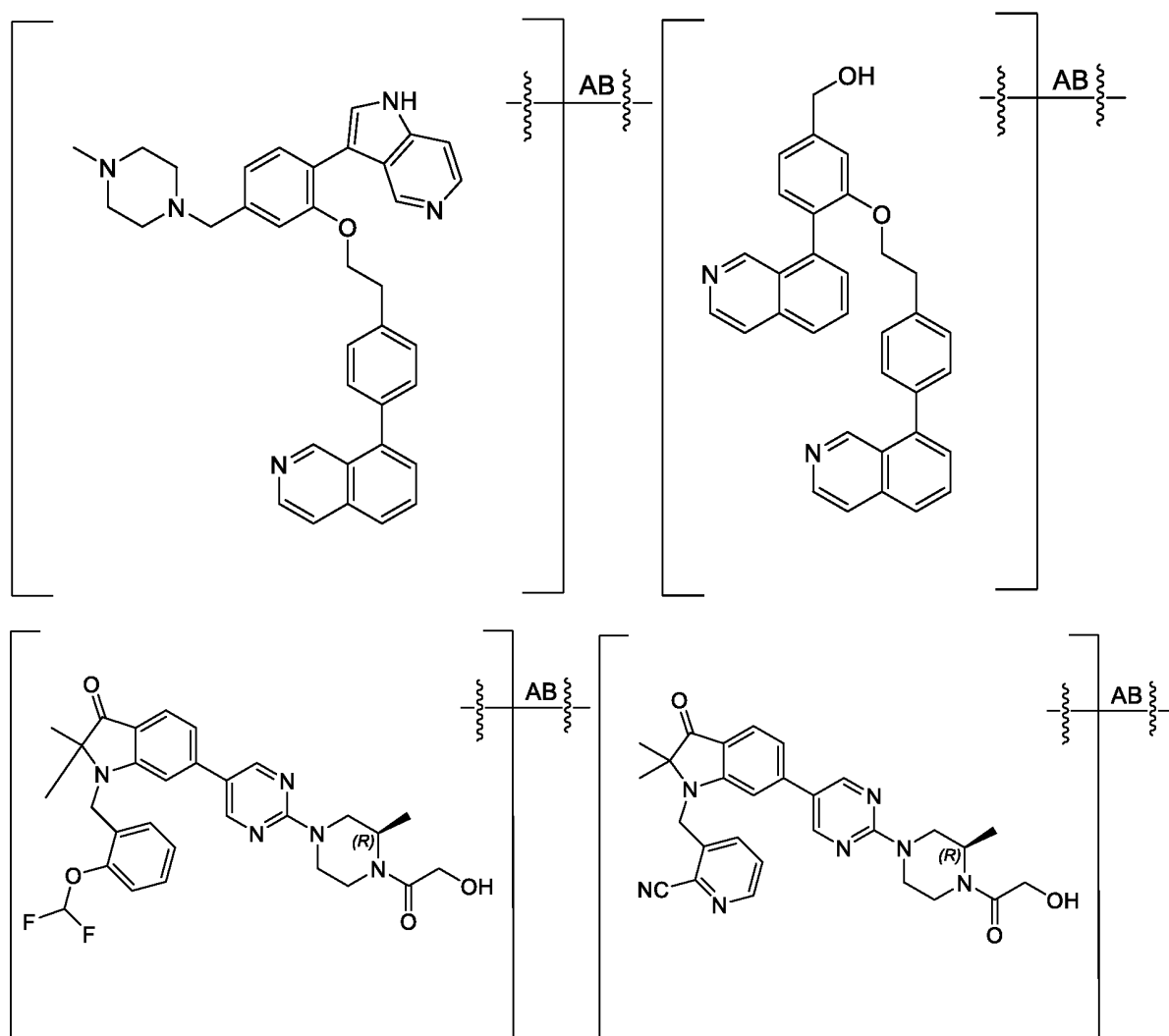
Фиг. 3B



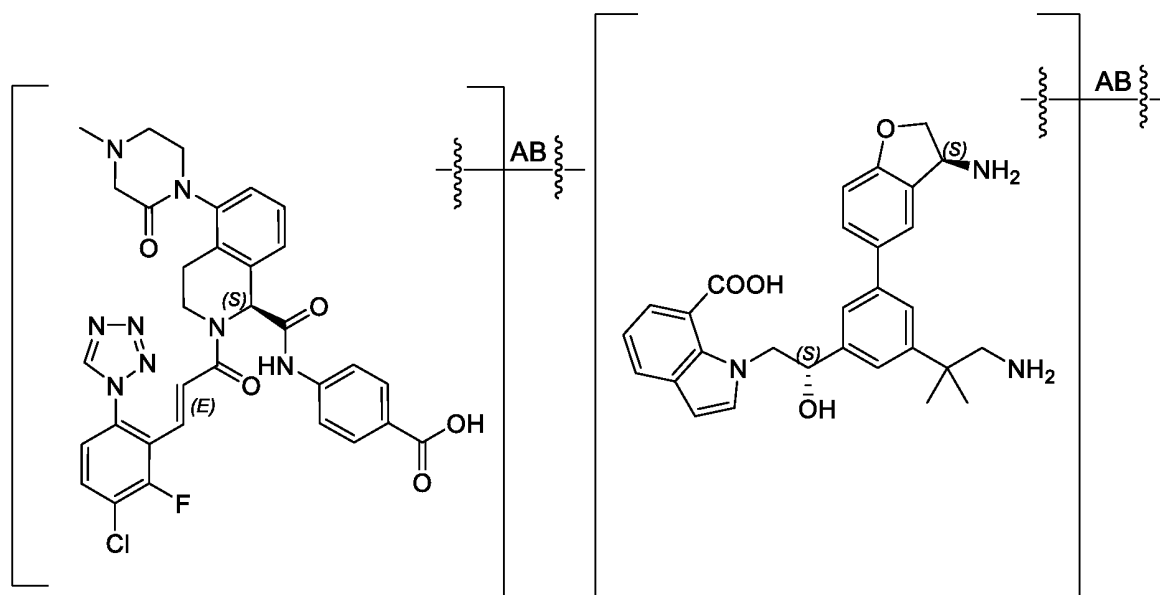
Фиг. 4



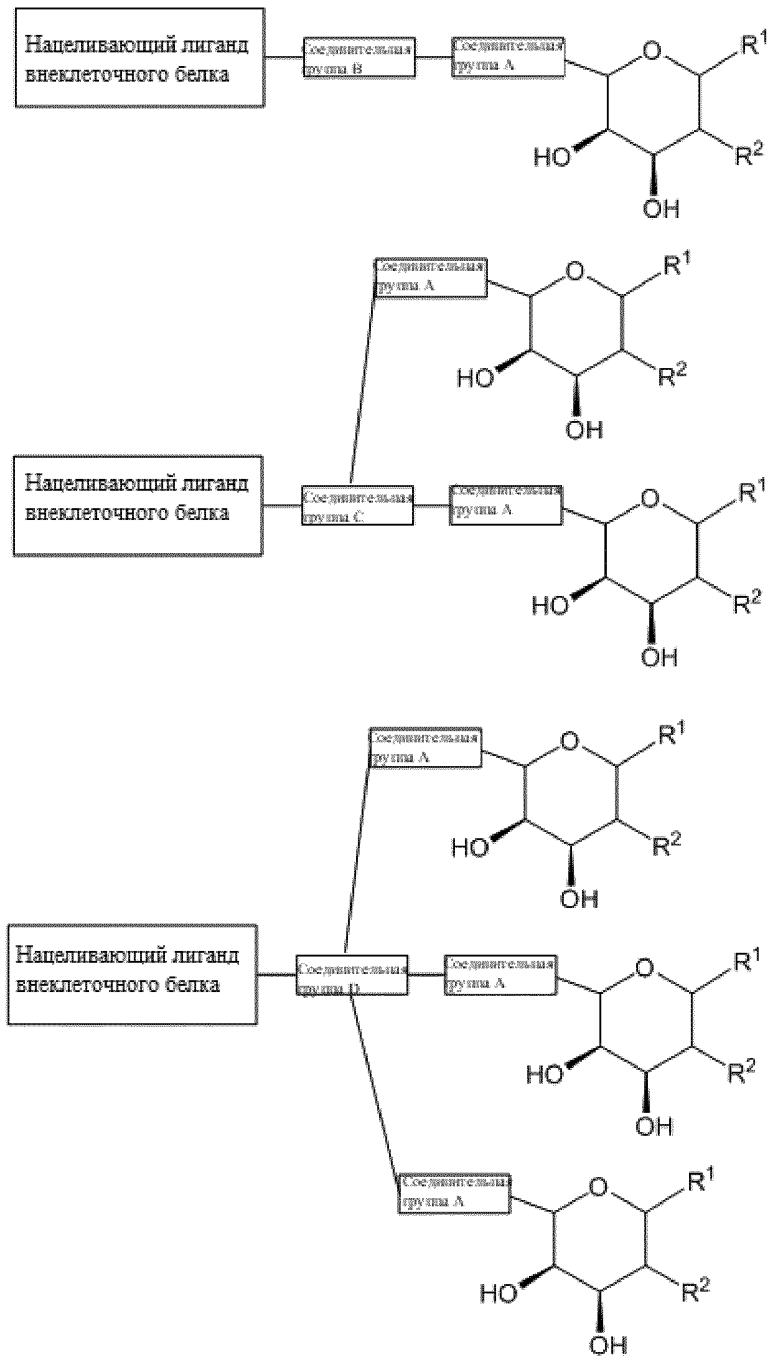
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8