

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042123

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.17

(21) Номер заявки
201990603

(22) Дата подачи заявки
2017.08.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/65* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 207/00 (2006.01)

(54) ТЕТРАЦИКЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

(31) 62/381,383; 62/437,533

(32) 2016.08.30; 2016.12.21

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2017/049462

(87) WO 2018/045084 2018.03.08

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

(72) Изобретатель:
Сяо Сяо-И, Думас Жак П., Хант
Диана К., Сунь Цуйсян, Чжао Пэн
(US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) US-A1-2012329761

HAIRONG SONG ET AL.: "Cytotoxic Effects of Tetracycline Analogues (Doxycycline, Minocycline and COL-3) in Acute Myeloid Leukemia HL-60 Cells", PLOS ONE, vol. 9, no. 12, 15 December 2014 (2014-12-15), page e114457, XP055421851, DOI: 10.1371/journal.pone.0114457 abstract

WO-A1-2005082860

US-A1-2016107988

US-A1-2012135968

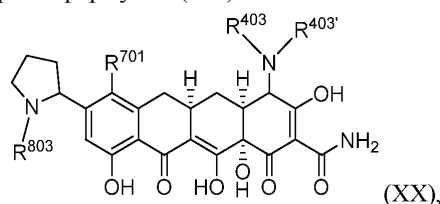
US-A1-2012208788

US-A1-2010105671

W. Martin ET AL.: "Synthesen in der tetracyclinreihe, I : Totalsynthese von d,1-7-Chlor-6-esoxytetracyclinen und d,1-7-Chlor-6-desmethyl-6-desoxytetracyclinen der natürlichen, der 5a-epi- und der 6-epi-Reihe", Tetrahedron Letters, 31 December 1973 (1973-12-31), pages 3513-3516, XP055081626, DOI: 10.1016/50040-4039(01)86958-6, Retrieved from the Internet: URL: http://ac.els-cdn.com/S0040403901869586/1-S2.0-S0040403901869586-main.pdf?_tid=742f282e-29a7-11e3-8aad-00000aabb0f26&acdnat=1380528673_3114ced682076193e8a443e7763effb8 [retrieved on 2013-09-30], page 3515; compounds 2a, 2b

GB-A-1077598

(57) Изобретение направлено на способы лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включающие введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, характеризующегося структурной формулой (XX)



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе, где R^{403} , $R^{403'}$, R^{701} и R^{803} определены в настоящем описании.

B1

042123

042123

B1

Родственные заявки

По заявке на данный патент испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/381383, поданной 30 августа 2016 г., и № 62/437533, поданной 21 декабря 2016 г. Все идеи вышеупомянутой(ых) заявки(ок) включены в данный документ посредством ссылки.

Предпосылки изобретения

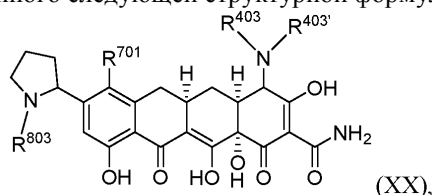
Гематологические злокачественные опухоли представляют собой виды рака, которые воздействуют на кровь и лимфатическую систему. Некоторые типы гематологических злокачественных опухолей включают множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лейкоз. Рак может возникать в кроветворной ткани (например, в костном мозге) или в клетках иммунной системы. Например, лейкоз возникает в кроветворной ткани. Лейкоз характеризуется неконтролируемым ростом клеток крови, как правило, белых кровяных клеток (лейкоцитов), в костном мозге. Белые кровяные клетки являются основным компонентом иммунного ответа организма. Лейкозные клетки вытесняют и заменяют нормальные клетки крови и костного мозга.

Существует четыре основных типа лейкоза: острый миелоидный лейкоз (AML); хронический миелоидный лейкоз (CML); острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). Главные отличия между четырьмя основными типами лейкоза связаны с их скоростью прогрессирования и местом развития рака. Острый миелоидный лейкоз (AML), также известный как острый миелогенный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз или острый нелимфоцитарный лейкоз, является быстрорастущей формой рака крови и костного мозга. AML является наиболее распространенным типом острого лейкоза. Он возникает, когда костный мозг начинает производить бластные клетки - клетки, которые еще не полностью созрели. Такие бластные клетки обычно превращаются в белые кровяные клетки. Однако, при AML такие клетки не развиваются и они не способны отразить инфекции. При AML в костном мозге также могут образовываться аномальные эритроциты и тромбоциты. Количество таких аномальных клеток быстро увеличивается и аномальные (лейкозные) клетки начинают вытеснять нормальные лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, которые необходимы организму.

Стандартное лечение AML включает лечение, направленное на индукцию ремиссии, состоящее из введения химиотерапевтических средств, представляющих собой цитарабин и даунорубин (7+3). Данное лечение являлось стандартом лечения на протяжении десятилетий. Несколько других терапевтических подходов в отношении злокачественного заболевания остаются, таким образом, неизменными в течение столь длительного периода. Кроме того, сопутствующие заболевания и высокая подверженность связанной с лечением токсичности по-прежнему ограничивают успешность лечения. Несмотря на достижения в стратегиях лечения гематологического рака, остается необходимость в выявлении новых, сильнодействующих и хорошо переносимых тетрациклинов, в частности, для лечения видов лейкоза, таких как AML, подлежащих применению либо в виде отдельного средства, либо в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, которые необходимы для того, чтобы максимально повысить терапевтический эффект и свести к минимуму связанную с лечением токсичность.

Краткое описание настоящего изобретения

Первый вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, представленного следующей структурной формулой



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображены результаты вестерн-блоттинга, которые демонстрируют уровни COX1, COX4 и актина в клетках MV4-11, обработанных с помощью соединения 1, как описано в примере 2.

На фиг. 2 изображены результаты вестерн-блоттинга, которые демонстрируют уровни COX1, COX4 и актина в клетках MV4-11, обработанных с помощью соединения 2, как описано в примере 2.

На фиг. 3 изображены результаты вестерн-блоттинга, которые демонстрируют уровни COX1, COX4 и актина в клетках MV4-11, обработанных с помощью соединения 3а, как описано в примере 2.

На фиг. 4 изображены результаты вестерн-блоттинга, которые демонстрируют уровни COX1, COX4 и актина в клетках MV4-11, обработанных с помощью соединения 4а, как описано в примере 2.

На фиг. 5 изображены результаты вестерн-блоттинга, которые демонстрируют уровни COX1, COX4 и актина в клетках MV4-11, обработанных с помощью соединения 5, как описано в примере 2.

На фиг. 6 представлен график, демонстрирующий приближенное изображение функциональных за-

висимостей доза-эффект для цитарабина (верхняя область) и соединения 3а (нижняя область). На оси X представлена концентрация тестируемого соединения и на оси Y представлен нормализованный эффект - % выживания (число/Е0). Нормализацию выполнили после моделирования относительно оцениваемого базального (Е0) параметра.

На фиг. 7А представлен график зависимости объема опухоли от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 3а в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 7В представлен график зависимости изменения веса тела (%) от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 3а в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 7С представлен график зависимости объема опухоли от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 4а в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 7D представлен график зависимости изменения веса тела (%) от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 4а в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 7Е представлен график зависимости объема опухоли от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 5 в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 7F представлен график зависимости изменения веса тела (%) от количества дней после начала обработки (с помощью соединения 5 в дозе 1 и дозе 2 согласно табл. 1С) для мышей CB17 SCID, тестируемых в модели ксенотрансплантата с применением модели лейкоза MV4-11.

На фиг. 8 показана полученная в результате зависимость доза-эффект для соединения 3а в анализе трансляции митохондриальной ДНК сердца крысы.

На фиг. 9 показаны результаты экспрессии MV411 MT-COX1 (субъединица 1 цитохлоромоксидазы, экспрессированная в митохондриях). На оси X (концентрация лекарственного средства) результаты показаны слева направо на странице следующим образом: соединение 3а, тигециклин и цитарабин.

На фиг. 10 показаны результаты экспрессии MV411 COX-IV (субъединица 4 цитохлоромоксидазы, экспрессированная в ядре). На оси X (концентрация лекарственного средства) результаты показаны слева направо на странице следующим образом: соединение 3а, тигециклин и цитарабин.

На фиг. 11 показаны результаты экспрессии MV411 PIG3 (белок TP₅₃I₃-а, индуцируемый p53, при этом экспрессия индуцируется в ответ на активацию p53, роль ассоциируется с ответом на окислительный стресс). На оси X (концентрация лекарственного средства) результаты показаны слева направо на странице следующим образом: соединение 3а, тигециклин и цитарабин.

На фиг. 12 показаны результаты экспрессии MV411 BAX (при экспрессии проапоптотического белка, индуцируемой активацией p53, образуется гетеродимер с BCL2 для индуцирования апоптоза). На оси X (концентрация лекарственного средства) результаты показаны слева направо на странице следующим образом: соединение 3а, тигециклин и цитарабин.

На фиг. 13 показаны результаты экспрессии CDKN2A (также известный как p14^{ARF} или ARF - ядерный ген, при этом трансляция регулируется cMyc, функционирует для стабилизации/активации p53 путем связывания и секвестрации Mdm2). На оси X (концентрация лекарственного средства) результаты показаны слева направо на странице следующим образом: соединение 3а, тигециклин и цитарабин.

На фиг. 14А-14Е в совокупности представлена таблица значений минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в мкг/мл для иллюстративных соединений, раскрытых в данной заявке.

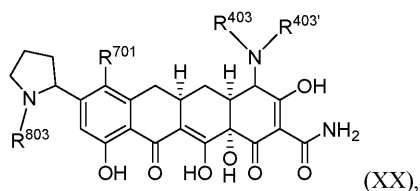
На фиг. 15А-15М в совокупности представлена таблица значений "50% ингибирующих концентраций" (IC₅₀) для иллюстративных соединений, раскрытых в данной заявке, измеренных в отношении указанных линий клеток гематологического рака.

На фиг. 16А-16F в совокупности представлена таблица значений "50% ингибирующих концентраций" (IC₅₀) для иллюстративных соединений, раскрытых в данной заявке, измеренных в отношении указанных линий клеток гематологического рака.

На фиг. 17А-17D в совокупности представлена таблица значений "концентраций для 50%-го ингибирования" (IC₅₀) для иллюстративных соединений, раскрытых в данной заявке, измеренных в отношении указанных линий клеток гематологического рака.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения острого миелоидного лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, представленного следующей структурной формулой



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе.

В первом аспекте первого варианта осуществления R^{803} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} карбоцикллил(C_{0-3})алкиленил, амино(C_1-C_4)алкил, моно- или ди(C_1-C_4 алкил)амино(C_{1-4})алкил, (4-13-членный)гетероцикллил(C_0-C_3)алкиленил, где гетероциклильная часть необязательно замещена C_{1-3} алкилом; R^{701} представляет собой H, C_{1-4} алкилокси, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил или C_{1-4} галогеналкокси; каждый R^{403} и $R^{403'}$ независимо представляет собой H; C_{1-4} алкил; C_1-C_4 галогеналкил; C_{3-12} карбоцикллил(C_0-C_3)алкиленил, где карбоциклильная часть необязательно замещена гидроксильной группой; или $H_2NC(O)-(C_1-C_3)$ алкиленил.

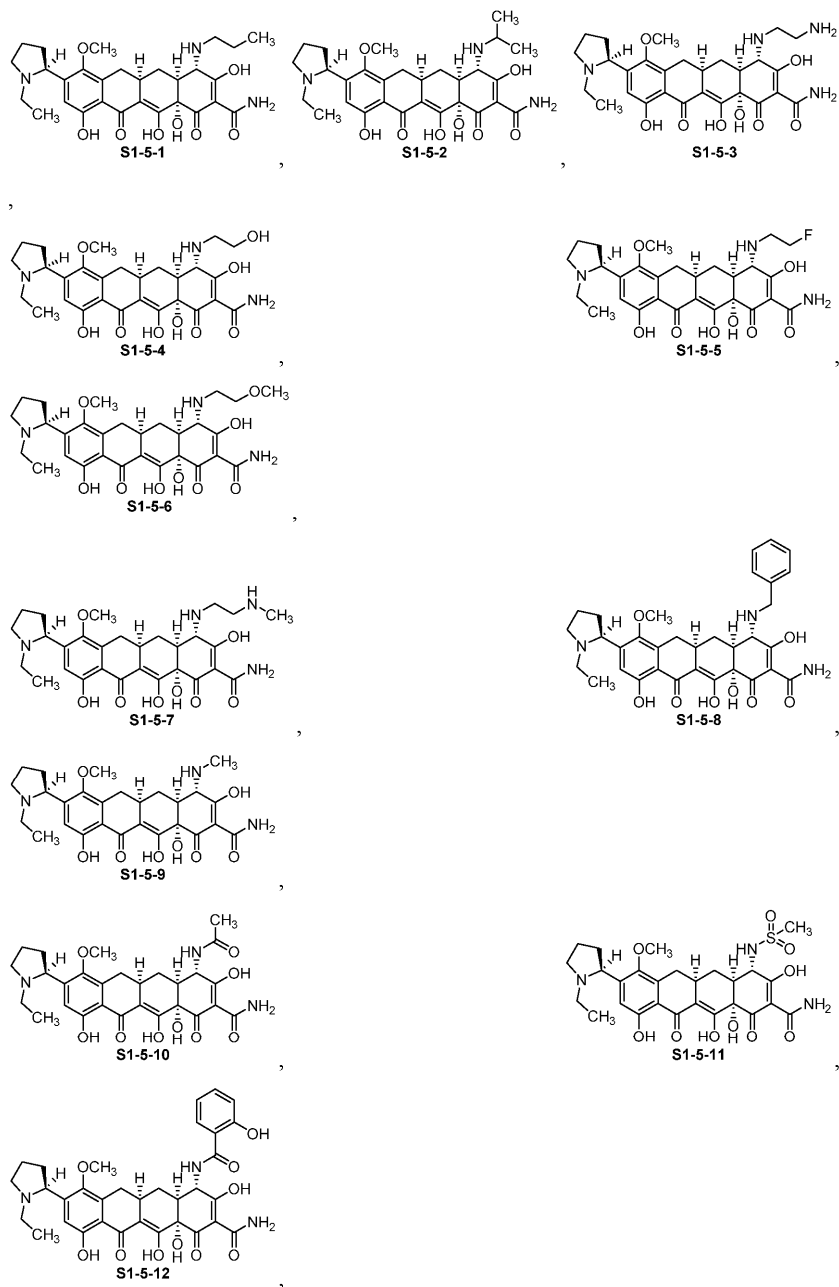
Во втором аспекте первого варианта осуществления R^{701} представляет собой -OCH₃, и R^{803} представляет собой этил. Остальные значения и иллюстративные значения переменных в структурной формуле (XX) первого варианта осуществления являются такими, как определено выше в отношении первого аспекта первого варианта осуществления.

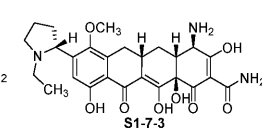
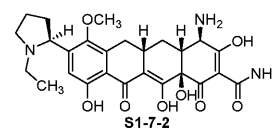
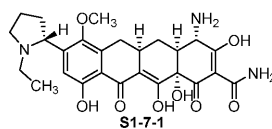
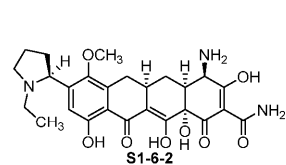
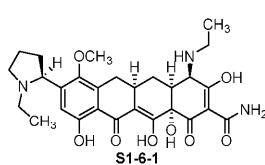
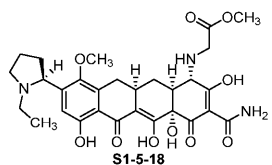
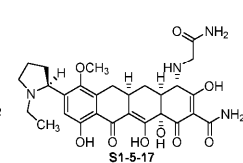
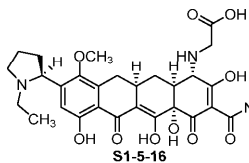
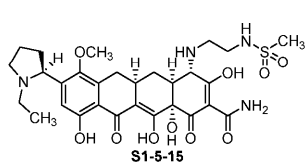
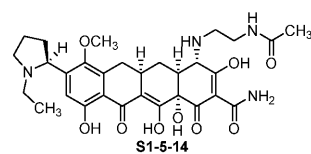
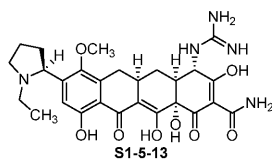
В третьем аспекте первого варианта осуществления R^{701} представляет собой -OCH₃, и каждый R^{403} и $R^{403'}$ представляет собой водород. Остальные значения и иллюстративные значения переменных в структурной формуле (XX) первого варианта осуществления являются такими, как определено выше в отношении первого или второго аспектов первого варианта осуществления.

В четвертом аспекте первого варианта осуществления R^{803} представляет собой этил, и каждый R^{403} и $R^{403'}$ представляет собой водород. Остальные значения и иллюстративные значения переменных в структурной формуле (XX) первого варианта осуществления являются такими, как определено выше в отношении аспектов от первого до третьего первого варианта осуществления.

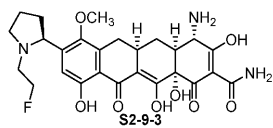
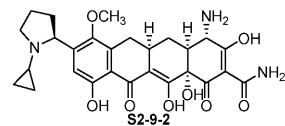
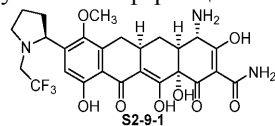
В пятом аспекте первого варианта осуществления R^{701} представляет собой -OCF₃, и R^{803} представляет собой метил. Остальные значения и иллюстративные значения переменных в структурной формуле (XX) первого варианта осуществления являются такими, как определено выше в отношении аспектов от первого до четвертого первого варианта осуществления.

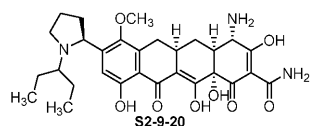
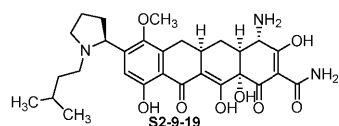
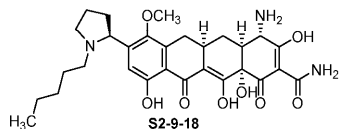
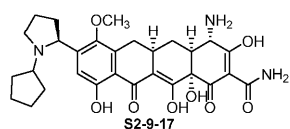
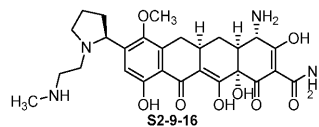
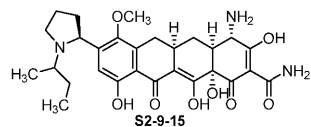
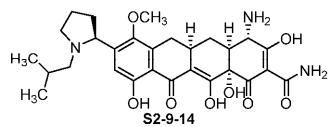
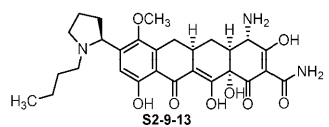
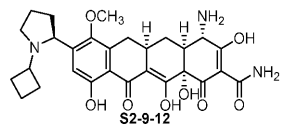
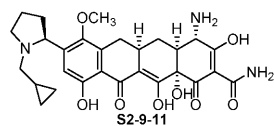
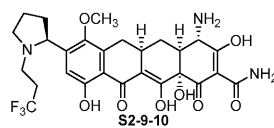
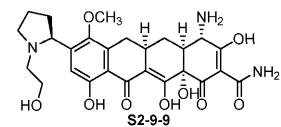
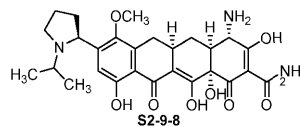
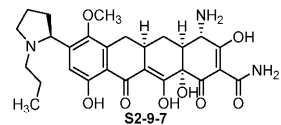
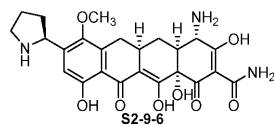
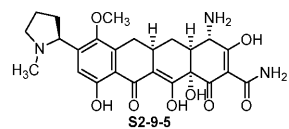
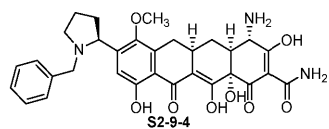
В шестом аспекте первого варианта осуществления соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:

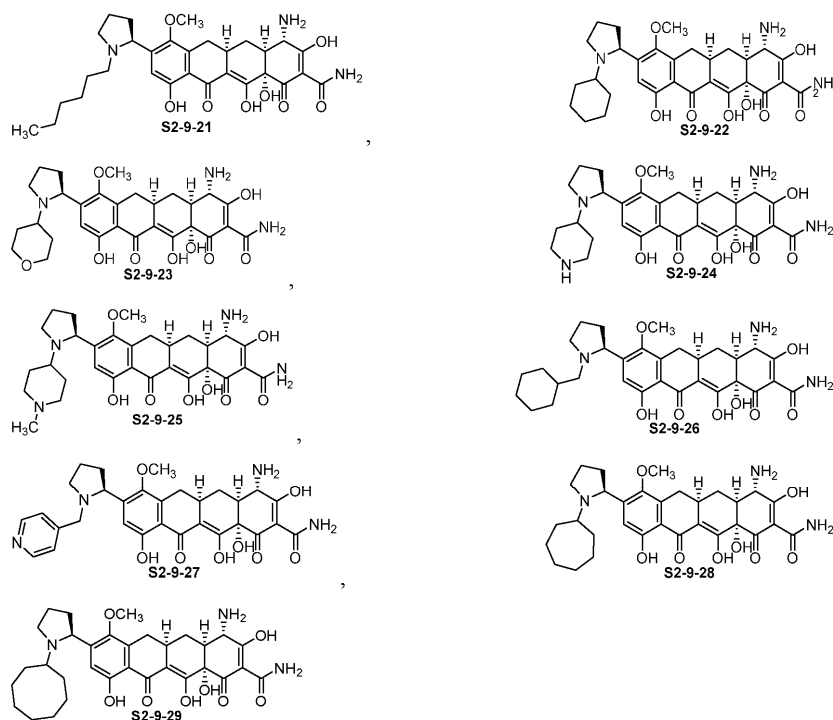




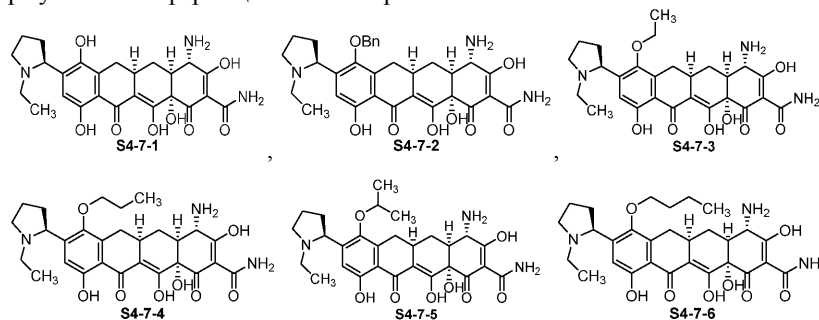
В седьмом аспекте первого варианта осуществления соединения представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:



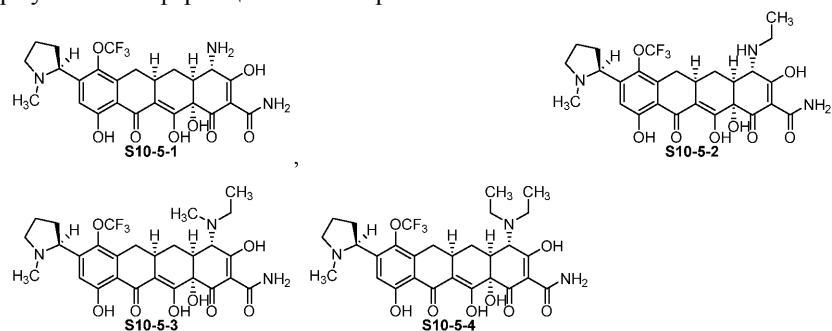




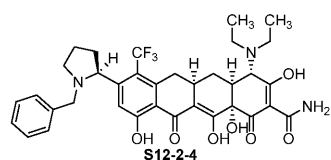
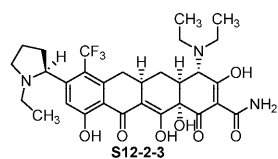
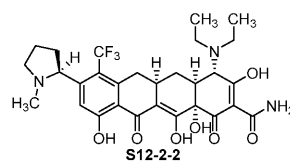
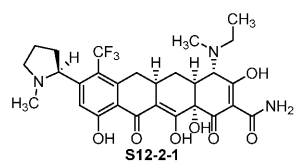
В восьмом аспекте первого варианта осуществления соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:



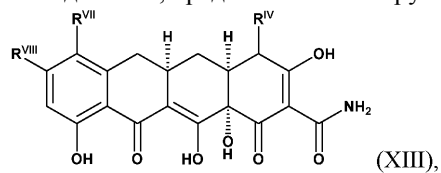
В девятом аспекте первого варианта осуществления соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:



В десятом аспекте первого варианта осуществления соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:



В одиннадцатом аспекте первого варианта осуществления настоящее изобретение представляет собой способ лечения острого миелоидного лейкоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (XIII):



или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая композиция на его основе, где

Номер соединения	R ^{IV}	R ^{VII}	R ^{VIII}
K1			
K2			
K3			
K4 (соединение 3A)			
K5			
K7			
K10			
K21			
K25			
K26			
K27			
K28			
K37			
K38			
K39			

В другом аспекте первого варианта осуществления способ включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. Примеры дополнительных терапевтических средств включают цитарабин и лекарственные средства на основе антрацилина. Примеры лекарственного средства на основе антрацилина включают даунорубицин или идарубицин.

В другом аспекте первого варианта осуществления способ дополнительно включает введение клад-рибина.

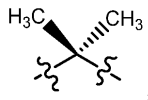
В другом аспекте первого варианта осуществления субъект представляет собой человека.

Определения

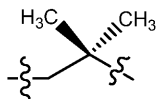
"Алкил" означает необязательно замещенный насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий указанное количество атомов углерода. Таким образом, "(C₁-C₆)алкил" означает радикал, содержащий 1-6 атомов углерода линейного или разветвленного строения. "(C₁-C₆)алкил" включает метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил. "(C₁-C₁₂)алкил" означает радикал, содержащий 1-12 атомов углерода линейного или разветвленного строения. "(C₁-C₁₂)алкил" включает метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил и додецил. Если не указано иное, подходящие заместители для "замещенного алкила" включают галоген, -ОН, -О-С₁-С₄-алкил, С₁-С₄-алкил, фторзамещенный С₁-С₄-алкил, -О-С₁-С₄-фторалкил, -NH₂, -NH(С₁-С₄-алкил), -N(С₁-С₄-алкил)₂, С₃-С₁₂карбоцикл (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил или нафталинил), (4-13-членный)гетероцикл (например, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран или морфолин) или -N(R^X)(R^X), где R^X и R^X независимо представляют собой водород или С₁-С₄-алкил или, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют (4-7-членное) гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O, где (4-7-членное) гетероциклическое кольцо необязательно замещено фтором, хлором, -ОН, фторзамещенным С₁-С₄-алкилом, -С₁-С₄-алкилом или -С₀-С₄-алкилен-О-С₁-С₄-алкилом, и необязательно является бензоконденсированным.

"Бензоконденсированный" по отношению к кольцевой системе означает "конденсированный с фенильным кольцом с образованием конденсированного бициклического кольца".

"Алкилен" или "алкиленил" (применяемые взаимозаменяемо) означают необязательно замещенный насыщенный алифатический двухвалентный углеводородный радикал с разветвленной или прямой цепью, содержащий указанное количество атомов углерода. Алкильный фрагмент алкиленовой группы может представлять собой часть большего фрагмента, такого как алкокси, алкиламмоний и т. п. Таким образом, "(С₁-С₆)алкилен" означает двухвалентный насыщенный алифатический радикал, содержащий 1-6 атомов углерода линейного строения, например, -[(CH₂)_n]-, где n представляет собой целое число от 1 до 6, при этом "(С₁-С₆)алкилен" включает метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен. В качестве альтернативы "(С₁-С₆)алкилен" означает двухвалентный насыщенный радикал, содержащий 1-6 атомов углерода разветвленного строения, например, -[(CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃))]-, -[(CH₂CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂)]-, -[(CH₂C(CH₃)₂CH(CH₃))]- и т.п. "(С₁-С₁₂)алкилен" включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил или октил. Конкретный разветвленный С₃-алкилен представляет собой



и конкретный С₄-алкилен представляет собой



Другие примеры двухвалентной С₁₋₆алкильной группы включают, например, метиленовую группу, этиленовую группу, этилиденовую группу, н-пропиленовую группу, изопропиленовую группу, изобутиленовую группу, втор-бутиленовую группу, н-бутиленовую группу и трет-бутиленовую группу.

"С₀алкиленил" представляет собой ковалентную связь.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный посредством связывающего атома кислорода. "(С₁-С₄)алкокси" включает метокси, этокси, пропокси и бutoкси.

"Алкилтио" означает алкильный радикал, присоединенный посредством связывающего атома серы. "(С₁-С₄)алкилтио" включает метилтио, этилтио, пропилтио и бутилтио.

"Алкилсульфинил" означает алкильный радикал, присоединенный посредством связывающей группы -S(O)-. "(С₁-С₄)алкилсульфинил" включает метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил и бутилсульфинил.

"Алкилсульфонил" означает алкильный радикал, присоединенный посредством связывающей группы -S(O)₂-. "(С₁-С₄)алкилсульфонил" включает метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил и бутилсульфонил.

"Арил" или "ароматический" означают ароматическую 6-18-членную моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую или трициклическую) карбоциклические кольцевые системы. В одном варианте осуществления "арил" представляет собой 6-18-членную моноциклическую или бициклическую системы. Арильные системы включают без ограничения фенил, нафталинил, флуоренил, инденил, азуленил и антраценил.

"Арилокси" означает арильный фрагмент, присоединенный посредством связывающего атома кислорода. Арилокси включает без ограничения фенокси.

"Арилтио" означает арильный фрагмент, присоединенный посредством связывающего атома серы. Арилтио включает без ограничения фенилтио.

"Арилсульфинил" означает арильный фрагмент, присоединенный посредством связывающей группы $-S(O)-$. Арилсульфинил включает без ограничения фенилсульфинил.

"Арилсульфонил" означает арильный фрагмент, присоединенный посредством связывающей группы $-S(O)_2-$. Арилсульфонил включает без ограничения фенилсульфонил.

"Амин" означает H_2N- и также может применяться для обозначения аминийной группы H_3N^+ .

Термин "алкиламин" включает моно-, диалкиламин и также может применяться для обозначения аминия (несущего положительный заряд). "Моноалкиламин" означает $H(алкил)N-$, "диалкиламин" означает $(алкил)(алкил)N-$, и "аминий" означает $(алкил)(алкил)(алкил)N^+$, $H(алкил)(алкил)N^+$ или $H_2(алкил)N^+$, где в каждом случае "алкил" независимо относится к алкилу, содержащему указанное количество атомов.

"Карбоциклил" означает циклическую группу, содержащую указанное количество атомов, где все кольцевые атомы в кольце, связанном с остальной частью соединения (также известном как "первое кольцо"), представляют собой атомы углерода. Примеры "карбоциклила" включают 3-18-членные (например 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17- или 17-членные, или любой диапазон в вышеуказанном, такой как 3-12 или 3-10) насыщенные или ненасыщенные алифатические циклические углеводородные кольца или 6-18-членные арильные кольца. Карбоциклильный фрагмент может являться моноциклическим, конденсированным бициклическим, бициклическим с мостиковой связью, спиробициклическим или полициклическим.

"Циклоалкил" представляет собой пример полностью насыщенного карбоциклила.

Моноциклические карбоциклилы представляют собой насыщенные или ненасыщенные алифатические циклические углеводородные кольца или ароматические углеводородные кольца, содержащие указанное количество атомов углерода, такое как 3-7 атомов углерода. Моноциклические карбоциклилы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил, циклоалкенил, циклоалкинил и фенил.

Конденсированный бициклический карбоциклил содержит два кольца, которые содержат два общих смежных кольцевых атома, и может являться, например, (6-13-членным) конденсированным бициклическим. Первое кольцо, присоединенное к исходной молекулярной группе, представляет собой моноциклический карбоциклил, и кольцо, конденсированное с первым кольцом (также известное как "второе кольцо"), также представляет собой моноциклический карбоциклил.

Бициклический карбоциклил с мостиковой связью содержит два кольца, которые содержат три или больше общих смежных кольцевых атомов, и может быть, например, (4-13-членным) бициклическим с мостиковой связью или (6-13-членным) трициклическим с мостиковой связью, таким как адамантил. Первое кольцо, присоединенное к исходной молекулярной группе, представляет собой моноциклический карбоциклил, и второе кольцо также представляет собой моноциклический карбоциклил.

Спиробициклический карбоциклил содержит два кольца, которые содержат только один общий кольцевой атом, и может быть, например, (6-13-членным) спиробициклическим. Первое кольцо, присоединенное к исходной молекулярной группе, представляет собой моноциклический карбоциклил, и второе кольцо также представляет собой моноциклический карбоциклил.

Полициклические карбоциклилы содержат более двух колец (например, три кольца, образующих в результате трициклическую кольцевую систему), и смежные кольца содержат по меньшей мере один общий кольцевой атом. Первое кольцо представляет собой моноциклический карбоциклил, и остальная часть кольцевых структур представляет собой моноциклические карбоциклилы. Полициклические кольцевые системы включают конденсированные кольцевые системы, кольцевые системы с мостиковой связью и спирокольцевые системы. Конденсированная полициклическая кольцевая система содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат два общих смежных кольцевых атома. Спирополициклическая кольцевая система содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат только один общий кольцевой атом. Полициклическая кольцевая система с мостиковой связью содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат три или больше общих смежных кольцевых атомов.

Подходящие заместители для "замещенных карбоциклилов" включают без ограничения галоген, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкил, C_1-C_4 -алкил, фторзамещенный C_1-C_4 -алкил, C_3-C_{18} -карбоциклил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил), фенил, нафталинил, (4-13-членный)гетероциклил (например, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран или морфолин) или $-N(R^X)(R^X)$, где R^X и R^X являются такими, как описано выше.

"Циклоалкоксо" означает циклоалкильный радикал, присоединенный посредством связывающего атома кислорода. " (C_3-C_6) циклоалкоксо" включает циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси и циклогексилокси.

"Циклоалкен" означает алифатическое циклическое углеводородное кольцо, содержащее одну или несколько двойных связей в кольце.

"Циклоалкин" означает алифатическое циклическое углеводородное кольцо, содержащее одну или несколько тройных связей в кольце.

"Гетеро" относится к замене по меньшей мере одного члена атома углерода в кольцевой системе по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S и O. "Гетеро" также относится к замене по

меньшей мере одного члена атома углерода в ациклической системе. Если один гетероатом представляет собой S, он может являться необязательно моно- или диоксигенированным (т.е. $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$). Гетерокольцевая система или гетероациклическая система может содержать 1, 2, 3 или 4 члена атома углерода, замененных гетероатомом.

"Гетероцикл" означает циклическую 3-18-членную, например, 3-13-членную, 3-15-, 5-18-, 5-12-, 3-12-, 5-6- или 5-7-членную насыщенную или ненасыщенную алифатическую или ароматическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Если один гетероатом представляет собой S, он может являться необязательно моно- или диоксигенированным (т.е. $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$). Гетероцикл может являться моноциклическим, конденсированным бициклическим, бициклический с мостиковой связью, спиробициклическим или полициклическим. Неограничивающие примеры включают (4-7-членный) моноциклический, (6-13-членный) конденсированный бициклический, (6-13-членный) бициклический с мостиковой связью или (6-13-членный) спиробициклический.

"Насыщенный гетероцикл" означает алифатическую гетероциклическую группу без какой-либо степени ненасыщенности (т.е. без двойной связи или тройной связи). Он может являться моноциклическим, конденсированным бициклическим, бициклическим с мостиковой связью, спиробициклическим или полициклическим.

Примеры моноциклических насыщенных гетероциклов включают без ограничения азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, азепан, гексагидропиримидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-1,1-диоксид, тетрагидро-2H-1,2-тиазин, тетрагидро-2H-1,2-тиазин-1,1-диоксид, изотиазолидин, изотиазолидин-1,1-диоксид.

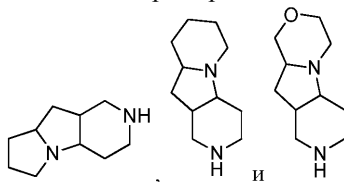
Один тип "гетероцикла" представляет собой "гетероарил" или "гетероароматическое кольцо", которые относятся к 5-18-членному одновалентному гетероароматическому моноциклическому или бициклическому кольцевому радикалам. Гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

Конденсированный бициклический гетероцикл содержит два кольца, которые содержат два общих смежных кольцевых атома. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл, и второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл. Например, второе кольцо представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Примеры конденсированных бициклических гетероциклов включают без ограничения октагидроциклопента[с]пирролил, индолин, изоиндолин, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидробензо[d]тиазол, октагидробензо[d]оксазол, октагидро-1H-бензо[d]имидазол, октагидробензо[d]тиазол, октагидроциклопента[с]пиррол, 3-азабицикло[3.1.0]гексан и 3-азабицикло[3.2.0]гептан.

Спиробициклический гетероцикл содержит два кольца, которые содержат только один общий кольцевой атом. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл, и второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл. Например, второе кольцо представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил. Примеры спиробициклического гетероцикла включают без ограничения азаспиро[4.4]нонан, 7-азаспиро[4.4]нонан, азаспиро[4.5]декан, 8-азаспиро[4.5]декан, азаспиро[5.5]ундекан, 3-азаспиро[5.5]ундекан и 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан.

Бициклический гетероцикл с мостиковой связью содержит два кольца, которые содержат три или больше общих смежных кольцевых атомов. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл, и другое кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл. Примеры бициклических гетероциклов с мостиковой связью включают без ограничения азабицикло[3.3.1]нонан, 3-азабицикло[3.3.1]нонан, азабицикло[3.2.1]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан, 6-азабицикло[3.2.1]октан и азабицикло[2.2.2]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан.

Полициклические гетероциклы содержат более двух колец, где первое кольцо может представлять собой гетероцикл (например, три кольца, образующих в результате трициклическую кольцевую систему), и смежные кольца содержат по меньшей мере один общий кольцевой атом, и представляют собой гетероцикл или карбоцикл. Полициклические кольцевые системы включают конденсированные кольцевые системы, кольцевые системы с мостиковой связью и спирокольцевые системы. Конденсированная полициклическая кольцевая система содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат два общих смежных кольцевых атома. Спирополициклическая кольцевая система содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат только один общий кольцевой атом. Полициклическая кольцевая система с мостиковой связью содержит по меньшей мере два кольца, которые содержат три или больше общих смежных кольцевых атомов. Примеры полициклических гетероциклов включают



"Гетероарил" или "гетероароматическое кольцо" означает 5-18-членный одновалентный гетероаро-

матический моноциклический или бициклический кольцевой радикал. Гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Гетероарилы включают без ограничения фуран, оксазол, тиофен, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазин, 1,2,4-триазол, 1,2,5-тиадиазол-1,1-диоксид, 1,2,5-тиадиазол-1-оксид, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,3,5-триазин, имидазол, изотиазол, изоксазол, пиразол, пиридазин, пиридин, пиридин-N-оксид, пиразин, пиримидин, пиррол, тетразол и тиазол. Бициклические гетероарильные кольца включают без ограничения бицикло[4.4.0] и бицикло[4.3.0] конденсированные кольцевые системы, такие как индолизин, индол, изоиндол, индазол, бензимидазол, бензтиазол, пурин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин.

"Галоген" и "галогено" применяются взаимозаменяемо в данном документе и относятся к фтору, хлору, бром или йоду.

"Галогеналкил" и "галогенциклоалкил" включают моно-, поли- и пергалогеналкильные группы, где каждый галоген независимо выбран из фтора, хлора и брома.

"Фтор" означает -F.

"Хлор" означает -Cl.

Используемые в данном документе "фторзамещенный алкил" или "фторалкил" означают алкил, содержащий указанное количество атомов, и при этом замещенный одной или несколькими группами -F. Примеры фторзамещенных алкилов включают без ограничения -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂H, -CH₂CH₂F и -CH₂CH₂CF₃.

"Гидроксикал", используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими гидроксильными. Гидроксикал включает моно-, поли- и пергидроксикальные группы. Примеры гидроксикалов включают -CH₂CH₂OH и -CH₂CH(OH)CH₂OH.

"Оксо" означает замещенный =O.

Как описано в данном документе, соединения по настоящему изобретению могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. В целом термин "замещенный", независимо от того, предшествует он термину "необязательно" или нет, означает, что один или несколько атомов водорода обозначенного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более одного положения в любой заданной структуре могут являться замещенными более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель может являться либо таким же, либо различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к образованию устойчивых или химически возможных соединений. Термин "устойчивый", используемый в данном документе, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при подвержении условиям для обеспечения их получения, обнаружения и, в определенных вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе.

В абзацах ниже, где "Ph" представляет собой фенил.

Подходящие одновалентные заместители при замещаемом атоме углерода "необязательно замещенной" группы независимо представляют собой галоген; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O(CH₂)₀₋₄R°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, который может являться замещенным R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph, который может являться замещенным R°; -CH=CHPh, который может являться замещенным R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-пиридил, который может являться замещенным R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; SiR°₃; -(C₁₋₄алкилен, прямой или разветвленный)O-N(R°)₂; или -(C₁₋₄алкилен, прямой или разветвленный)C(O)O-N(R°)₂, где каждый R° может являться замещенным, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C₁₋₆алифатическое соединение, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая R°, взятых вместе с их промежуточным(и) атомом(ами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное, или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут являться замещенными, как определено ниже.

Подходящие одновалентные заместители при R° (или кольцо, образованное посредством объединения двух независимых случаев R° с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, -(CH₂)₀₋₂R°, -(галогено-R°), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; -O(галогено-R°), -CN, -N₃,

$-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}\text{алкилен, прямой или разветвленный})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ или $-\text{SSR}^\bullet$, где каждый $\text{R}^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует "галогено", замещенным только одним или несколькими атомами галогена и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают $=\text{O}$ и $=\text{S}$.

Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\bullet_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\bullet$, $=\text{NR}^\bullet$, $=\text{NOR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{S}-$, где каждый независимый случай $\text{R}^\bullet$ выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может являться замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с замещаемыми вицинальными атомами углерода "необязательно замещенной" группы включают $-\text{O}(\text{CR}^\bullet_2)_{2-3}\text{O}-$, где каждый независимый случай $\text{R}^\bullet$ выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может являться замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе $\text{R}^\bullet$ включают галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галогено-}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галогено-}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый $\text{R}^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует "галогено", замещенным только одним или несколькими атомами галогена и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при замещаемом атоме азота "необязательно замещенной" группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый $\text{R}^\dagger$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может являться замещенной, как определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая $\text{R}^\dagger$, взятых вместе с их промежуточным(и) атомом(ами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе $\text{R}^\dagger$ независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галогено-}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галогено-}\text{E}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый $\text{R}^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует "галогено", замещенным только одним или несколькими атомами галогена и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей и соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

"Фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый разбавитель" означают нетерапевтические компоненты, которые имеют достаточную чистоту и качество для применения в составе композиции по настоящему изобретению, которые, при введении соответствующим образом животному или человеку, как правило, не вызывают неблагоприятную реакцию, и которые применяют в качестве среды-носителя для лекарственного вещества (т.е. соединения по настоящему изобретению).

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению также включены. Например, кислую соль соединения по настоящему изобретению, содержащую амин или другую основную группу, можно получать путем осуществления реакции соединения с подходящей органической или неорганической кислотами с получением форм фармацевтически приемлемых анионных солей. Примеры анионных солей включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксиафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и триэтиодидные соли.

Соли соединений по настоящему изобретению, содержащие карбоновую кислоту или другую кислотную функциональную группу, можно получать путем осуществления реакции с подходящим осно-

ванием. Такую фармацевтически приемлемую соль можно получать с помощью основания, которое обеспечивает фармацевтически приемлемый катион, которое включает соли щелочных металлов (особенно натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (особенно кальция и магния), соли алюминия и соли аммония, а также соли, полученные из физиологически приемлемых органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколлин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три-(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, dibenzилпиперидин, дегидроабетиламин, N,N'-бисдегидроабетиламин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, хинин, хинолин и основные аминокислоты, такие как лизин и аргинин.

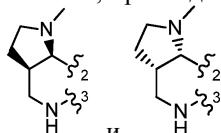
Настоящее изобретение также включает различные изомеры и их смеси. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереои́зомеры представляют собой соединения, которые отличаются только их пространственным расположением. Э́нантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не совпадают при наложении, обычно вследствие того, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. "Энантиомер" означает одну из пар молекул, которые представляют собой зеркальные изображения друг друга и не совпадают при наложении. Диастереоизомеры представляют собой стереоизомеры, которые не соотносятся как зеркальные изображения, поскольку обычно они содержат два или больше асимметрично замещенных атомов углерода. "R" и "S" представляет собой конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода. Если хиральный центр не определен как R или S, присутствуют либо чистый энантиомер, либо смесь обеих конфигураций.

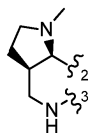
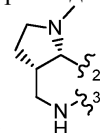
"Рацемат" или "рацемическая смесь" означают соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не демонстрируют оптической активности; т.е. они не вращают плоскость поляризованного света.

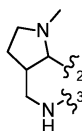
Соединения по настоящему изобретению можно получать в виде отдельных изомеров, либо путем изомер-специфичного синтеза, либо путем выделения из изомерной смеси. Традиционные методики выделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с применением оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания) с образованием соли кислой формы каждого изомера изомерной пары с применением оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободной кислоты) с образованием сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с применением оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного элемента) или выделение изомерной смеси либо исходного вещества, либо конечного продукта с применением различных хорошо известных хроматографических способов.

Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена с помощью структуры, названный или изображенный стереоизомер является чистым по меньшей мере на приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 99% или приблизительно 99,9% по весу относительно других стереоизомеров. Если единственный энантиомер назван или изображен с помощью структуры, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 99% или приблизительно 99,9% по весу. Процент оптической чистоты по весу представляет собой соотношение веса энантиомера, который присутствует, разделенного на объединенный вес энантиомера, который присутствует, и вес его оптического изомера.

"Цис" означает ту же сторону. "Транс" означает противоположные стороны. Обозначение "цис" используется, если два заместителя характеризуются взаиморасположением "верх-верх" или "низ-низ". Обозначение "транс" используется, если два заместителя характеризуются взаиморасположением "верх-низ" или "низ-верх". Как правило, два заместителя, которые являются "цис" по отношению друг к другу, расположены на той же стороне молекулы. Если термин "цис" используется в отношении конденсированной, насыщенной или частично насыщенной кольцевых систем, термин предназначен для указания того, что два атома, присоединенные к общим кольцевым атомам, представляют собой цис-заместители.



Например,  и  представляют собой цис-диастереомеры фрагмента, характеризующегося следующей структурной формулой



Используемый в данном документе термин "субъект" означает млекопитающее, нуждающееся в лечении или предупреждении, например, человека, домашних животных (например, собак, кошек и т.п.),

сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, козлов и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Как правило, субъект представляет собой человека, нуждающегося в указанном лечении.

Используемый в данном документе термин "обработка" или "лечение" относится к получению требуемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может включать достижение, частично или значительно, одного или нескольких из следующих результатов: частичное или полное снижение выраженности заболевания, нарушения или синдрома; уменьшение интенсивности или улучшение в отношении клинического симптома или показателя, ассоциированного с нарушением; отсрочка, подавление или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

Используемый в данном документе термин "предупреждать" или "предупреждение" относится к уменьшению вероятности возникновения или развития заболевания, нарушения или синдрома.

"Эффективное количество" означает такое количество средства на основе активного соединения, которое обеспечивает требуемый биологический ответ у субъекта. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет от приблизительно 0,01 мг/кг/день до приблизительно 1000 мг/кг/день, от приблизительно 0,1 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день или от приблизительно 0,5 мг/кг/день до приблизительно 50 мг/кг/день.

Используемые в данном документе термины "гематологическая злокачественная опухоль" и "гематологический рак" используются взаимозаменяемо и относятся к видам рака крови (к лейкозу) или к видам рака лимфатической системы (к лимфомам). Виды лейкоза могут включать острый миелоидный лейкоз (AML), также известный как острый миелогенный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз или острый нелимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL). Виды лимфомы могут включать лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, миелодиспластический или миелопролиферативный синдром, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта/лейкоз и В-клеточную лимфому.

Обозначения

Гематологические злокачественные опухоли представляют собой виды рака, которые воздействуют на кровь и лимфатическую систему. Некоторые типы гематологических злокачественных опухолей включают множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лейкоз. Рак может возникать в кроветворной ткани (например, в костном мозге) или в клетках иммунной системы. Например, лейкоз возникает в кроветворной ткани. Лейкоз характеризуется неконтролируемым ростом клеток крови, как правило, белых кровяных клеток (лейкоцитов), в костном мозге. Белые кровяные клетки являются основным компонентом иммунного ответа организма. Лейкозные клетки вытесняют и заменяют нормальные клетки крови и костного мозга.

Существует четыре основных типа лейкоза: острый миелоидный лейкоз (AML); хронический миелоидный лейкоз (CML); острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). Главные отличия между четырьмя основными типами лейкоза связаны с их скоростью прогрессирования и местом развития рака. Острый миелоидный лейкоз (AML), также известный как острый миелогенный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз или острый нелимфоцитарный лейкоз, является быстрорастущей формой рака крови и костного мозга. AML является наиболее распространенным типом острого лейкоза. Он возникает, когда костный мозг начинает производить бластные клетки - клетки, которые еще не полностью созрели. Такие бластные клетки обычно превращаются в белые кровяные клетки. Однако, при AML такие клетки не развиваются и они не способны отразить инфекции. При AML в костном мозге также могут образовываться аномальные эритроциты и тромбоциты. Количество таких аномальных клеток быстро увеличивается и аномальные (лейкозные) клетки начинают вытеснять нормальные лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, которые необходимы организму.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения гематологического рака у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества любого из соединений, раскрытых в данном документе, включая соединения формулы (I), формулы (I'), формулы (II), формулы (II'), формулы (III), формулы (III'), формулы (IV), формулы (IV'), формулы (V), формулы (V'), формулы (VI), формулы (VI'), формулы (VII) или формулы (VII'), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции на его основе. В дополнительных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения гематологического рака у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества любого из соединений, раскрытых в данном документе, включая соединения формулы (X), (X-1), (XI), (XII), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XIII), (XIV) или (XV).

В одном аспекте гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и лейкоза.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения лейкоза у

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), формулы (I'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе. В одном аспекте данного варианта осуществления соединение выбрано из соединений 3, 3a, 3b, 4, 4a, 4b и 5, как определено в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли. В конкретном аспекте соединение представляет собой соединение 3a.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (III), формулы (III'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе. В одном аспекте данного варианта осуществления соединение выбрано из соединений 1 и 2, как описано в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли.

В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (V), формулы (V'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (VI), формулы (VI'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения острого миелоидного лейкоза у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (VII), формулы (VII'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из формул (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Ic-1), (Ic'-1), (Id), (Id'), (Ie) и (Ie'). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) представляет собой соединение, выбранное из формул (IIa), (IIa'), (IIa-1), (IIa'-1), (IIb), (IIb'), (IIb-1), (IIb'-1), (IIb-2), (IIb'-2), (IIc), (IIc'), (IIc-1), (IIc'-1), (IId) и (IId'). В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из формулы (III), формулы (III'), формулы (IV), формулы (IV'), формулы (V), формулы (V'), формулы (VI), формулы (VI'), формулы (VII) и формулы (VII').

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, выбранного из соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 3a, соединения 3b, соединения 4, соединения 4a, соединения 4b и соединения 5.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 2. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 3а. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 4а. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 5.

В других вариантах осуществления в данном документе представлено применение эффективного количества соединения формулы (I), формулы (I'), формулы (II), формулы (II'), формулы (III), формулы (III'), формулы (IV), формулы (IV'), формулы (V), формулы (V'), формулы (VI), формулы (VI'), формулы (VII) или формулы (VII'), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе в изготовлении лекарственного препарата для лечения гематологического рака. В одном аспекте гематологический рак представляет собой множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лейкоз. В конкретном аспекте гематологический рак представляет собой лейкоз. В более конкретном аспекте лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз. Все соединения и формулы вариантов осуществления, описанных выше, предусмотрены для таких вариантов применения.

В других вариантах осуществления в данном документе представлено применение эффективного количества соединения формулы (I), формулы (I'), формулы (II), формулы (II'), формулы (III), формулы (III'), формулы (IV), формулы (IV'), формулы (V), формулы (V'), формулы (VI), формулы (VI'), формулы (VII), формулы (VII'), формулы (X), формулы (X-1), формулы (XI), формулы (XII), формулы (XX), формулы (XXI), формулы (XXII), формулы (XXIII), формулы (XXIV), формулы (XXV), формулы (XIII), формулы (XIV) или формулы (XV), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе для лечения гематологического рака. В одном аспекте гематологический рак представляет собой множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и лейкоз. В конкретном аспекте гематологический рак представляет собой лейкоз. В более конкретном аспекте лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

Все соединения и формулы, описанные выше, предусмотрены для таких вариантов применения.

Бактериальные инфекции

Соединения по настоящему изобретению, в частности, соединения, представленное любой из структурных формул XV или XIV, или соединения формул XIII или XII можно применять для предупреждения или лечения серьезных заболеваний у млекопитающих и в области ветеринарии, таких как диарея, инфекции мочевых путей, инфекции кожи и кожных структур, включая раны, целлюлит и абсцессы, инфекции уха, горла и носа, мастит и т. п. Кроме того, способы лечения новообразований с применением тетрациклиновых соединений по настоящему изобретению также включены (van der Bozert et al., *Cancer Res.*, 48: 6686-6690 (1988)).

Инфекции, которые можно лечить с применением соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, включают без ограничения инфекции кожи, инфекции GI, инфекции мочевых путей, инфекции мочеполовой системы, инфекции дыхательных путей, инфекции носовых пазух, инфекции среднего уха, системные инфекции, внутрибрюшные инфекции, пиелонефрит, пневмонию, бактериальный вагиноз, стрептококковую ангину, хронический бактериальный простатит, гинекологические инфекции и инфекции почечных лоханок, бактериальные заболевания, передающиеся половым путем, глазные и ушные инфекции, холеру, грипп, бронхит, акне, псориаз, розовые угри, импетиго, малярию, заболевания, передающиеся половым путем, включая сифилис и гонорею, болезнь легионеров, болезнь Лайма, пятнистую лихорадку Скалистых гор, Ку-лихорадку, тиф, бубонную чуму, газовую гангрену, внутрибольничную инфекцию, лептоспироз, судорожный кашель, сибирскую язву и инфекции, вызванные микроорганизмами, обуславливающими венерическую лимфогранулему, конъюнктивит с включениями или орнитоз. Инфекции могут представлять собой бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции (включая инфекции, которые являются устойчивыми к другим тетрациклиновым соединениям).

В одном варианте осуществления инфекция представляет собой респираторную инфекцию. В конкретном аспекте респираторная инфекция представляет собой внебольничную бактериальную пневмонию (SABP). В более конкретном варианте осуществления респираторная инфекция, например, SABP, вызвана бактериями, выбранными из *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* и *Legionella pneumophila*.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию кожи. В конкретном аспекте инфекция кожи представляет собой острую бактериальную инфекцию кожи и кожных структур (ABSSSI). В более конкретном варианте осуществления инфекция кожи, например, ABSSSI, вызвана бактериями, выбранными из *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. faecium*.

В одном варианте осуществления инфекция может быть вызвана бактериями (например, анаэробными или аэробными бактериями).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамположительными бактериями. В конкретном аспекте данного варианта осуществления инфекция вызвана грамположительной бактерией, выбранной из класса Bacilli, включая без ограничения *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococ-*

cus spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp.; типа *Actinobacteria*, включая без ограничения *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinobacteria* spp., и класса *Clostridia*, включая без ограничения *Clostridium* spp.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамположительной бактерией, выбранной из *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. faecium*.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями. В одном аспекте данного варианта осуществления инфекция вызвана типом *Proteobacteria* (например, *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria*), включая *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, другие *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, уксусно-кислые бактерии, *Legionella* или альфа-протеобактерии, такие как *Wolbachia*. В другом аспекте инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из цианобактерий, спирохет, зеленых серобактерий или зеленых несерных бактерий. В конкретном аспекте данного варианта осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из *Enterobacteriaceae* (например, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, включая бактерии, содержащие β -лактамазы расширенного спектра и/или карбапенемазы), *Bacteroidetes* (например, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (например, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (например, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (например, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (например, *Moraxella catarrhalis*), любых видов *Proteae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp. и *Campylobacter* spp. В конкретном варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Enterobacteriaceae* (например, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, выбранным из группы, состоящей из *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* и *E. faecalis*.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из *H. influenza*, *M. catarrhalis* и *Legionella pneumophila*.

В одном варианте осуществления инфекция вызвана организмом, который растет внутриклеточно, как часть их инфекционного процесса.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, выбранным из группы, состоящей из порядка *Rickettsiales*; типа *Chlamydiae*; порядка *Chlamydiales*; *Legionella* spp.; класса *Mollicutes*, включая без ограничения *Mycoplasma* spp. (например, *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* spp. (например, *Mycobacterium tuberculosis*) и типа *Spiriochaetales* (например, *Borrelia* spp. и *Treponema* spp.).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом категории А, при работе с которым требуется соответствующая биозащита, как описано на сайте <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>, полные сведения о котором включены в данный документ посредством ссылки. Примеры организмов категории А включают без ограничения *Bacillus anthracis* (сибирскую язву), *Yersinia pestis* (чуму), *Clostridium botulinum* (ботулизм) или *Francisella tularensis* (туляремию). В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию *Bacillus anthracis*. "Инфекция *Bacillus anthracis*" включает любое состояние, заболевания или нарушения, вызванные, или которые являются результатом воздействия или возможного воздействия, *Bacillus anthracis* или другого представителя группы бактерий *Bacillus cereus*.

Дополнительные виды инфекций, которые можно лечить с применением соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, включают без ограничения сибирскую язву, ботулизм, бубонную чуму и туляремию.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом категории В, при работе с которым требуется соответствующая биозащита, как описано на сайте <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>, полные сведения о котором включены в данный документ посредством ссылки. Примеры организмов категории В включают без ограничения *Brucella* spp., *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Staphylococcal enterotoxin B*, *Rickettsia prowazekii*, *Vibrio cholerae* и *Cryptosporidium parvum*.

Дополнительные виды инфекций, которые можно лечить с применением соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, включают без ограничения бруцеллез, *Clostridium perfringens*, заболевания пищевого происхождения, сепсис, ложный сепсис, орнитоз, Ку-лихорадку и заболевания водного происхождения.

В еще одном варианте осуществления инфекция может быть вызвана одним или более чем одним организмом, описанным выше. Примеры таких инфекций включают без ограничения внутрибрюшные инфекции (часто смесь видов грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli* и анаэробы, такие как *B. fragilis*), синдром диабетической стопы (различные комбинации *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp., анаэробы (S.E. Dowd, et al., PLoS one 2008;3:e3326, полные сведения о которых включены в данный документ посредством ссылки) и респираторное заболевание (особенно у пациентов с хроническими инфекциями, такими как муковисцидоз, например, *S. aureus* а также *P. aeruginosa* или *H. influenzae*, атипичные патогены), раны и абсцессы (различные грамотрицательные и грамположительные бактерии, в частности, MSSA/MRSA, коагулаза-отрицательные стафилококки, энтерококки, *Acinetobacter*, *P.*

aeruginosa, E. coli, B. fragilis) и инфекции кровотока (13% были полимикробными (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317, полные сведения о которых включены в данный документ посредством ссылки)).

В одном варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к одному или нескольким видам антибиотиков.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к тетрациклину или любому представителю первого и второго поколения тетрациклиновых антибиотиков (например, к доксициклину или миноциклину).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к метициллину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к ванкомицину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к хинолону или фторхинолону.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к тигециклину или любому другому производному тетрациклина. В конкретном варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к тигециклину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к β -лактамному или цефалоспориновому антибиотику, или организмом, устойчивым к пенемам или карбапенемам.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к противомикробному пептиду или к обработке биоподобным терапевтическим препаратом. Противомикробные пептиды (также называемые пептидами иммунной защиты организма) представляют собой эволюционно консервативный компонент врожденного иммунного ответа и обнаружены у всех классов живых существ. В данном случае противомикробный пептид относится к любой встречающейся в природе молекуле или любой полусинтетической/синтетической молекуле, которые представляют собой аналоги анионных пептидов, линейных катионных α -спиральных пептидов, катионных пептидов, обогащенных специфическими аминокислотами (т.е. с высоким содержанием пролина, аргинина, фенилаланина, глицина, триптофана), и анионных и катионных пептидов, которые содержат цистеин и образуют дисульфидные связи.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к макролидам, линкозамидам, стрептограминным антибиотикам, оксазолидинонам и плевомутилинам.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, устойчивым к РТК0796 (7-диметиламино, 9-(2,2-диметилпропил)аминометилциклин).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана патогеном, устойчивым к нескольким лекарственным средствам (характеризующимся промежуточной или полной устойчивостью к любым двум или больше видам антибиотиков).

Виды комбинированной терапии рака

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, вводят вместе с дополнительным средством лечения рака. Иллюстративные средства лечения рака включают, например, химиотерапию, виды нацеленной терапии, такие как виды терапии с помощью антител, ингибиторы киназы, иммунотерапию и гормональную терапию, и антиангиогенные виды терапии. Примеры каждого из таких средств лечения представлены ниже.

Используемые в данном документе термины "комбинация", "объединенный" и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или вместе в единичной стандартной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении представлена единичная стандартная лекарственная форма, содержащая соединение по настоящему изобретению, дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду-носитель.

Количество как соединения по настоящему изобретению, так и дополнительного терапевтического средства (в тех композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, описанное выше), которые можно объединять с веществами носителя с получением единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению организма и конкретного способа введения. Например, композиции по настоящему изобретению следует составлять таким образом, чтобы соединение по настоящему изобретению можно было вводить в дозе, составляющей 0,01 - 100 мг/кг веса тела/день.

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, вводят при химиотерапии. Химиотерапия представляет собой лечение рака с помощью лекарственных средств, которые могут уничтожать раковые клетки. Как правило, "химиотерапия" относится к цитотоксическим лекарственным средствам, которые в целом влияют на быстро делящиеся клетки, в отличие от нацеленной терапии. Лекарственные средства для химиотерапии препятствуют клеточному делению различными возможными способами, например, путем дупликации ДНК или разделения новообразованных хромо-

сом. Большинство видов химиотерапии нацелены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфичными в отношении раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть связана с неспособностью множества раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, способны.

Примеры химиотерапевтических средств, применяемых в терапии рака включают, например, анти-метаболиты (например, фолиевую кислоту, пурин и пиримидиновые производные) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомеразы и другие). Иллюстративные средства включают акларубин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминокпертин, аминоклевулиновую кислоту, амрубин, амсакрин, анагредид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфид, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карбоксон, кармофур, кармустин, цефепиксид, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, децитабин, демеколлин, доцетаксел, доксорубин, эфепроксил, элеспломол, эламитруцин, энцитабин, эпирубин, эстрамустин, этоглоцид, этопозид, флосуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты Gliadel, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубин, липосомальный даунорубин, лонидамин, ломустин, локантон, манносальфид, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламиноклевулинат, митобронитол, митогуазон, митотан, митомицин, митоксантрон, надаплатин, нимустин, облимерсен, омепетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пэгаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубин, пиксантрон, пликамицин, порфирин натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапатитабин, семустин, ситимаген, цераденовец, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфин, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиоптепу, тиазофуридин, тиюганин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквен, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфид, треофосфамид, урамустин, валрубин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндизин, винфлуонин, винорелбин, вориностат, зорубин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в данном документе.

Поскольку некоторые лекарственные средства действуют совместно лучше, чем отдельно, два или больше лекарственных средств часто назначают одновременно. Часто, два или больше средств для химиотерапии применяют в качестве комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления средства для химиотерапии (включая комбинированную химиотерапию) можно применять в комбинации с соединением, описанным в данном документе.

В конкретном варианте осуществления два дополнительных терапевтических средства применяют в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и они включают цитарабин (Ага-С) и лекарственное средство на основе антрациклина, такое как даунорубин (дауномицин) или идарубин. В определенных случаях применяют третье дополнительное средство, кладрибин.

Нацеленная терапия

Нацеленная терапия представляет собой применение средств, специфичных в отношении нерегулируемых белков раковых клеток. Низкомолекулярные лекарственные средства для нацеленной терапии представляют собой, как правило, ингибиторы ферментативных доменов на мутировавших, сверхэкспрессируемых или других критических белках внутри раковой клетки. Известными примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эролотиниб, иматиниб, гефинитиб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксиниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклин-зависимых киназ, такие как альвотидиб и селициклиб. Терапия с помощью моноклональных антител представляет собой другую стратегию, в которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают антитело к HER2/neu, представляющее собой трастузумаб (Herceptin®), как правило, применяемое при раке груди, и антитело к CD20, представляющее собой ритуксимаб и тозитумомаб, как правило, применяемое при разнообразных В-клеточных злокачественных опухолях. Другие иллюстративные антитела включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколамаб и гемтузумаб. Иллюстративные слитые белки включают афлиберцепт и денлеикиндифтитокс. В некоторых вариантах осуществления нацеленную терапию можно применять в комбинации с соединением, описанным в данном документе, например, глибек (Vignari and Wang 2001).

Нацеленная терапия может также включать небольшие пептиды в качестве "устройств самонаведения" которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или с пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, которые присоединены к данным пептидам (например, RGD) в конечном итоге уничтожают раковые клетки, если нуклид распадается в непосредственной близости от клетки. Пример такой терапии включает BEXXAR®.

Фармацевтические составы

Композиции по настоящему изобретению включают составы для глазного, перорального, назального, трансдермального, местного, при окклюзии или без, внутривенного (как для болюсного, так и для инфузионного), ингаляционного и инъекционного применения (внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного, внутрипухолового или парентерального введения). Композиция может быть в виде единицы дозирования, такой как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, липосома, ионообменная смола, стерильный глазной раствор или глазное устройство доставки (такое как контактная линза и т.п., обеспечивающее немедленное высвобождение, спланированное по времени высвобождение или замедленное высвобождение), раствор или суспензия для парентерального применения, дозированный аэрозоль или жидкий спрей, капля, ампула, автоинъекционное устройство или суппозиторий; для введения через глаза, перорально, интраназально, сублингвально, парентерально или ректально, или посредством ингаляции или инсуффляции.

Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, каплеты, капсулы (каждая включает составы для немедленного высвобождения, спланированного по времени высвобождения и замедленного высвобождения), гранулы и порошки; и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, настойки, эмульсии и суспензии. Формы, пригодные для введения через глаза, включают стерильные растворы или глазные устройства доставки. Формы, пригодные для парентерального введения включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме, подходящей для введения один раз в неделю или один раз в месяц. Например, нерастворимую соль активного соединения можно применять для получения депо-препарата для внутримышечной инъекции (например, деканоатную соль) или для получения раствора для офтальмологического введения.

Лекарственная форма, содержащая композицию по настоящему изобретению, содержит эффективное количество активного ингредиента, необходимое для обеспечения терапевтического эффекта. Композиция может содержать от приблизительно 5000 до приблизительно 0,5 мг (предпочтительно от приблизительно 1000 до приблизительно 0,5 мг) соединения по настоящему изобретению или его солевой формы и может быть составлена в любую форму, подходящую для выбранного способа введения. Композицию можно вводить от приблизительно 1 до приблизительно 5 раз в сутки. Можно использовать ежедневное введение или пост-периодическое дозирование.

Для перорального введения композиция предпочтительно находится в форме таблетки или капсулы, содержащей, например, от приблизительно 500 до приблизительно 0,5 мг активного соединения. Дозы будут варьироваться в зависимости от факторов, ассоциированных с конкретным пациентом, подвергаемым лечению (например, возраста, веса, рациона питания и времени введения), тяжести состояния, подлежащего лечению, соединения, подлежащего применению, способа введения и силы действия препарата.

Композиция для перорального введения предпочтительно составлена в виде гомогенной композиции, где активный ингредиент равномерно диспергирован по всей смеси, которую можно легко разделить на единицы дозирования, содержащие равные количества соединения по настоящему изобретению. Предпочтительно композиции получают путем смешивания соединения по настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или несколькими необязательно присутствующими фармацевтическими носителями (такими как крахмал, сахар, разбавитель, гранулирующее средство, смазывающее средство, вещество, способствующее скольжению, связывающее вещество и разрыхлитель), с одним или несколькими необязательно присутствующими инертными фармацевтическими вспомогательными веществами (такими как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красящие средства и сиропы), с одним или несколькими необязательно присутствующими традиционными таблетирующими ингредиентами (такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат и любой из видов камеди) и необязательным разбавителем (таким как вода).

Связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара (например, глюкозу и бета-лактозу), подсластители из кукурузы и природные камеди и синтетические смолы (например, аравийскую камедь и трагакант). Разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, агар и бентонит.

Таблетки и капсулы представляют собой предпочтительную пероральную стандартную лекарственную форму. Таблетки могут быть покрыты сахаром или покрыты пленочной оболочкой с применением стандартных методик. Таблетки также можно покрывать или иным образом составлять для обеспечения продолжительного терапевтического эффекта с контролируемым высвобождением. Лекарственная форма может содержать внутренний компонент единицы дозирования и внешний компонент единицы дозирования, где внешний компонент имеет вид оболочки, находящейся поверх внутреннего компонента. Два компонента можно дополнительно разделять слоем, который является устойчивым к распаду в желудке (таким как энтеросолюбильный слой) и обеспечивает прохождение внутреннего компонента в неизменном виде в двенадцатиперстную кишку, или слоем, который задерживает или замедляет высвобождение. Можно применять различные энтеросолюбильные и неэнтеросолюбильные слои или покрывающие ма-

териалы (такие как полимерные кислоты, шеллаки, ацетиловый спирт и ацетилцеллюлоза или их комбинации).

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить посредством композиции с замедленным высвобождением; где композиция содержит соединение по настоящему изобретению и биоразлагаемый носитель, обеспечивающий замедленное высвобождение, (например, полимерный носитель) или фармацевтически приемлемый небiorазлагаемый носитель, обеспечивающий замедленное высвобождение, (например, ионообменный носитель).

Биоразлагаемые и небiorазлагаемые носители, обеспечивающие замедленное высвобождение, хорошо известны из уровня техники. Биоразлагаемые носители применяют для образования частиц или матриц, которые удерживают активное(ые) средство(а), и которые медленно распадаются/растворяются в подходящей среде (например, в водной, кислотной, основной и т.п.) с высвобождением средства. Такие частицы распадаются/растворяются в жидкостях организма с высвобождением в них активного(ых) соединения(ий). Частицы предпочтительно представляют собой наночастицы или наноэмульсии (например, в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 500 нм в диаметре, предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 200 нм в диаметре и наиболее предпочтительно приблизительно 100 нм в диаметре). В способе получения композиции с замедленным высвобождением носитель, обеспечивающий замедленное высвобождение, и соединение по настоящему изобретению сначала растворяют или диспергируют в органическом растворителе. Полученную смесь добавляют в водный раствор, содержащий необязательное поверхностно-активное(ые) вещество(а), с получением эмульсии. Органический растворитель затем выпаривают из эмульсии с получением коллоидной суспензии частиц, содержащих носитель, обеспечивающий замедленное высвобождение, и соединение по настоящему изобретению.

Соединение, раскрытое в данном документе, может быть предусмотрено для введения перорально или путем инъекции в жидкой форме, такой как водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии, ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло и т.п., или в настойках или подобных фармацевтических средах-носителях. Подходящие диспергирующие или суспендирующие средства для водных суспензий включают синтетические смолы и природные камеди, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон и желатин. Жидкие формы в подходящих ароматизированных суспендирующих или диспергирующих средствах могут также включать синтетические смолы и природные камеди. Для парентерального введения необходимы стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые обычно содержат подходящие консерванты, применяют, если необходимо внутривенное введение.

Соединения можно вводить парентерально путем инъекции. Состав для парентерального введения может состоять из активного ингредиента, смешанного с подходящим инертным жидким носителем или растворенного в нем. Приемлемые жидкие носители, как правило, включают водные растворители и другие необязательные ингредиенты для улучшения растворимости или консервирования. Такие водные растворители включают стерильную воду, раствор Рингера или изотонический водный физиологический раствор. Другие необязательные ингредиенты включают растительные масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло и кунжутное масло) и органические растворители (такие как солкеталь, глицерин и формил). Стерильное нелетучее масло можно применять в качестве растворителя или суспендирующего средства. Состав для парентерального введения получают путем растворения или суспендирования активного ингредиента в жидком носителе, в результате чего конечная единица дозирования содержит от приблизительно 0,005 до приблизительно 10% по весу активного ингредиента. Другие добавки включают консерванты, изотонизирующие средства, солюбилизаторы, стабилизаторы и обезболивающие средства. Также можно получать суспензии для инъекций, в этом случае можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально с применением подходящей среды-носителя для интраназального применения.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить непосредственно в легкие путем ингаляции.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить местно или усиливать их действие с применением подходящей трансдермальной среды-носителя для местного введения или трансдермального пластыря.

Для введения через глаза композиция предпочтительно находится в форме офтальмологической композиции. Офтальмологические композиции предпочтительно составлены в виде составов для закапывания в глаза и заполняются в подходящие емкости для облегчения введения в глаз, например, в капельницу, снабженную подходящей пипеткой. Предпочтительно композиции являются стерильными и изготовлены на водной основе с применением очищенной воды. В дополнение к соединению по настоящему изобретению офтальмологическая композиция может содержать одно или несколько из: а) поверхностно-активного вещества, такого как полиоксиэтиленовый эфир жирной кислоты; б) загустителей, таких как целлюлоза, производные целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозные полимеры, поливиниловые полимеры и поли-

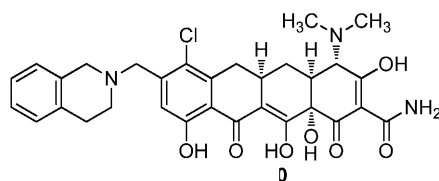
винилпирролидоны, как правило, в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 5,0% (вес./об.); с) (в качестве альтернативы или в дополнение к хранению композиции в емкости, содержащей азот и необязательно содержащей поглотитель свободного кислорода, такой как Fe) антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол, аскорбиновая кислота, тиосульфат натрия или бутилированный гидрокситолуол в концентрации от приблизительно 0,00005 до приблизительно 0,1% (вес./об.); d) этанола в концентрации от приблизительно 0,01 до 0,5% (вес./об.); и e) других вспомогательных веществ, таких как изотоническое средство, буфер, консервант и/или средство, регулирующее pH. Необходимо, чтобы значение pH офтальмологической композиции находилось в диапазоне от 4 до 8.

Тогда как настоящее изобретение было, в частности, продемонстрировано и описано со ссылками на его иллюстративные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет понятно, что в нем могут быть осуществлены различные изменения в форме и подробностях без отступления от объема настоящего изобретения, предусмотренного в прилагаемой формуле изобретения.

Иллюстративный пример

Дополнительные способы синтеза соединений, описанных в данном документе, и их синтетических предшественников находятся среди способов, известных средним специалистам-химикам в данной области техники. Преобразования с применением методик синтетической химии и методики защиты химических групп (введения и удаления защитной группы), пригодные в синтезе применяемых соединений, известны из уровня техники и включают, например, такие, которые описаны в Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и в их последующих изданиях.

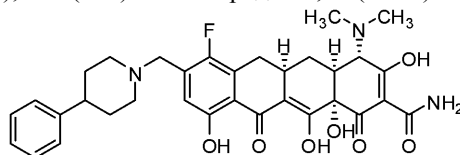
Пример 1. Синтез соединений 1-5.



Соединение 1

Соединение 1 получали в соответствии с процедурой синтеза, описанной в WO 2010/129057 на стр. 69-70 (S15-13-190), включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

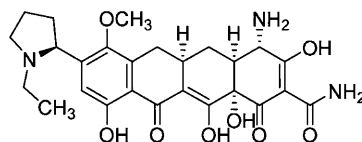
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,34-7,24 (соед., 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,90-3,53 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,28-2,94 (соед., 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 594,15 (M+H).



Соединение 2

Соединение 2 получали в соответствии с процедурой синтеза, описанной в WO 2010/129057 на стр. 248-249 (S1-14-60).

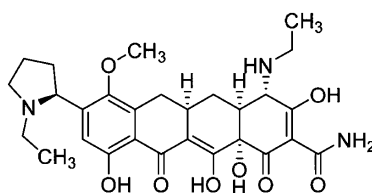
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,24-7,11 (m, 5H), 7,07 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,16-2,80 (m, 11H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,06-1,96 (s, 4H), 1,63-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 606,2 (M+H).



Соединение 3a

Соединение 3a получали в соответствии с процедурой синтеза, описанной в WO 2014/036502 на стр. 142 (S10-4-1), включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 7,09 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,28-3,07 (m, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,41 (t, J=14,2 Гц, 1H), 2,34-2,21 (m, 5H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 514,28 (M+H).

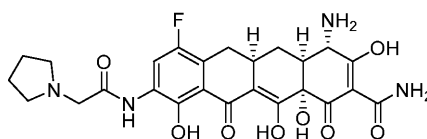


Соединение 4a

Соединение 4a получали в соответствии с процедурой синтеза, описанной в WO 2014/036502, на стр. 142-143 (S10-4-2).

(Отдельный диастереомер):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,10 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,31 (m, 3H), 3,27-3,07 (m, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,39 (t, $J=14,2$ Гц, 1H), 2,34-2,22 (m, 5H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,25 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,35 (M+H).



Соединение 5

Соединение 5 получали в соответствии с процедурой синтеза, описанной в WO 2014/036502 на стр. 140 (S9-5-4).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 3H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 4H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 531,31 (M+H).

Соединения 1, 2, 3a, 4a и 5 также обозначаются в данном документе как соединения K11, K31, K4, K5 и K43.

Пример 2. Противораковая активность соединений 1-5.

Соединения 1, 2, 3a, 4a и 5 и соединения фиг. 15A-15M, 16A-16F и 17A-17D анализировали в отношении пролиферации опухолевых клеток с применением линий раковых клеток AML THP-1 и MV4-11. Также измеряли ингибирование экспрессии цитохромоксидазы 1 (COX-1) в клетках MV4-11 для соединений 1, 2, 3a, 4a и 5.

А. Анализ антипролиферации с помощью THP-1.

Ингибирование роста культуры эукариотических клеток определяли с применением клеток THP-1 (ATCC, № по каталогу TIB-202), представляющих собой линию клеток острого моноцитарного лейкоза человека. Данные клетки представляют собой суспензионные клетки. Данный анализ на основе клеток в отношении ингибирования роста эукариотической культуры проводили в формате 384-луночного планшета для определения цитотоксичности *in vitro* тестируемых соединений.

Соединения солибилизировали в воде. Соединения разбавляли 1:2 в среде для анализа и осуществляли последовательные разведения 1:2 в смеси среда:вода 50:50. Высокая доза составляла 40 мкМ, конечная воды 10%. Переносили 5 мкл соединения при 5х конечной концентрации в 384 планшет для анализа. Добавляли 20 мкл клеток THP-1.

Для определения зависимости доза-ответ добавляли соединения (конечная концентрация воды 10%) с последующим добавлением клеток. Клетки выращивали и инкубировали с соединениями в RPMI-1640 среда/пениц./стреп./L-глутамин/10% FBS/2-меркаптоэтанол в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . В конце периода инкубирования клетки анализировали в отношении жизнеспособности с применением Cell Titer GLO (Promega). Соединения, которые считались цитотоксическими, приводили к уменьшению люминесцентного сигнала.

В. Анализ антипролиферации с помощью MV4-11.

Линию клеток MV4-11 (MV-4-11, CRL-9591TM) получали из американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки выращивали в колбе T-75 в среде RPMI (GIBCO, № по каталогу 11875-093), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ATCC, № по каталогу 30-2020) и пенициллин-стрептомицин (ATCC, № по каталогу 30-2300), при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO_2 .

Высевали 50 мкл клеток (10000 клеток/лунку) на 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO_2 . На следующий день в лунки добавляли 50 мкл среды, содержащей 3-кратно последовательно разбавленные соединения, в двух повторностях таким образом, что начальная концентрация соединения в первой паре лунок составляла 10 мкМ. После 72 ч инкубирования с соединением жизнеспособность клеток измеряли в люминометре после добавления 100 мкл/лунку реагента CellTiterGlo (Promega) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Значения IC_{50} для соединений рассчитывали с применением программного обеспечения SoftMax.

С. Антипролиферативная активность.

Как продемонстрировано данными в табл. 1А, соединения 1, 2, 3а, 4а и 5 демонстрируют сильную антипролиферативную активность со значениями IC_{50} , составляющими от 0,10 до 1,05 мкМ в отношении двух линий раковых клеток AML THP-1 и MV4-11.

Таблица 1А

ID соединения	IC ₅₀ (мкМ)	
	THP-1	MV4-11
1	0,57	0,22
2	1,05	0,41
3а	0,75	0,10
4а	0,90	0,13
5	0,64	0,17
Тигециклин	29,13	4,64

Дополнительные результаты тестирования определенных соединений, описанных в данном документе, на линиях клеток THP-1 и MV4-11 приведены на фиг. 15А-15М, 16А-16F и 17А-17D.

D-1. Антипролиферативная активность соединений на дополнительных линиях клеток.

Соединения 1, 2, 3а, 4а и 5, а также определенные соединения, указанные на фиг. 15А-15М, 16А-16F и 17А-17D, тестировали на следующих линиях клеток: MOLТ4 и К562. Соединения 1, 2, 3а, 4а и 5 также тестировали на линии клеток HL60.

Линии клеток и культуры

Линию клеток MOLТ4 (CRL-1582TM) и линию клеток К562 (CCL-243TM) получали из американской коллекции типовых культур (ATCC). Их выращивали в колбе Т-75 в среде RPMI (GIBCO, № по каталогу 11875-093), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ATCC, № по каталогу 30-2020) и пенициллин-стрептомицин (ATCC, № по каталогу 30-2300), при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO₂. Линию клеток HL60 (CCL-240TM) получали из американской коллекции типовых культур (ATCC). Их выращивали в колбе Т-75 в среде DMEM (GIBCO, № по каталогу 11965-092), содержащей 20% фетальной бычьей сыворотки (ATCC, № по каталогу 30-2020) и пенициллин-стрептомицин (ATCC, № по каталогу 30-2300), при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO₂.

Анализ пролиферации

Высевали 50 мкл клеток (8500 клеток/лунку) на 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO₂. На следующий день в лунки добавляли 50 мкл среды, содержащей 3-кратно последовательно разбавленные соединения, в двух повторностях таким образом, что начальная концентрация соединения в первой паре лунок составляла 10 мкМ. После 72 ч инкубирования с соединением жизнеспособность клеток измеряли в люминометре после добавления 100 мкл/лунку реагента CellTiterGlo (Promega) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Значения IC_{50} для соединений рассчитывали с применением программного обеспечения SoftMax.

Таблица 1В

ID соединения	IC ₅₀ (мкМ)		
	MOLТ4	К562	HL60
1	0,19	0,43	0,36
2	0,31	0,48	Неактивное
3а	0,12	0,11	0,37
4а	0,13	0,13	0,41
5	0,13	0,16	0,51
Тигециклин	5,1	7,2	15,4

Результаты тестирования дополнительных соединений, описанных в данном документе, на линиях клеток MOLТ4 и К562, приведены в табл. 15А-15М, 16А-16F и 17А-17D.

D-2. Антипролиферативная активность соединений на линиях клеток KG-1, KU812 и MEG-01.

Соединения тестировали на следующих линиях клеток: KG-1 острого миелогенного лейкоза ATCC CCL-246, KU812 хронического миелогенного лейкоза человека (CML) ATCC CRL-2099 и MEG-01 хронического миелогенного лейкоза человека (CML) ATCC CRL-2021, в соответствии со следующими условиями и процедурами.

Питательная среда: Среда RPMI 1640 Gibco № 11875-093. Добавки: фетальная бычья сыворотка (FBS) Gibco № 10437-028.

Дополненную среду для культивирования клеток получали путем добавления 50 мл FBS (конечная

концентрация 10%) в каждый флакон объемом 500 мл со средой RPMI 1640 (RPMI). Перед применением обеспечивали достижение средой 37°C на водяной бане.

Объемы, составляющие один миллиметр, с 2X исходной концентрацией (20 мкМ или 100 мкМ) в дополненной среде для культивирования клеток получали для каждого соединения, подлежащего тестированию. Добавляли 50 мкл в трех повторностях в лунки дорожки 2 96-луночного планшета и в лунки дорожки 3, содержащие 50 мкл дополненной среды для культивирования клеток в качестве разбавителя. Двукратные последовательные разведения соединений продолжали выполнять в дорожках 4-10 с конечными объемами, составляющими 50 мкл. Добавляли 50 мкл среды без соединения в дорожку 11, и 100 мкл среды добавляли в дорожки 1, 12 и ряды А, Н, чтобы предотвратить или минимизировать образование температурного градиента в экспериментальных лунках.

Клетки, выращенные до $1-4 \times 10^5$ /мл центрифугировали, повторно суспендировали в свежей среде при 2×10^5 /мл и добавляли 50 мкл (10000 клеток) в каждую лунку, содержащую соединение (дорожки 2-10), и в 6 лунок (дорожка 11), содержащих только среду. Добавление клеток приводило к разбавлению соединения до целевых 1X концентраций.

Планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 72 ч.

После 72 ч инкубирования обеспечивали достижение планшетами комнатной температуры в течение 30 мин и анализировали их в отношении пролиферации клеток с применением набора Promega CellTiter-Glo (Promega № G7572), который опосредованно измеряет АТФ. Добавляли 100 мкл субстрата CellTiter-Glo, восстановленного с помощью буфера CellTiter-Glo, в каждую лунку, содержащую клетки, а также в 6 лунок, содержащих только среду. Планшеты инкубировали при комнатной температуре, защищая от света в течение 10 мин для обеспечения стабилизации сигнала люминесценции. Люминесценцию считывали и регистрировали в микропланшетном ридере для измерения люминесценции LUMistar OP-TIMA с применением программного обеспечения для анализа данных MARS (BMG LABTECH).

Значения люминесценции для содержащих соединение лунок (в трех повторностях) наносили на график в виде среднего % контроля без соединения по сравнению с концентрацией с применением Prism GraphPad. Значение IC₅₀, концентрации, при которой соединение обеспечивало уменьшение роста (как измерено посредством АТФ) на 50%, получали из графиков

$$\% \text{ контроля без соединения} = \frac{\text{Значение флуоресценции (клетки плюс соединение)} \times 100}{\text{Значения флуоресценции (клетки, без соединения), усредненные}}$$

усредненные

Формат таблицы

среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда
среда	ТР соединение (10 мкМ)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	клетки	среда
среда	ТР соединение (10 мкМ)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	клетки	среда
среда	ТР соединение (10 мкМ)	5	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	клетки	среда
среда	Тигецилин (50 мкМ)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	клетки	среда
среда	Тигецилин (50 мкМ)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	клетки	среда
среда	Тигецилин (50 мкМ)	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20	клетки	среда
среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда	среда

ТР-соединение в приведенной выше таблице относится к соединениям, описанным в данном документе, которые подвергались тестированию.

Результатов тестирования на линиях клеток KG-1, KU812 и MEG-01 приведены в табл. 15A-15M, 16A-16F и 17A-17D.

Е Антипролиферативная активность в отношении 15 образцов костного мозга с AML ex-vivo.

Антипролиферативную активность соединения 3a и цитарабина измеряли в отношении 15 образцов костного мозга с AML ex-vivo (включая два устойчивых к цитарабину образца). Применяемый анализ представлял собой анализ истощения популяции клеток в собственной среде от Vivia. Краткое описание данного исследования представлено ниже:

пять различных концентраций каждого лекарственного средства применяли в качестве монотерапии;

момент времени инкубирования для измерения составлял 48 ч после воздействия лекарственного средства.

Результаты показаны графически на фиг. 6. Соединение 3a обеспечивало сильную активность ex vivo в отношении опухолевых клеток из замороженного костного мозга пациентов с AML. Активность соединения 3a была лучше, чем у цитарабина, с более сильной удельной активностью и более высокой эффективностью. В соответствии с наблюдаемым профилем активности соединение 3a характеризовалось средним значением EC₅₀, составляющим 170 нМ.

Е. Ксенотрансплантаты MV4-11.

Тестировали противоопухолевую эффективность in vivo соединений 3a, 4a и 5 в подкожной модели лейкоза MV4-11 у мышей CB17 SCID.

Культура клеток

Клетки MV4-11 (ATCC-CRL-9591) поддерживали *in vitro* в виде суспензионной культуры с плотностью $0,2-1,5 \times 10^6$ клеток/мл в среде RPMI1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки регулярно пересевали дважды в неделю. Клетки, выращиваемые в фазе экспоненциального роста, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли.

Животные

CB17 SCID, самки, 6-8 недель, весом примерно 18-22 г.

Инокуляции опухоли

Каждой мыши подкожно в правый бок инокулировали опухолевые клетки MV4-11 (10×10^6) в 0,2 мл PBS (с матригелем 1:1) для развития опухоли. Животных рандомизировали и обработку начинали, когда средний объем опухоли достигал примерно 150-200 мм³ для эффективности исследования. Введение исследуемого препарата и количество животных в каждой группе показаны ниже.

Таблица 1С

Группы и виды обработки

Группа	N ^a	Обработка	Доза (мг/кг)	Способ введения дозирования	Схема
1	10	Контроль среды-носителя	--	I P	QD ^b , 4 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
2	10	Цитарабин	100	I P	QD, 5 дней применения, 2 дня перерыва, день 0-14
3	10	Тигециклин	50	I P	BID ^c , день 0-14
4	10	Соединение 3a – доза 1	12,5	I P	QD, 4 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
5	10	Соединение 3a – доза 2	12,5	I P	QD, 2 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
6	10	Соединение 4a – доза 1	12,5	I P	QD, 4 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
7	10	Соединение 4a – доза 2	12,5	I P	QD, 2 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
8	10	Соединение 5 – доза 1	12,5	I P	QD, 4 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14
9	10	Соединение 5 – доза 2	12,5	I P	QD, 2 дня применения, 6 дней перерыва, день 0-14

Примечание:

^a N количество животных в группе;

^b QD один раз в день;

^c BID два раза в день. Дозировку BID применяют с интервалом 8 ч.

Конечные точки

Основная наблюдаемая конечная точка представляла собой задержку роста опухоли или излечение. Размеры опухолей измеряли дважды в неделю по двум параметрам с помощью штангенциркуля, и объем выражали в мм³ с применением формулы $V = 0,5 a \times b^2$, где а и b представляют собой длинный и короткий диаметры опухоли соответственно. Размеры опухолей затем использовали для расчетов как значений Т-С, так и значений Т/С. Т-С рассчитывали с помощью Т в качестве медианного значения времени (в днях), необходимого для того, чтобы опухоли в обрабатываемой группе достигли заданного размера (например, 1000 мм³), и С представляет собой медианное значение времени (в днях) для опухолей в контрольной группе для достижения такого же размера. Значение Т/С (в процентах) является показателем противоопухолевой эффективности, Т и С представляют собой средний объем обработанной и контрольной групп, соответственно, в определенный день.

TGI рассчитывали для каждой группы с применением формулы $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$; T_i представляет собой средний объем опухоли обрабатываемой группы в определенный день, T₀ представляет собой средний объем опухоли обрабатываемой группы в первый день обработки, V_i представляет собой средний объем опухоли контрольной группы, получающей среду-носитель, в тот же день, что и T_i, и V₀ представляет собой средний объем опухоли группы, получающей среду-носитель, в первый день обработки.

Результаты в виде зависимостей объема опухоли от времени и веса тела от дней после начала обработки показаны на фиг. 7А-7Е. Как можно видеть из фиг. 7, все животные, обрабатываемые соединением 3a, достигали $\geq 70\%$ уменьшения размеров опухоли. Цитарабин (стандарт лечения) и тигециклин, дозированные в максимальных переносимых дозах (MTD), продемонстрировали только умеренный эффект - отсутствие опухолевого ответа в обеих группах.

Г. Эффект соединения 3a в отношении синтеза митохондриального белка сердца крысы.

Эффект соединения 3a в отношении синтеза митохондриального белка определяли с применением анализа синтеза митохондриального белка, выделенного в неизменном виде из сердца крысы, описанного

ранее [см. 1,2 ниже]. Высоко связанные митохондрии, выделенные в неизменном виде из нормальных сердец крысы, инкубировали в среде для инкубирования, содержащей $[S^{35}]$ -метионин. Соединения разбавляли для получения конечной кривой зависимости доза-ответ в диапазоне от 0,15 до 40 мкМ. Скорость введения $[S^{35}]$ -метионина в белок измеряли на 20, 40 и 60 минутах инкубирования для каждого образца с применением анализа с использованием диска из фильтровальной бумаги и ее выражали в виде пмоль метионина, включенного в мг митохондриального белка, как описано в [1, 2, 3 ниже]. Данные зависимости от времени для контроля и всех концентраций лекарственного средства были почти линейными. Наклон каждого графика данных зависимости от времени рассчитывали в виде линии наибольшего соответствия по методу наименьших квадратов, проходящей через нулевое значение и три точки времени для каждого образца. Скорость синтеза белка незначительно варьируется в зависимости от каждого митохондриального препарата (среднее значение и SEM = 20,3 +/- 2,4 пм/мг белка). Для нормализации данной вариабельности значения скорости выражали в виде процента от значения скорости контрольной линии для каждого препарата митохондрий. Каждый эксперимент повторяли три раза.

Кривые зависимости доза-ответ получали путем выражения процента контроля, полученного для каждой концентрации соединения 3а относительно концентрации соединения 3а. Кривые зависимости доза-ответ для всех трех экспериментов наносили на график вместе и подбирали с применением уравнения $y = ab/(b+x)$ (Sigma Plot 10.0) и указывали концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого лекарственного средства.

Краткое описание результатов

На фиг. 8 показана полученная в результате зависимость доза-эффект для соединения 3а. Значение IC_{50} на кривой зависимости доза-ответ составляло 0,7 мкМ. Таким образом, данные отображают как способность соединения 3а проходить через митохондриальные мембраны, так и ингибировать митохондриальную трансляцию.

1. McKee, E.E., Ferguson, M., Bentley, A.T. и Marks, T.A. (2006) Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 2042-2049.

2. McKee, E.E., Grier, B.L., Thompson, G.S. и McCourt, J.D. (1990) Isolation and incubation conditions to study heart mitochondrial protein synthesis. *Am J Physiol* 258, E492-502.

3. Flanagan, S., McKee, E.E., Das, D., Tulkens, P.M., Hosako, H., Fiedler-Kelly, J., Passarell, J., Rodovsky, A., и Prokocimer, P. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function (2014) *Antimicrobial Agents and Chemo* 59: 178-185, doi 10.1128/AAC03684, PMID 25331703.

Н. Уровни белков COX1 и COX4 у клеток MV4-11.

Материалы

1) Линия клеток MV4-11. Линию клеток MV411 (MV-4-11, CRL-9591™) получали из американской коллекции типовых культур (ATCC).

2) Антитела. Следующие антитела получали, как показано ниже в табл. 2, и применяли разбавления в анализах вестерн-блоттинга в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Таблица 2

Антитело	Компания	Номер по каталогу
Антитело кролика к COX1 человека	BosterBio	PA1317
Антитело мыши к COX4 человека	SantaCruz Laboratories	SC376831
Антитело мыши, конъюгированное с HRP	Bio-Rad	170-5047
Антитело кролика, конъюгированное с HRP	Bio-Rad	170-5046
Антитело к β -актину человека, конъюгированное с HRP	Cell Signal Technologies	12262S

Способы

1) Линии клеток и условия культивирования. Клетки MV4-11 выращивали в колбе T-75 в среде RPMI (GIBCO, № по каталогу 11875-093), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ATCC, № по каталогу 30-2020) и пенициллин-стрептомицин (ATCC, № по каталогу 30-2300), при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO₂.

2) Обработка соединением. Два мл клеток (500000 клеток) высевали в каждую лунку 6-луночного планшета и инкубировали при 37°C в инкубаторе с высокой влажностью в атмосфере 5% CO₂. На следующий день 2,5 мкл, 6,25 мкл, 12,5 мкл, 25 мкл и 50 мкл 400 мкМ соединения добавляли в каждую лунку.

ку. Такие добавления приводили к конечным концентрациям соединений, составляющим 0,5 мкМ, 1,25 мкМ, 2,5 мкМ, 5 мкМ и 10 мкМ. Соединение не добавляли в одну лунку, которая являлась необработанным контролем. После 18 ч инкубирования с соединениями клетки собирали посредством центрифугирования при 2000 g в течение 1 мин и промывали одним мл PBS. Сгусток клеток лизировали в 50 мкл лизирующего буфера и хранили при -20°C до дальнейшего применения.

3) Анализ белка. Клеточные лизаты центрифугировали при 12000 об/мин в течение 1 мин и применяли 3 мкл надосадочной жидкости для проверки концентрации белка с применением реагента Кумасси синего в соответствии с рекомендованным протоколом. Для электрофореза применяли равное количество белкового экстракта для каждого соединения. Количество загруженного белкового экстракта варьировалось от 7,5 до 15 мкг на образец для различных соединений.

4) Вестерн-блоттинг.

Получение образца.

× мкл клеточного лизата (регулируемые объемы для равных концентраций белка),

0,1 мкл DTT (1M),

15-х мкл лизирующего буфера,

5 мкл 4X буфера для образцов по Лэммли,

Образцы нагревали при 95°C в течение 5 мин.

Гель-электрофорез.

а) NuPAGE 4-12% бис-трис гель (Novex, № по каталогу NP0322BOX) собирали в модуль XCell II Blot (Invitrogen, № по каталогу EI9051) и добавляли рабочий буфер.

б) 20 мкл образцов и 5 мкл предварительно окрашенных маркеров молекулярной массы по отдельности загружали в лунки.

с) Проводили анализ с гелями при 150 В в течение приблизительно 1,5 ч пока синий краситель не достигал дна.

Перенос белка из геля на нитроцеллюлозную мембрану.

а) После проведения анализа гель удаляли и осуществляли перенос белка с применением iBlot (Invitrogen, № по каталогу IB301002) в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Инкубация первичных антител.

а) Нитроцеллюлозную мембрану удаляли и помещали в 20 мл блокирующего раствора (5% TBST, содержащего 5% молока) при комнатной температуре в течение 1 ч.

б) Блот промывали 3 раза в течение 5 мин с помощью TBST.

с) Блот инкубировали в течение ночи в 15 мл TBST, содержащего 0,5% BSA, 0,02% азида натрия и 15 мкл антитела к COX1 или 37,5 мкл антитела к COX4, при комнатной температуре.

д) Каждый блот промывали 3 раза в течение 5 мин с помощью TBST.

Инкубация вторичных антител.

а) Блот инкубировали в 15 мл TBST, содержащего 0,5% BSA и 1,5 мкл раствора вторичного антитела кролика, конъюгированного с HRP, (для блотов COX1) или антитела мыши (для блотов COX4), в течение 1 ч при комнатной температуре.

б) Каждый блот промывали 3 раза в течение 5 мин с помощью TBST.

Визуализация.

а) Блоты помещали на пластиковую пленку.

б) Рабочий раствор субстрата готовили путем смешивания субстрата А и субстрата В в соотношении 40:1 (Thermo Scientific, № по каталогу 32132) и добавляли один мл/блот таким образом, чтобы блот был равномерно покрыт раствором субстрата. Его инкубировали при комнатной температуре в течение 4 мин.

с) Блот покрывали еще одним слоем пластиковой пленки, помещали в кассету и подвергали воздействию рентгеновской пленки в темной комнате с безопасным освещением.

д) Через 1 мин пленку удаляли из кассеты и проявляли.

Исследование бета-актина.

а) Для контроля уровней бета-актина каждый блот промывали три раза в течение 5 мин в TBST и инкубировали в 15 мл TBST, содержащего 0,5% BSA и 3 мкл антитела к бета-актину, конъюгированного с HRP, в течение 1 ч при комнатной температуре.

б) Каждый блот промывали три раза в течение 5 мин 15 мл TBST и визуализировали, как описано выше.

Реагенты и буферы.

1X реагент для лизиса клеток/извлечения белков (Cell Signal Technology, № по каталогу 9803),

20 mM Трис-HCl (pH 7,5),

150 mM NaCl,

1 mM Na₂EDTA,

1 mM EGTA,

1% Triton,

2,5 mM пирогенфосфат натрия,

1 мМ 6-глицерофосфат,
 1 мМ Na₃VO₄,
 1 мкг/мл лейпептин,,
 Ингибиторы протеазы (Roche, № по каталогу 11873580001),,
 Анализ белка: реагент Кумасси для анализа белка (ThermoScientific, № по каталогу 1856209),
 Буфер для загрузки образцов для электрофореза,,
 4X буфер для образцов по Лэммли (Novex, № по каталогу NP0007),
 Рабочий буфер для электрофореза,
 Рабочий буфер NuPAGE MOPS/SDS (Novex, № по каталогу NP0001),
 Буфер для промывки для вестерн-блоттинга,
 Трис-буферизированный физраствор с Tween 20 (буфер TBST),
 20 мМ Трис-HCl (pH 7,5),
 150 мМ NaCl,
 0,1% Tween 20,
 Блокирующий буфер для вестерн-блотов,
 5% обезжиренного сухого молока в TBST,
 Набор для обнаружения сигнала Pierce ECL Plus Substrate (Thermoscientific, № по каталогу 32132)
 Гель для электрофореза NuPAGE 4-12% бис-трис гель (Novex, № по каталогу NP0322BOX).
 5) Эффекты в отношении уровней белков COX1 и COX4 в клетках MV4-11.

Как показано на результатах вестерн-блоттинга на фиг. 1-5, все пять соединений снижали экспрессию митохондриально транслированного белка COX1 с увеличением концентраций соединения, в то время как уровни COX4 и актина оставались относительно неизменными.

Изменения экспрессии генов у MV4-11 при обработке соединением 3а, тигециклином и цитарабином.

Клетки MV411 высевали при приблизительно 1×10^5 /мл на 24-луночные планшеты, выращивали в течение ночи при 37°C/5% CO₂ в RPMI 1640/10% FBS. Лунки собирали для получения РНК с применением набора Qiagen RNeasy. Осуществляли предварительную подготовку образцов в трех повторностях, cDNA получали с применением приблизительно 100 нг общей входной РНК. Анализы qPCR проводили на приборе Applied Biosystems Step One Plus с применением коммерчески доступных моделей праймера/пробы. Результаты экспрессии MV411 MT-COX1 (субъединица 1 цитохлоромоксидазы, экспрессированная в митохондриях) показаны на фиг. 9. Результаты экспрессии MV411 COX-IV (субъединица 4 цитохлоромоксидазы, экспрессированная в ядре) показаны на фиг. 10. Результаты экспрессии MV411 PIG3 (белок TP₅₃I₃-а, индуцируемый p53, при этом экспрессия индуцируется в ответ на активацию p53, роль ассоциируется с ответом на окислительный стресс) показаны на фиг. 11. Результаты экспрессии MV411 BAX (при экспрессии проапоптотического белка, индуцируемой активацией p53, образуется гетеродимер с BCL2 для индуцирования апоптоза) показаны на фиг. 12. Результаты экспрессии CDKN2A (также известный как p14^{ARF} или ARF - ядерный ген, при этом трансляция регулируется cMyc, функционирует для стабилизации/активации p53 путем связывания и секвестрации Mdm2) показаны на фиг. 13.

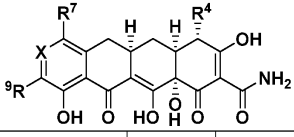
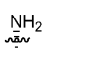
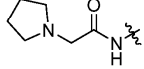
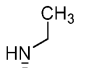
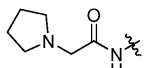
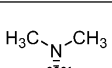
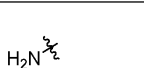
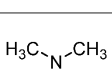
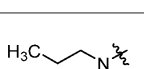
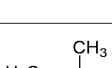
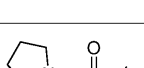
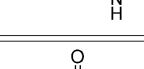
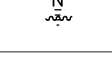
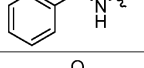
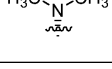
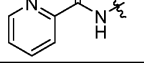
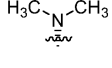
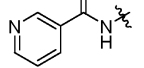
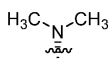
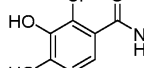
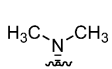
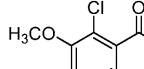
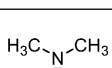
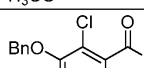
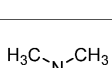
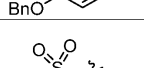
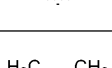
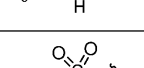
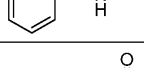
Пример 3. Синтез иллюстративных соединений.

В приведенных ниже абзацах применяют следующие аббревиатуры:

Ac	ацетил
водн.	водный
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
BHT	<i>трет</i> -бутилгидрокситолуол
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Bu	бутил
dba	дибензилиденацетон
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEM	диэтоксиметан
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMPU	1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидо
DMSO	диметилсульфоксид
DPPB	1,4-бис(дифенилфосфинбутан)
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этил
экв.	эквивалент
ч	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>изо</i>	изо
IBX	2-йодоксибензойная кислота
LDA	диизопропиламид лития
LHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
M-D	аннелирование по Михаэлю-Дикману
МГц	мегагерц
Ms	метилсульфонил
MS	масс-спектрометрия
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
<i>масса/заряд</i>	соотношение масса/заряд
MW	молекулярная масса
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NDMBA	1,3-диметилбарбитуровая кислота
NMO	<i>N</i> -метилморфолин- <i>N</i> -оксид
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
Ph	фенил
Pr	пропил
<i>втор</i>	вторичный
<i>трет</i>	третичный
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
TMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидин
STAB	триацетоксиборгидрид натрия

Соединения, указанные в данном документе в виде "К-номер" (например, K1, K2, K43, K44 и т.д.), были получены в соответствии с процедурами, описанными в табл. 3А и 3В ниже.

Таблица 3А

Номер соединения					Процедура синтеза
	R ⁴	R ⁷	R ⁹	X	
K43				CH	См. сноску 1
K44				CH	См. сноску 1
K45				N	См. сноску 3
K46				N	См. сноску 3
K47				CH	См. сноску 1
K48				CH	См. сноску 4
K49				CH	См. сноску 4
K50				CH	См. сноску 4
K51				CH	См. сноску 4
K52				CH	См. сноску 4
K53				CH	См. сноску 4
K54				CH	См. сноску 4
K55				CH	См. сноску 4
K56				CH	См. сноску 3
K57				CH	См. сноску 3

K58				CH	См. сноску 3
K59				CH	См. сноску 3
K60				CH	См. сноску 3
K61				CH	См. сноску 3
K62				CH	См. сноску 3
K63				CH	См. сноску 3
K64				CH	См. сноску 3
K65				CH	См. сноску 3

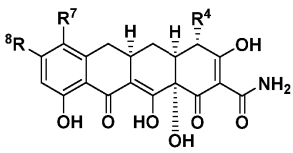
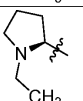
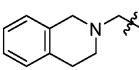
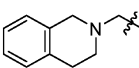
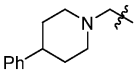
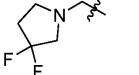
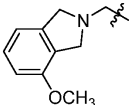
¹ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9573895B2, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

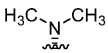
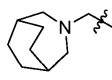
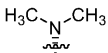
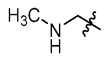
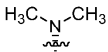
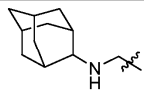
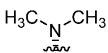
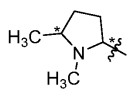
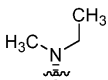
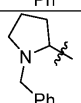
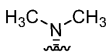
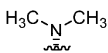
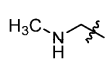
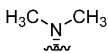
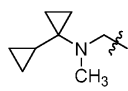
² Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9315451B2, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

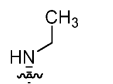
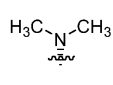
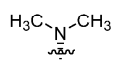
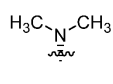
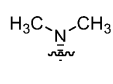
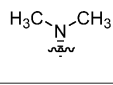
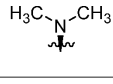
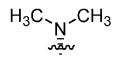
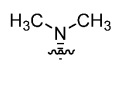
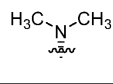
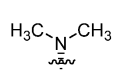
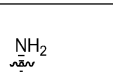
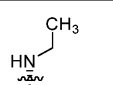
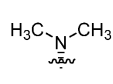
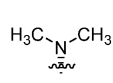
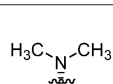
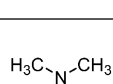
³ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9624166B2, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

⁴ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 8906887B2, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

Таблица 3В

№ соединения				Способ синтеза
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	
K1				См. сноску 5
K2				См. сноску 5
K3				См. сноску 6
K4				См. сноску 5
K5				См. сноску 5
K6				См. сноску 7
K7				См. сноску 6
K8				См. сноску 7
K9				См. сноску 6
K10				См. сноску 6
K11				См. сноску 6
K12				См. сноску 6
K13				См. сноску 6
K14				См. сноску 6
K15				См. сноску 6

K16				См. сноску 6
K17				См. сноску 6
K18				См. сноску 6
K19				См. сноску 6
K20				См. сноску 5
K21				См. сноску 5
K22				См. сноску 7
K23				См. сноску 6
K24				См. сноску 6
K25				См. сноску 5

K26				См. сноску 5
K27				См. сноску 6
K28				См. сноску 6
K29				См. сноску 6
K30				См. сноску 8
K31				См. сноску 6
K32				См. сноску 6
K33				См. сноску 6
K34				См. сноску 6
K35				См. сноску 6
K36				См. сноску 6
K37				См. сноску 5
K38				См. сноску 5
K39				См. сноску 6
K40				См. сноску 6
K41				См. сноску 6
K42				См. сноску 6

⁵ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9573895B2, полное со-

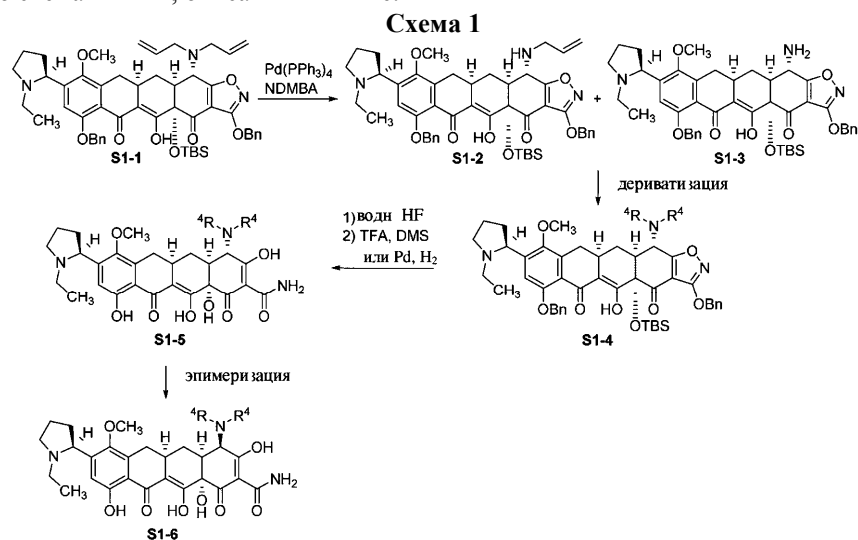
держание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

⁶ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9315451, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

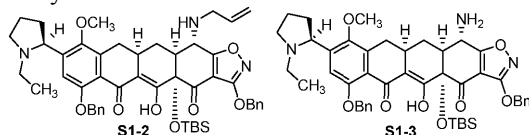
⁷ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 9624166, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

⁸ Соединение, полученное в соответствии с процедурами, описанными в патенте США № 8906887, полное содержание которого, таким образом, включено посредством ссылки.

Дополнительные иллюстративные соединения, раскрытые в данном документе, были получены в соответствии со схемами 1-21, описанными ниже.



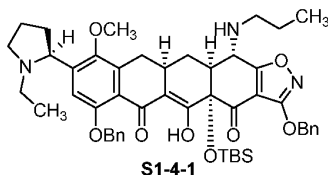
Следующие соединения получали согласно схеме 1



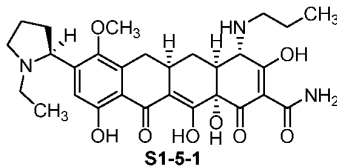
Общая процедура А (деаллирование). К смеси соединения S1-1 (498 мг, 0,56 ммоль, 1 экв., полученное в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502), 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (439 мг, 2,81 ммоль, 5 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32 мг, 0,028 ммоль, 0,05 экв.) добавляли DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученный реакционный раствор перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (барботирование). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением 10→100% EtOAc/гексаны с получением необходимого продукта S1-2 (82 мг, 17%, MS (ESI) масса/заряд 846,47 (M+H)) и S1-3 (307 мг, 68%).

S1-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,54 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 7H), 5,29, 5,25 (ABq, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,16, 5,07 (ABq, $J=12,2$ Гц, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,61 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,95 (dd, $J=4,3$, 15,3 Гц, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 5H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,56-1,38 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,63 (s, 9 H), 0,11 (s, 3H), 0,00 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 806,51 (M+H).



Общая процедура В-1 (восстановительное алкилирование). К раствору амина S1-3 (40 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HOAc (5,7 мкл, 0,1 ммоль, 2 экв.) и STAB (16 мг, 0,08 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем добавляли пропиональдегид (3,6 мкл, 0,05 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт S1-4-1 применяли непосредственно для следующей реакции: MS (ESI) масса/заряд 848,48 (M+H).

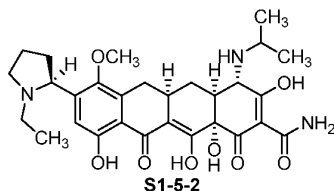


Общая процедура С (десилилирование с помощью HF). Водный раствор HF (48-50%, 0,1 мл) добавляли к раствору соединения S1-4-1 (0,05 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (1 мл) в реакционный сосуд из пропилен-а при к. т. Смесь перемешивали энергично при к.т. в течение ночи и выливали медленно в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (3 мл) (энергичное барботирование). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (MS (ESI) масса/заряд 734,40 (M+H)).

Общая процедура D-1 (удаление всех защитных групп). К раствору вышеуказанного промежуточного соединения в TFA (1 мл) добавляли диметилсульфид (0,1 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и остаток растворяли в 0,05 н. HCl в воде. Полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 10→25% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S1-5-1 (14,3 мг, 46% за 3 стадии):

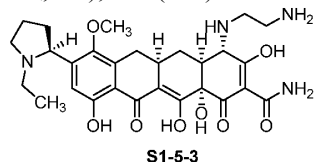
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,14 (s, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 4H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 5H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,03 (t, масса/заряд 556,30 (M+H)).

Следующие соединения получали путем применения общих процедур В-1, С и D-1



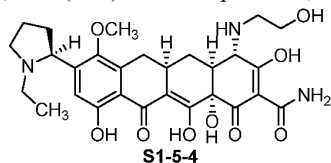
Соединение S1-5-2 получали из соединения S1-3 и ацетона:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,15 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,25 (dd, J=16,0, 4,6 Гц, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,87 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 5H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,40 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,31 (M+H).



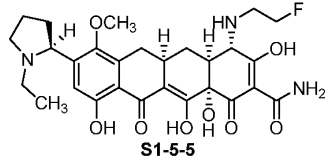
Соединение S1-5-3 получали из соединения S1-3 и BocNHCH₂CHO:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, тригидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,78-3,87 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 2H), 2,93-3,24 (m, 5H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,23-2,40 (m, 6H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 557,3 (M+H).



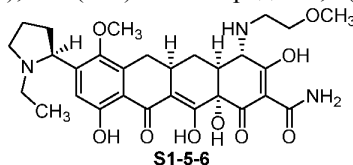
Соединение S1-5-4 получали из соединения S1-3 и TBSOCH₂CHO:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,12 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,80-3,91 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,05-3,24 (m, 4H), 2,88-3,00 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 5H), 1,55-1,62 (m, 1H), 1,25 (t, $J=8,0$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 558,3 (M+H).



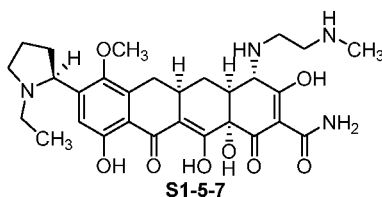
Соединение S1-5-5 получали из соединения S1-3 и FCH_2CHO (получали из соответствующего спирта в соответствии с опубликованной процедурой в WO 2011146089 A1):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,13 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,69-3,88 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,25-3,38 (m, 3H), 3,05-3,23 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,21-2,42 (m, 6H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,23 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 560,3 (M+H).



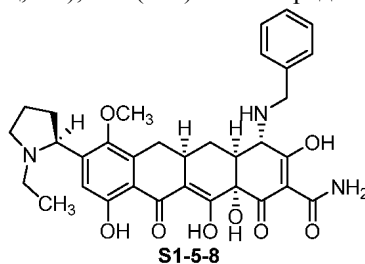
Соединение S1-5-6 получали из соединения S1-3 и $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CHO}$ (получали из соответствующего спирта в соответствии с опубликованной процедурой в WO 2011146089 A1):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,03 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 3H), 2,95-3,15 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,09-2,31 (m, 5H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,12 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 572,3 (M+H).



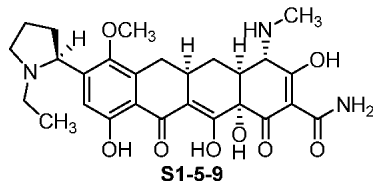
Соединение S1-5-7 получали из соединения S1-3 и $\text{BocN}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHO}$:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95-3,18 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 6H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 571,3 (M+H).



Соединение S1-5-8 получали из соединения S1-3 и PhCHO :

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,55-7,62 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,47-4,52 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,09-3,23 (m, 4H), 2,83-2,93 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,21-2,40 (m, 5H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 604,3 (M+H).

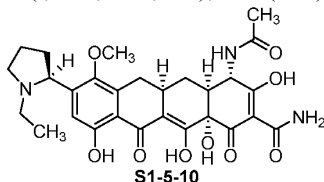


Соединение S1-5-9 получали из соединения S1-2 (44 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и HCHO путем применения общей процедуры B-1 и C, затем следующей общей процедуры D-2.

Общая процедура D-2. Pd-C (10% вес., 5 мг) добавляли одной порцией в раствор вышеуказанного неочищенного продукта в смеси CH_3OH (1 мл) и HCl /вода (1 н., 130 мкл, 0,13 ммоль, 2,5 экв.) при к.т. Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмо-

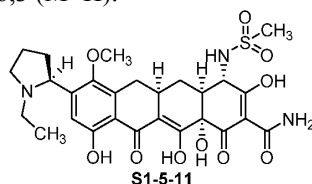
сфере водорода (1 атм) при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Добавляли дополнительное количество Pd-C (10 вес. %, 5 мг) и полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH_3OH . Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH_3CN ; объем впрыска: 3,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 5→25% В в А в течение 15 мин; массонаправленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S1-5-9 (12,3 мг):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,15 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,27-2,99 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 4H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,26 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 528,23 (M+H).



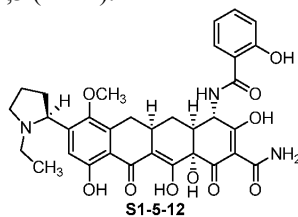
Общая процедура В-2 (ацилирование/сульфонилирование). К раствору соединения S1-3 (43 мг, 0,053 ммоль, 1 экв.) и TEA (30 мкл, 0,21 ммоль, 4 экв.) в DCM (3 мл) добавляли уксусный ангидрид (16 мкл, 0,16 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C и обеспечивали нагревание до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Полученную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали общей процедуре С для десилилирования с помощью HF при 50°C и общей процедуре D-1 с получением соединения S1-5-10 (11,2 мг, 36% за 3 стадии):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,04 (s, 1H), 3,79-3,85 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,05-3,21 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,53-2,70 (m, 2H), 2,21-2,45 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).



Соединение S1-5-11 получали из соединения S1-3 и Ms_2O согласно такой же процедуре, что и для соединения S1-5-10:

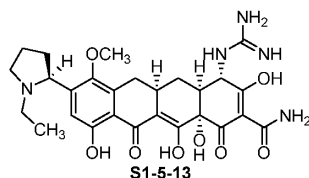
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,01 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16-3,40 (m, 4H), 2,92-3,11 (m, 3H), 2,41-2,61 (m, 3H), 2,22-2,38 (m, 5H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 592,3 (M+H).



К смеси амина S1-3 (48 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), HOBT (12 мг, 0,09 ммоль, 1,5 экв.) и EDC (17 мг, 0,09 ммоль, 1,5 экв.) в 10 мл RBF добавляли DCM (1 мл) в атмосфере азота. Затем последовательно добавляли EtN^2Pr_2 (21 мкл, 0,12 ммоль, 2 экв.) и последовательно добавляли салициловую кислоту (9 мг, 0,07 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 дней. Полученную темную реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10 г, колонка на силикагеле, 10-80% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта (13 мг, 23%): MS (ESI) масса/заряд 926,53 (M+H).

Вышеуказанный продукт подвергали общей процедуре С и D-1 с получением соединения S1-5-12:

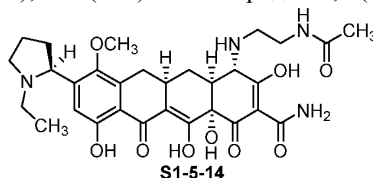
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,83 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 634,39 (M+H).



Раствор амина S1-3 (82 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) подвергали общей процедуре С с получением 74 мг десилилированного продукта. К раствору данного промежуточного соединения (42 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли HgCl_2 (33 мг, 0,12 ммоль, 2,2 экв.) и TEA (30 мкл, 0,21 ммоль, 3,5 экв.) при 0°C. Затем добавляли 1,3-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-метилизотиомочевину (39 мг, 0,12 ммоль, 2,2 экв.). Обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до к.т. и ее перемешивали в течение ночи. Полученную реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10 г, колонка на силикагеле, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$) с получением необходимого продукта (20 мг, 35%): MS (ESI) масса/заряд 934,57 (M+H).

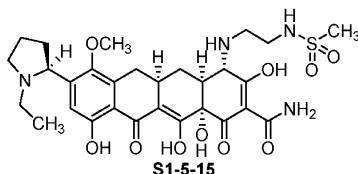
Вышеуказанный продукт подвергали общей процедуре D-1 с получением соединения S1-5-13:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,06 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 3H), 2,21-2,39 (m, 5H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,22 (t, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).



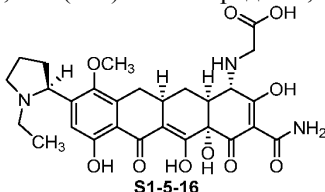
Соединение S1-5-14 получали из соединения S1-3 и $\text{WocNHCH}_2\text{CHO}$ путем применения общей процедуры В-1. Полученный продукт затем обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (1 мл) в течение 30 мин. и концентрировали. Остаток подвергали общим процедурам В-2, С и D-1 с получением необходимого продукта S1-5-14:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,10 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 3H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,05-3,27 (m, 4H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 5H), 1,98 (s, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,22 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 599,3 (M+H).



Соединение S1-5-15 получали подобно соединению S1-5-14:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,08 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,68 (m, 5H), 3,45-3,52 (m, 6H), 3,09-3,20 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,21-2,51 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,23 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 635,3 (M+H).

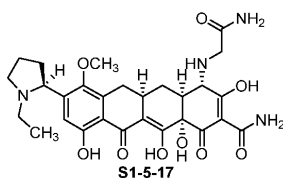


Общая процедура В-3 (замещение). К раствору амина S1-3 (42 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,7 мл) добавляли $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ (8 мкл, 0,05 ммоль, 1 экв.) и Pr_2NEt (45 мкл, 0,25 ммоль, 5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и нагревали до 50°C в течение 6 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли непосредственно для следующей реакции.

Неочищенный продукт затем подвергали общим процедурам С и D-1 с получением необходимого продукта S1-5-16:

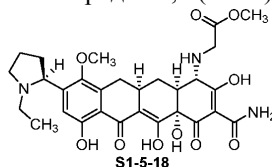
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,08 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,05-3,22 (m, 3H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,19-2,40 (m, 5H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,22 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 572,2 (M+H).

Следующие соединения получали путем применения общих процедур В-3, С и D-1.



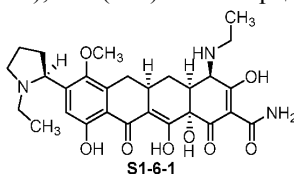
Соединение S1-5-17 получали из соединения S1-3 и BrCH₂CONH₂:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,09-3,24 (m, 3H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 5H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 571,3 (M+H).



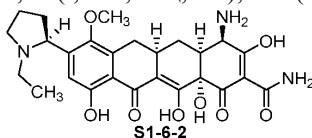
Соединение S1-5-18 получали из соединения S1-3 и BrCH₂CO₂Me:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,09-3,24 (m, 3H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 5H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 586,3 (M+H).



К раствору соответствующего С-4-эпимера (71 мг, 0,12 ммоль, 1 экв., получен согласно опубликованным процедурам, включая WO 2014036502) в CH₃OH (1 мл) добавляли пиридин (38 мкл, 0,47 ммоль, 4 экв.) при к.т. Полученный реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в 0,05 н. HCl в воде. Полученный реакционный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 10→25% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S1-6-1 (27,2 мг, 38%):

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,18 (s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,72 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,41-3,30 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,41 (t, J=14,8 Гц, 1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,26 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 541,4 (M+H).

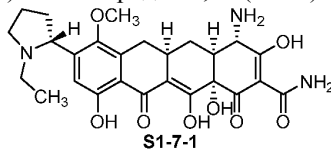


К суспензии 7-метокси-8-[(2S)-1-этил-2-пирролидинил]-6-диметил-6-дезокситетрациклина (550 мг, 0,89 ммоль, 1 экв., получали согласно опубликованным процедурам, включая Org. Process Res. Dev., 2016, 20 (2), 284-296.) в DMF (4,4 мл) добавляли раствор NH₂OH (109 мкл, 1,78 ммоль, 2 экв.) в воде (109 мкл) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи при наличии иглы в мембране для доступа воздуха. Полученный темно-коричневый реакционный раствор охлаждали до к.т. и по каплям добавляли в перемешиваемый MTBE (220 мл) с получением суспензии.

Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью MTBE. Твердое вещество затем высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем растворяли в TFA (4 мл). Добавляли Pd/C (10 вес.%, 80 мг). Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество Pd-C (10 вес.%, 80 мг) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью CH₃OH. Смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой с CH₃OH на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впры-

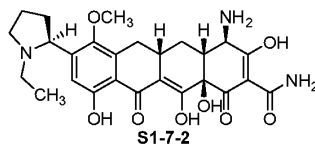
ска: 3,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 10→20% В в А в течение 15 мин; масс-направленный сбор фракций. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S1-6-2 (91 мг):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,12 (s, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,76 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,25 (dd, $J=15,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,43 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 514,36 (M+H).



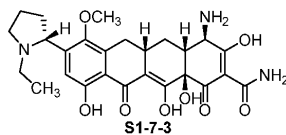
Соединение S1-7-1 получали из левовращающего энантиомера (LHS) и диаллиленона S2-3 в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 4,77 (dd, $J=10,8, 8,0$ Гц, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,68 (dt, $J=12,4, 1,2$ Гц, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,38 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,32-2,24 (m, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,28 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 514,36 (M+H).



Соединение S1-7-2 получали из нормального LHS и энантиомера диаллиленона в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502.

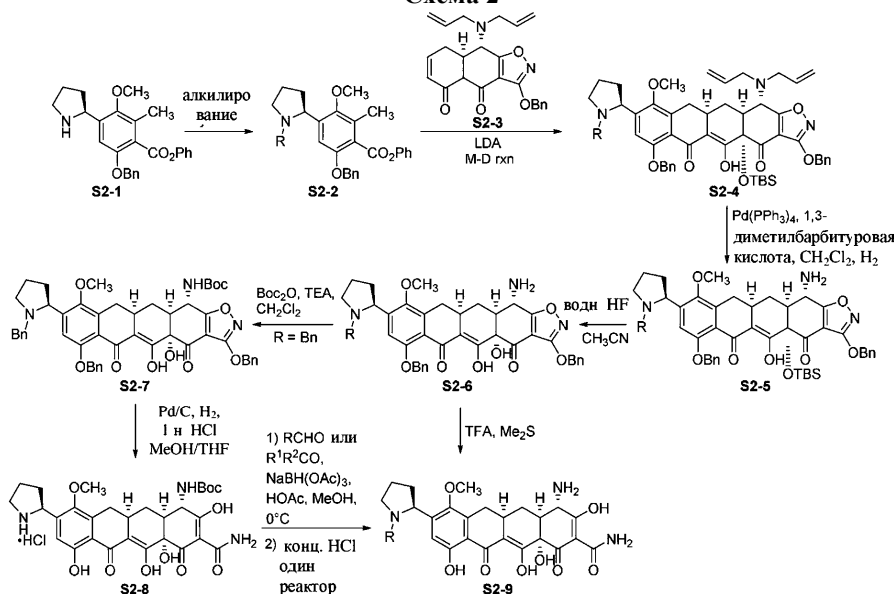
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,06 (s, 1H), 4,76 (dd, $J=10,4, 7,6$ Гц, 1H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,39 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,27 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 514,36 (M+H).



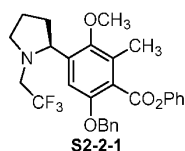
Соединение S1-7-3 получали из энантиомера LHS и энантиомера диаллиленона в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,15 (s, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,07 (m, 4H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,45-2,23 (m, 5H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,26 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 514,36 (M+H).

Схема 2

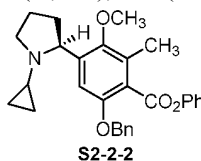


Следующие соединения получали согласно схеме 2.



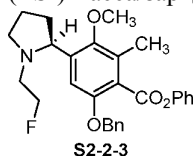
Соединение S2-1 (125 мг, 0,299 ммоль, 1 экв., получали согласно опубликованным процедурам: Org. Process Res. Dev., 2016, 20 (2), 284-296) и NaBH_3CN (76 мг, 1,209 ммоль, 4 экв.) добавляли к смеси CH_2Cl_2 и CH_3CN (0,8+0,8 мл). Колбу охлаждали до 0°C с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (0,092 мл, 1,202 ммоль, 4 экв.) и моногидрата трифторацетальдегида (75% в H_2O , 0,240 мл, 1,50 ммоль, 5 экв.). Холодную ванну удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S2-2-1 в виде бесцветного масла (59 мг, 40%, непрореагировавшую SM можно также выделять):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08-7,50 (m, 11H), 5,09-5,17 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 500,3 (M+H).



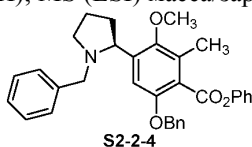
В высушенную огнем круглодонную колбу добавляли соединение S2-1 (125 мг, 0,299 ммоль, 1 экв.), NaBH_3CN (57 мг, 0,907 ммоль, 3 экв.) и молекулярные сита с размером ячеек $4\text{\AA}$ (100 мг), колбу вакуумировали и повторно заполняли с помощью N_2 . Затем добавляли безводный CH_3OH (2 мл), (1-этоксидипропил)триметилсилан (0,240 мл, 1,193 ммоль, 4 экв.) и HOAc (0,086 мл, 1,500 ммоль, 5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. EtOAc добавляли и смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S2-2-2 в виде бесцветного масла (89 мг, 65%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,58 (m, 10H), 7,02 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 0,27-0,35 (m, 2H), 0,00-0,16 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 458,3 (M+H).



Соединение S2-1 (125 мг, 0,299 ммоль, 1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 0,105 мл, 0,602 ммоль, 2 экв.) и NaI (5 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в DMF (1 мл), затем добавляли 2-фторэтилбромид (0,045 мл, 0,604 ммоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. EtOAc добавляли и промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S2-2-3 в виде бесцветного масла (79 мг, 57%):

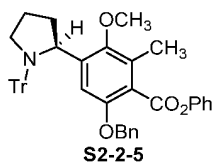
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09-7,50 (m, 11H), 5,10-5,15 (m, 2H), 4,30-4,51 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,21-1,30 (m, 1H), 0,82-0,91 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 464,3 (M+H).



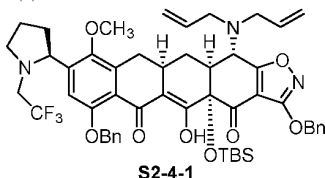
К пирролидину S2-1 (8,74 ммоль, 1 экв., неочищенный материал), добавляли NaI (10 мг), диметилформамид (DMF, 10 мл) и триэтиламин (TEA, 2,82 мл, 20,231 ммоль) и охлаждали до 0°C . Добавляли раствор бензилбромид (1,650 мл, 13,867 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и полученную смесь промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S2-2-4 в виде белого твердого вещества (3,83 г, 86% за 3 стадии):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09-7,59 (m, 16H), 5,12-5,20 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H); MS (ESI) мас-

са/заряд 508,3 (M+H).

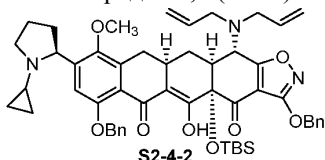


TrCl (87 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (48 мкл, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к соединению S2-1 (130 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (3 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней и разбавляли с помощью DCM. Полученный раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта S2-2-5 в виде желтого твердого вещества. Данный неочищенный продукт применяли в последующей реакции без дополнительной очистки.



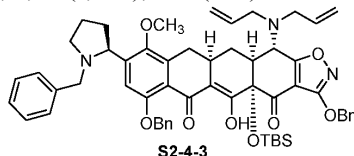
Общая процедура E (аннелирование по Михаэлю-Дикману): n-BuLi (70 мкл, 2,5 М в гексанах, 0,17 ммоль, 1,4 экв.) добавляли по каплям в раствор диизопропиламина (23 мкл, 0,17 ммоль, 1,4 экв.) и TEA·HCl (1 мг, 0,005 экв.) в THF (1 мл) при -50°C. Реакционную смесь нагревали до -20°C и повторно охлаждали до температуры ниже -70°C. Раствор S2-2-1 (59 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли по каплям посредством канюли при температуре ниже -73°C в течение 10 мин. Полученный красно-оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч и охлаждали до -100°C с применением ванны EtOH/жидкий N₂. Раствор енона S2-3 (64 мг, 0,12 ммоль, 1 экв., полученный в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502) в THF (1 мл) добавляли к реакционной смеси, затем добавляли LHMDs (120 мкл, 1,0 М в THF, 0,12 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревали до -15°C и перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Флеш-хроматография на силикагеле с применением 0→50% EtOAc/гексаны обеспечивала получение необходимого продукта S2-4-1 в виде желтого твердого вещества (59 мг, 53%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 16,2 (s, 1H), 7,28-7,51 (m, 8H), 6,83-6,95 (m, 3H), 5,79-5,90 (m, 2H), 5,10-5,27 (m, 7H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03-3,67 (m, 7H), 2,57-2,80 (m, 6H), 1,19-1,26 (m, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,15 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 940,3 (M+H).



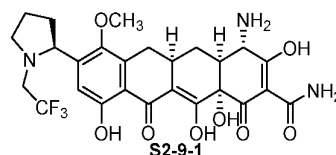
Соединение S2-4-2 получали из S2-2-2 и S2-3 путем применения общей процедуры A:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 16,1 (s, 1H), 7,09-7,50 (m, 9H), 6,70-7,00 (m, 2H), 5,60-5,75 (m, 2H), 4,95-5,13 (m, 7H), 3,98-4,08 (m, 5H), 3,59 (s, 3H), 3,07-3,21 (m, 4H), 2,15-2,50 (m, 4H), 1,55-1,75 (m, 6H), 1,13-1,21 (m, 5H), 0,77 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 898,3 (M+H).



Соединение S2-4-3 получали из S2-2-4 и S2-3 путем применения общей процедуры A:

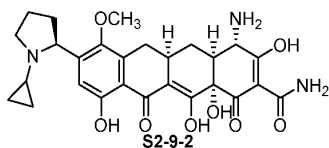
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 16,1 (s, 1H), 7,10-7,41 (m, 14H), 6,71-6,89 (m, 2H), 5,69-5,71 (m, 2H), 4,98-5,18 (m, 9H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,00-3,28 (m, 4H), 2,30-2,57 (m, 4H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 3H), 0,73 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 948,3 (M+H).



Соединение S2-9-1 получали из S2-4-1 путем применения общих процедур А, С и D-1:

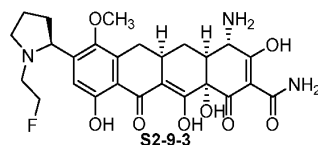
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,08 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 3H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 568,3 (M+H).

Следующие соединения получали подобно соединению S2-9-1.



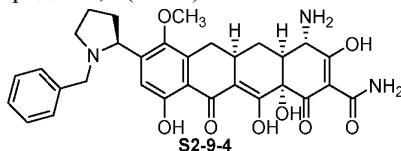
S2-9-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,21-2,44 (m, 6H), 1,58-1,65 (m, 1H), 0,85-0,91 (m, 2H), 0,63-0,70 (m, 1H), 0,30-0,40 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 526,3 (M+H).



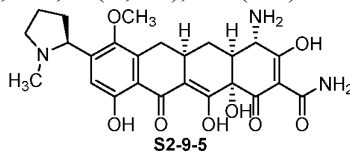
S2-9-3:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,12 (s, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,21-3,26 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,21-2,45 (m, 6H), 1,55-1,82 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 532,3 (M+H).



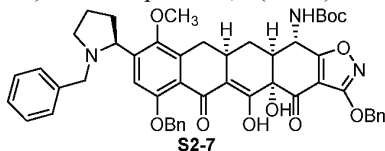
S2-9-4:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,31-7,42 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 4,21-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,21-2,49 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 576,3 (M+H).

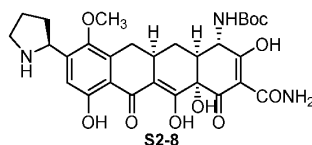


Соединение S2-9-5 получали из S2-2-5 и S2-3 путем применения общей процедуры Е. Полученный продукт обрабатывали с помощью 0,5 н. HCl в THF (83 мкл 6 н. водн. HCl добавляли к 917 мкл THF) при к. т. в течение 45 мин. Затем медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор затем промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток метилировали с помощью HCHO путем применения общей процедуры В-1, затем - общих процедур А, С, D-1 с получением соединения S2-9-5:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,10 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 2H), 2,21-2,41 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 500,2 (M+H).



Соединение S2-7 получали из S2-4-3 (3,47 г, 3,92 ммоль) путем применения общих процедур А и С с последующим обеспечением С-4-аминогруппы Вос-защитной группой. Таким образом, соединение S2-6 (R=Bn) вводили в реакцию с Вос₂O (655 мг, 3,0 ммоль) и TEA (0,6 мл) в DCM (30 мл) при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (50 г, силикагель, 0-60% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта S2-7 в виде желтого масла (1,14 г, 33% в течение 4 стадий).

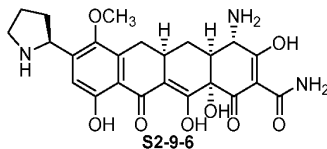


Соединение 2-7 (1,14 г, 1,34 ммоль) растворяли в смеси 1 н. водн. HCl (1,34 мл, 1 экв.), THF (6 мл) и CH₃OH (6 мл). Pd-C (10% вес, 110 мг) добавляли одной порцией. Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение двух ночей. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH₃OH. Фильтрат концентрировали. Остаток повторно суспендировали из MTBE с получением продукта S2-8 в виде желтого твердого вещества, которое применяли для следующих восстановительных реакций алкилирования без дополнительной очистки: MS (ESI) масса/заряд 586,2 (M+H).

Общая процедура F (восстановительное алкилирование): В раствор пирролидина S2-8 (1 экв.) в CH₃OH (1 мл) при 0°C добавляли альдегид/кетон (4 экв.), HOAc (4 экв.) и NaBH(OAc)₃ (4 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. или дольше, которую контролировали с помощью LC-MS.

Общая процедура G (удаление защитной группы Boc). После завершения восстановительного аминирования добавляли концентрированную HCl (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Органические растворители удаляли при пониженном давлении и с помощью препаративной HPLC получали необходимые продукты в виде желтых твердых веществ.

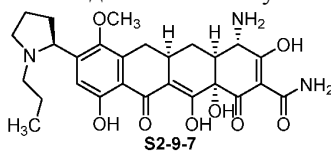
Примечание: кетоны и 4-пиридинкарбоксальдегид требовали больше времени для восстановительного аминирования.



Соединение S2-9-6 получали из соединения S2-8 путем применения общей процедуры G:

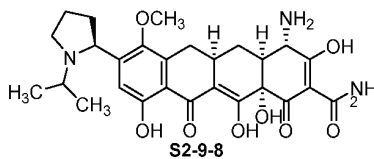
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 6,96 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,58-1,65 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 486,2 (M+H).

Следующие соединения получали из соединения S2-8 путем применения общих процедур F и G.



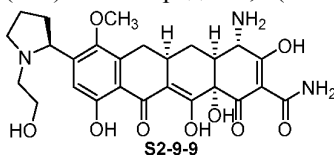
S2-9-7:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 4H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,21-2,49 (m, 5H), 1,55-1,82 (m, 3H), 0,88-0,94 (t, J=8,0 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 528,2 (M+H).



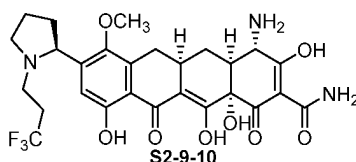
S2-9-8:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,19 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 4H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,55-2,71 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,28 (t, J=6,0 Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 528,3 (M+H).



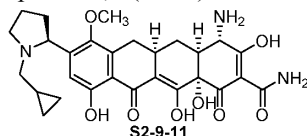
S2-9-9:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,13 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,72-3,80 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,20-2,41 (m, 5H), 1,57-1,67 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 530,2 (M+H).



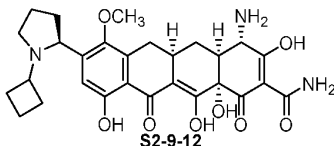
S2-9-10:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,48 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,23-2,41 (m, 5H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,26-1,31 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 582,3 (M+H).



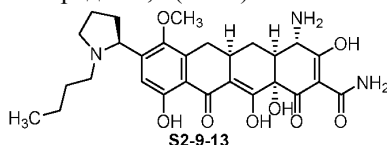
S2-9-11:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,15 (s, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,20-3,41 (m, 4H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 2H), 2,19-2,51 (m, 5H), 1,54-1,65 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 1H), 0,58-0,77 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 1H), 0,20-0,27 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 540,3 (M+H).



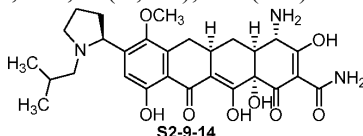
S2-9-12:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,17 (s, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,53-2,78 (m, 2H), 2,21-2,42 (m, 8 H), 1,84-2,93 (m, 1H), 1,58-1,80 (m, 4H); MS (ESI) масса/заряд 540,3 (M+H).



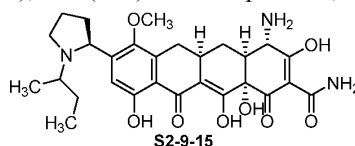
S2-9-13:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,13 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,55-2,71 (m, 3H), 2,21-2,45 (m, 5H), 1,55-1,71 (m, 3H), 1,25-1,37 (m, 3H), 0,88-0,93 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,3 (M+H).



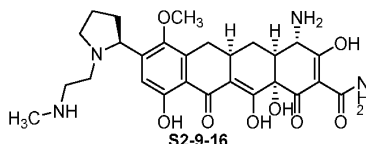
S2-9-14:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,17 (s, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 4H), 2,82-3,05 (m, 3H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,23-2,45 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 1H), 1,57-1,63 (m, 1H), 0,89-0,95 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 542,3 (M+H).



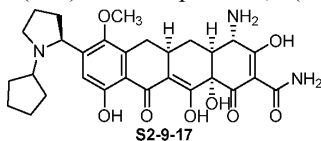
S2-9-15:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль, два изомера) δ 7,11+7,13 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 5H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 5H), 0,88-0,93 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 583,3 (M+H).



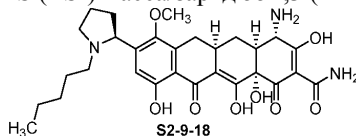
S2-9-16:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , Тригидрохлоридная соль) δ 7,30 (s, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 5H), 3,21-3,25 (m, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 5H), 2,31-2,43 (m, 5H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 543,3 (M+H).



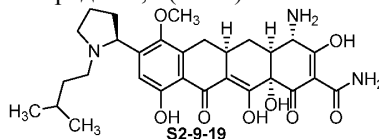
S2-9-17:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,17 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 2H), 2,20-2,42 (m, 6H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 8H), 1,27-1,40 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 554,3 (M+H).



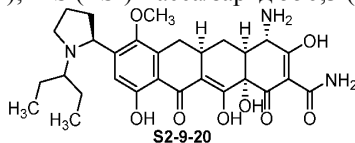
S2-9-18:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,12 (s, 1H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,43 (m, 5H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,58-2,69 (m, 4H), 2,21-2,45 (m, 6H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).



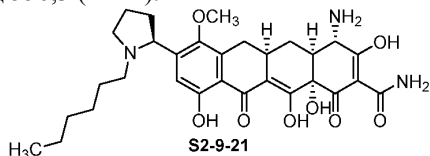
S2-9-19:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,14 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,50 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,22-2,58 (m, 5H), 1,47-1,70 (m, 4H), 0,87 (t, $J=6,0$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).



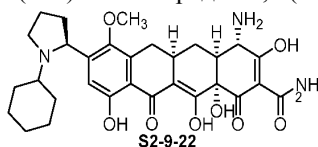
S2-9-20:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 3H), 2,50-2,61 (m, 3H), 2,18-2,33 (m, 5H), 1,61-1,88 (m, 4H), 1,27-1,31 (m, 1H), 0,85-0,97 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).



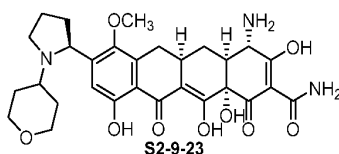
S2-9-21:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,21-2,45 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,18-1,31 (m, 7H), 0,83-0,91 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 570,4 (M+H).



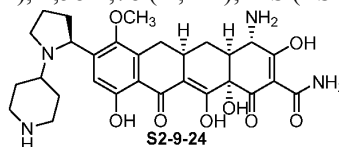
S2-9-22:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 5H), 2,05-2,11 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 3H), 1,59-1,67 (m, 3H), 1,11-1,42 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 568,3 (M+H).



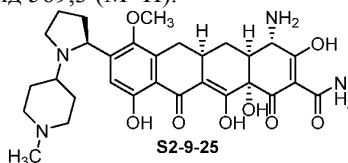
S2-9-23:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,18 (s, 1H), 3,88-4,01 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,20-2,42 (m, 6H), 1,96-2,02 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,58-1,78 (m, 4H); MS (ESI) масса/заряд 570,3 (M+H).



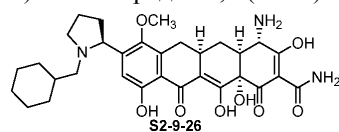
S2-9-24:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 7,25 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,61 (m, 5H), 2,98-3,11 (m, 3H), 2,69-2,70 (m, 2H), 2,21-2,42 (m, 8H), 1,83-2,05 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 569,3 (M+H).



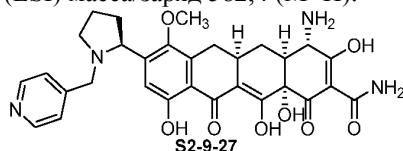
S2-9-25:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 7,20 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,61 (m, 5H), 3,05-3,18 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,23-2,41 (m, 8H), 1,93-2,15 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 583,3 (M+H).



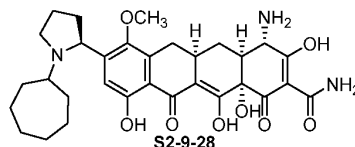
S2-9-26:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,16 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,21-3,51 (m, 5H), 2,88-3,06 (m, 3H), 2,52-2,72 (m, 2H), 2,21-2,45 (m, 5H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,50-1,72 (m, 5H), 1,05-1,30 (m, 3H), 0,78-0,96 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 582,4 (M+H).



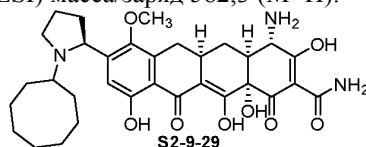
S2-9-27:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 8,80-8,89 (m, 2H), 8,12-8,20 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,58-4,63 (m, 2H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 2H), 2,25-2,41 (m, 5H), 1,50-1,61 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 577,3 (M+H).



S2-9-28:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,38-2,61 (m, 4H), 2,20-2,31 (m, 5H), 1,95-2,01 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 5H), 1,37-1,51 (m, 7H); MS (ESI) масса/заряд 582,3 (M+H).

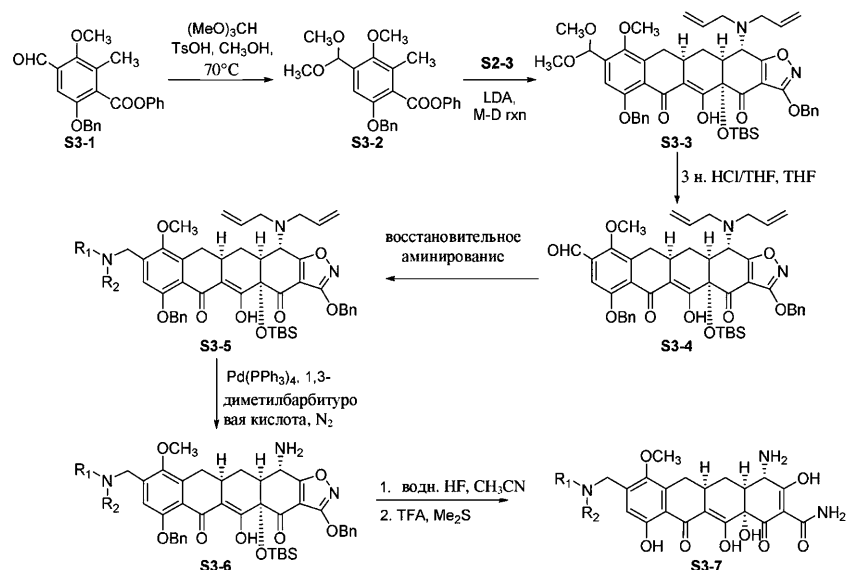


S2-9-29:

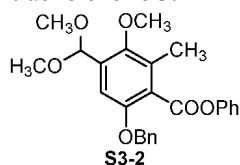
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,12 (s, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H),

2,78-2,83 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 3H), 2,25-2,31 (m, 6H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 8H), 1,25-1,30 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 596,3 (M+H).

Схема 3

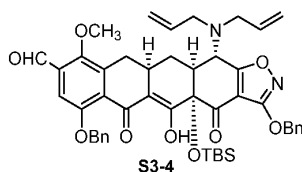


Следующие соединения получали согласно схеме 3.



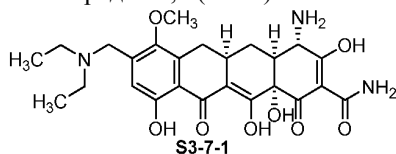
Соединение S3-1 (1,88 г, 5,0 ммоль, 1 экв., полученное согласно опубликованным процедурам: Org. Process Res. Dev., 2016, 20 (2), 284-296) растворяли в CH₃OH (10 мл), добавляли триметилортоформиат (1,10 мл, 10,05 ммоль, 2 экв.) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (29 мг, 0,152 ммоль, 0,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу отделяли, концентрировали с помощью роторного испарителя и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S3-2 в виде желтого масла (2,03 г, 96%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23-7,45 (m, 8H), 7,05-7,11 (m, 3H), 5,61 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (s, 6H), 2,39 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 423,2 (M+H).



Соединение S3-4 получали из S3-2 с помощью енона S2-3 путем применения общей процедуры Е с последующей обработкой кислотой. М-D-продукт S3-3 (1,30 г, 1,51 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (20 мл). Затем добавляли 3 н. HCl/THF (4 мл) с получением конечной концентрации водного раствора HCl, составляющей 0,5 М. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимого продукта S3-4 в виде желтого масла (1,15 г, 47% за 2 стадии):

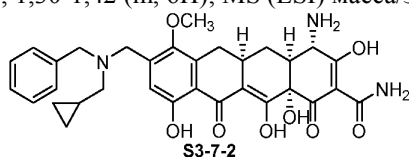
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 15,89 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,31-7,52 (m, 11H), 5,78-5,85 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,08-5,25 (m, 5H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,18-3,38 (m, 5H), 2,41-2,63 (m, 4H), 0,81 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,12 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 817,3 (M+H).



Соединение S3-7-1 получали из альдегида S3-4 и диэтиламина путем применения общей процедуры В-1, затем - общих процедур А, С и D-1:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,01 (s, 1H), 4,34 (d, J=8,0, 1H), 4,30 (d, J=8,0,

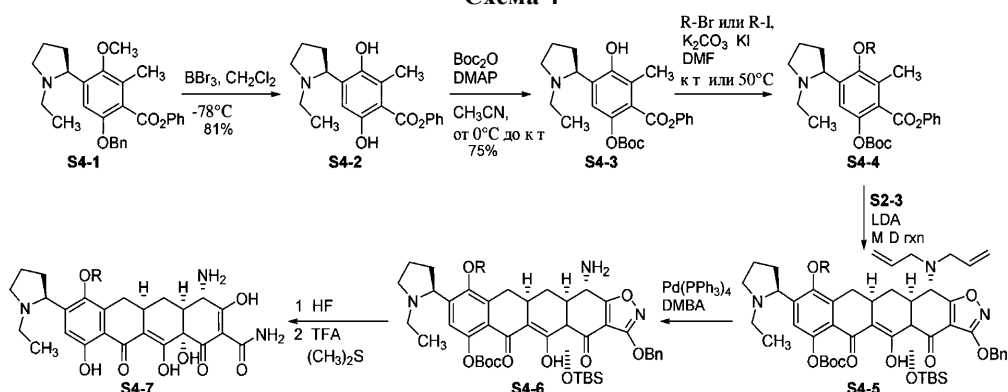
1H), 3,89 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,13-3,27 (m, 5H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 502,4 (M+H).



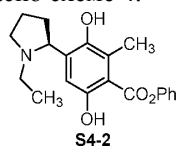
Соединение S3-7-2 получали из альдегида S3-4 и бензиламина путем применения общей процедуры В-1 с последующим осуществлением реакции с циклопропанкарбоксальдегидом с применением общей процедуры В-1 снова и затем А, С и D-1:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 2 гидрохлоридная соль, два ротамера) δ 7,40-7,60 (m, 5H), 6,83+6,93 (s, 1H), 4,48-4,68 (m, 2H), 4,21-4,49 (m, 2H), 3,88+3,53 (s, 3H), 3,02-3,18 (m, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 1H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,38-0,45 (m, 2H), MS (ESI) масса/заряд 590,3 (M+H).

Схема 4

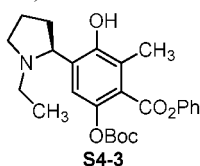


Следующие соединения получали согласно схеме 4.



Соединение S4-1 (504 мг, 1,13 ммоль, 1 экв., полученное согласно опубликованным процедурам Org. Process Res. Dev., 2016, 20 (2), 284-296) растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N₂, затем по каплям добавляли раствор BBr₃ (1,0 М в CH₂Cl₂, 3,4 мл, 3,4 ммоль, 3 экв.) в течение 5 мин. Полученную желтую смесь перемешивали при -78°C в течение 4,5 ч и осторожно гасили с помощью CH₃OH (2 мл) CH₂Cl₂ (40 мл) добавляли в темный раствор и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0→55% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта S4-2 в виде желтого масла (312 мг, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,65 (br s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,20-2,43 (m, 3H), 1,90-2,11 (m, 3H), 1,10-1,23 (m, 3H), MS (ESI) масса/заряд 342,2 (M+H).

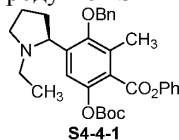


Соединение S4-2 (141 мг, 0,413 ммоль, 1 экв.) и 4-диметиламинопиридин (DMAP, 8 мг, 0,066 ммоль, 0,16 экв.) растворяли в CH₃CN (1 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор ди-трет-бутидикарбоната (Boc₂O, 90 мг, 0,413 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и получали белые осадки. После перемешивания в течение ночи добавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0→50% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта S4-3 в виде белого твердого вещества (136 мг, 75%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,62 (br s, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 3H), 1,86-2,00 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,08-1,14 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 442,2 (M+H).

Примечание: данный продукт имеет низкую растворимость в DCM, EtOAc и CH₃OH и его можно очистить путем простой перекристаллизации.

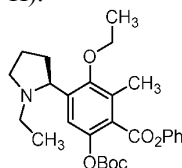
Общая процедура Н (алкилирование C7-OH). Фенол S4-3 и K₂CO₃ добавляли в DMF, затем добавляли R-Br/KI или R-I и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре или 50°C в течение указанного времени. Добавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением необходимых продуктов S4-4-1-S4-4-5 в виде бесцветных масел.



S4-4-1

Фенол S4-3 (125 мг, 0,283 ммоль, 1 экв.) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (60 мг, 0,434 ммоль, 1,5 экв.), KI (5 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв.) и BnBr (0,031 мл, 0,286 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч с получением продукта S4-4-1 (111 мг, 74%):

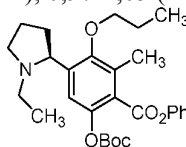
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,51 (m, 11H), 4,81 (s, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,05-2,21 (m, 2H), 1,57-1,95 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,20-1,25 (m, 1H), 1,00-1,09 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 532,3 (M+H).



S4-4-2

Фенол S4-3 (88 мг, 0,199 ммоль, 1 экв.) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (41 мг, 0,297 ммоль, 1,5 экв.), KI (3 мг, 0,018 ммоль, 0,1 экв.) и C₂H₅Br (0,030 мл, 0,402 ммоль, 2 экв.) в DMF (2 мл) при 50°C в течение 23 ч с получением продукта S4-4-2 (81 мг, 86%):

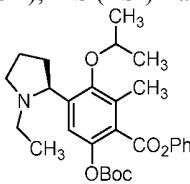
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,43 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20-1,25 (m, 2H), 0,97-1,05 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 470,3 (M+H).



S4-4-3

Фенол S4-3 (89 мг, 0,202 ммоль, 1 экв.) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (41 мг, 0,297 ммоль, 1,5 экв.) и n-C₃H₇I (0,039 мл, 0,401 ммоль) в DMF (2 мл) при 50°C в течение 24 ч с получением продукта S4-4-3 (98 мг, 90%):

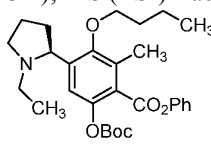
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,45 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 4,05-4,11 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20-1,27 (m, 2H), 1,00-1,15 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 484,3 (M+H).



S4-4-4

Фенол S4-3 (220 мг, 0,499 ммоль, 1 экв.) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (104 мг, 0,753 ммоль, 1,5 экв.), KI (9 мг, 0,054 ммоль, 0,1 экв.) и (CH₃)₂CHBr (0,470 мл, 5,00 ммоль, 10 экв.) в DMF при 50°C в течение 40 ч с получением продукта S4-4-4 (133 мг, 55%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,45 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 4,07-4,16 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 1,78-1,95 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 5H), 0,98-1,05 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 484,3 (M+H).

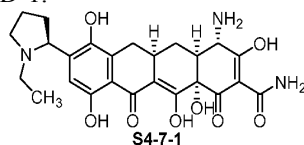


S4-4-5

Фенол S4-3 (89 мг, 0,202 ммоль, 1 экв.) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (41 мг, 0,297 ммоль, 1,5 экв.), KI (3 мг, 0,018 ммоль, 0,1 экв.) и n-C₄H₉Br (0,193 мл, 1,79 ммоль, 9 экв.) в DMF (2 мл) при 50°C в течение 53 ч с получением продукта S4-4-5 (75 мг, 75%):

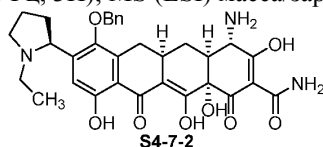
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,43 (m, 6H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,20-1,27 (m, 3H), 0,97-1,05 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 498,3 (M+H).

Следующие соединения получали из соответствующих левовращающего S4-4 и енона S2-3 путем применения общих процедур E, A, C и D-1.



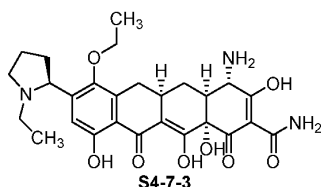
Соединение S4-7-1 выделяли в виде побочного продукта наряду с S4-7-2 на конечной стадии при применении S4-4-1 в качестве левовращающего энантиомера:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,47-7,51 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,69-4,76 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 5H), 1,55-1,62 (m, 1H), 1,25 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 500,3 (M+H).



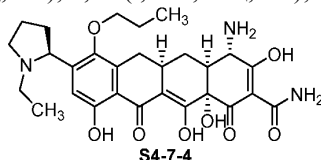
S4-7-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,32-7,40 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,68-4,72 (m, 2H), 4,47-4,51 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 4H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 5H), 1,75-1,81 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H), 1,28 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 590,3 (M+H).



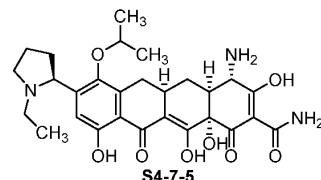
S4-7-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,21-2,40 (m, 5H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,39 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); 1,25 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 528,2 (M+H).



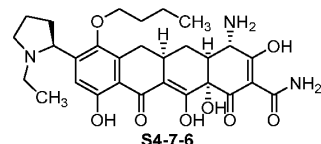
S4-7-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,21-2,40 (m, 6H), 1,79-1,86 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,23 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); 1,05 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,3 (M+H).



S4-7-5:

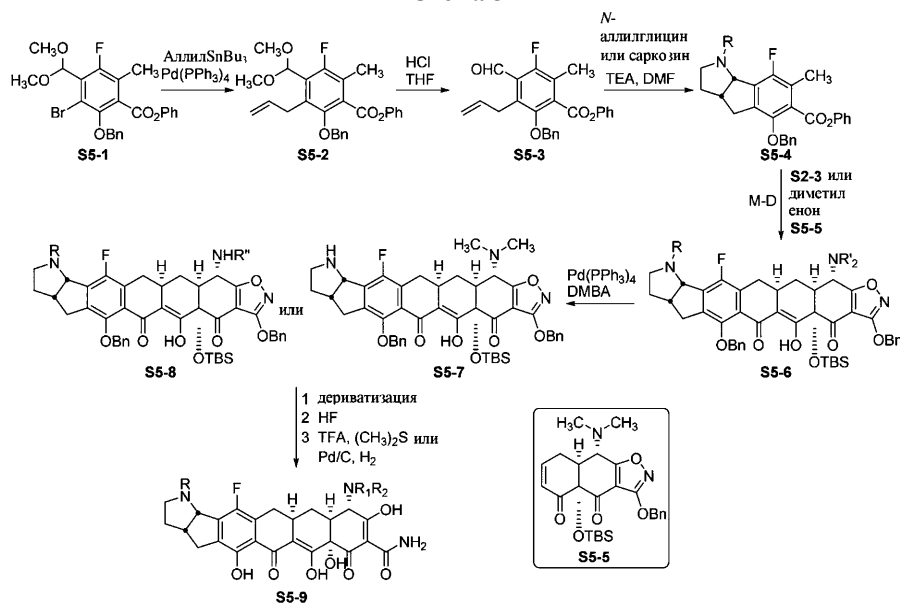
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,11 (s, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,02-3,21 (m, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 2H), 2,20-2,38 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,36 (d, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=6,0$ Гц, 3H); 1,12 (d, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,3 (M+H).



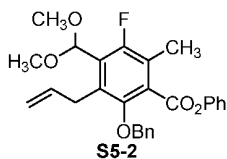
S4-7-6:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,06-3,25 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,21-2,38 (m, 5H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,24 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); 0,98 (t, $J=5,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,3 (M+H).

Схема 5

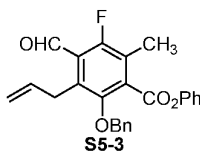


Следующие соединения получали согласно схеме 5.



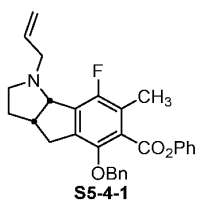
В раствор соединения S5-1 (1,71 г, 3,50 ммоль, 1 экв., полученное согласно опубликованным процедурам J. Med. Chem., 2013, 56, 8112-8138) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (404 мг, 0,35 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли аллилтрибутилостанн (1,29 мл, 4,2 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в предварительно нагретой масляной бане с конденсатором холодной воды наверху. Реакционная смесь превращалась в чистый раствор при нагревании. Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч и охлаждали до к.т. Реакционную смесь концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (50 г, силикагель, 1→10% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта S5-2 (1,55 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,33 (m, 7H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,06-6,00 (m, 1H), 5,53 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,06-4,98 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,44 (d, $J=3,0$ Гц, 6H), 2,35 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 499,29 (M-H).



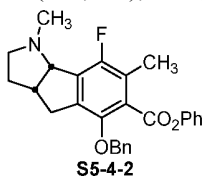
Соединение S5-2 (1,55 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в предварительно смешанном растворе THF (9,17 мл) и 6 н. водн. HCl (0,83 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и EtOAc. Органическую фазу отделяли и концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (50 г, силикагель, 1→10% EtOAc/гексан) с получением необходимого продукта S5-3 в виде белого твердого вещества (1,24 г, 90%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,46 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 7H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,05-5,96 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 3,87-3,86 (m, 2H), 2,40 (d, $J=2,4$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 403,27 (M-H).



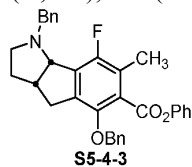
К смеси соединения S5-3 (702 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) и N-аллилглицин·HCl (439 мг, 2,89 ммоль, 1,7 экв.) добавляли DMF (8 мл) в атмосфере азота, затем - TEA (408 мкл, 2,89 ммоль, 1,7 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. 45 мин. и охлаждали до к.т. Полученную реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Флеш-хроматография на силикагеле с применением 10→40% EtOAc/гексаны обеспечивала получение необходимого продукта S5-4-1 в виде белого твердого вещества (650 мг, 82%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,34 (m, 7H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,01-5,97 (m, 1H), 5,26-5,14 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,30 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,21-3,09 (m, 4H), 2,87 (br d, J=15,9 Гц, 1H), 2,52 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (br s, 1H), 1,66 (br s, 1H); MS (ESI) масса/заряд 458,30 (M+H).



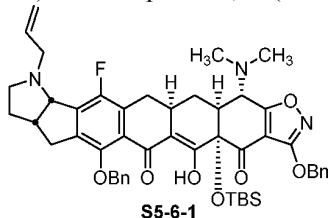
К смеси соединения S5-3 (290 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) и саркозина (76 мг, 0,86 ммоль, 1,2 экв.) добавляли DMF (3 мл) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. 30 мин. и охлаждали до к.т. Полученную реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Флеш-хроматография на силикагеле с применением 10→100% EtOAc/гексаны обеспечивала получение необходимого продукта S5-4-2 в виде белого твердого вещества (250 мг, 81%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,34 (m, 7H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 5,04, 5,00 (ABq, J=11,0 Гц, 2H), 4,09 (br s, 1H), 3,24-3,12 (m, 3H), 2,88 (br d, J=12,8 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (br s, 1H), 2,35 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 432,24 (M+H).



К смеси соединения S5-3 (575 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) и N-бензилглицин·HCl (344 мг, 1,71 ммоль, 1,2 экв.) добавляли DMF (6 мл) в атмосфере азота, затем - TEA (302 мкл, 2,13 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. 30 мин. и охлаждали до к.т. Полученную реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Флеш-хроматография на силикагеле с применением 1→20% EtOAc/гексаны обеспечивала получение необходимого продукта S5-4-3 в виде белого твердого вещества (600 мг, 83%):

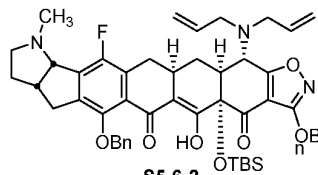
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,30 (m, 12H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,39 (br s, 2H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,38 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,08 (br s, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 508,27 (M+H).



Соединение S5-6-1 получали из S5-4-1 (650 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) и C-4-диметиламиноенона S5-5 (690 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры E. Продукт S5-6-1 (957 мг, смесь диастереомеров, 80%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,08 (s, 0,5H), 16,05 (s, 0,5H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 8H), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,22 (br d, J=16,5 Гц, 1H), 5,14 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,93-4,85 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,06-2,92 (m, 4H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,56-2,41 (m, 9H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 1H), 0,82 (s, 4,5H), 0,81 (s, 4,5H), 0,27 (s, 3H), 0,12 (s, 3H); MS

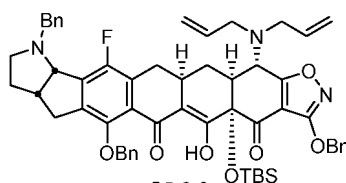
(ESI) масса/заряд 846,62 (M+H).



S5-6-2

Соединение S5-6-2 получали из S5-4-2 (250 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) и C-4-диаллиламиноенона S2-3 (310 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры E. Продукт S5-6-2 (421 мг, смесь диастереомеров, 83%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,84 (br s, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 8H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,13-5,09 (m, 2H), 5,02-5,00 (m, 2H), 4,82-4,68 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,24-2,88 (m, 10H), 2,55-2,34 (m, 7H), 2,09-2,01 (m, 2H), 0,71 (s, 4,5H), 0,69 (s, 4,5H), 0,16 (s, 1,5H), 0,15 (s, 1,5H), 0,00 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 872,56 (M+H).



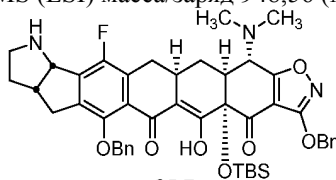
S5-6-3

Соединение S5-6-3 получали из S5-4-3 (600 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.) и C-4-диаллиламиноенона S2-3 (631 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры E. Диастереомер B (S5-6-3B, 405 мг, 36%) продукта S5-6-3 выделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии. Но диастереомер A (S5-6-3A, 570 мг, 51%) смешивали с небольшим количеством диастереомера. S5-6-3A:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,03 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,51-7,31 (m, 12 H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,88-5,78 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (d, $J=17,1$ Гц, 2H), 5,14 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 4,89-4,82 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,11 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,36-3,33 (m, 2 H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,72-2,43 (m, 4H), 2,16 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

S5-6-3B:

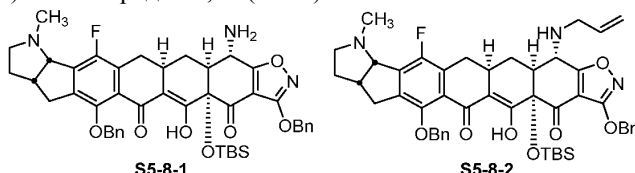
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,03 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,51-7,31 (m, 12H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,88-5,78 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (d, $J=17,1$ Гц, 2H), 5,17 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 4,91, 4,87 (ABq, $J=11,0$ Гц, 2H), 4,13 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,68 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,39-3,19 (m, 5H), 3,02-2,78 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,17 (br d, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,13 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 948,56 (M+H).



S5-7

Соединение S5-7 получали из S5-6-1 (205 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры A (168 мг, смесь диастереомеров, 86%):

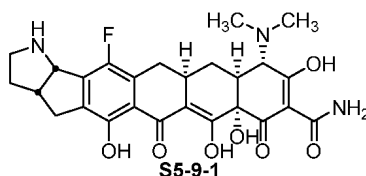
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,61 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 4,98-4,82 (m, 3H), 3,95 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,56-2,37 (m, 9H), 2,13 (br d, $J=14,6$ Гц, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 0,82 (s, 4,5H), 0,81 (s, 4,5H), 0,27 (s, 3H), 0,12 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 806,55 (M+H).



S5-8-1

S5-8-2

Соединения S5-8-1 и S5-8-2 получали из S5-6-2 (377 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры A. S5-8-1 (198 мг, смесь диастереомеров, 58%): MS (ESI) масса/заряд 792,46 (M+H). S5-8-2 (58 мг, смесь диастереомеров, 16%): MS (ESI) масса/заряд 832,49 (M+H).

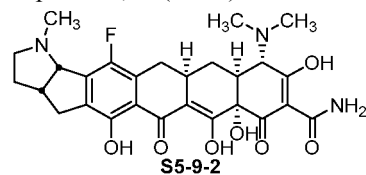


Соединение S5-9-1 получали из S5-7 (42 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) путем применения общих процедур С и D-1. Два диастереомера S5-9-1 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-1A:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,12-2,89 (m, 9H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H).

S5-9-1B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,12-2,89 (m, 9H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H). масса/заряд 514,32 (M+H).

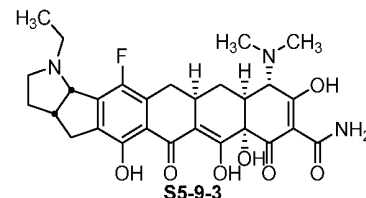


Соединение S5-9-2 получали из S5-7 (21 мг, 0,026 ммоль, 1 экв.) и HCHO путем применения общих процедур В-1, С и D-1. Два диастереомера S5-9-2 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-2A:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 5H), 3,13-3,05 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 5H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H).

S5-9-2B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 5H), 3,13-3,05 (m, 4H), 3,01-2,89 (m, 5H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 528,27 (M+H).

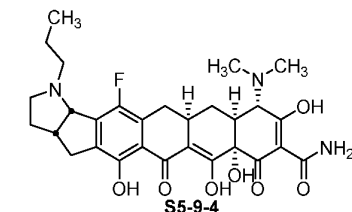


Соединение S5-9-3 получали из S5-7 (42 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и CH₃CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-1. Два диастереомера S5-9-3 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-3A:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28-2,92 (m, 12 H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,42 (t, J=7,2 Гц, 3H).

S5-9-3B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 10 H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,37 (M+H).



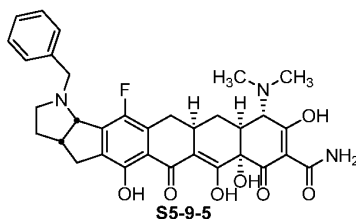
Соединение S5-9-4 получали из S5-6-1 (46 мг, 0,054 ммоль, 1 экв.) путем применения общих процедур С и D-2. Два диастереомера S5-9-4 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-4A:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 10H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,36-

2,25 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H).

S5-9-4B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,28 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 10H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,06 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,33 (M+H).

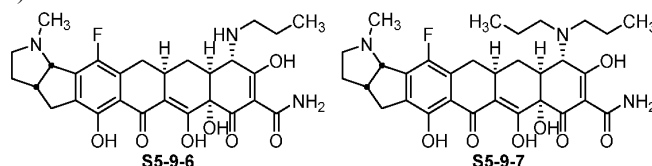


Соединение S5-9-5 получали из S5-7 (42 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и PhCHO путем применения общих процедур B-1, C и D-1. Два диастереомера S5-9-5 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-5A:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,56-7,53 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 3H), 5,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,28-2,91 (m, 10H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H).

S5-9-5B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,58-7,56 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 3H), 5,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 3H), 3,15-2,91 (m, 9H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 604,41 (M+H).



Соединения S5-9-6 и S5-9-7 получали из S5-6-2 (44 мг, 0,050 ммоль, 1 экв.) путем применения общих процедур C и D-2. Два диастереомера S5-9-6 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой, тогда как S5-9-7 выделяли в виде смеси диастереомеров. S5-9-6A:

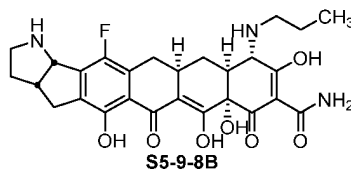
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 6H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,02 (t, J=7,1 Гц, 3H).

S5-9-6B:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,55-3,29 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 6H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 542,30 (M+H).

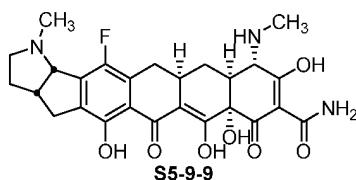
S5-9-7:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль, смесь диастереомеров) δ 5,23-5,20 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 7H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 5H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 584,3 (M+H).



Соединения S5-9-8B получали из S5-6-3B (20 мг, 0,021 ммоль, 1 экв.) путем применения общих процедур C и D-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 5,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 3H), 3,26-3,16 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 528,29 (M+H).

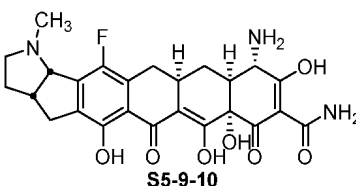


Соединение S5-9-9 получали из S5-8-2 (58 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) и HCHO путем применения общих процедур B-1 и A. Половину материала обрабатывали согласно общим процедурам C и D-1 с получением продукта S5-9-9. Два диастереомера S5-9-9 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-9A:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 5H), 3,06-2,91 (m, 5H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H).

S5-9-9B:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 5H), 3,06-2,91 (m, 5H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H). масса/заряд 514,27 (M+H).

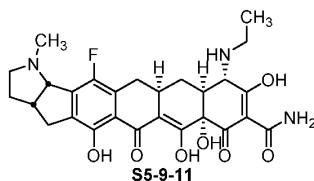


Соединение S5-9-10 получали из S5-8-1 (30 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) путем применения общих процедур C и D-1 с получением продукта S5-9-10. Два диастереомера S5-9-10 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-10A:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 5H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H).

S5-9-10B:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 5H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 500,26 (M+H).

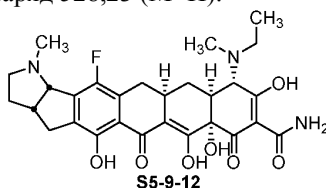


Соединение S5-9-11 получали из S5-8-1 и CH_3CHO путем применения общих процедур B-1, C и D-1 с получением продукта S5-9-11. Два диастереомера S5-9-11 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-11A:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,22 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 5H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

S5-9-11B:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 5H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 528,23 (M+H).



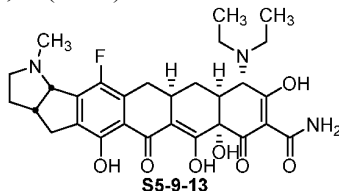
Соединение S5-9-12 получали из S5-8-1 и CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 и B-1 снова с помощью HCHO с последующими общими процедурами C и D-1 с получением продукта S5-9-12.

Два диастереомера S5-9-12 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой. S5-9-12A:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,23 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5 H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 5H), 3,10-3,02 (m, 2,5 H), 2,95-2,91 (m, 3,5 H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 3H).

S5-9-12B:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,23 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 5H), 3,10-3,02 (m, 2,5 H), 2,95-2,91 (m, 3,5 H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 3H) масса/заряд 542,30 ($\text{M}+\text{H}$).



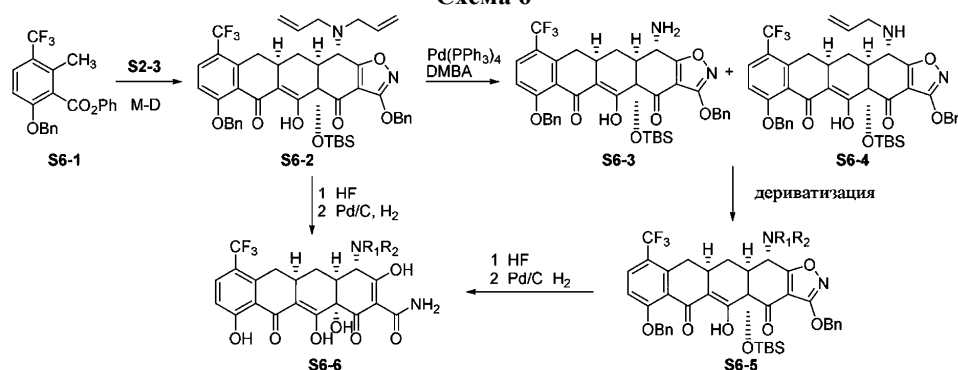
Соединение S5-9-13 получали из S5-8-1 и CH_3CHO путем применения общих процедур B-1, C и D-1 с получением продукта S5-9-13. Два диастереомера S5-9-13 разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой S5-9-13A:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,22 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 5H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 6H).

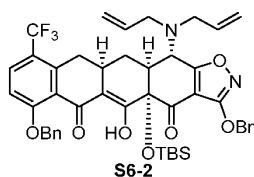
S5-9-13B:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 5,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 5H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 6H), MS (ESI) масса/заряд 556,29 ($\text{M}+\text{H}$).

Схема 6

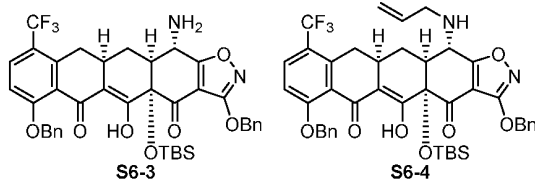


Следующие соединения получали согласно схеме 6



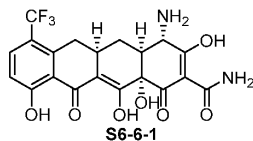
Соединение S6-2 получали из соединения S6-1 (полученное согласно опубликованным процедурам, включая WO 2011/025982 A2) и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры E:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,91 (s, 1H), 7,65 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 4H), 7,40-7,27 (m, 6H), 6,93 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,85-5,75 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,30-5,19 (m, 4H), 5,11 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 4,09 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,14 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 827,60 ($\text{M}+\text{H}$).



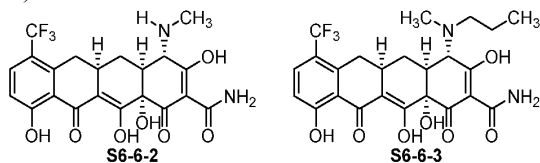
Соединения S6-3 и S6-4 получали из соединения S6-2 путем применения общей процедуры A. S6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,41 (s, 1H), 7,64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 6H), 6,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,45, 5,35 (ABq, $J=12,0$ Гц, 2H), 5,31, 5,24 (ABq, $J=12,8$ Гц, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,42 (t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 747,50 ($\text{M}+\text{H}$). S6-4: MS (ESI) масса/заряд 787,55 ($\text{M}+\text{H}$).



Соединение S6-6-1 получали из соединения S6-3 путем применения общих процедур С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=12,4$, 2,0 Гц, 1H), 2,54 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,22 (ddd, $J=13,2$, 4,8, 2,0 Гц, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 455,30 ($\text{M}+\text{H}$).

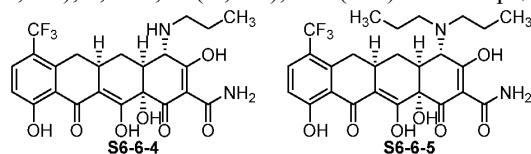


Соединения S6-6-2 и S6-6-3 получали из соединения S6-4 с помощью HCHO путем применения общих процедур В-1, С и D-2. S6-6-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,51 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,20 (ddd, $J=13,2$, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 469,30 ($\text{M}+\text{H}$).

S6-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (br s, 0,5H), 4,14 (br s, 0,5H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,22-2,94 (m, 7H), 2,53 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 511,36 ($\text{M}+\text{H}$).

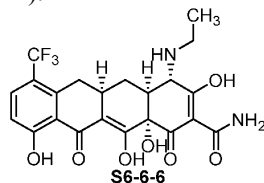


Соединения S6-6-4 и S6-6-5 получали из соединения S6-2 путем применения общих процедур С и D-2. S6-6-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,34-3,15 (m, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,87 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,50 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,21 (ddd, $J=14,0$, 5,2, 2,8 Гц, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 497,29 ($\text{M}+\text{H}$).

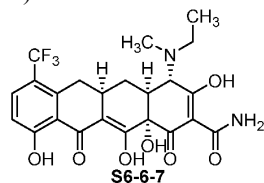
S6-6-5:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,54 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,20 (ddd, $J=13,2$, 4,4, 2,4 Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,03 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 539,38 ($\text{M}+\text{H}$).



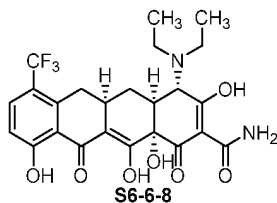
Соединение S6-6-6 получали из соединения S6-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,51 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,21 (ddd, $J=13,6$, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 483,29 ($\text{M}+\text{H}$).



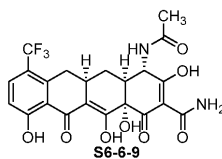
Соединение S6-6-7 получали из соединения S6-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), затем В-1 снова с HCHO , С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 497,32 (M+H).



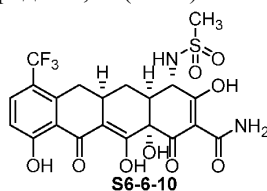
Соединение S6-6-8 получали из соединения S6-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,53 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,22 (ddd, $J=13,6, 5,2, 2,8$ Гц, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,40 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,40 (t, масса/заряд 511,34 (M+H).



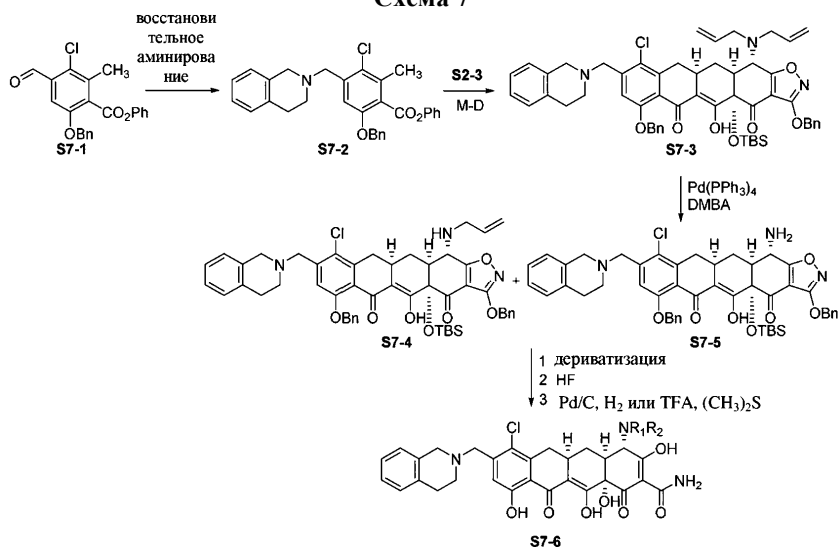
Соединение S6-6-9 получали из соединения S6-3 с помощью As_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,72 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 497,29 (M+H).

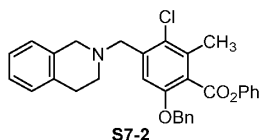


Соединение S6-6-10 получали из соединения S6-3 с помощью Ms_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,70 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,51 (dt, $J=14,0, 4,0$ Гц, 1H), 2,27 (ddd, $J=14,0, 6,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 533,32 (M+H).

Схема 7

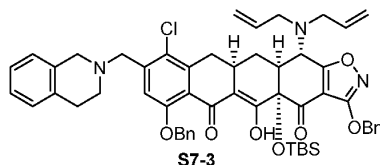


Следующие соединения получали согласно схеме 7.



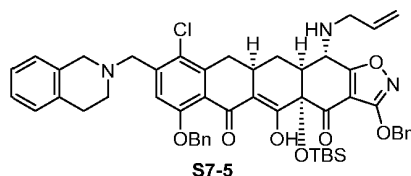
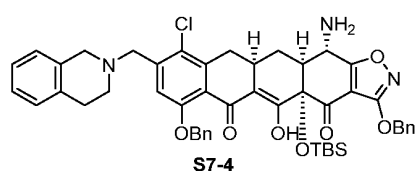
Соединение S7-2 получали из соединения S7-1 (полученное в соответствии с опубликованными процедурами, включая J. Med. Chem., 2013, 56, 8112-8138) и изохинолина путем применения общей процедуры B-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,22 (m, 9H), 7,14-7,08 (m, 5H), 7,00-6,99 (m, 1H), 5,13 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 2,87 (br s, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,48 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 498,5 (M+H).

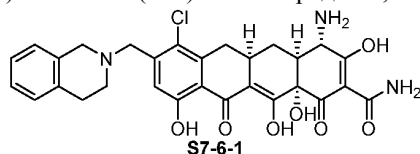


Соединение S7-3 получали из соединения S7-2 и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры E:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,96 (br s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 4H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,98-6,96 (m, 1H), 5,86-5,76 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,23-5,16 (m, 4H), 5,12-5,10 (m, 2H), 4,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,74-3,65 (m, 4H), 3,37-3,31 (m, 4H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,15-2,12 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,14 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 938,70 (M+H).

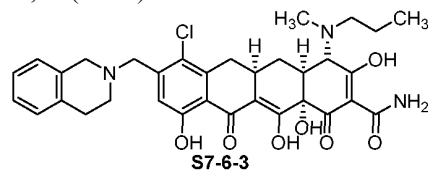
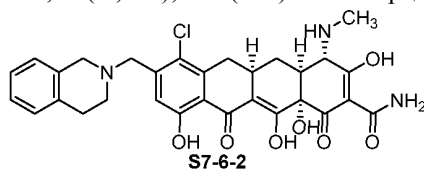


Соединения S7-4 и S7-5 получали из соединения S7-3 путем применения общей процедуры A. S7-4: MS (ESI) масса/заряд 858,59 (M+H). S7-5: MS (ESI) масса/заряд 898,71 (M+H).



Соединение S7-6-1 получали из соединения S7-4 путем применения общих процедур C и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,33-7,25 (m, 4H), 7,19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,73, 4,68 (ABq, J=13,6 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,42 (dd, J=16,0, 4,4 Гц, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,42 (t, J=14,8 Гц, 1H), 2,29 (ddd, J=14,0, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 566,35 (M+H).

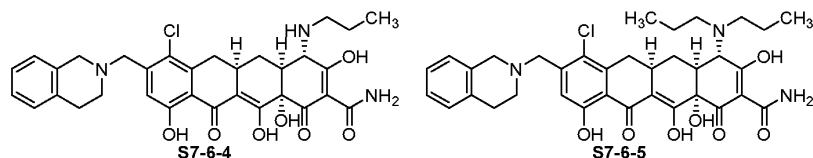


Соединения S7-6-2 и S7-6-3 получали из соединения S7-5 с помощью HCHO путем применения общих процедур B-1, C и D-2. S7-6-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,33-7,26 (m, 4H), 7,19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,72, 4,67 (ABq, J=13,2 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,42 (dd, J=16,0, 4,0 Гц, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,43 (t, J=14,8 Гц, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 580,4 (M+H).

S7-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,33-7,26 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,72, 4,68 (ABq, J=15,6 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5H), 3,84 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,32-2,96 (m, 8H), 2,44 (br t, J=15,2 Гц, 1H), 2,99 (br t, J=13,2 Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 622,4 (M+H).

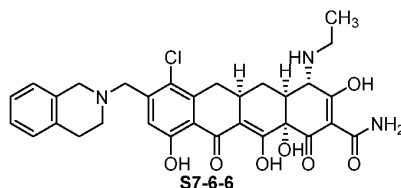


Соединения S7-6-4 и S7-6-5 получали из соединения S7-3 путем применения общих процедур С и D-2. S7-6-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,31-7,18 (m, 5H), 4,71 (q, $J=13,6$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,38-3,17 (m, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,95 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,39 (t, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,29 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,03 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 608,43 (M+H).

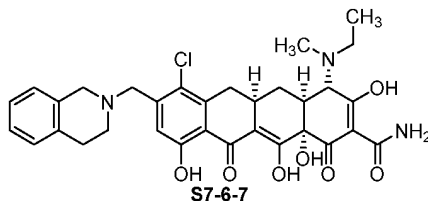
S7-6-5:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,34-7,19 (m, 5H), 4,70 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,54-3,37 (m, 3H), 3,29-3,13 (m, 5H), 2,99 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,44 (t, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,27 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 650,45 (M+H).



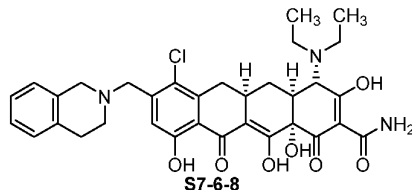
Соединение S7-6-6 получали из соединения S7-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,33-7,18 (m, 5H), 4,73, 4,67 (ABq, $J=13,6$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,48-3,32 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,90 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,41 (t, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,37 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 594,40 (M+H).



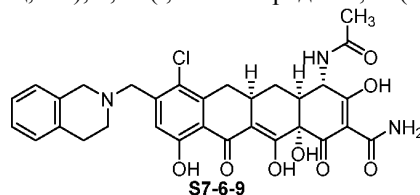
Соединение S7-6-7 получали из соединения S7-4 с помощью CH_3CHO путем применения общей процедуры В-1 (при 0°C), затем В-1 снова с HCHO , С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,33-7,26 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,73, 4,68 (ABq, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (s, 0,5H), 4,18 (s, 0,5H), 3,85 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,56-3,34 (m, 3H), 3,30-3,14 (m, 3H), 3,04-2,95 (m, 4H), 2,42 (br t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,30 (br t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,30 (br t, масса/заряд 608,43 (M+H).



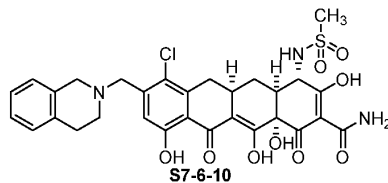
Соединение S7-6-8 получали из соединения S7-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,34-7,25 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,74, 4,68 (ABq, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 4H), 3,29-3,10 (m, 3H), 2,98 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,41 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,30 (br d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,43 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,42 (t, масса/заряд 622,42 (M+H).



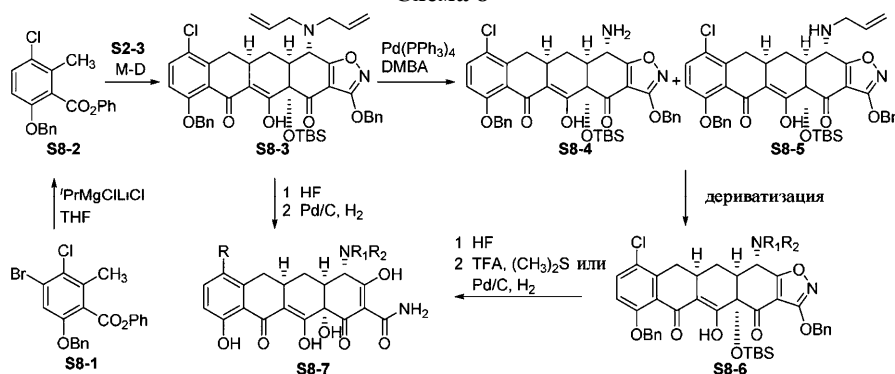
Соединение S7-6-9 получали из соединения S7-4 с помощью Ac_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,33-7,24 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,63 (t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 608,42 ($\text{M}+\text{H}$).

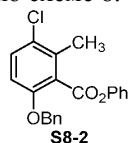


Соединение S7-6-10 получали из соединения S7-4 с помощью Ms_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-1 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,32-7,23 (m, 4H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,38 (dd, $J=16,8, 5,2$ Гц, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,60 (t, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 644,36 ($\text{M}+\text{H}$)

Схема 8

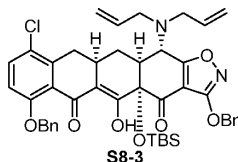


Следующие соединения получали согласно схеме 8.

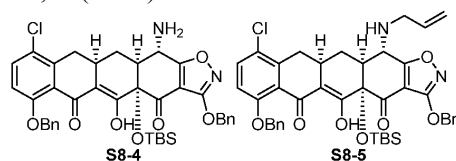


Соединение S8-1 (1,62 г, 3,76 ммоль, 1 экв., полученное согласно опубликованным процедурам, включая J. Med. Chem., 2013, 56, 8112-8138) растворяли в THF (16 мл). Полученный реакционный раствор охлаждали до -78°C . Добавляли раствор $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,3 М, 4,89 мл, 4,89 ммоль, 1,3 экв.). Полученный реакционный раствор затем перемешивали на ледяной/водной бане в течение 2 ч и добавляли насыщенный раствор NH_4Cl . Полученную реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100 г, силикагель, 2 $\rightarrow$ 8% EtOAc/гексаны) с получением соединения S8-2 в виде белого твердого вещества (1,1 г, 83%):

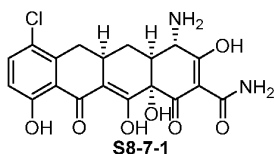
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,34 (m, 8H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).



Соединение S8-3 получали из соединения S8-2 и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры E: MS (ESI) масса/заряд 793,60 ($\text{M}+\text{H}$).

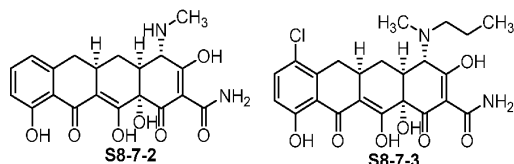


Соединения S8-4 и S8-5 получали из соединения S8-3 путем применения общей процедуры A. S8-4: MS (ESI) масса/заряд 713,45 ($\text{M}+\text{H}$). S8-5: MS (ESI) масса/заряд 753,51 ($\text{M}+\text{H}$).



Соединение S8-7-1 получали из соединения S8-4 путем применения общих процедур С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,23 (ddd, $J=13,6, 5,2, 2,8$ Гц, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 421,24 (M+H).

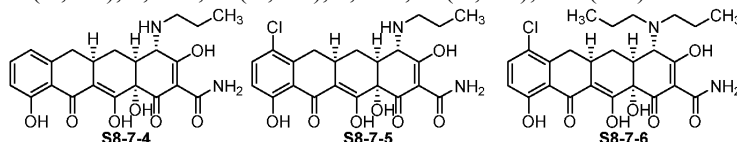


Соединения S8-7-2 и S8-7-3 получали из соединения S8-5 с помощью HCHO путем применения общих процедур В-1, С и D-2. S8-7-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,40 (dd, $J=8,4, 7,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,54 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,15 (ddd, $J=13,2, 4,8, 2,8$ Гц, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 401,29 (M+H).

S8-7-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,50 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (s, 0,5H), 4,13 (s, 0,5H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 5H), 2,34 (t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,06-0,99 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 477,33 (M+H).



Соединения S8-7-4, S8-7-5 и S8-7-6 получали из соединения S8-3 путем применения общих процедур С и D-2. S8-7-4:

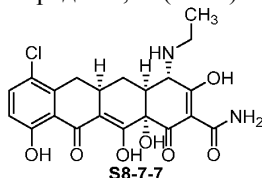
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,40 (dd, $J=8,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,53 (t, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,17 (ddd, $J=13,2, 4,8, 2,4$ Гц, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,03 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 429,34 (M+H).

S8-7-5:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,34-3,18 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,30 (t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 463,31 (M+H).

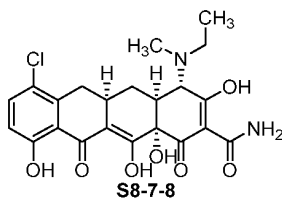
S8-7-6:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,50 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,33 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,21 (ddd, $J=13,2, 4,4, 2,8$ Гц, 1H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,03 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,99 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 505,35 (M+H).



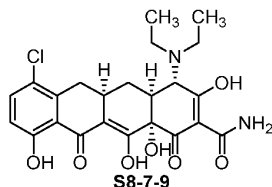
Соединение S8-7-7 получали из соединения S8-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 449,26 (M+H).



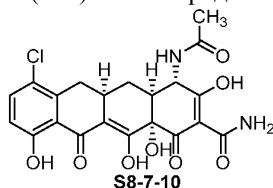
Соединение S8-7-8 получали из соединения S8-4 с помощью CH_3CHO путем применения общей процедуры В-1 (при 0°C), затем В-1 снова с HCHO , С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 1,5 H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 1,5 H), 1,38 (t, масса/заряд 463,28 (M+H).



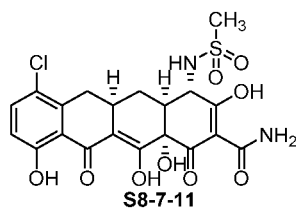
Соединение S8-7-9 получали из соединения S8-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 6H), 0,99 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 477,30 (M+H).



Соединение S8-7-10 получали из соединения S8-4 с помощью Ac_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-1:

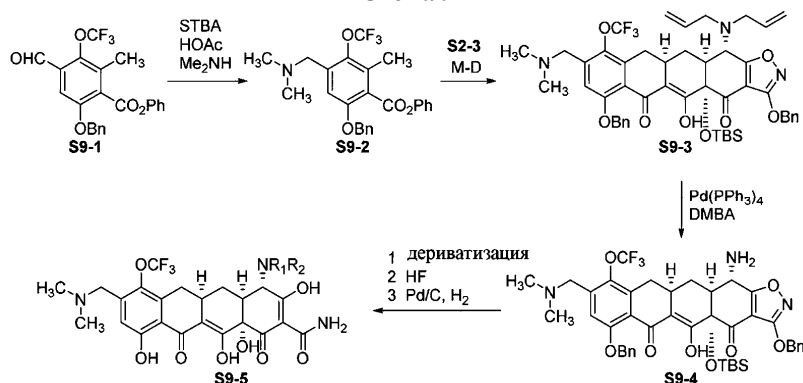
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,22 (dd, $J=16,0, 4,4$ Гц, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,52 (t, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,64-1,56 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 463,27 (M+H).



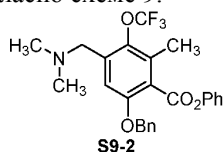
Соединение S8-7-11 получали из соединения S8-4 с помощью Ms_2O путем применения общих процедур В-2, С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,25 (dd, $J=16,0, 4,4$ Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 499,22 (M+H).

Схема 9



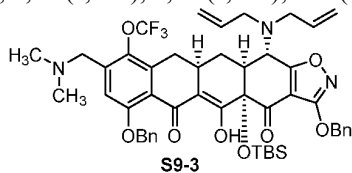
Следующие соединения получали согласно схеме 9.



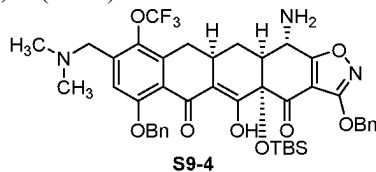
Соединение S9-1 (0,15 г, 0,35 ммоль, 1,0 экв., полученное согласно опубликованным процедурам, включая WO 2014036502 A2) растворяли в DCM (2 мл) Диметиламин (0,12 мл, 5,6 М в EtOH, 0,70 ммоль, 2,0 экв.) и уксусную кислоту (60 мкл, 1,14 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в атмосфере азота. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (148 мг, 0,70 ммоль, 2,0 экв.). Через 10 мин LC/MS показывала, что исход-

ный материал был израсходован. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г, колонка на силикагеле, градиент 10%→30% EtOAc в гексанах) с получением 100 мг (62%) соединения S9-2 в виде бесцветного масла:

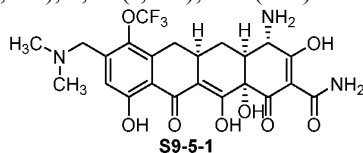
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 6H); MS (ESI) масса/заряд 460,23 (M+H).



Соединение S9-3 получали из соединения S9-2 и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры E: MS (ESI) масса/заряд 900,41 (M+H).

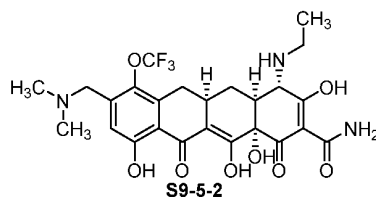


Соединения S9-4 получали из соединения S9-3 путем применения общей процедуры A: ^1H МР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,52 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 6H), 7,41-7,29 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 5,40, 5,36 (ABq, J=12,0 Гц, 2H), 5,31, 5,22 (ABq, J=12,0 Гц, 2H), 3,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,49, 3,43 (ABq, J=14,4 Гц, 2H), 3,02 (dd, J=16,0, 4,4 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 820,33 (M+H).



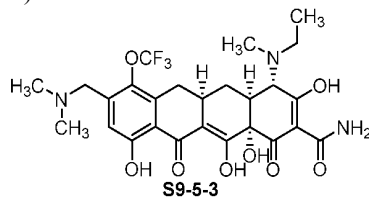
Соединение S9-5-1 получали из соединения S9-4 путем применения общих процедур C и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,24 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,19 (dd, J=15,6, 3,6 Гц, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,68 (br d, J=12,8 Гц, 1H), 2,41 (t, J=14,4 Гц, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 528,18 (M+H).



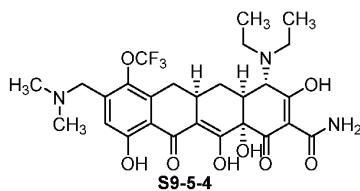
Соединение S9-5-2 получали из соединения S9-4 с CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 (при 0°C), C и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,20 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,18 (dd, J=15,6, 4,4 Гц, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,41 (t, J=14,8 Гц, 1H), 2,24 (ddd, J=14,0, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 556,2 (M+H).



Соединение S9-5-3 получали из соединения S9-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 (при 0°C), B-1 снова с HCHO , C и D-2:

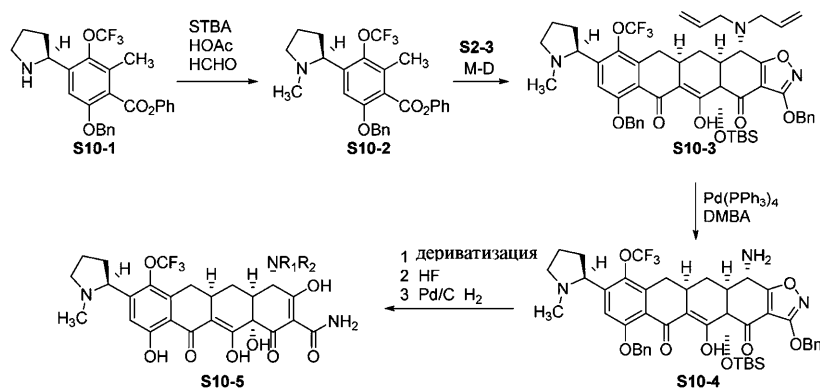
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,22 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 (s, 0,5H), 4,15 (s, 0,5H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,11-2,94 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,42 (t, J=14,4 Гц, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 570,2 (M+H).



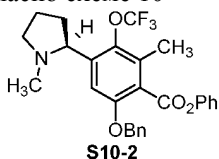
Соединение S9-5-4 получали из соединения S9-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,28 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,21 (br d, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,41 (t, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,28 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 584,20 (M+H).

Схема 10

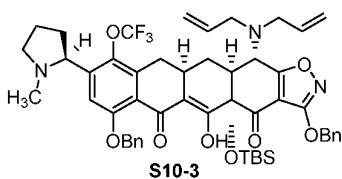


Следующие соединения получали согласно схеме 10



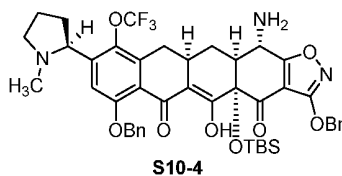
Соединение S10-2 получали из S10-1 (полученное в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502 A2) с помощью HCHO путем применения общей процедуры В-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 5,19, 5,15 (ABq, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,49 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,33 (q, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 486,15 (M+H).



Соединение S10-3 получали из соединения S10-2 и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры Е.

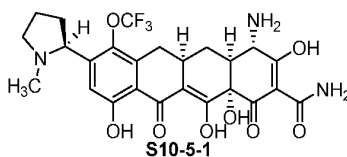
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,99 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 5H), 7,28-7,26 (m, 2H), 5,83-5,73 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,23-5,18 (m, 2H), 5,09 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,09 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 3H), 3,12 (dd, $J=15,2$, 4,0 Гц, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,66 (t, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,30 (q, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,13 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 926,37 (M+H).



Соединение S10-4 получали из соединения S10-3 путем применения общей процедуры А:

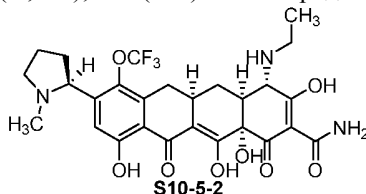
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,51 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 7H), 5,40, 5,36 (ABq, $J=12,4$ Гц, 2H), 5,28, 5,22 (ABq, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,92 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,02 (dd, $J=15,2$, 3,6 Гц, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,34-2,10 (m, 3H),

2,09 (s, 3H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,58-1,49 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 846,37 (M+H).



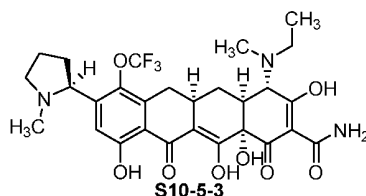
Соединение S10-5-1 получали из соединения S10-4 путем применения общих процедур С и D-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,27 (s, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,21 (dd, J=16,0, 3,6 Гц, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,54-2,23 (m, 5H), 1,65-1,55 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 554,14 (M+H).



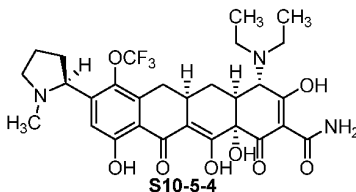
Соединение S10-5-2 получали из соединения S10-4 с помощью CH₃CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,33 (s, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 3H), 3,21 (dd, J=16,0, 4,0 Гц, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,87 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,43-2,44 (m, 5H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 582,16 (M+H).



Соединение S9-5-3 получали из соединения S9-4 с помощью CH₃CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), В-1 снова с помощью НСНО, С и D-2:

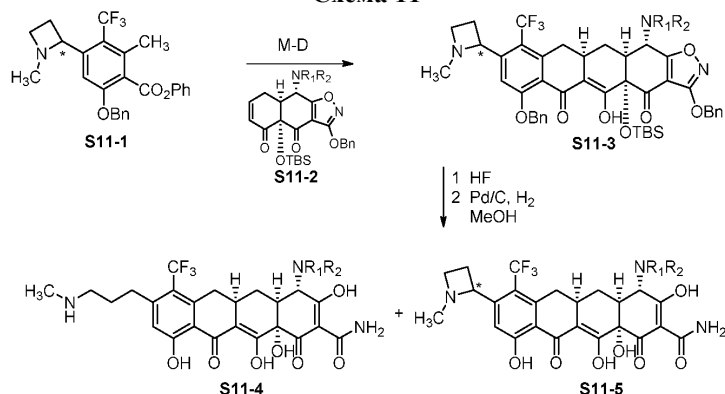
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,38 (s, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 4,18 (s, 0,5H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,23 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,13-2,95 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 5H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 596,18 (M+H).



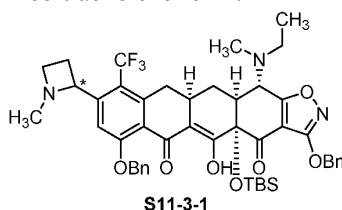
Соединение S9-5-4 получали из соединения S9-4 с помощью CH₃CHO путем применения общих процедур В-1, С и D-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,40 (s, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 4H), 3,23 (br d, J=15,6 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,97 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 5H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,41 (t, J=6,4 Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 610,19 (M+H).

Схема 11

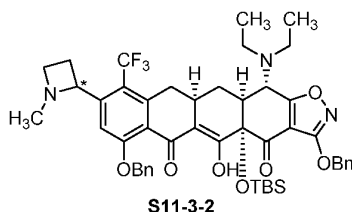


Следующие соединения получали согласно схеме 11.



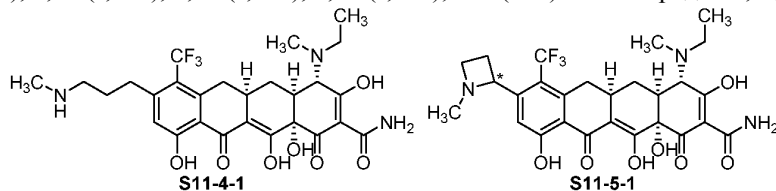
Соединение S11-3-1 получали из S11-1 (полученное в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2012021712 A1) и C-4-метилэтиламиноенона S11-2-1 (полученного в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502 A2) путем применения общей процедуры E:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,84 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 4H), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,39, 5,34 (ABq, $J=12,8$ Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,24 (br s, 1H), 4,02 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,20 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,94-2,80 (m, 3H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,05 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,16 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 858,3 (M+H).

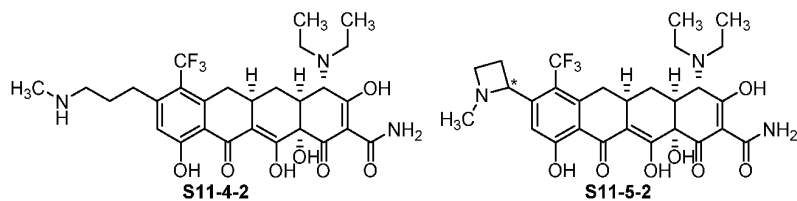


Соединение S11-3-2 получали из S11-1 и C-4-диэтиламиноенона S11-2-2 (полученного в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502 A2) путем применения общей процедуры E:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,42-5,30 (m, 4H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,03 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 5H), 2,51-2,44 (m, 3H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,08 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,16 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 872,3 (M+H).

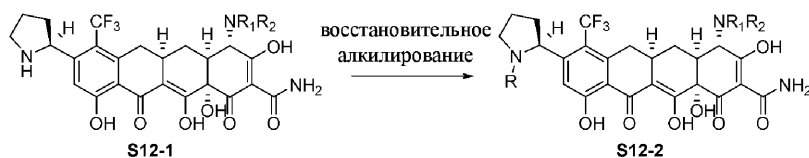


Соединения S11-4-1 и S11-5-1 получали из соединения S11-3-1 путем применения общих процедур C и D-2 S11-4-1 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 6,89 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,08-2,86 (m, 9H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (t, $J=15,1$ Гц, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,37 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), MS (ESI) масса/заряд 568,18 (M+H) S11-5-1 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,05 (s, 1H), 5,94 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,40 (br s, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,12-2,90 (m, 8H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,39 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), MS (ESI) масса/заряд 566,16 (M+H).

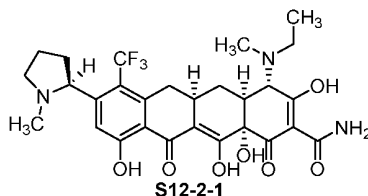


Соединения S11-4-2 и S11-5-2 получали из соединения S11-3-1 путем применения общих процедур С и D-2 S11-4-2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 6,89 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (t, $J=15,2$ Гц, 1H), 2,20 (ddd, $J=14,0, 5,2, 2,8$ Гц, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,40 (t, $J=7,2$ Гц, 6H), MS (ESI) масса/заряд 582,2 ($\text{M}+\text{H}$) S11-5-2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,05 (s, 1H), 5,94 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,24-4,10 (m, 3H), 3,51 (br s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,12-2,89 (m, 6H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,22 (ddd, $J=13,7, 4,6, 2,7$ Гц, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,40 (t, $J=7,3$ Гц, 6H), MS (ESI) масса/заряд 580,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Схема 12

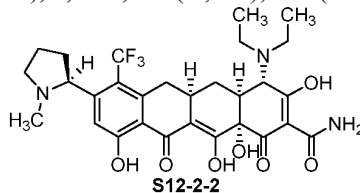


Следующие соединения получали согласно схеме 12.



В раствор соединения S12-1-1 ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2$, 26 мг, 0,041 ммоль, 1 экв., полученное согласно опубликованным процедурам, включая WO 2014036502 A2) в CH_3OH (1 мл) добавляли раствор HCHO (9 мкл, 0,12 ммоль, 3,0 экв.). Pd-C (10 вес. %, 10 мг) добавляли в атмосфере азота. Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH_3OH . Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP- γ , 100A [10 мкм, 150 $\times$ 21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl /вода; растворитель В: CH_3CN ; объем впрыска: 3,0 мл (0,05 н. HCl /вода); градиент: 5 $\rightarrow$ 35% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S12-2-1 (15,6 мг):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,49 (s, 1H), 4,75 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 4,18 (s, 0,5H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 3H), 3,04-2,95 (m, 5H), 2,75-2,61 (m, 5H), 2,36-2,24 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,42-1,389 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 580,23 ($\text{M}+\text{H}$).



Соединение S12-2-2 получали из соединения S12-1-2 ($\text{R}_1\text{R}_2 = \text{Et}_2$, полученного в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO 2014036502 A2) путем применения подобной процедуры для соединения S12-2-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,50 (s, 1H), 4,74 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 5H), 2,36-2,22 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 594,06 ($\text{M}+\text{H}$).



Соединение S12-2-3 получали из соединения S12-1-2 ($R_1R_2 = Et_2$) и CH_3CHO путем применения подобной процедуры для соединения S12-2-1:

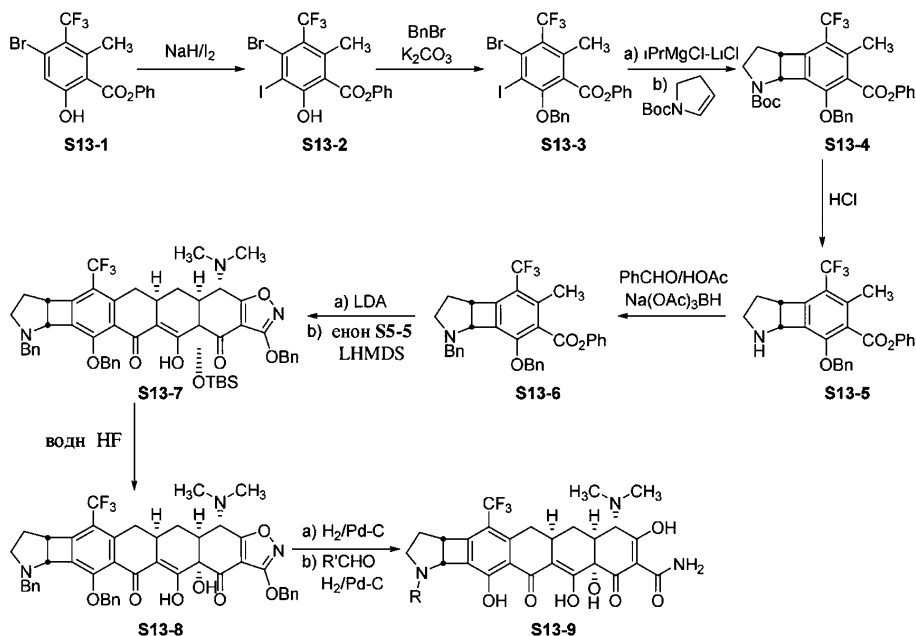
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,56 (s, 1H), 4,75 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 608.07 (M+H).



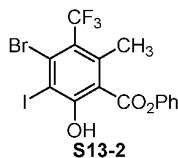
В раствор соединения S12-1-2 (R1R2 = Et2, 266 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) в CH₃OH (3 мл) добавляли PhCHO (100 мкл, 0,99 ммоль, 2,4 экв.) и NaBH(OAc)₃ (110 мг, 0,52 ммоль, 1,3 экв.) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем холодное воздействие устраняли и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли концентрированную HCl (4 капли) и полученную реакцию смесь концентрировали до ~2 мл. Остаток добавляли по каплям в перемешиваемый МТВЕ (70 мл) с получением суспензии. Твердое вещество собирали путем фильтрации, высушивали под вакуумом. Затем твердое вещество растворяли в 0,05 н. HCl/вода. Полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обратной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100А [10 мкм, 150х21,20 мм; расход 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 3,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 10→60% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,32-7,31 (m, 6H), 4,89 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,22 (d, J=14,8 Гц, 1H), 2,24-2,12 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 6H), MS (ESI) масса/заряд 670,32 (M+H)

Схема 13

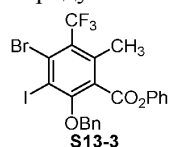


Следующие соединения получали согласно схеме 13.

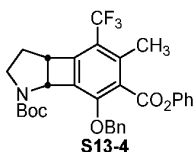


К соединению S13-1 (1,04 г, 2,77 ммоль, 1 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли NaH (444 мг, 60% в ми-

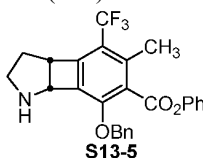
неральном масле, 11,09 ммоль, 4 экв) Белую суспензию перемешивали при к т в течение 8 мин. Добавляли йод (2,81 г, 11,09 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали при к т в течение ночи. Добавляли воду и 1 н HCl (11 мл) с последующим добавлением 10% водного раствора Na₂SO₃ Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта S13-2 MS (ESI) масса/заряд 498,9 (M-H).



Вышеуказанный продукт S13-2 (2,77 ммоль, неочищенный, 1 экв.) растворяли в DMF (5 мл). Добавляли BnBr (0,40 мл, 3,32 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (0,57 г, 4,16 ммоль, 1,5 экв.). Суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (30 мл×1). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с помощью 0-3% EtOAc/гексан с получением необходимого продукта S13-3: MS (ESI) масса/заряд 589,0 (M-H).

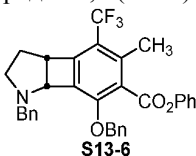


К соединению S13-3 (632 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл), охлажденном при -78°C, по каплям добавляли /PrMgCl-LiCl (1,07 мл, 1,3 М/THF, 1,39 ммоль, 1,3 экв.), при этом внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от -72 до -75°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли 1-N-Вос-2,3-дигидропиррол (0,92 мл, 5,33 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревали от -78°C до к. т. в течение 2 ч при перемешивании. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Добавляли EtOAc (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл×2) и соевым раствором (50 мл×1), высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография на силикагеле с 0-8% EtOAc/гексан обеспечивала получение необходимого продукта S13-4 в виде бледного масла (224 мг, 38%): MS (ESI) масса/заряд 576,4 (M+Na).



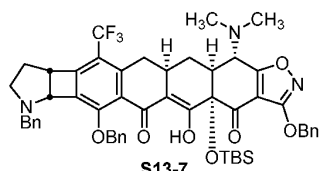
Соединение S13-4 (224 мг, 0,40 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные EtOAc-экстракты высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения S13-5 в виде бледного твердого вещества (165 мг, 90%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,60 (m, 8H), 7,10 (d, J=7,3 Гц, 2H), 5,56 (ABq, J=12,2, 28,1 Гц, 2H), 4,76 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,03 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 454,4 (M+H).



К соединению S13-5 (165 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтано (4 мл) добавляли HOAc (0,033 мл, 0,55 ммоль, 1,5 экв.), бензальдегид (0,055 мл, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) и Na(OAc)₃BH (116 мг, 0,55 ммоль, 1,5 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, добавляли водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные EtOAc-экстракты высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография на силикагеле с 0-8% EtOAc/гексан обеспечивала получение необходимого продукта S13-6 в виде бледного масла (178 мг, 91%):

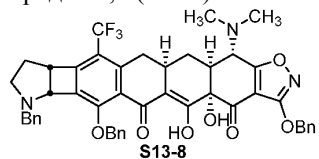
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20-7,70 (m, 13H), 7,07 (d, J=7,4 Гц), 5,48 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 5,18 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 5,18 (br d, J=12,8 Гц, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,82 (br s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (br s, 1H), 1,87 (br s, 1H); MS (ESI) масса/заряд 544,4 (M+H).



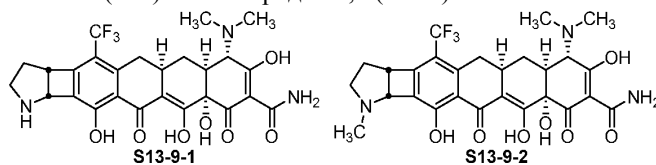
К диизопропиламину (0,058 мл, 0,41 ммоль, 1,25 экв.) в THF (2 мл) при -78°C по каплям добавляли nBuLi (0,164 мл, 2,5 М/гексан, 0,41 ммоль, 1,25 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли соединение S13-6 (178 мг, 0,33 ммоль, в 4 мл THF), при этом внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от -70 до -78°C . Полученный темно-красный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли LHMDS (0,41 мл, 1 М/THF, 0,41 ммоль, 1,25 экв.) и енон S5-5 (198 мг, 0,41 ммоль, в 2 мл THF), при этом внутреннюю температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от -70 до -78°C . Реакционную смесь постепенно нагревали от -78 до 0°C в течение 2 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные экстракты EtOAc высушивали над сульфатом магния. Колоночная хроматография на силикагеле 0-25% EtOAc/гексан обеспечивала получение двух диастереомеров необходимого продукта в виде желтой пены. S13-7A, диастереомер А (125 мг, 41%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,01 (s, 1H), 7,18-7,50 (m, 11H), 6,80-6,90 (m, 4H), 5,49 (br s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,50 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,94 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,62 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,19 (br d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,40-3,80 (m, 4H), 2,48 (s, 6H), 2,11 (br d, $J=14,7$ Гц, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,16 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 932,6 (M+H). S13-7B, диастереомер В (136 мг, 44%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,87 (s, 1H), 6,85-7,45 (m, 15H), 6,05 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,25-5,35 (m, 1H), 5,30 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,51 (br s, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,90 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,75 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 2,00-2,95 (m, 6H), 2,40 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,00-0,25 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 932,6 (M+H).



Соединение S13-7A (125 мг, 0,134 ммоль) в диоксане (4 мл) обрабатывали 48% водной HF (4 мл) при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь медленно добавляли в энергично перемешиваемый насыщенный водный раствор K_2HPO_4 (160 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3). EtOAc-экстракты объединяли, высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта S13-8A в виде желтой пены: MS (ESI) масса/заряд 818,5 (M+H). Аналогично соединение S13-7B (136 мг, 0,146 ммоль) десилилировали с получением соединения S13-8B в виде желтой пены: MS (ESI) масса/заряд 818,5 (M+H).



Соединение S13-8A (0,134 ммоль, неочищенное) растворяли в смеси диоксан:метанол (3:1, об./об., 4 мл). Добавляли HCl (0,5 М/водный раствор метанола, 1 мл) и 10% Pd-C (29 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 4 ч. Половину реакционной смеси (2,5 мл) удаляли из реакционного сосуда и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита промывали метанолом (2 мл $\times$ 3). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с градиентом от 5% ацетонитрил/0,05 н. HCl до 40% ацетонитрил/0,05 н. HCl в течение 20 мин с получением необходимого продукта S13-9-1A в виде желтого твердого вещества после лиофилизации (22 мг, бис-HCl-соль, 53%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,31 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,40 (br d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,64 (dd, $J=6,7, 11,6$ Гц, 1H), 2,90-3,20 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,10-2,30 (m 3H), 1,55-1,70 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 550,4 (M+H).

В одну половину вышеуказанной реакционной смеси (2,5 мл) добавляли формальдегид (0,10 мл, 37% в воде, 1,33 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) при к. т. в течение 72 ч и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита промывали метанолом (2 мл $\times$ 3) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с градиентом от 5% ацетонитрил/0,05 н. HCl до 40% ацетонитрил/0,05 н. HCl в течение 20 мин с получением необходимого продукта S13-9-2A в виде оранжевого твердого ве-

щества после лиофилизации (16 мг, бис-НCl-соль, 38%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,42 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 1,58-1,70 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 564,3 (M+H).

Соединение S13-8B (0,146 ммоль, неочищенное) обрабатывали аналогично соединению S13-8A с получением следующих необходимых соединений:

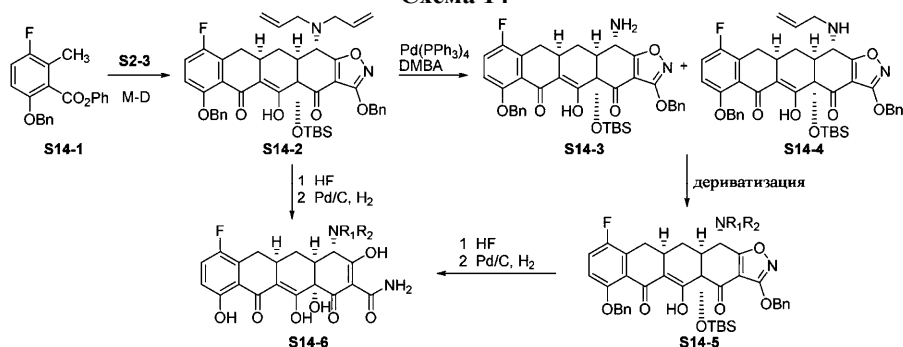
S13-9-1B (19 мг, бис-НCl-соль, желтое твердое вещество, 42%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,30 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,40 (br d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,63 (dd, $J=6,3, 11,6$ Гц, 1H), 2,90-3,22 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,08-2,30 (m, 3H), 1,56-1,68 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 550,4 (M+H).

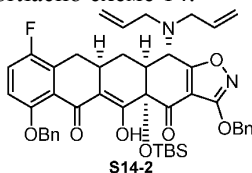
S13-9-2B (18 мг, бис-НCl-соль, желтое твердое вещество, 39%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5,41 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 1,58-1,69 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 564,3 (M+H).

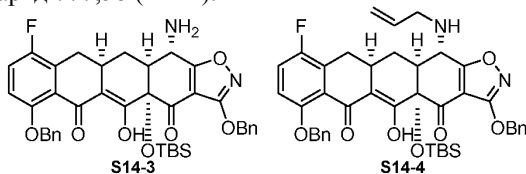
Схема 14



Следующие соединения получали согласно схеме 14.

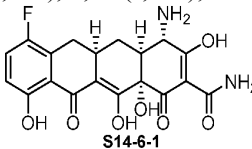


Соединение S14-2 получали из соединения S14-1 (полученное посредством стандартного бензилирования соответствующего фенола, который получали в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO2012/021712 A1) и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры E ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,05 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,41-7,25 (m, 6H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,83 (dd, $J=9,4, 4,1$ Гц, 1H), 5,85-5,73 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,24-5,07 (m, 6H), 4,08 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,04-2,9 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 0,816 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,12 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 777,58 (M+H).



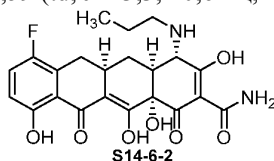
Соединение S14-3 и S14-4 получали из соединения S14-2 путем применения общей процедуры A S14-3 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,61 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,42-7,26 (m, 6H), 7,08 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=9,0, 4,0$ Гц, 1H), 5,39, 5,35 (ABq, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,23, 5,14 (ABq, $J=12,2$ Гц, 2H), 3,92 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,02 (dd, $J=16,0, 3,6$ Гц, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,19 (t, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 0,73 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,09 (s, 3H); MS (ESI) 697,53 масса/заряд (M+H). S14-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,66 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,42-7,25 (m, 6H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,83 (dd, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), 5,93-5,78 (m, 1H), 5,41-5,34 (m, 2H), 5,30-5,08 (m, 4H), 4,69 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,15 (t, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 0,72 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,07 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 737,51 (M+H).

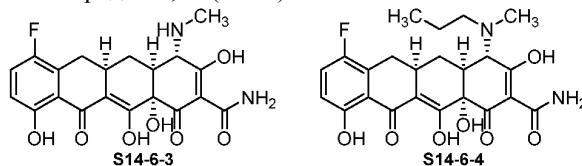


Соединение S14-6-1 получали из соединения S14-3 путем применения общих процедур C и D-2: S14-6-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,26 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=9,2$ 4,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,15 (dd, $J=15,3$, 4,9 Гц, 1H), 2,97 (qd, $J=9,8$, 4,9 Гц, 1H), 2,61 (dt, $J=12,6$, 2,1 Гц, 1H), 2,29 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), (qd, $J=13,7$, 2,4 Гц, 1H), 1,59 (td, $J=13,3$, 10,6 Гц, 1H); MS (ESI) масса/заряд 405,25 (M+H).



Соединение S14-6-2 получали из соединения S14-2 путем применения общих процедур С и D-2: S14-6-2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,26 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,82 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,27 (t, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,19 (dq, $J=13,6$, 2,6 Гц, 1H), 1,76 (td, $J=15,6$, 7,7 Гц, 2H), 1,57 (td, $J=13,4$, 11,0 Гц, 1H), 1,03 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 447,33 (M+H).

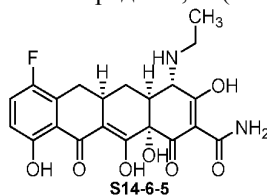


Соединения S14-6-3 и S14-6-4 получали из соединения S14-4 с помощью HCHO путем применения общих процедур В-1, С и D2. S14-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,27 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,14 (dd, $J=15,0$, 4,6 Гц, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,28 (t, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,18 (dq, $J=13,6$, 2,6 Гц, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), MS (ESI) масса/заряд 419,32 (M+H).

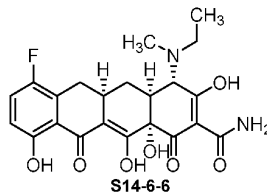
S14-6-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,27 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,19 (s, 0,5H), 4,09 (s, 0,5H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 5H), 2,34-2,13 (m, 2H), 1,90-1,56 (m, 3H), 1,08-0,95 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 461,32 (M+H).



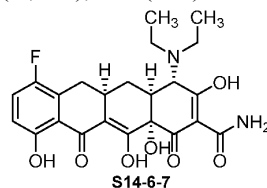
Соединение S14-6-5 получали из соединения S14-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,26 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,14 (dd, $J=14,6$, 4,3 Гц, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,79 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,27 (t, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,19 (qd, $J=11,2$, 3,2 Гц, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,35 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 433,31 (M+H).



Соединение S14-6-6 получали из соединения S14-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), затем В-1 снова с HCHO , С и D-2:

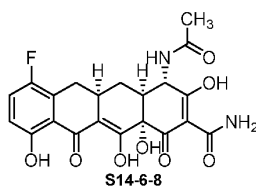
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,27 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,21 (s, 0,5H), 4,10 (s, 0,5H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 5H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 447,29 (M+H).



Соединение S14-6-7 получали из соединения S14-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D2:

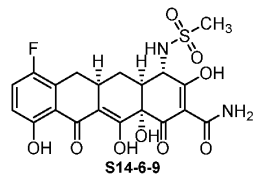
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,27 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=9,2$, 4,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H),

2,88 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,32-2,16 (m, 2), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,40 (t, $J=7,0$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 461,32 (M+H).



Соединение S14-6-8 получали из соединения S14-3 с помощью As_2O_3 с применением общих процедур В-2, С и D-2:

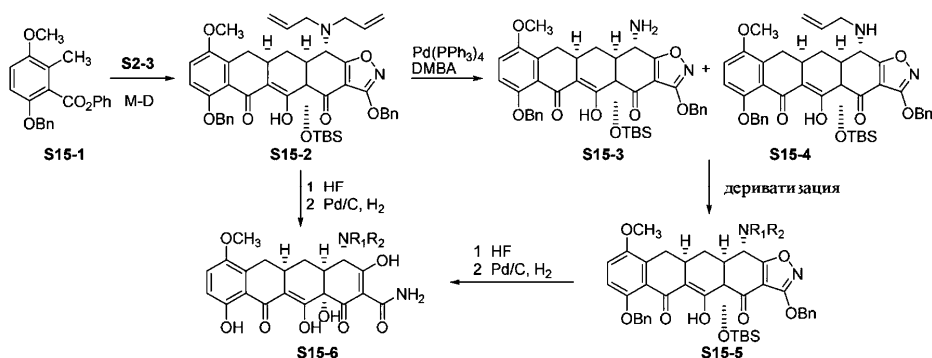
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,23 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=9,2, 3,7$ Гц, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,53-2,30 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 447,24 (M+H).



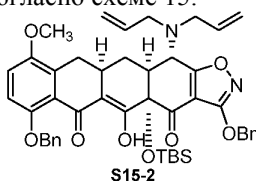
Соединение S14-6-9 получали из соединения S14-3 с помощью Ms_2O с применением общих процедур В-2, С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,24 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J=8,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,16-3,08 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 483,1 (M+H).

Схема 15

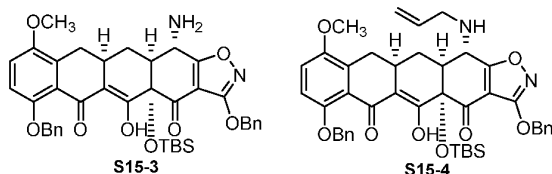


Следующие соединения получали согласно схеме 15.



Соединение S15-2 получали из соединения S15-1 (полученного в соответствии с опубликованными процедурами, включая WO2011/025982 A2) и диаллиленона S2-3 путем применения общей процедуры Е.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,07 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,40-7,25 (m, 6H), 6,92, 6,82 (ABq, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,88-5,73 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,23-5,06 (m, 6H), 4,11 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,36-3,15 (m, 5H), 3,00-2,77 (m, 1H), 2,56-2,34 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), MS (ESI) масса/заряд 789,55 (M+H).



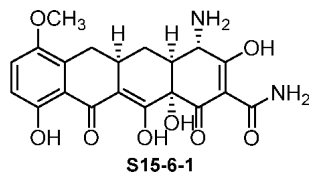
Соединения S15-3 и S15-4 получали из соединения S15-2 путем применения общей процедуры А S15-3.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,63 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 7,41-7,27 (m, 6H), 6,93 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,41, 5,36 (ABq, $J=12,1$ Гц, 2H), 5,22, 5,12 (ABq, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,16 (dd, $J=15,9, 4,3$ Гц, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 3H), 0,75 (s,

9H), 0,22 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), MS (ESI) масса/заряд 709,49 (M+H).

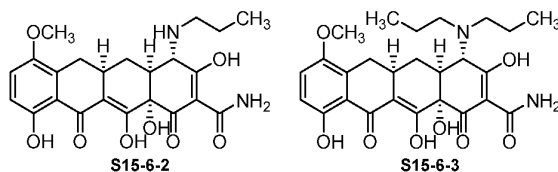
S15-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,70 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,41-7,28 (m, 6H), 6,93 (d, $J=9,2$, 1H), 6,85 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,95-5,84 (m, 1H), 5,42, 5,37 (ABq, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,32-5,08 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (dd, $J=13,2$, 6,7 Гц, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,11 (dd, $J=15,9$, 4,9 Гц, 1H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,61-2,45 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 1H), 0,73 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 749,48 (M+H).



Соединение S15-6-1 получали из соединения S15-3 путем применения общих процедур С и D-2: S15-6-1:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 417,25 (M+H).

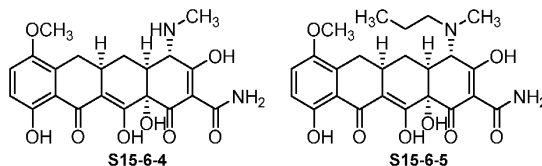


Соединения S15-6-2 и S15-6-3 получали из соединения S15-2 путем применения общих процедур С и D-2. S15-6-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 459,4 (M+H).

S15-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,22 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, масса/заряд 501,3 (M+H).

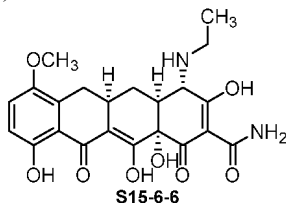


Соединения S14-6-4 и S14-6-5 получали из соединения S15-4 с помощью HCHO путем применения общих процедур В-1, С и D2. S15-6-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, масса/заряд 431,2 (M+H).

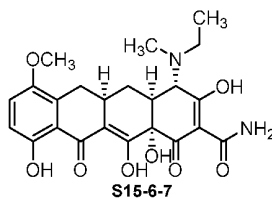
S15-6-5:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , , гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,78 (d, масса/заряд 473,2 (M+H).



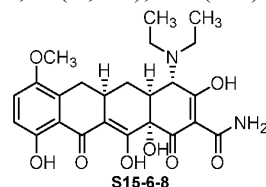
Соединение S15-6-6 получали из соединения S15-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), С и D2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,78 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,21-2,00 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,35 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 445,2 (M+H).



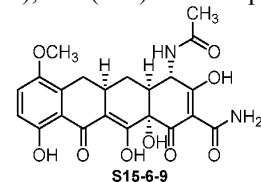
Соединение S15-6-7 получали из соединения S15-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1 (при 0°C), затем В-1 снова с HCHO , С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 7,22 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,20 (s, 0,5H), 4,09 (s, 0,5H), 3,77 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,38-3,22 (m, 2H), 3,04-2,83 (m, 5H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 459,2 (M+H).



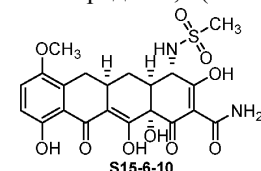
Соединение S15-6-8 получали из соединения S15-3 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур В-1, С и D2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7,21 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,01-2,81 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,39 (t, $J=7,3$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 473,2 (M+H).



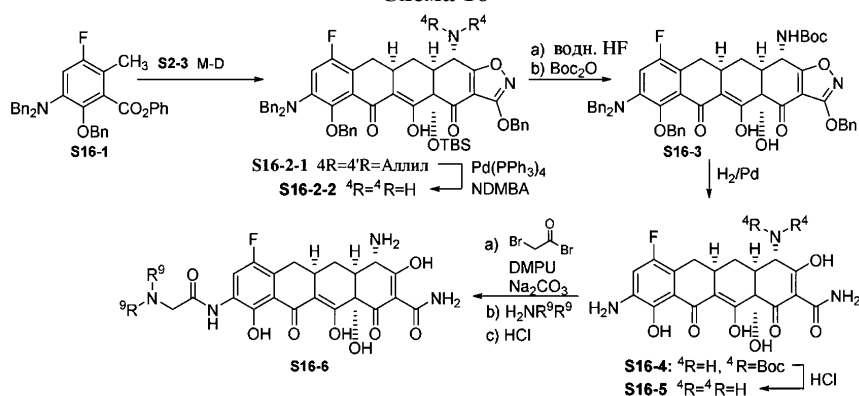
Соединение S15-6-9 получали из соединения S15-3 с помощью Ac_2O с применением общих процедур В-2, С и D-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 7,18 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (dd, $J=16,5, 4,9$ Гц, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,46-2,22 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 459,2 (M+H).

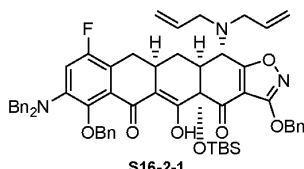


Соединение S15-6-10 получали из соединения S15-3 с помощью Ms_2O с применением общих процедур В-2, С и D-2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 7,18 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,08 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,23 (dd, $J=15,9, 4,9$ Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,48 (td, $J=7,2, 3,5$ Гц, 1H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 495,18 (M+H).

Схема 16

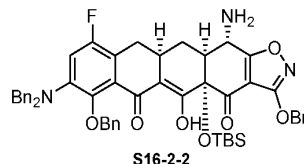


Следующие соединения получали согласно схеме 16.



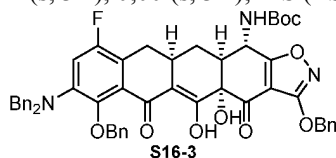
Соединение S16-2-1 получали из S16-1 (6,574 г, 12,36 ммоль, 2,1 экв.) и C-4-этилметиламиноенона S2-3 (3,149 г, 5,89 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры E. Продукт S16-2-1 (1,321 г, 23%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,17 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 4H), 7,41-7,30 (m, 8H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,68 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 5,88-5,76 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,27-5,10 (m, 5H), 5,00 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=14,6$ Гц, 2H), 4,19 (d, $J=14,0$ Гц, 2H), 3,38-3,19 (m, 4H), 3,13-2,95 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,15 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 972,55 (M+H).



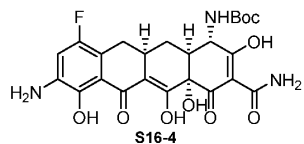
Соединение S16-2-2 получали из соединения S16-2-1 (1,321 г, 1,36 ммоль, 1 экв.) путем применения общей процедуры A. S16-2-2 (884 мг, 72%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,52 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 6H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 4H), 6,56 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,31, 5,26 (ABq, $J=16,8$ Гц, 2H), 5,17, 5,04 (ABq, $J=10,4$ Гц, 2H), 4,26, 4,11 (ABq, $J=14,0$ Гц, 2H), 3,82 (s, 1H), 2,82 (dd, $J=15,3, 4,3$ Гц, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 4H), 0,67 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,00 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 892,56 (M+H).

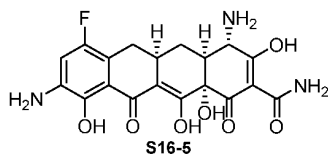


Соединение S16-3 получали из соединения S16-2-2 (884 мг, 0,99 ммоль, 1 экв.) с применением общей процедуры C, с последующей обработкой с помощью Woc_2O (227 мг, 1,04 ммоль, 1,05 экв.) в DCM (10 мл) при 0°C , с последующим нагреванием до температуры окружающей среды до завершения LCMS-анализа. Реакционный раствор разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×35 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением 8%-50% EtOAc/гексаны с получением необходимого продукта S16-3 (750 мг, 86%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16,03 (s, 1H), 7,50-7,21 (m, 15H), 7,18-7,11 (m, 5H), 6,68 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,83-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,23 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 5,13-5,03 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,33 (d, $J=14,6$ Гц, 2H), 4,22 (d, $J=14,0$ Гц, 2H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) масса/заряд 878,61 (M+H).



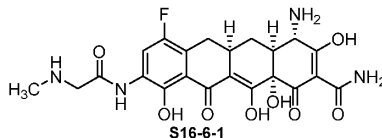
Соединение S16-4 получали путем растворения соединения S16-3 (750 мг, 0,854 ммоль, 1 экв.) в смеси метанол:диоксан (1:1, 8 мл) с помощью 1 н. водной HCl (854 мкл, 1 экв.). Одной порцией добавляли Pd-C (10 вес.%, 106 мг) и реакционный сосуд герметизировали и продували водородом посредством короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение 6,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH_3OH . Фильтрат концентрировали и полученную оранжевую пену применяли без дополнительной очистки. S16-4: MS (ESI) масса/заряд 518,26 (M-H).



В раствор соединения S16-4 (20 мг, 0,038 ммоль, 1 экв.) в CH_3OH (750 мкл) добавляли концентрированную HCl (12 н., 200 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 0,05 н. HCl в воде и полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочи-

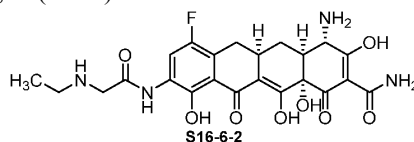
стки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 5→30% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S16-5:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 7,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,64 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,68-2,45 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 420,2 (M+H).



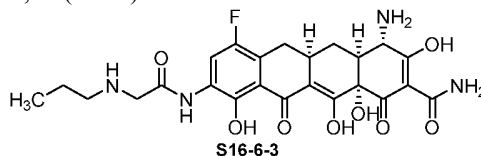
Общая процедура Н (ацилирование/добавление амина): В раствор соединения S16-4 (32 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) в DMPU:CH₃CN (400 мкл: 1,6 мл) добавляли Na₂CO₃ (32 мг, 0,302 ммоль, 5 экв.) и бром-ацетилбромид (6,5 мкл, 0,72 ммоль, 1,2 экв.). Данную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Добавляли раствор метиламина (2,0 М в THF, 335 мкл, 0,62 ммоль, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в CH₃OH (400 мкл) и по каплям добавляли в быстро перемешиваемый МТВЕ (15 мл). Полученный зеленый осадок отфильтровывали на слое целита и промывали с помощью МТВЕ. Твердое вещество смывали со слоя целита с помощью CH₃OH, содержащего несколько капель концентрированной HCl. Полученный оранжевый раствор концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток растворяли в CH₃OH (1 мл), к которому добавляли 0,05 н. HCl в воде (300 мкл) и концентрированную HCl (200 мкл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок растворяли в CH₃OH (800 мкл) и добавляли в быстро перемешиваемый МТВЕ (15 мл). Полученный оранжевый осадок фильтровали через слой целита и промывали в вышеуказанном порядке, затем смывали со слоя целита с помощью CH₃OH. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 0,05 н. HCl в воде и полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 5→30% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S16-6-1 (4,9 мг, 4%):

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,62 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 491,21 (M+H).



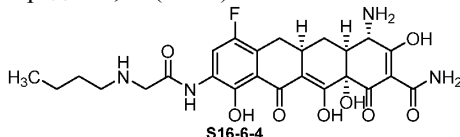
Соединение S16-6-2 получали из соединения S16-4 с помощью этиламина с применением общей процедуры Н:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 3H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,33-2,20 (т, 2H), 1,64-1,56 (т, 1H) 1,35 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 565,19 (M+H).



Соединение S16-6-3 получали из соединения S16-4 с помощью пропиламина с применением общей процедуры Н:

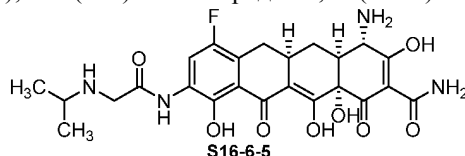
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,17-2,92 (m, 4H), 2,66 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,04 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 519,26 (M+H).



Соединение S16-6-4 получали из соединения S16-4 с помощью бутиламина с применением общей

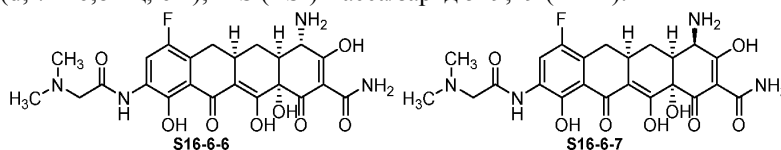
процедуры Н:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,18-2,94 (m, 4H), 2,66 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 533,32 (M+H).



Соединение S16-6-5 получали из соединения S16-4 с помощью изопропиламина с применением общей процедуры Н:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,63 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 519,19 (M+H).

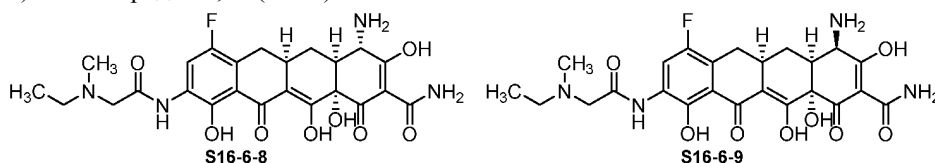


Соединения S16-6-6 и S16-6-7 получали из соединения S16-4 с помощью диметиламина с применением общей процедуры Н. S16-6-6:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 7H), 2,77 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H); MS (ESI) 505,27 масса/заряд (M+H).

S16-6-7:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,36-2,27 (s, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 505,27 (M+H).

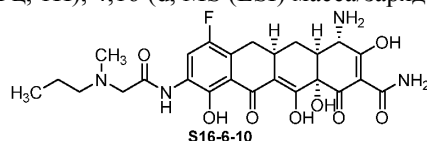


Соединения S16-6-8 и S16-6-9 получали из соединения S16-4 с диметиламином с применением общей процедуры Н. S16-6-8:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,7 Гц, 1H), 4,16 (d, J=17,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,50-3,23 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 4H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 519,26 (M+H).

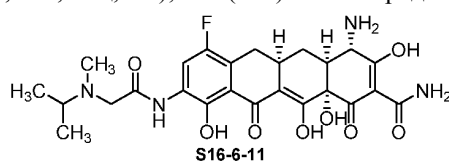
S16-6-9:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,28 (d, J=17,7 Гц, 1H), 4,16 (d, J=17,7 Гц, 1H), 4,16 (d, MS (ESI) масса/заряд 519,26 (M+H).



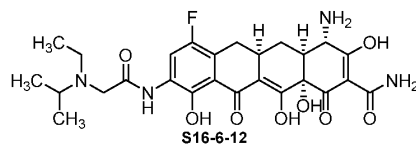
Соединение S16-6-10 получали из соединения S16-4 с помощью N-метилпропиламина с применением общей процедуры Н:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,29 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4,18 (d, J=18,9 Гц, 1H), 3,30-3,12 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 4H), (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 533,23 (M+H).



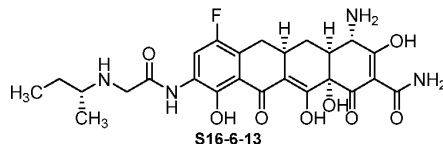
Соединение S16-6-11 получали из соединения S16-4 с помощью N-метилизопропиламина с применением общей процедуры Н:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,09 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,09 (d, масса/заряд 533,25 (M+H).



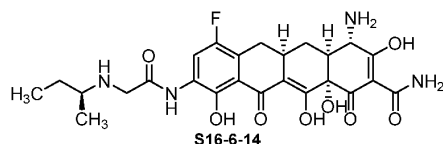
Соединение S16-6-12 получали из соединения S16-4 с помощью N-этилизопропиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,31 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=16,5$ Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 3,17-2,93 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 9H); MS (ESI) масса/заряд 547,26 (M+H).



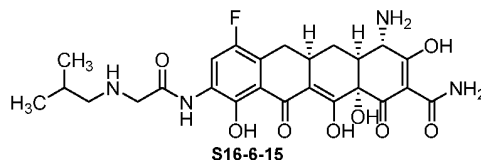
Соединение S16-6-13 получали из соединения S16-4 с помощью R(-)-втор-бутиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,24 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 3H), 1,04 (t, $J=7,9$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 533,23 (M+H).



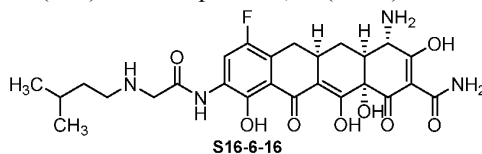
Соединение S16-6-14 получали из соединения S16-4 с помощью S-(+)-втор-бутиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,03 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 533,23 (M+H).



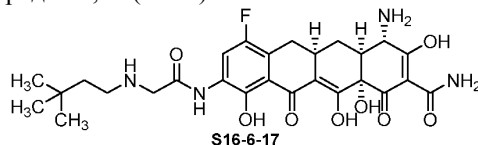
Соединение S16-6-15 получали из соединения S16-4 с помощью изобутиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,24 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,15-2,92 (m, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 533,32 (M+H).



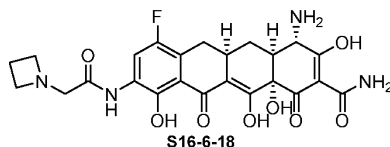
Соединение S16-6-16 получали из соединения S16-4 с помощью изоамиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,78-1,52. (m, 3H), 0,99 (d, $J=6,1$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 547,25 (M+H).



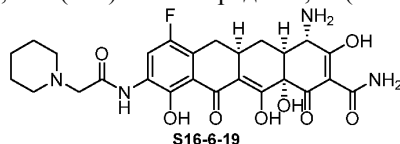
Соединение S16-6-17 получали из соединения S16-4 с помощью 3,3-диметилбутиламина с применением общей процедуры H:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 3H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 3H), 0,99 (s, 9H); MS (ESI) масса/заряд 561,27 (M+H).



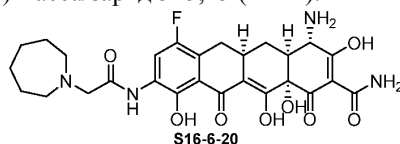
Соединение S16-6-18 получали из соединения S16-4 с помощью азетидина с применением общей процедуры Н:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,18 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 4H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 517,27 (M+H).



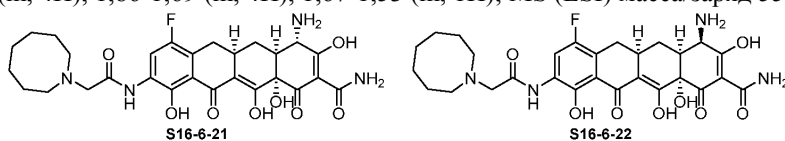
Соединение S16-6-19 получали из соединения S16-4 с помощью пиперидина с применением общей процедуры Н:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,77-3,58 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 3H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 545,25 (M+H).



Соединение S16-6-20 получали из соединения S16-4 с помощью гексаметиленмина с применением общей процедуры Н:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,24 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 4H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,67-1,53 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 559,56 (M+H).

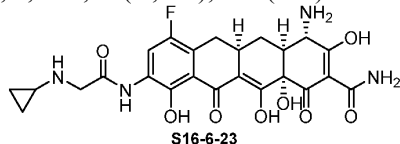


Соединения S16-6-21 и S16-6-22 получали из соединения S16-4 с помощью гептаметиленмина с применением общей процедуры Н. S16-6-21:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,88-1,52 (m, 7H); MS (ESI) масса/заряд 573,59 (M+H).

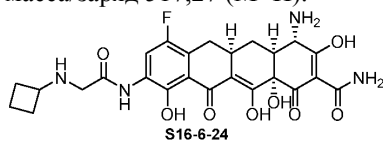
S16-6-22:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,12-1,89 (m, 5H), 1,86-1,61 (m, 5H), 1,51-1,40 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 573,59 (M+H).



Соединение S16-6-23 получали из соединения S16-4 с помощью циклопропиламина с применением общей процедуры Н.

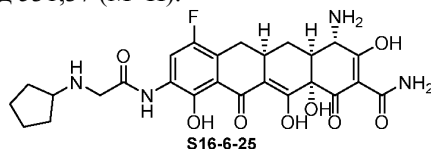
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 1H), 0,98-0,89 (m, 4H); MS (ESI) масса/заряд 517,27 (M+H).



Соединение S16-6-24 получали из соединения S16-4 с помощью циклобутиламина с применением общей процедуры Н.

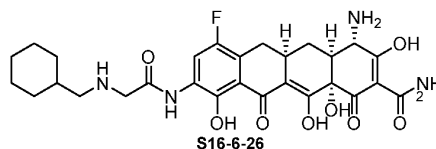
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,65-

1,53 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 531,37 (M+H).



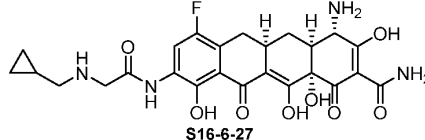
Соединение S16-6-25 получали из соединения S16-4 с помощью цикlopентиламина с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,25 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 4H), 1,91-1,54 (m, 7H); MS (ESI) масса/заряд 545,23 (M+H).



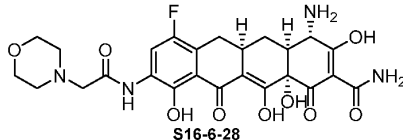
Соединение S16-6-26 получали из соединения S16-4 с помощью циклогексанметиламина с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,91-1,71 (m, 6H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,42-1,20 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 573,26 (M+H).



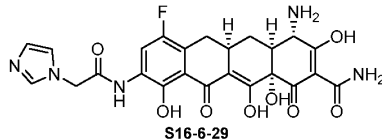
Соединение S16-6-27 получали из соединения S16-4 с помощью циклопропанметиламина с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,34-1,97 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,78-0,70 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 531,21 (M+H).



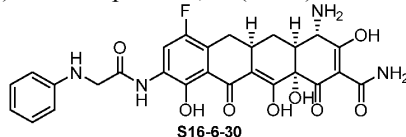
Соединение S16-6-28 получали из соединения S16-4 с помощью морфолина с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 3H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,34-1,97 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 547,3 (M+H).



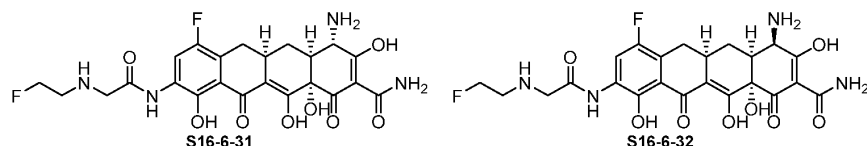
Соединение S16-6-29 получали из соединения S16-4 с помощью имидазола с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,99 (s, 1H), 8,16 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 528,15 (M+H).



Соединение S16-6-30 получали из соединения S16-4 с помощью анилина с применением общей процедуры Н.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,29 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,11-7,00 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 551,21 (M+H).

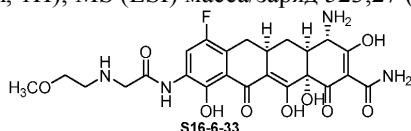


Соединение S16-6-31 и S16-6-32 получали из соединения S16-4 с помощью гидрохлорида 2-фторэтиламина (4 экв.) с применением общей процедуры Н. S16-6-31:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H); MS (ESI) 523,27 масса/заряд ($\text{M}+\text{H}$).

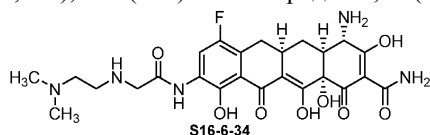
S16-6-32:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,25 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,39-2,24-2,67 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 523,27 ($\text{M}+\text{H}$).



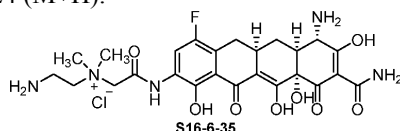
Соединение S16-6-33 получали из соединения S16-4 с помощью 2-метоксиэтиламина с применением общей процедуры Н.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 535,24 ($\text{M}+\text{H}$).



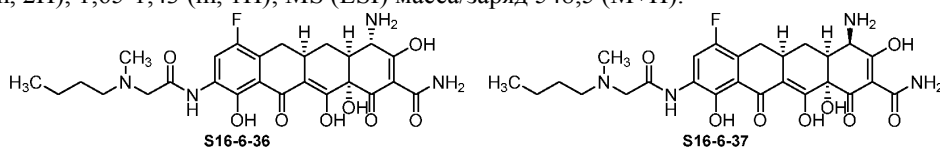
Соединение S16-6-34 получали из соединения S16-4 с N,N-диметилендиаминном с применением общей процедуры Н.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 4H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 7H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 548,24 ($\text{M}+\text{H}$).



Побочный продукт S16-6-35 также получали посредством реакции с получением S16-6-34.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,18 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,60-6,52 (m, 2H), 3,46 (s, 6H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 548,5 ($\text{M}+\text{H}$).

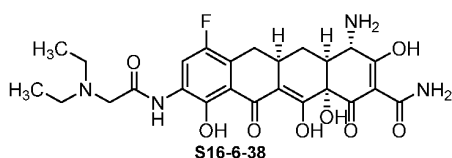


Соединения S16-6-36 и S16-6-37 получали из соединения S16-4 с помощью N-метилбутиламина с применением общей процедуры Н. S16-6-36:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,31, 4,19 (ABq, $J=16,5$ Гц, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 547,26 ($\text{M}+\text{H}$).

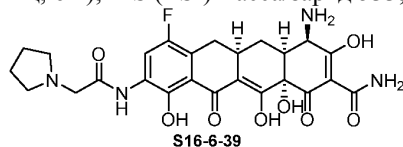
S16-6-37:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,24 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,29, 4,19 (ABq, $J=16,8$ Гц, 2H), 3,41-3,24 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 3H), 1,02 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 547,26 ($\text{M}+\text{H}$).



Соединение S16-6-38 получали из соединения S16-4 с помощью диэтиламина с применением общей процедуры Н.

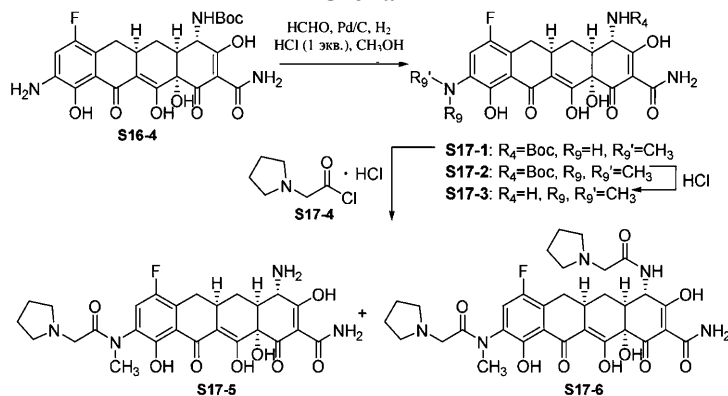
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,39-3,30 (m, 4H), 3,14 (dd, $J=15,3, 4,3$ Гц, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,64 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,36 (t, $J=7,3$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 533,36 (M+H).



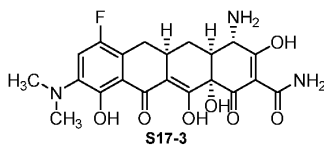
Соединение S16-6-39 получали из 7-фтор-9-пирролидиноацетиамидо-6-диметил-6-дезокситетрациклина (J. Med. Chem., 2012, 597-605) способом, аналогичным для S1-6-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,23-1,99 (m, 5H), 1,52-1,39 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 531,35 (M+H).

Схема 17

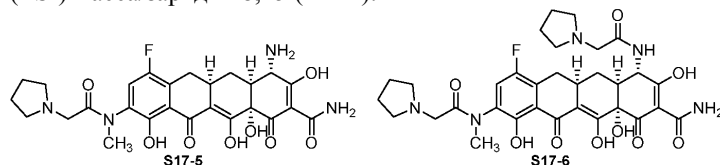


Следующие соединения получали согласно схеме 17.



В раствор соединения S16-4 (26,7 мг, 0,051 ммоль, 1 экв.) в CH_3OH (1 мл) добавляли 1 н. водную HCl (51 мкл, 0,051 ммоль, 1 экв.), HCHO (водный, 37% вес., 5,7 мкл, 0,77 ммоль, 1,5 экв.) и Pd-C (10% вес., 15 мг). Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к.т. в течение 2 ч. 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH_3OH . Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток растворяли в CH_3OH (1 мл), к которому добавляли 0,05 н. HCl в воде (300 мкл) и концентрированную HCl (200 мкл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP- γ , 100A [10 мкм, 150 $\times$ 21,20 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl /вода; растворитель В: CH_3CN ; объем вырыска: 3,0 мл (0,05 н. HCl /вода); градиент: 5 $\rightarrow$ 30% В в А в течение 15 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S17-3 (10,8 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,91 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,31-3,30 (m, 6H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,69 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 448,25 (M+H).



В раствор S16-4 (17,6 мг, 0,034 ммоль, 1 экв.) в CH_3OH (1 мл) добавляли 1 н. водную HCl (34 мкл, 0,034 ммоль, 1 экв.), HCHO (водный, 37% вес., 25 мкл 10% объема раствора в CH_3OH , 0,034 ммоль, 1 экв.) и Pd-C (10% вес., 10 мг). Реакционный сосуд герметизировали и продували водородом путем короткого вакуумирования колбы с последующей продувкой газообразным водородом (1 атм). Реакционную

смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к. т. в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали с помощью CH_3OH . Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в NMP в атмосфере азота и добавляли соединение S17-4 (полученное согласно опубликованной процедуре Org. Process Res. Dev., 2013, 77, 838-845; 10 экв.). Реакционный раствор добавляли по каплям в быстро перемешиваемый MTBE (15 мл). Полученный осадок желто-коричневого цвета отфильтровывали на слое целита и промывали с помощью MTBE. Твердое вещество смывали со слоя целита с помощью CH_3OH . Полученный оранжевый раствор концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в CH_3OH (1 мл), к которому добавляли 0,05 н. HCl в воде (300 мкл) и концентрированную HCl (200 мкл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок растворяли в CH_3OH (800 мкл) и добавляли в быстро перемешиваемый MTBE (15 мл). Полученный оранжевый осадок фильтровали через слой целита и промывали в вышеуказанном порядке, затем смывали со слоя целита с помощью CH_3OH . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 0,05 н. HCl в воде и полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100Å [10 мкм, 150×21,20 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH_3CN ; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 5→30% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, и фракции, содержащие соответствующее диацилированное соединение, собирали и лиофилизировали с получением соединений S17-5 (5 мг, 24%) и S17-6 (3 мг, 12%).

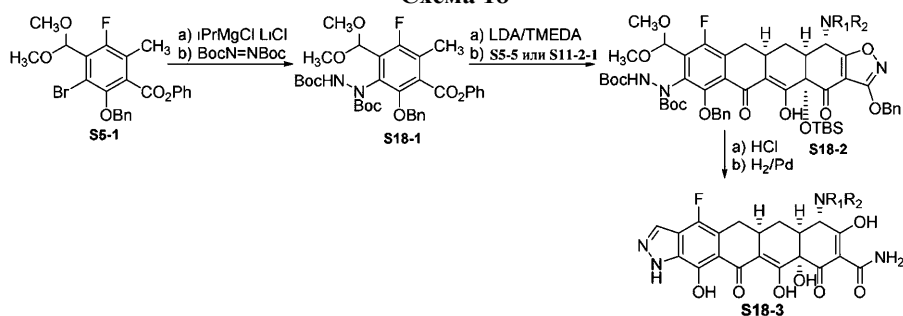
S17-5:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,53-7,48 (m, 1H), 4,10, 4,05 (ABq, 10,5 Гц, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 4H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,43-1,91 (m, 6H), 1,68-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 545,33 (M+H).

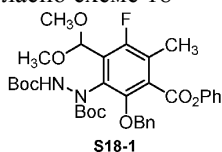
S17-6:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,72 (at, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 2H), 3,89, 3,84 (ABq, 8,0 Гц, 1H), 3,81-3,61 (m, 4H), 3,23 (d, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,21-3,10 (m, 3H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,61-2,31 (m, 2H), 2,22-1,92 (m, 9H), 1,73-1,52 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 656,30 (M+H).

Схема 18

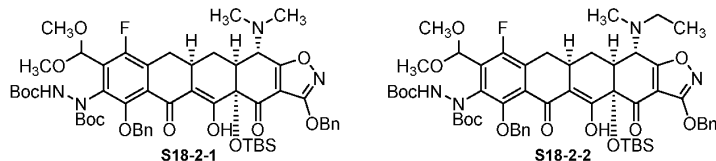


Следующие соединения получали согласно схеме 18

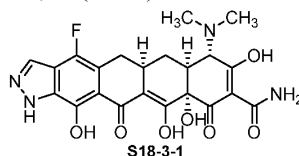


В высушенную огнем колбу загружали соединение S5-1 (748 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N_2 , его растворяли в THF (24 мл) и охлаждали до -78°C . Комплекс изопропилмагния хлорид - хлорид лития (1,3 н в THF, 5,88 мл, 7,64 ммоль, 5 экв.) добавляли по каплям в реакционный раствор в течение 15 мин, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже -70°C . Обеспечивали медленное нагревание смеси, содержащей анионы, до 0°C в течение 1 ч и затем ее повторно охлаждали до -78°C . В высушенную огнем колбу загружали ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1,76 г, 7,63 ммоль, 5 экв.), вакуумировали и обратно заполняли с помощью N_2 , затем растворяли в THF (5 мл). Данный раствор добавляли по каплям в течение 30 мин в холодный раствор, содержащий анионы, с последующим прополаскиванием с помощью THF (1 мл) с поддержанием внутренней температуры на уровне ниже -70°C . Обеспечивали медленное нагревание до комнатной температуры полученной реакционной смеси в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (12 мл), затем воду (10 мл) и смесь экстрагировали трижды с помощью EtOAc (50 мл, 2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле посредством 2-25% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением необходимого соединения S18-1 (746 мг, 76%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ротамеры) δ 7,44-7,23 (m, 8H), 7,09-6,76 (m, 2H), 5,99 (m, 0,5H), 5,88 (m, 0,5H), 5,10-5,94 (m, 2H), 3,60-3,43 (m, 6H), 2,40-2,33 (m, 3H), 1,57-1,38 (m, 18H); MS (ESI) масса/заряд 641,26 (M+H).

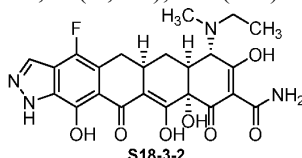


Соединения S18-2-1 и S18-2-2 получали из соединения S18-1 и соответственно диметиленона S5-5 и этилметиленона S11-2-1 путем применения общей процедуры E. S18-2-1: MS (ESI) масса/заряд 1029,22 (M+H). S18-2-2: MS (ESI) масса/заряд 1043,41 (M+H).



Раствор соединения S18-2-1 (33 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) в THF (500 мкл) и 4 н. водной HCl (500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 50°C в течение 3,5 ч. Раствор нейтрализовали путем добавления фосфатного буфера с pH 7 и раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С неочищенного остатка удаляли защитную группу с применением общей процедуры D-2 с получением необходимого соединения S18-3-1:

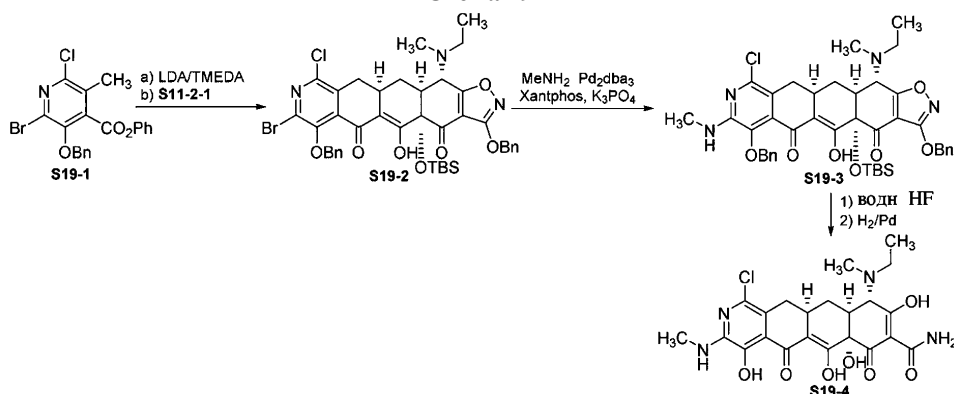
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,05 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 8H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 472,98 (M+H).



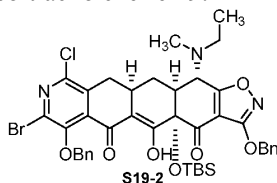
Раствор соединения S18-2-2 (207 мг, 0,198 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) и 4 н. водной HCl (3 мл) перемешивали и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Раствор нейтрализовали путем осторожного добавления 6 н. водного раствора NaOH и раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С неочищенного остатка удаляли защитную группу с применением общей процедуры D-2 с получением необходимого соединения S18-3-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , ротамеры, дигидрохлоридная соль) δ 8,06 (s, 1H), 4,22 (s, 0,5H), 4,12 (s, 0,5H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 3,08-2,87 (m, 5H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,54-1,34 (m, 3H) MS (ESI) масса/заряд 487,09 (M+H).

Схема 19



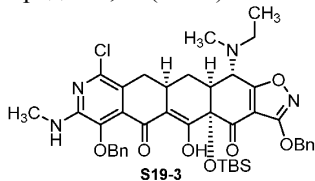
Следующие соединения получали согласно схеме 19.



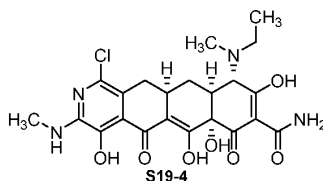
Соединение S19-1 (полученное согласно опубликованным процедурам, включая WO2010/129055 A1, 518 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) и этилметиленон S11-2-1 (600 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) помещали в N_2 , рас-

творяли в THF (12 мл) и охлаждали до -73°C . По каплям добавляли LHMDS (1,0 М в THF, 3,6 мл, 3,6 ммоль, 3 экв.) в течение 26 мин с поддержанием внутренней температуры на уровне ниже -70°C . Обеспечивали нагревание реакционного раствора до 0°C в течение 1 ч. Раствор нейтрализовали путем добавления фосфатного буфера с pH 7 (20 мл) и обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры. Раствор экстрагировали с помощью DCM (3×40 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью 1 н NaOH (2×25 мл) и солевого раствора, затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с помощью 2-25% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением необходимого соединения S19-2 (812 мг, 81%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ротамеры) δ 5,45 (brs, 1H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,43 7,30 (m, 6H), 5,40-5,30 (m, 2H), 5,03 (aq, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,24 (dd, $J=16,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,55-2,32 (m, 5H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,288-0,20 (brm, 3H), 0,13 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 836,16 (M+H).



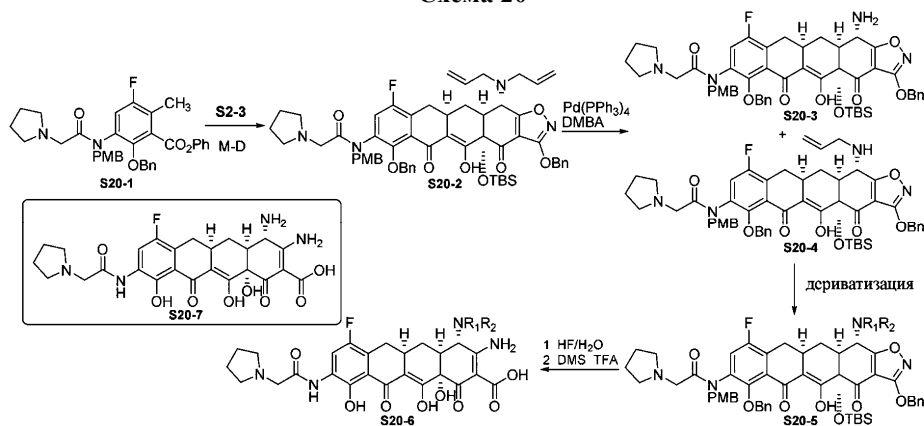
В герметизируемый флакон помещали соединение S19-2 (290 мг, 0,317 ммоль, 1 экв.), Pd_2dba_3 (13,5 мг, 0,015 ммоль, 0,05 экв.), Xantphos (30,3 мг, 0,052 ммоль, 0,15 экв.), K_3PO_4 (202 мг, 0,952 ммоль, 3 экв.). Сосуд закрывали и герметизировали, затем вакуумировали и обратно заполняли с помощью N_2 (газ) три раза. Во флакон загружали 1,4-диоксан (3,2 мл) и раствор метиламина (2,0 М в THF, 475 мкл, 0,951 ммоль, 3 экв.) и затем размещали в 100°C бане в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита с промыванием с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка полученного осадка с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; градиент: 5 $\rightarrow$ 100% В в А в течение 20 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции с необходимым MW также содержали исходный материал. Лиофилизация таких фракций обеспечивала получение смеси соединений S19-2 и S19-3 в соотношении 1:0,43 (соотношение определено посредством ^1H ЯМР в CDCl_3 ; 99 мг всего, 28,5 мг необходимого продукта, 11%). Данную смесь применяли без дополнительной очистки. S19-3: MS (ESI) масса/заряд 785,18 (M+H).



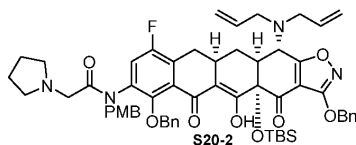
Соединение S19-4 получали из S19-3 с применением общих процедур С и D-2 (в CH_3OH диоксан 1 без HCl/вода).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , ротамеры, дигидрохлоридная соль) δ 4,22 (s, 0,5H), 4,12 (s, 0,5H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 9H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 3H) MS (ESI) масса/заряд 493,05 (M+H).

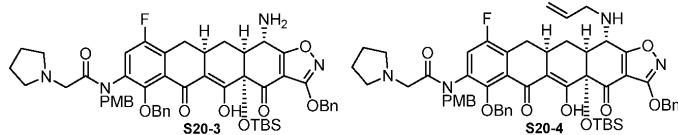
Схема 20



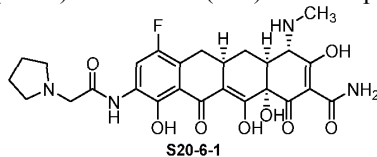
Следующие соединения получали согласно схеме 20.



Соединение S20-2 получали из известного D-кольцевого предшественника S20-1 (полученного согласно опубликованной процедуре J. Org. Chem., 2017, 82, 936-943) и S2-3 (наблюдаемого в виде смеси ротамеров с помощью спектрального анализа ^1H ЯМР в CDCl_3) с применением общей процедуры E S20-2 MS (ESI) масса/заряд 1023,74 (M+H).

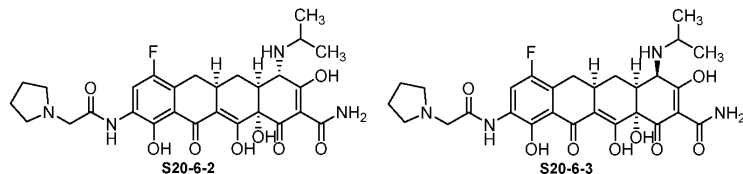


Соединения S20-3 и S20-4 получали из соединения S20-2 путем применения общей процедуры A. S20-3: MS (ESI) масса/заряд 943,67 (M+H). S20-4: MS (ESI) масса/заряд 983,67 (M+H).



Соединение S20-6-1 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур B-1 (с использованием HCHO), C и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,75-3,83 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,05-2,30 (m, 5H), 1,63-1,71 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 545,3 (M+H).

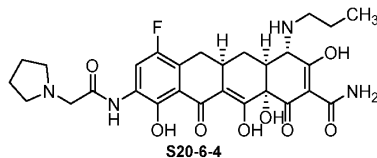


Соединения S20-6-2 и S20-6-3 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур B-1 (с использованием ацетона), C и D-1. S20-6-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 3H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,05-2,27 (m, 5H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 573,3 (M+H).

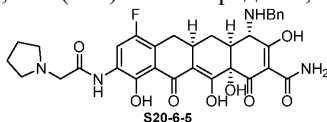
S20-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 3H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 3H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,05-2,21 (m, 7H), 1,40-1,46 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 573,3 (M+H).



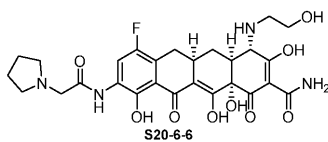
Соединение S20-6-4 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур B-1 (с использованием пропиональдегида), C и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,20 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,72-3,81 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 3H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,05-2,25 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 1H), 0,98-1,05 (t, $J=7,8$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 573,2 (M+H).



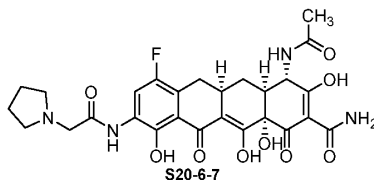
Соединение S20-6-5 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур B-1 (с использованием бензальдегида), C и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,21 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,72-3,83 (m, 5H), 2,90-3,20 (m, 3H), 1,97-2,25 (m, 7H), 1,25-1,30 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 621,2 (M+H).



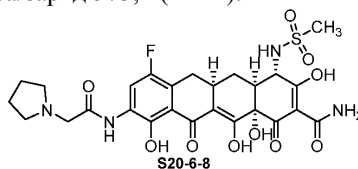
Соединение S20-6-6 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида), С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,20 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,75-3,95 (m, 5H), 3,40-3,45 (m, 1H), 2,95-3,25 (m, 5H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,03-2,30 (m, 6H), 1,53-1,62 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 575,2 (M+H).



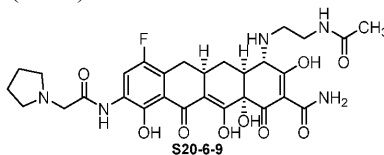
Соединение S20-6-7 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-2 (с использованием As_2O), С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8,20 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 3H), 2,05-2,20 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,55-1,63 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 573,2 (M+H).



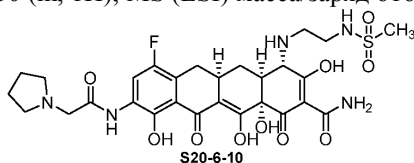
Соединение S20-6-8 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-2 (с использованием Ms_2O), С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8,20 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08-4,11 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 3H), 3,09-3,21 (m, 4H), 2,95-3,03 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 3H), 2,02-2,30 (m, 5H), 1,66-1,72 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 609,2 (M+H).



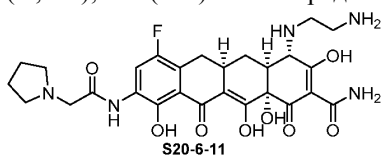
Соединение S20-6-9 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием N-Вос-2-аминоацетальдегида), обработкой с помощью HCl (4 н. водная) в диоксане, В-2 (с использованием As_2O), С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,32-1,96 (m, 10H), 1,63-1,50 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 616,5 (M+H).



Соединение S20-6-10 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием N-Вос-2-аминоацетальдегида), обработкой HCl (4 н. водная) в диоксане, В-2 (с использованием Ms_2O), С и D-1.

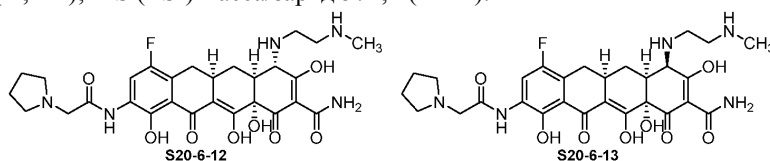
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,32-2,00 (m, 5H), 1,63-1,50 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 652,3 (M+H).



Соединение S20-6-11 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием N-Вос-2-аминоацетальдегида), С и D-1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , тригидрохлоридная соль) δ 8,24 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,01 (s,

1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,34-2,91 (m, 7H), 2,34-2,03 (m, 7H), 1,65-1,50 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 574,2 (M+H).

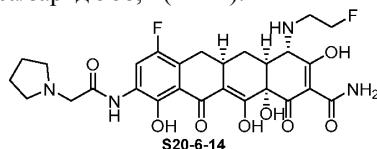


Соединения S20-6-12 и S20-6-13 получали из известного соединения S20-7 (полученного с применением опубликованной процедуры, включая WO 2014/036502 A2) путем применения общей процедуры В-1 с использованием N-Вос-2-метиламиноацетальдегида, обработкой с помощью HCl (4 н. водная) в диоксане и очисткой с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой, как описано в общей процедуре D-1. S20-6-12:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, тригидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,86-3,72 (m, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,46 (t, J=7,0 Гц, 1H), 3,24-3,09 (m, 5H), 2,79 (m, 3H), 2,32-2,01 (m, 6H), 1,63-1,50 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 588,4 (M+H).

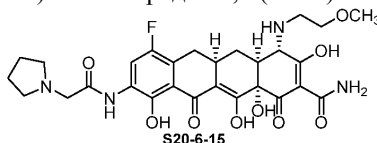
S20-6-13:

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, тригидрохлоридная соль) δ 8,22 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,86-3,72 (m, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,46 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87-3,72 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,24-3,09 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,36-1,99 (m, 6H), 1,56-1,43 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 588,4 (M+H).



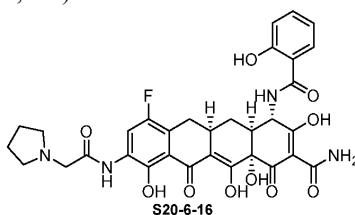
Соединение S20-6-14 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием FCH₂CHO (полученного из соответствующего спирта в соответствии с опубликованной процедурой в WO 2011146089 A1)), С и D-1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,88-4,72 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,85-3,58 (m, 4H), 3,27-3,08 (m, 3H), 3,07-2,94 (m, 4H), 2,89 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,34-1,99 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 577,3 (M+H).



Соединение S20-6-15 получали из соединения S20-3 путем применения общих процедур В-1 (с использованием CH₃OCH₂CHO (полученного из соответствующего спирта согласно опубликованной процедуре в WO 2011146089 A1)), С и D-1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, дигидрохлоридная соль) δ 8,23 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,83-3,62 (m, 4H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,24-3,09 (m, 3H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,85 (ad, J=12,8 Гц, 1H), 2,33-2,00 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 1H).

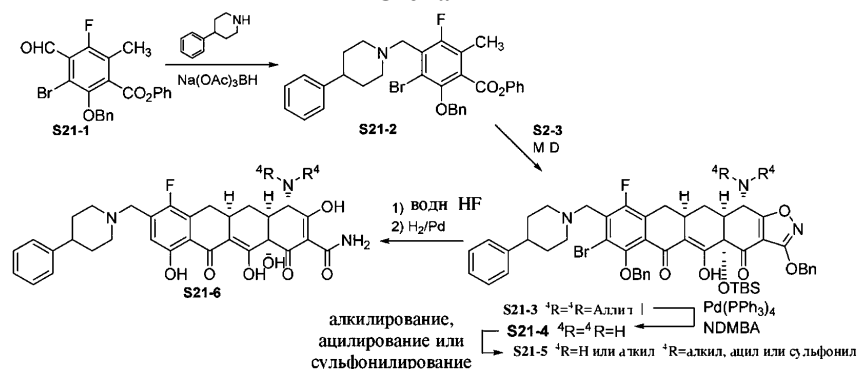


В колбу загружали соединение S20-7 (51 мг, 0,096 ммоль, 1 экв., (полученное с применением опубликованной процедуры, включая WO 2014/036502 A2)), N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимид гидрохлорид (29,8 мг, 0,16 ммоль, 1,1 экв.) и 1-гидроксibenзотриазол (19,7 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и помещали в атмосферу N₂. В сосуд добавляли DMF (2 мл) и DIEA (26,6 мкл, 0,15 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе самоочистки от Waters с применением колонки Phenomenex PolymerX, 10 мкм, RP-γ, 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; расход, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 н. HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; объем впрыска: 2,0 мл (0,05 н. HCl/вода); градиент: 0→85% В в А в течение 30 мин; масс-направленный сбор фракций]. Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и лиофилизировали с получением соединения S20-6-16.

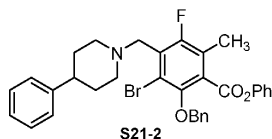
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 8,18 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,91-3,58 (m, 2H), 3,12-3,04 (m,

1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 7H), 1,49-1,35 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 651,3 (M+H).

Схема 21

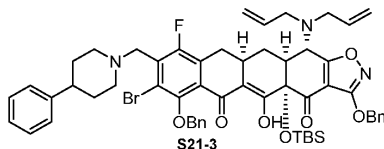


Следующие соединения получали согласно схеме 21.



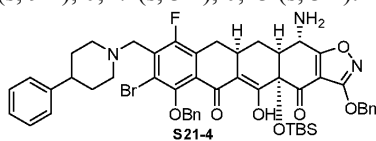
В раствор соединения S21-1 (1,65 г, 3,72 ммоль, 1 экв., полученного согласно опубликованной процедуре J. Med. Chem., 2013, 56, 8112-8138) в DCM (37 мл) добавляли 4-фенилпиперидин (2,99 г, 18,6 ммоль, 5 экв.), затем HOAc (1 мл, 18,6 ммоль, 5 экв.). Через один час добавляли STAB (2,37 г, 11,18 ммоль, 3 экв.). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×90 мл), 1 н NaOH (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с CH_3OH в DCM, 0,5-3% с получением соединения S21-2 (1,42 г, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,35 (brs, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,43-7,18 (m, 11H), 7,09-7,02 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,92-2,55 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H) MS (ESI) масса/заряд 588,37 (M+H).



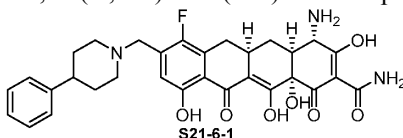
Соединение S21-3 получали из S21-2 (и S2-3 с применением общей процедуры E).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 15,92 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,43-7,14 (m, 11H), 5,89-5,76 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,23 (d, $J=17,1$ Гц, 2H), 5,15 (d, $J=9,58$ Гц, 2H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,07 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 3H), 3,13-2,98 (m, 2H), 5,67-2,42 (m, 4H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,15 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 1,8 (brs, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,13 (s, 3H). MS (ESI) масса/заряд 1028,69 (M+H).



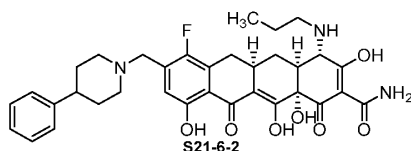
Соединение S21-4 получали из соединения S21-3 путем применения общей процедуры A.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ротамеры, все пики расширены) δ 16,19 (m, 1H), 13,19 (brs, 1H), 7,54-7,17 (m, 15H), 5,42-4,91 (m, 5H), 4,61-4,35 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,29-2,44 (m, 7H), 2,36-1,82 (m, 4H), 0,87-0,59 (m, 9H), 0,22-0,04 (m, 6H). MS (ESI) масса/заряд 948,60 (M+H).



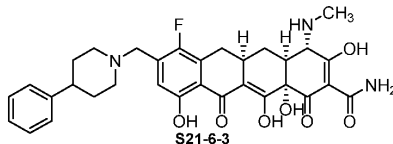
Соединение S21-6-1 получали из соединения S21-4 путем применения общих процедур C и D-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,35-7,18 (m, 5H), 7,09 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,63 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 578,46 (M+H).



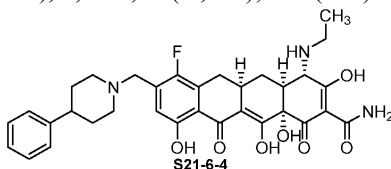
Соединение S21-6-2 получали из соединения S21-3 путем применения общих процедур С и D-2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,36-7,19 (m, 5H), 7,13-7,07 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 5H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 4H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,03 (t, $J=8$ Гц, 3H). MS (ESI) масса/заряд 620,50 (M+H).



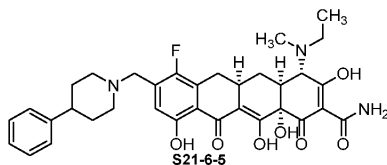
В раствор соединения S21-4 в THF добавляли аллилбромид (4 экв.), карбонат калия (8 экв.) и каталитическое количество NaI. Данную смесь нагревали при 40°C в течение 5 ч. Раствор разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле посредством 10-80% EtOAc в гексанах. Полученный продукт подвергали общим процедурам B-1, C и D-2 с получением S21-6-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,38-7,20 (m, 5H), 7,15-7,07 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 3H), 3,009-2,98 (m, 1H), 2,95-2,73 (m, 5H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 592,4 (M+H).



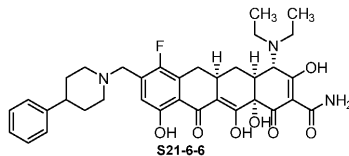
Соединение S21-6-4 получали из соединения S21-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 (при 0°C), C и D2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,39-7,19 (m, 5H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,44-3,14 (m, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 4H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,35 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд 606,47 (M+H).



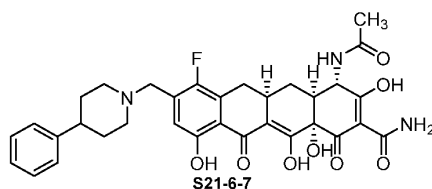
Соединение S21-6-5 получали из соединения S21-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 (при 0°C), B-1 (с использованием HCHO), C и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,38-7,17 (m, 5H), 7,14-7,09 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (s, 0,5H), 4,13 (s, 0,5H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,16-2,83 (m, 6H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 3H); MS (ESI) масса/заряд 620,50 (M+H).



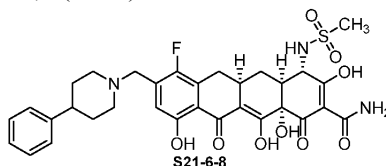
Соединение S21-6-6 получали из соединения S21-4 с помощью CH_3CHO путем применения общих процедур B-1 (при 0°C), B-1 (снова с использованием CH_3CHO), C и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,38-7,18 (m, 5H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,70-3,53 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 4H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,40 (t, $J=7,2$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 634,49 (M+H).



Соединение S21-6-7 получали из соединения S21-4 путем применения общих процедур В-2 (с использованием As_2O_3), С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 8,39-8,31 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 7H), 1,68-1,58 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 620,3 (M+H).



Соединение S21-6-8 получали из соединения S21-4 путем применения общих процедур В-2 (с использованием Ms_2O), С и D-2:

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , дигидрохлоридная соль) δ 7,35-7,17 (m, 5H), 7,03 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,27-3,09 (m, 6H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,13-2,88 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 1H); MS (ESI) масса/заряд 656,3 (M+H).

Пример 4. Антибактериальная активность.

Антибактериальную активность соединений по настоящему изобретению исследовали в соответствии со следующими протоколами. Анализ минимальной ингибирующей концентрации (MIC).

MIC определяли в соответствии с руководством Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (например, CLSI. Нормативные показатели для тестирования антимикробной чувствительности; девятнадцатое информационное приложение. Документ CLSI M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Уэйн, Пенсильвания 19087-1898, США, 2009 г.). Вкратце, замороженные бактериальные штаммы размораживали и пересевали на среду Мюллера-Хинтона (МНВ) или другие подходящие среды (для *Streptococcus* необходима кровь, а для *Haemophilus* необходимы гемин и NAD). После инкубирования в течение ночи штаммы пересевали на агар Мюллера-Хинтона и снова инкубировали в течение ночи. Колонии исследовали в отношении соответствующей морфологии колонии и отсутствия контаминации. Выделенные колонии выбирали для получения исходного инокулята, эквивалентного 0,5 единицы стандарта мутности по МакФарланду. Исходный инокулят разбавляли в соотношении 1:125 (рабочий инокулят) с применением МНВ для дополнительного применения. Тестовые соединения получали путем разбавления в стерильной воде до конечной концентрации 5,128 мг/мл. Антибиотики (хранили замороженными, размораживали и применяли в течение 3 ч размораживания) и соединения дополнительно разбавляли до необходимых рабочих концентраций.

Анализы проводили следующим образом. Пятьдесят мкл МНВ добавляли в лунки 2-12 96-луночного планшета. Сто мкл соответствующим образом разбавленных антибиотиков добавляли в лунку 1. Пятьдесят мкл антибиотиков удаляли из лунки 1 и добавляли в лунку 2 и содержимое лунки 2 смешивали посредством пипетирования пять раз. Пятьдесят мкл смеси в лунке 2 удаляли и добавляли в лунку 3 и перемешивали, как указано выше. Последовательные разведения продолжали таким же образом вплоть до лунки 12. Пятьдесят мкл удаляли из лунки 12, таким образом, все содержали по 50 мкл. Пятьдесят мкл рабочего инокулята затем добавляли во все тестовые лунки. Лунку для контроля роста получали путем добавления 50 мкл рабочего инокулята и 50 мкл МНВ в пустую лунку. Планшеты затем инкубировали при 37°C в течение ночи, извлекали из термостата и каждую лунку считывали на зеркальном устройстве с инвертированной оптикой. Записывали самую низкую концентрацию (MIC) тестового соединения, которое ингибировало рост бактерий.

Пример:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
Рост	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = концентрация антибиотика в лунке в мкг/мл; рост = бактериальный рост (мутность) Интерпретация: MIC = 2 мкг/мл.

Протокол для определения концентрации инокулята (количества жизнеспособных микроорганизмов).

50 мкл инокулята добавляли с помощью пипетки в лунку 1. 90 мкл стерильного 0,9% NaCl добавляли с помощью пипетки в лунки 2-6 96-луночного титрационного микропланшета. 10 мкл удаляли из лун-

ки 1 и добавляли в лунку 2 с последующим смешиванием. 10 мкл удаляли из лунки номер два и перемешивали с содержимым лунки 3 и т.д., создавая последовательные разведения вплоть до лунки 6. 10 мкл удаляли из каждой лунки и точно наносили на соответствующую чашку с агаром. Планшет помещали в термостат в течение ночи. Подсчитывали колонии в каплях, которые содержали отдельные колонии. Количество жизнеспособных микроорганизмов рассчитывали путем умножения числа колоний на коэффициент разведения.

Капля из лунки	1	2	3	4	5	6
Коэффициент разведения	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7

Бактериальные штаммы.

Следующие бактериальные штаммы, перечисленные ниже, исследовали в анализах в отношении минимальной ингибирующей концентрации (MIC).

ОРГАНИЗМ	ОБОЗНАЧЕНИЕ ШТАММА	КЛЮЧЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA100	ATCC 13709, MSSA, штамм Смита
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA101	ATCC 29213, штамм контроля качества CLSI, MSSA
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA191	HA-MRSA, устойчивый к тетрациклину, изолят в модели легочной инфекции
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA161	HA-MRSA, устойчивый к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA158	Устойчивый к тетрациклину <i>tet(K)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SE164	ATCC 12228, штамм контроля качества CLSI, устойчивый к тетрациклину
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF103	ATCC 29212, <i>tet-I/R</i> , контрольный штамм
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF159	Устойчивый к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF327	Изолят из раны (США) <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	EF404	Изолят крови (США) <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP106	ATCC 49619, штамм контроля качества CLSI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP160	Устойчивый к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP312	2009 клинический изолят, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP193	<i>S. pyogenes</i> для моделей эффективности; <i>tetS</i> ; чувствительный к
<i>Haemophilus influenzae</i>	HI262	Устойчивый к тетрациклину, устойчивый к ампициллину
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MC205	ATCC 8176, штамм контроля качества CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC107	ATCC 25922, штамм контроля качества CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC155	Устойчивый к тетрациклину, <i>tet(A)</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC108	ATCC 13047, дикий тип
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC603	Изолят мочи (Испания)
<i>Escherichia coli</i>	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP109	ATCC 13883, дикий тип
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP153	Устойчивый к тетрациклину, <i>tet(A)</i> , MDR, ESBL ⁺
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP457	2009 ESBL ⁺ , CTX-M, OXA
<i>Proteus mirabilis</i>	PM112	ATCC 35659

<i>Proteus mirabilis</i>	PM385	ESBL мочи + изолят
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA111	ATCC 27853, дикий тип, контрольный штамм
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA169	Дикий тип, исходный материал PA170-173
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA173	PA170 ΔtexX; MexXY- (отсутствие функционального эффлюксного насоса)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA555	ATCC BAA-47, штамм дикого типа PAO1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA556	Нокаутный штамм (несколько эффлюксных насосов Mex)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA673	2009 изолят мочи из катетера у мужчин из восточной, северной и
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA669	2009 клинический изолят из трахеального аспирата
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA693	2009 изолят из соскоба роговицы у женщин из тихоокеанской части
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA1145	Штамм, применяемый в мышинной модели пневмонии
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB110	ATCC 19606, дикий тип
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB250	Изолят при муковисцидозе, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SM256	Изолят при муковисцидозе, MDR
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	BC240	Изолят при муковисцидозе, MDR

* MDR, устойчивый ко многим лекарственным препаратам; MRSA, устойчивый к метициллину *S. aureus*; MSSA, чувствительный к метициллину *S. aureus*; HA-MRSA, нозокомиальный MRSA; tet(K), основной механизм выведения тетрациклина у грамположительных бактерий; tet(M), основной механизм защиты рибосом от действия тетрациклина у грамположительных бактерий; ESBL⁺, β-лактамаза расширенного спектра.

Результаты

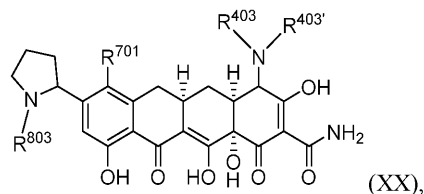
Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) тестируемых соединений по настоящему изобретению в совокупности представлены в таблице, представленной на фиг. 14А-14Е. Значения MIC приведены в мкг/мл.

Настоящие идеи во всех патентах, опубликованных заявках и ссылочных документах, указанных в данном документе, включены посредством ссылки во всей полноте.

Тогда как настоящее изобретение было, в частности, продемонстрировано и описано со ссылками на его иллюстративные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет понятно, что в нем могут быть осуществлены различные изменения в форме и подробностях без отступления от объема настоящего изобретения, предусмотренного в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML), включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения, характеризующегося структурной формулой (XX)



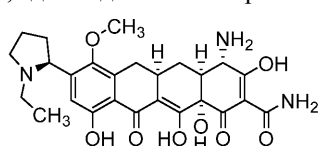
или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой композиции на его основе, где

R^{803} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} карбоциклил(C_{0-3} -алкиленил, амино(C_{1-4})алкил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4})алкил или (4-13-членный)гетероциклил(C_{0-3})алкиленил, где гетероциклическая часть необязательно замещена C_{1-3} алкилом, где гетероцикл представляет собой насыщенную или ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

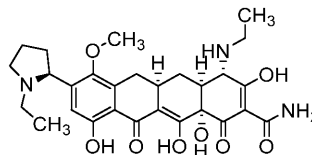
R^{701} представляет собой H, C_{1-4} алкилокси, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил или C_{1-4} галогеналкокси; и

каждый R^{403} и $R^{403'}$ независимо представляет собой H; C_{1-4} алкил; C_{1-4} галогеналкил; C_{3-12} карбоциклил(C_{0-3})алкиленил-, где карбоциклическая часть необязательно замещена гидроксильной группой; или $H_2NC(O)-(C_{1-3})$ алкиленил.

2. Способ по п.1, где соединение выбрано из:



соединение 3A/K4



и соединение K5

или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.1, где R^{701} представляет собой $-OCH_3$ и R^{803} представляет собой этил.

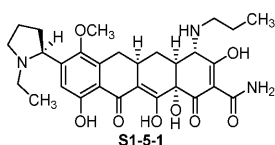
4. Способ по п.1, где R^{701} представляет собой $-OCH_3$ и каждый R^{403} и $R^{403'}$ представляет собой водород.

5. Способ по п.1, где R^{803} представляет собой этил и каждый R^{403} и $R^{403'}$ представляет собой водород.

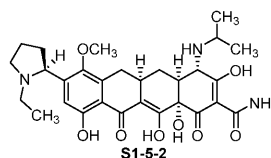
6. Способ по п.1, где R^{701} представляет собой $-OCF_3$ и R^{803} представляет собой метил.

7. Способ по п.1, где R^{701} представляет собой $-CF_3$ и R^{803} представляет собой C_{1-4} алкил или (C_3-C_6) карбоцикл или (C_0-C_3) алкиленил.

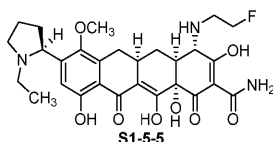
8. Способ по любому из пп.1 и 3-7, где соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью:



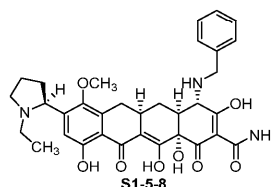
S1-5-1



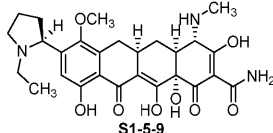
S1-5-2



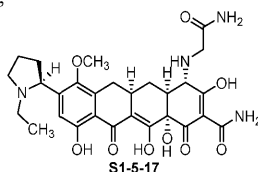
S1-5-5



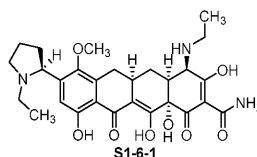
S1-5-8



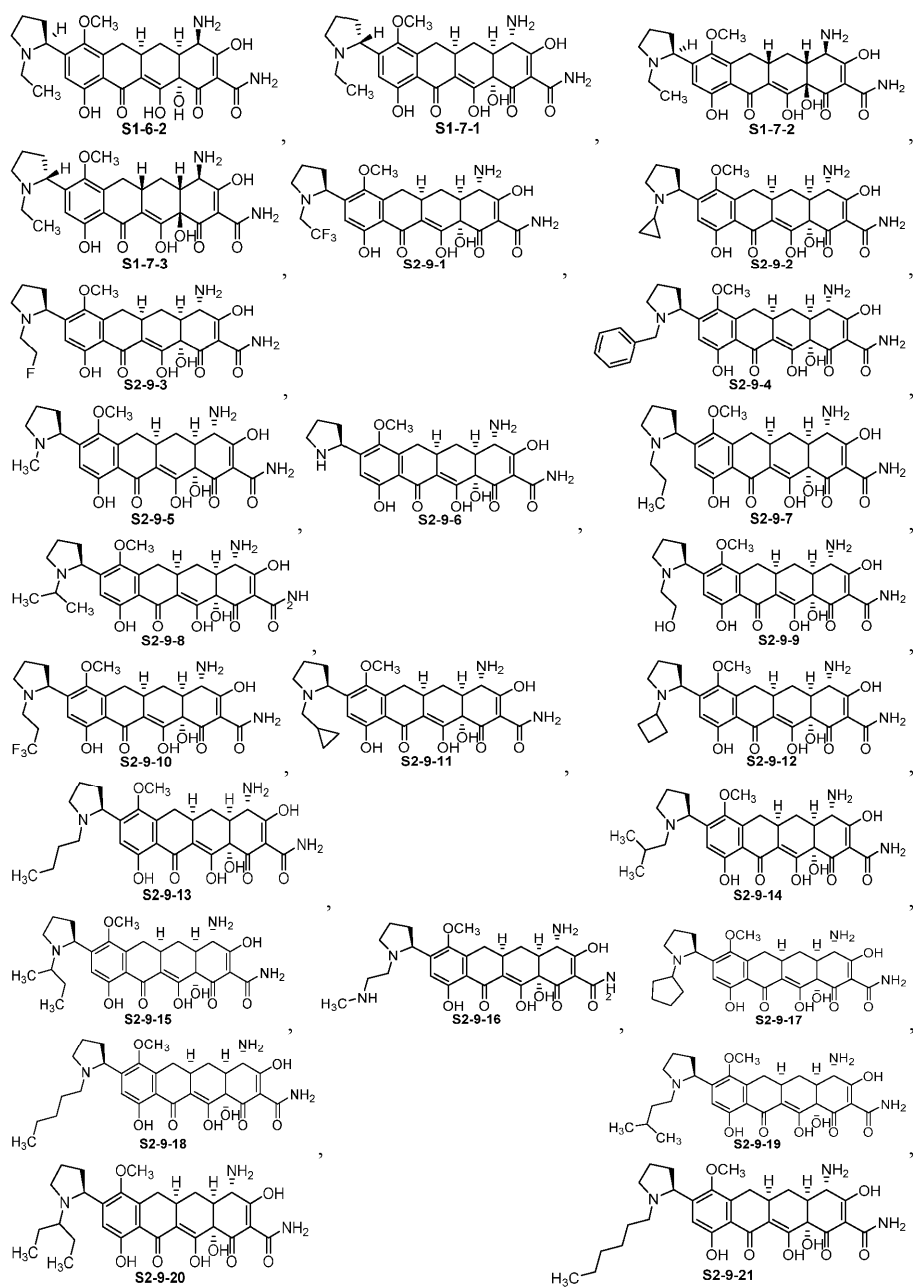
S1-5-9

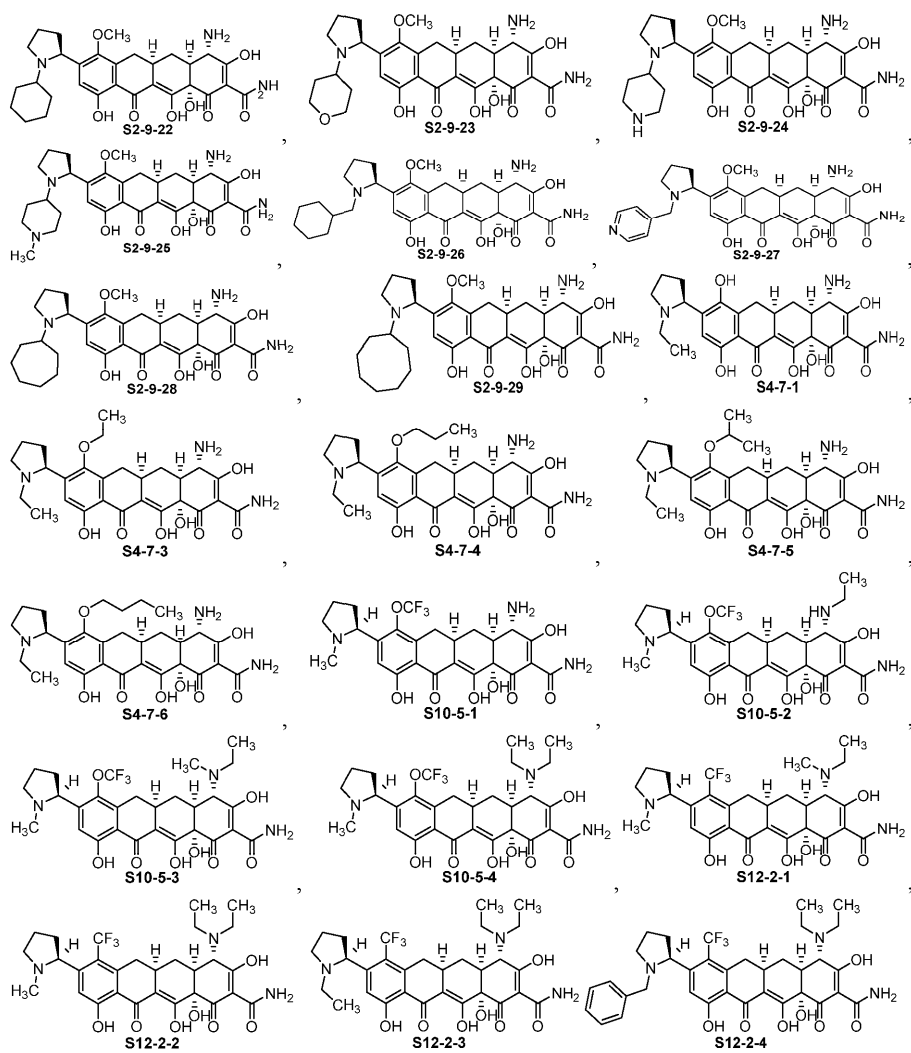


S1-5-17

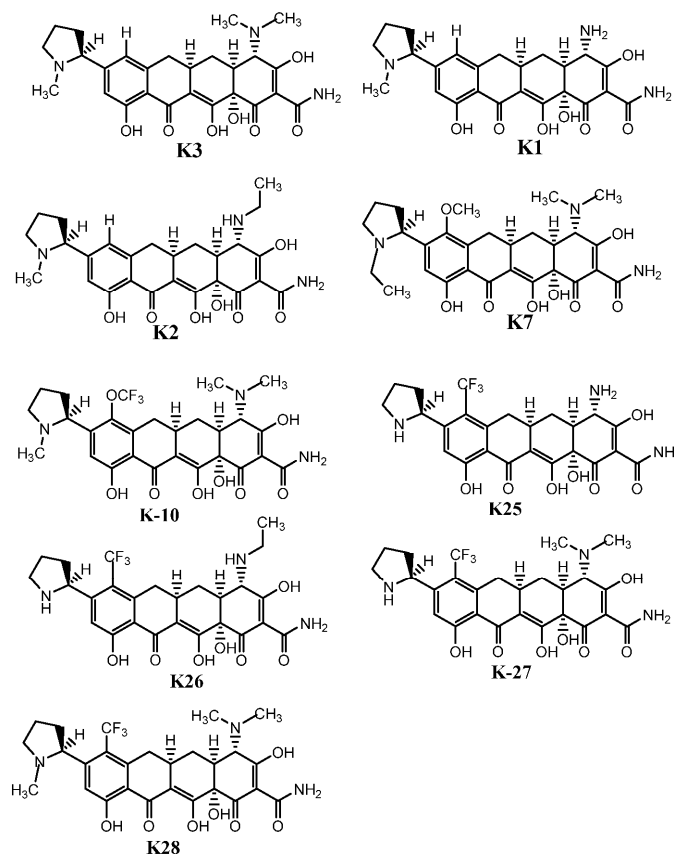


S1-6-1





9. Способ по п.1, где соединение представлено любой из следующих структурных формул или его фармацевтически приемлемой солью



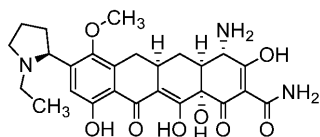
10. Способ по любому из пп.1-9, включающий введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, где дополнительные терапевтические средства представляют собой цитарабин и лекарственное средство на основе антрациклина.

11. Способ по п.10, где лекарственное средство на основе антрациклина выбрано из даунорубицина или идарубицина.

12. Способ по п.10 или 11, дополнительно включающий введение кладрибина.

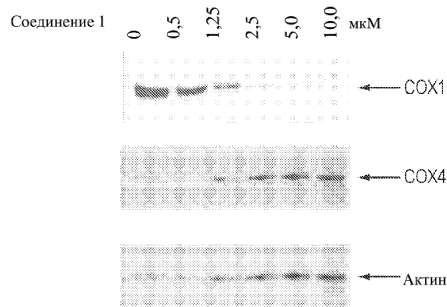
13. Способ по любому из пп.1-9, где субъект представляет собой человека.

14. Способ по любому из пп.1-5 и 10-13, где соединение представлено следующей структурной формулой

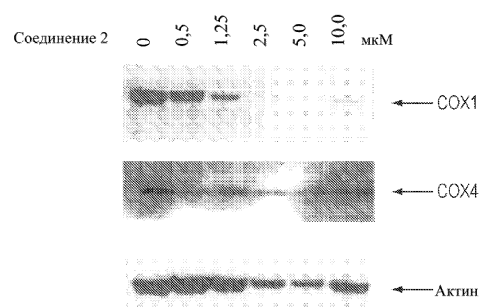


соединение 3A/K4

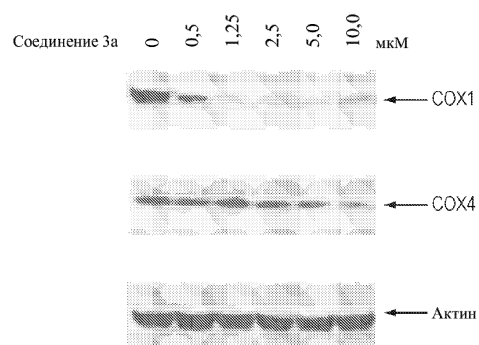
или его фармацевтически приемлемая соль.



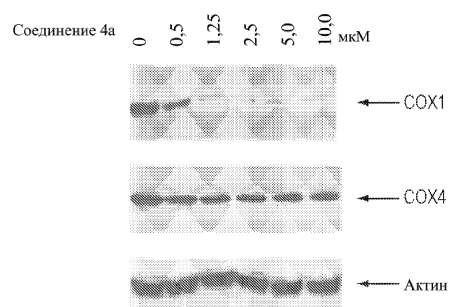
Фиг. 1



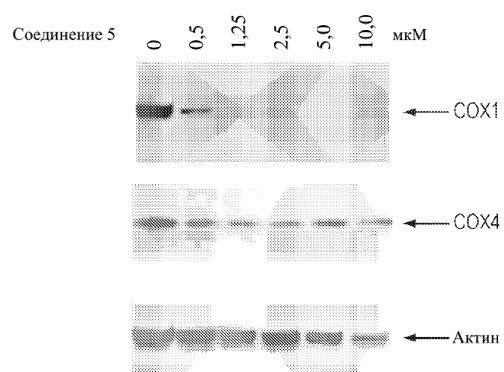
Фиг. 2



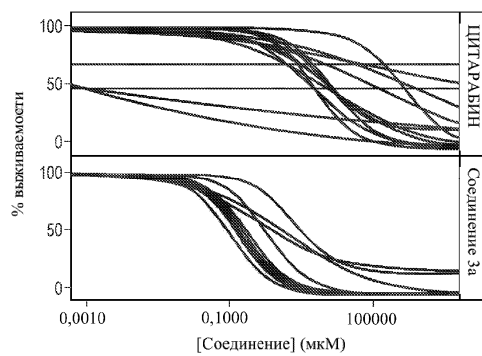
Фиг. 3



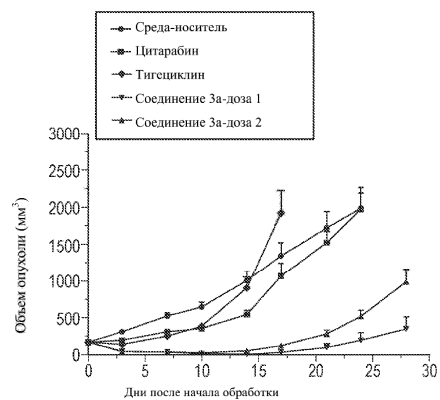
Фиг. 4



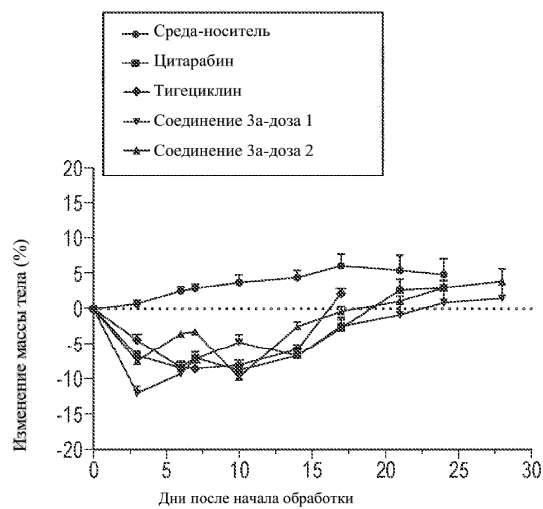
Фиг. 5



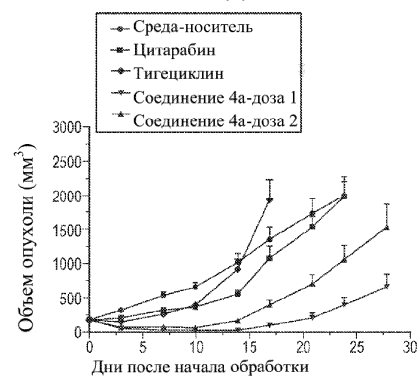
Фиг. 6



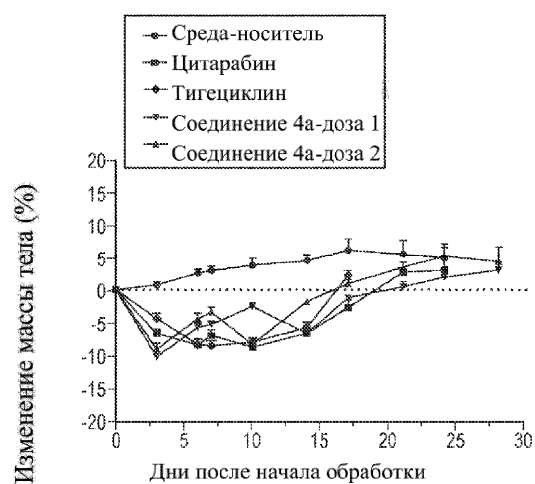
Фиг. 7А



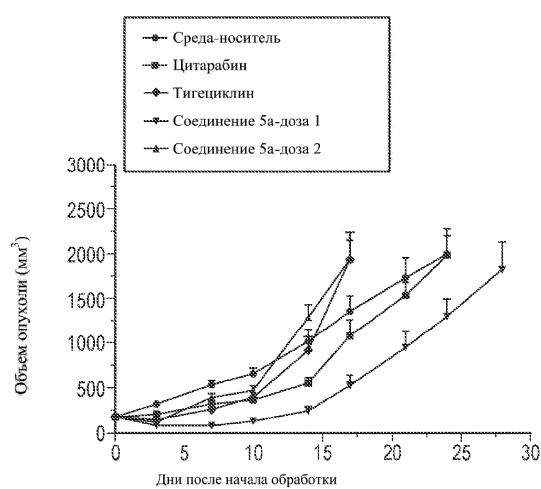
Фиг. 7В



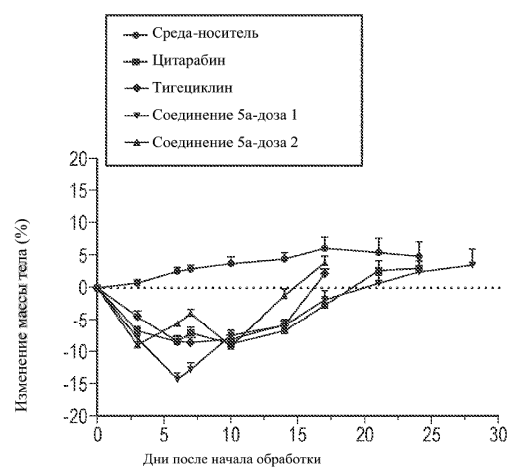
Фиг. 7С



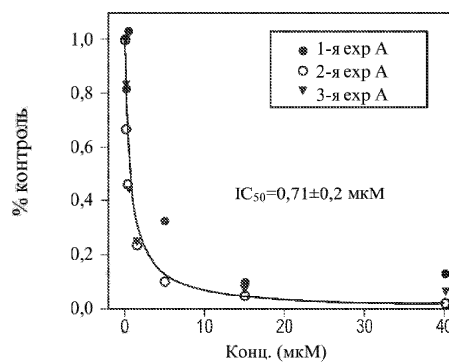
Фиг. 7D



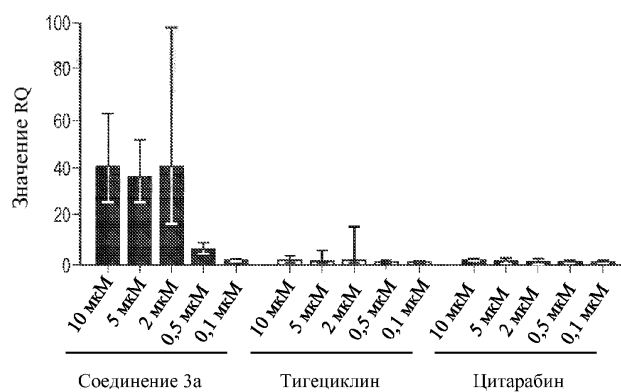
Фиг. 7E



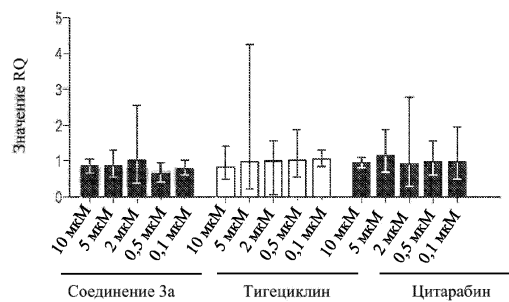
Фиг. 7F



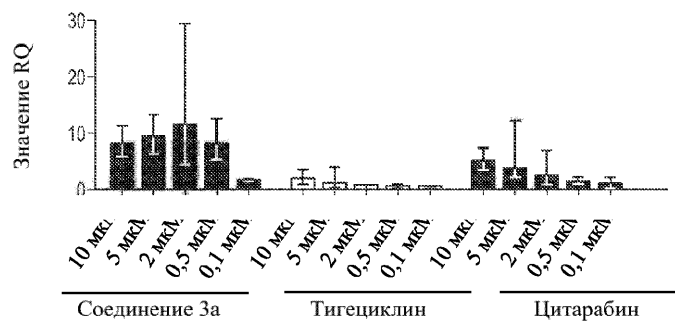
Фиг. 8



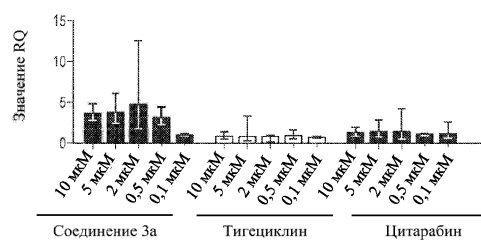
Фиг. 9



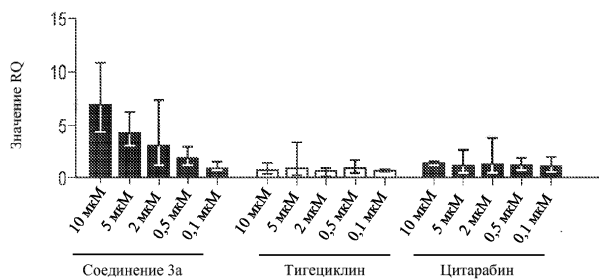
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13

Номер соедине ния	MIC (мкг/мл)																				
	SA101 29213	SA161 letM	SA158 letK	EF327 letM	EF404 letM	SP160 letM	EC107 25922	EC155 letA	EC876 tdc	KP457 CTX-M-15	PM385	PA855 3AA-47	PA556 VIVISOURCE	PA1145	PA689	PA673	PA693	EC603 letA	AB250	SM256	BC240
S12-2-3	1	2	0.125	0.5	0.0625	≤0.0156	0.0625	0.25	0.25	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	1	8
S12-2-2	0.5	2	0.0312	1	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.125	0.0312	2	2	32	2	32	32	32	32	4	0.5	0.25	4
S12-2-1	0.125	2	≤0.0156	2	0.25	≤0.0156	≤0.0156	0.0625	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	2	0.25	0.125	8
S9-5-1	4	32	0.125	16	8	2	0.0625	16	0.0312	1	1	4	0.125	4	8	8	8	16	4	2	8
S9-5-3	0.25	16	≤0.0156	8	4	0.125	≤0.0156	0.5	≤0.0156	1	4	16	0.25	16	32	32	>32	4	0.5	0.125	8
S9-5-2	2	16	0.25	8	8	1	≤0.0156	8	≤0.0156	1	4	16	0.25	16	32	32	32	8	1	2	8
S9-5-4	1	8	0.25	8	4	0.5	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	0.5	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	16
S10-5-1	2	16	0.125	4	2	≤0.0156	≤0.0156	8	0.0312	2	2	16	1	8	16	16	16	4	0.5	2	4
S10-5-2	1	4	0.0312	4	1	≤0.0156	≤0.0156	2	≤0.0156	1	2	16	1	16	32	32	32	4	0.125	0.125	4
S10-5-3	0.125	4	≤0.0156	2	0.5	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	16	2	16	32	32	>32	2	0.5	0.0625	8
S10-5-4	1	4	0.0625	4	1	≤0.0156	≤0.0156	0.5	≤0.0156	2	4	32	4	32	>32	>32	>32	4	1	0.5	8
S11-5-1	0.5	4	≤0.0156	4	4	0.25	≤0.0156	2	≤0.0156	4	8	32	2	32	>32	>32	>32	4	0.25	0.125	8
S11-4-1	4	>32	1	>32	32	8	1	32	0.25	8	16	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	16	16	>32
S11-5-2	0.5	0.5	0.0625	2	2	0.25	0.0312	1	0.0312	2	4	32	2	32	>32	>32	>32	>32	4	0.25	8
S11-4-2	8	32	1	32	16	4	0.5	16	0.0625	4	16	>32	1	32	>32	>32	>32	32	16	8	>32
S18-3-2	0.0625	1	0.5	2	0.5	0.25	0.125	16	≤0.0156	2	1	8	0.25	16	>32	32	>32	>32	0.5	0.25	1
S19-4	≤0.0156	0.5	0.125	2	0.25	0.25	0.0625	16	0.0312	1	8	16	0.25	16	16	16	16	>32	2	0.125	0.5
S16-2	16	>32	8	32	32	2	2	>32	1	8	32	32	0.5	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32
S16-6-39	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	>32	4	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-6-1	32	>32	4	16	16	4	0.5	8	1	2	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	4	>32	16	>32
S6-6-5	4	2	1	2	2	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-4	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	8	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-8-2	8	2	1	0.5	0.5	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

к фиг. 14А-2

Фиг. 14А-1

из фиг. 14А-1

S21-6-1	16	16	4	2	2	8	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32	
S6-6-6	1	2	2	1	0.5	4	2	4	4	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	16	16	2	4	
S6-6-7	0.125	1	0.125	2	1	2	1	4	2	8	16	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	2	
S6-6-8	0.5	1	0.5	2	1	4	1	4	4	32	16	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	4	
S6-6-1	2	2	2	2	1	8	2	2	2	8	>32	8	8	8	16	16	8	4	32	0.25	2	
S6-6-2	1	2	2	1	0.5	4	2	4	2	4	>32	32	8	16	16	32	16	8	32	0.25	2	
S6-6-3	1	1	0.5	2	2	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	8	>32	
S14-6-2	0.5	1	1	0.5	0.5	2	1	8	2	8	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	16	8	1	4	
S14-6-3	2	4	4	2	2	4	1	16	0.5	2	>32	8	2	8	8	16	8	32	>32	2	4	
S14-8-4	1	2	0.5	4	4	8	4	>32	2	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	8	8	16	
S14-6-1	4	4	4	2	1	8	1	4	1	8	8	2	1	2	2	4	2	16	>32	0.25	2	
S14-6-5	1	2	4	0.5	0.5	2	0.5	16	0.5	4	>32	32	4	32	32	32	32	32	32	4	4	
S7-6-7	1	6	1	16	1	4	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S7-6-4	16	32	4	8	1	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S7-6-5	32	32	32	32	16	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S7-6-6	8	16	1	8	4	2	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S7-6-1	32	32	2	16	2	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32	
S7-6-6	16	16	1	2	0.5	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	
S7-6-2	8	16	2	2	1	4	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32	
S7-6-3	16	32	8	32	2	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S6-6-9	16	16	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	
S14-6-6	0.5	1	0.5	2	2	4	0.5	8	0.125	4	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	8	1	2	
S14-6-7	0.5	1	1	2	2	4	0.5	8	0.125	8	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	2
S6-6-10	4	4	4	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	
S7-6-10	32	>32	32	32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32	

Фиг. 14А-2

Номер соедин ения	MIC (мкг/мл)																					
	SA101	SA161	SA166	EF327	EF404	SP163	EC107	EC156	EC878	KP457	PW386	PA555	PA556	PA1145	PA689	PA673	PA693	EC603	AB250	SM256	BC240	
	29213	telM	telK	telM	telM	telM	25902	telA	tolC	CTX-M-15	BAA-47	VIVISOURCE					telA					
S8-7-5	0.25	0.5	2	0.125	0.25	1	4	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	8	
S8-7-6	1	2	1	2	1	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S8-7-2	4	8	8	4	4	32	>32	32	2	16	32	16	4	16	16	32	16	32	>32	8	8	
S8-7-3	0.5	0.5	0.25	1	1	4	4	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	4	32	
S8-7-1	2	2	2	0.5	0.5	4	1	2	1	4	32	2	2	4	4	8	4	4	32	0.0625	2	
S8-7-7	0.5	1	2	0.25	0.25	2	2	8	2	4	>32	32	8	>32	>32	>32	>32	8	8	2	4	
S8-7-9	0.25	0.5	4	0.5	0.5	4	1	8	1	8	16	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	4	
S8-7-8	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	1	8	1	8	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	4	
S8-7-10	16	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S8-7-11	4	8	4	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	
S7-6-9	8	32	8	16	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S8-7-4	2	2	4	2	2	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	16	32	2	
S21-6-4	8	4	4	2	2	4	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	
S21-6-5	1	2	0.5	1	1	2	4	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	8	
S21-6-6	2	1	0.5	1	1	1	4	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	4	
S21-6-3	16	16	16	8	8	16	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	
S14-6-8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S5-8-1A	4	16	1	16	4	2	2	>32	0.5	4	2	32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S5-9-1B	1	4	0.25	2	1	0.5	0.5	>32	0.25	2	0.5	32	0.125	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	
S5-9-2A	2	32	0.5	16	8	1	2	32	1	8	16	32	0.5	32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32	
S5-9-2B	2	4	0.125	0.5	0.5	0.0312	1	16	0.25	4	8	32	0.25	32	>32	>32	>32	16	16	32	>32	
S5-9-3A	1	16	0.25	8	4	1	0.5	4	0.5	4	16	32	0.25	32	>32	>32	>32	8	16	8	>32	
S5-9-3B	0.25	0.5	0.5	0.25	0.125	0.0312	0.5	8	0.125	4	16	32	0.125	8	>32	>32	>32	8	16	16	>32	

к фиг. 14B-2

Фиг. 14B-1

из фиг. 14B-1

S5-9-4A	0.5	8	0.25	8	4	1	1	4	0.5	8	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	16	4	32
S5-9-4B	0.25	1	0.125	0.125	0.125	0.0156	0.5	8	0.25	8	32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	16	8	4	>32
S5-9-5A	4	>32	1	4	2	2	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S5-9-5B	2	>32	0.5	1	0.5	0.125	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S15-12	32	0.25	8	8	4	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S6-6-2	2	8	1	4	4	4	0.5	16	0.0625	2	16	8	0.5	32	4	8	4	32	32	0.5	2
S15-6-3	4	8	2	4	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-2	1	8	1	2	2	4	2	32	0.5	16	32	>32	4	32	>32	>32	>32	>32	16	2	8
S15-6-4	2	16	4	8	16	16	1	32	0.25	8	>32	32	0.5	32	32	32	32	>32	>32	4	4
S15-6-5	2	8	0.25	8	8	16	4	>32	0.5	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	16
S15-6-6	2	4	4	2	4	16	1	32	0.125	8	>32	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	32	>32	4	8
S15-6-7	0.5	8	0.25	8	8	8	0.5	32	0.0625	8	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	2	4
S14-6-9	16	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32
S15-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-10	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-7	>32	>32	32	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S21-6-8	>32	>32	8	4	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S15-6-8	2	8	0.5	8	8	8	0.5	16	0.0625	16	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	8	2	8
S5-9-6A	32	>32	16	32	16	8	2	16	2	8	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	32	>32	32	>32
S5-9-6B	32	32	8	8	8	1	2	16	0.5	8	16	32	>32	>32	32	>32	2	>32	>32	>32	>32
S5-9-7	16	32	16	16	16	4	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32
S5-9-8B	>32	>32	32	>32	>32	32	4	>32	1	32	>32	>32	>32	>32	4	>32	1	>32	>32	>32	>32
S5-9-9A	8	>32	4	>32	16	4	4	>32	0.5	16	8	>32	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S5-9-8B	32	>32	8	8	8	2	4	>32	0.5	16	8	>32	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

Фиг. 14B-2

Номер соединения	MIC (мкг/мл)																					
	SA101	SA181	SA158	EF327	EF404	SP160	EO197	EO155	EO878	KP457	PM385	PA555	PA556	PA1145	PA669	PA673	PA693	EO603	AB250	SM256	BC240	
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25022	tetA	tetC	CTX-M-15		3AA-47	VIVISOURCE					tetA				
S5-9-10A	16	>32	4	32	32	8	4	>32	0,5	8	4	>32	0,5	>32	>32	32	>32	4	>32	32	>32	
S5-9-10B	32	>32	8	8	8	2	4	>32	0,25	8	4	>32	0,25	32	32	8	32	4	>32	16	>32	
S5-9-11A	16	>32	4	32	16	2	2	>32	0,25	4	8	>32	0,25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S5-9-11B	16	>32	6	8	8	1	2	>32	0,25	8	16	>32	0,5	>32	>32	>32	>32	>32	32	32	>32	
S5-9-12A	2	32	2	16	8	2	2	2	1	8	32	>32	0,5	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32	
S5-9-12B	0,5	2	0,5	0,5	0,25	0,0312	0,5	4	0,125	4	8	>32	0,125	>32	>32	>32	>32	4	8	8	32	
S5-9-13A	8	32	4	16	8	2	1	16	0,5	8	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	
S5-9-13B	4	8	2	1	1	0,125	0,5	2	0,125	4	16	>32	0,25	>32	>32	>32	>32	8	4	4	32	
S1-5-1	0,5	32	0,25	8	2	0,25	0,0312	0,0625	0,0312	0,25	2	32	0,25	>32	>32	>32	>32	0,5	2	1	16	
S1-5-2	0,5	32	0,25	4	1	0,0625	0,0312	0,125	0,0312	0,25	2	16	0,25	32	>32	>32	>32	>32	0,5	4	1	16
S1-5-9	0,25	8	0,125	4	1	0,125	0,125	2	0,0625	0,5	2	8	0,125	16	32	32	32	2	8	4	32	
S2-9-5	0,5	>32	0,25	32	8	2	0,25	2	0,125	1	1	8	0,0625	16	32	32	32	4	32	16	>32	
S20-6-1	0,25	0,5	0,25	0,125	0,0625	≤0,0156	0,125	4	≤0,0156	1	2	8	0,0625	8	16	16	16	8	8	8	16	
S20-6-4	4	4	2	1	0,5	≤0,0156	0,0312	1	≤0,0156	1	4	32	0,5	32	>32	>32	>32	2	4	4	16	
S20-6-7	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S20-6-8	32	>32	32	32	32	32	>32	>32	2	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S20-6-5	8	4	2	2	2	0,125	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	0,5	
S20-6-4	4	8	4	1	0,5	0,0312	0,0625	1	≤0,0156	2	4	8	4	32	4	>32	0,5	>32	>32	>32	>32	
S20-6-4	8	8	8	4	4	0,25	0,5	8	0,5	4	8	32	16	>32	32	32	1	32	>32	32	>32	
S20-6-6	>32	>32	32	32	32	8	16	>32	4	>32	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S1-5-10	32	>32	8	>32	>32	32	8	16	1	32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S1-5-11	16	>32	2	>32	>32	16	2	4	0,25	16	32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S1-5-8	2	2	0,5	2	2	0,25	0,125	1	0,25	4	16	>32	2	>32	>32	>32	>32	8	4	4	>32	

к фиг. 14С-2

Фиг. 14С-1

из фиг. 14С-1

S1-5-4	4	>32	2	>32	16	2	2	32	0,5	4	16	>32	0,5	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32
S1-5-7	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-18	8	>32	2	>32	32	8	1	8	0,5	8	>32	>32	2	>32	>32	>32	>32	32	>32	8	>32
S1-5-16	16	>32	8	>32	>32	16	8	16	2	16	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-17	4	>32	2	>32	16	4	1	4	0,5	4	8	>32	0,5	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32
S1-5-14	>32	>32	32	>32	>32	32	8	32	4	32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-15	>32	>32	32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-3	>32	>32	32	>32	>32	32	32	>32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-5-5	2	32	0,25	16	4	0,25	0,0312	0,25	0,0625	1	4	>32	2	>32	>32	>32	>32	2	2	4	32
S1-5-6	2	>32	0,25	32	8	0,5	0,0625	0,25	0,0625	1	4	>32	2	>32	>32	>32	>32	2	8	4	>32
S20-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-10	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-11	>32	>32	32	32	32	4	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-13	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S20-6-14	8	16	8	8	8	0,0625	0,25	2	0,0625	4	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	8	4	16
S2-9-3	4	16	0,5	8	4	1	0,25	8	0,0625	2	4	8	1	8	16	16	8	8	4	4	8
S2-9-4	2	4	0,5	2	0,5	2	0,5	2	1	4	16	32	16	>32	>32	>32	>32	4	2	4	8
S20-6-15	16	32	16	16	2	0,125	0,25	2	0,125	4	16	>32	1	>32	>32	>32	>32	16	32	16	32
S20-6-12	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-7	2	16	0,125	8	2	0,125	0,0312	0,125	0,0312	0,5	2	16	0,0625	16	32	32	32	1	8	4	16
S2-9-8	0,5	8	0,125	4	2	0,125	0,125	0,25	0,125	0,5	2	8	0,125	8	32	16	32	1	16	16	>32
S2-9-11	1	32	0,125	8	4	0,25	0,0625	0,25	0,0625	0,5	2	8	0,125	8	16	16	16	2	8	8	16
S2-9-14	1	3	0,0625	2	1	0,0625	≤0,0156	0,125	0,0625	1	2	16	1	16	16	16	16	1	1	1	8
S2-9-17	0,5	8	0,0625	2	1	0,0312	≤0,0156	0,0625	0,0312	0,5	2	8	0,125	8	32	16	16	1	4	4	16
S2-9-13	1	16	0,125	4	2	0,125	≤0,0156	0,125	0,0312	1	2	8	0,5	8	16	16	16	1	4	4	8

Фиг. 14С-2

Номер соединения	MIC (мкг/мл)																				
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EC107	EC155	EC878	KP457	PM385	PA555	PA566	PA1145	PA666	PA673	PA693	EC503	AB250	SM256	BC240
	29213	letM	letK	letM	letM	letM	Z5922	letA	letC	CTX-M-15	BAA-47	VIVISOURCE									
S2-9-19	2	4	0,25	4	2	0,125	0,0312	0,25	0,125	2	4	16	4	16	32	32	16	2	2	4	16
S2-9-26	2	2	1	2	2	0,5	0,5	1	2	8	8	32	16	32	16	32	32	8	4	2	16
S2-9-27	8	>32	4	16	16	4	2	16	0,5	8	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	16	8	16	>32
S2-9-6	32	>32	16	>32	>32	32	6	>32	8	32	16	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-21	2	4	1	4	2	1	0,25	0,5	0,5	4	8	>32	8	16	32	32	32	2	4	2	8
S16-6-28	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32
S2-9-2	2	8	0,25	2	1	0,125	0,0312	1	0,0625	1	4	8	1	8	16	16	16	2	1	2	8
S2-9-22	0,5	8	0,125	2	0,5	0,0312	<0,0156	0,0312	0,0312	0,5	2	8	0,5	16	32	32	32	1	2	2	16
S2-9-12	0,5	8	0,125	2	1	0,0625	0,0312	0,0625	0,0312	0,25	1	16	0,0625	8	16	16	16	0,5	4	8	16
S2-9-24	2	>32	1	>32	>32	32	0,25	0,25	1	8	16	>32	16	>32	>32	>32	>32	0,25	>32	16	8
S2-9-23	1	32	0,25	4	2	0,125	0,25	0,5	0,0312	2	8	16	0,125	16	32	32	32	4	16	16	32
S1-6-5	8	32	16	16	8	8	1	>32	0,25	32	8	16	0,25	16	16	8	16	>32	>32	2	8
S3-7-2	8	8	2	4	4	4	8	8	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32
S2-9-10	4	4	2	2	2	1	2	4	1	8	32	32	2	>32	>32	>32	>32	16	8	4	>32
S2-9-18	2	8	0,25	4	2	0,0625	0,0312	0,25	0,0625	2	4	8	2	>32	16	32	16	2	2	4	8
S2-9-1	4	4	2	2	1	2	8	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	4	>32
S2-9-28	1	4	0,125	2	1	<0,0156	<0,0156	0,125	0,0312	2	4	16	1	16	32	32	32	2	4	4	16
S2-9-15	0,5	8	0,0625	2	1	<0,0156	<0,0156	0,0625	<0,0156	0,25	2	16	0,125	16	32	32	32	0,5	4	4	16
S2-9-25	32	>32	8	>32	>32	8	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-29	16	32	8	16	8	2	1	8	1	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	16	32	16	>32
S2-9-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S2-9-20	32	32	16	32	32	4	2	8	2	8	32	>32	8	>32	>32	>32	>32	8	32	32	>32
S2-9-9	16	>32	4	>32	>32	16	16	32	2	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

к фиг. 14D-2

Фиг. 14D-1

из фиг. 14D-1

S16-6-30	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32
S16-6-8	8	16	4	2	8	0,0625	0,25	4	<0,0156	2	2	4	0,25	8	8	8	8	4	16	8	16
S16-6-9	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	2	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-19	4	8	4	4	4	0,125	0,5	1	0,25	8	4	8	2	8	8	8	8	2	8	4	8
S16-6-33	>32	>32	>32	>32	>32	8	16	32	0,5	>32	>32	>32	0,5	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32
S16-6-5	32	32	8	8	8	1	2	4	0,125	8	4	32	0,125	32	32	16	32	16	>32	>32	>32
S1-5-13	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-38	8	8	2	2	4	0,0625	0,25	2	0,0625	2	4	8	1	4	8	16	8	2	8	4	8
S16-6-11	8	8	2	2	4	0,0312	0,125	1	0,0312	1	4	8	0,5	4	6	16	8	2	8	4	8
S16-6-23	32	>32	>32	>32	>32	8	8	16	0,5	>32	>32	16	1	16	16	16	16	32	>32	16	>32
S4-7-1	8	32	4	16	16	16	4	8	2	16	8	16	2	16	32	16	16	16	8	8	16
S16-6-18	4	16	4	2	4	0,5	0,5	4	0,125	2	2	32	0,0625	32	32	32	32	8	>32	32	>32
S4-7-2	0,5	16	0,125	1	0,5	0,0312	0,25	1	0,5	0,25	4	32	0,5	32	32	>32	32	1	8	8	32
S16-6-1	8	>32	32	8	8	8	4	8	2	16	8	32	0,5	32	32	32	32	16	>32	>32	>32
S16-6-3	8	32	16	4	2	1	1	2	0,125	4	4	16	0,0625	16	16	8	16	8	>32	16	>32
S16-6-4	16	16	8	2	2	1	0,5	1	0,0625	2	4	8	0,125	8	8	4	8	8	32	8	32
S16-6-6	2	16	4	1	0,5	0,25	0,25	6	0,0312	2	1	8	0,0312	16	32	16	16	8	32	32	32
S16-6-7	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	4	>32	32	>32	2	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-15	16	16	8	4	2	1	0,5	2	0,125	2	4	8	0,5	8	8	8	8	4	32	4	16
S16-6-31	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	1	>32	32	>32	1	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S16-6-32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S1-7-1	1	>32	0,25	16	16	2	0,25	1	0,125	1	2	16	0,125	16	32	16	32	4	32	16	>32
S1-7-2	32	>32	16	32	32	8	16	32	8	32	>32	32	4	32	32	32	>32	>32	>32	>32	>32
S3-7-1	1	>32	0,5	>32	32	4	0,5	1	0,25	2	4	32	0,125	32	>32	>32	>32	16	>32	32	>32
S4-7-3	0,5	32	0,125	8	2	0,25	0,125	0,25	0,0625	0,5	2	8	0,125	8	16	16	16	2	16	8	32

Фиг. 14D-2

Номер соединения	MIC (мкг/мл)																					
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	EO107	EO155	EO278	KP457	PM385	PA565	PA566	PA1145	PA689	PA673	PA693	EO303	AB250	SM256	BC240	
	23213	telM	telK	telM	telM	25922	telA	telA	toIC	CTX-M-15	BAA-47	VIVISOURCE										telA
S16-6-24	16	32	>32	8	4	1	1	4	0,0625	4	4	16	0,125	16	16	8	16	8	>32	16	>32	
S16-6-25	0,5	32	0,25	8	2	0,25	0,125	0,25	≤0,0156	0,5	2	8	0,125	8	16	32	32	1	16	8	32	
S16-6-27	1	>32	0,5	>32	>32	4	1	1	0,125	4	4	32	0,125	32	>32	>32	>32	8	>32	32	>32	
S2-9-6	8	8	4	4	4	1	1	1	0,25	8	8	8	4	8	8	4	4	4	32	4	8	
S16-6-34	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	
S16-6-16	16	16	8	4	4	1	0,5	1	0,0312	4	4	4	1	4	8	8	8	4	>32	8	16	
S4-7-4	0,5	16	0,125	4	1	0,0625	0,0312	0,25	≤0,0156	2	4	16	2	16	32	32	32	2	2	4	16	
S4-7-6	0,5	32	0,125	4	2	0,125	0,0312	0,125	≤0,0156	1	2	16	0,25	16	32	32	32	1	4	4	16	
S16-6-2	8	>32	32	8	4	4	1	4	0,125	>32	4	32	0,125	32	32	16	32	16	>32	32	>32	
S16-6-13	32	32	8	8	4	1	2	4	0,0312	8	4	16	0,25	16	16	8	16	8	>32	16	>32	
S16-6-14	32	32	8	4	4	0,5	1	4	0,0312	4	4	16	0,25	16	16	8	16	8	>32	16	>32	
S4-7-5	0,5	8	0,125	4	1	0,0625	0,125	0,25	0,0312	0,5	2	16	0,125	16	32	32	32	2	32	16	32	
S16-6-35	32	32	32	32	32	32	4	>32	1	>32	32	32	1	32	32	16	32	32	>32	16	16	
S16-6-26	8	8	4	4	4	2	2	4	4	32	16	16	8	16	16	>32	32	32	>32	2	4	
S16-6-20	4	8	4	2	2	0,5	1	4	1	8	8	32	8	16	16	>32	16	8	32	4	4	
S16-6-22	16	16	8	16	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	>32	
S16-6-21	4	4	2	2	2	4	32	8	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	2	>32	
S1-7-3	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	>32	16	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S16-6-29	>32	>32	>32	>32	>32	>32	32	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
S17-3	16	16	8	8	4	16	8	16	8	32	>32	16	8	16	16	32	16	32	>32	4		
S16-6-10	4	8	4	2	1	0,125	0,25	2	0,125	2	4	8	2	8	8	16	8	2	8	8		
S16-6-12	4	8	4	2	1	0,125	0,5	1	0,5	4	16	32	4	32	32	>32	32	4	16	4		
S17-5	>32	>32	>32	>32	>32	32	16	>32	4	>32	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32		

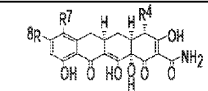
к фиг. 14E-2

Фиг. 14E-1

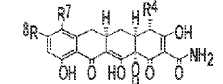
из фиг. 14E-1

S17-6	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S13-9-1A	1	4	1	0,125	0,5	0,125	0,25	>32	0,0312	2	4	16	0,125	16	32	32	32	32	16	16	32
S13-9-1B	32	>32	32	32	32	32	32	>32	4	>32	>32	>32	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S13-9-2A	4	2	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5	16	0,5	8	32	>32	2	>32	>32	>32	>32	>32	4	2	>32
S13-9-2B	16	16	8	8	16	16	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
S18-3-1	0,0625	2	1	2	0,5	0,5	0,0625	32	≤0,0156	1	2	16	0,125	32	>32	32	16	>32	2	0,5	0,5
S12-2-4																					
S16-6-36																					
S16-6-37																					
Самплексин	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	>32	>32	>32	32	16	1	4
Миноциклин	0,0625	8	0,0312	32	8	2	0,5	8	0,25	8	16	16	0,125	32	>32	>32	>32	>32	8	0,5	8
Тигециклин	0,0625	0,125	0,0625	0,0625	0,0312	≤0,0156	0,0312	0,5	0,0312	1	4	16	0,25	16	32	32	>32	2	8	1	16

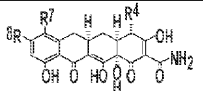
Фиг. 14E-2

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
	R4	R7	R8	Опухоль жидких тканей						
				MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-2				4,2						
S8-7-4				2,1						
K1				0,23		1,96				
K2				0,60		2,70				
K3				1,3		13,75				
S15-6-1				1,6						
S15-6-4				5,5						
S15-6-6				3,8						
S15-6-2				1,9						
S15-6-7				4,2						
S15-6-8				4,0						
S15-6-5				3,8						
S15-6-3				2,0						
S15-6-9				15						

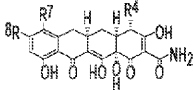
Фиг. 15А

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S15-6-10				8,0						
S2-9-6				1,6						
K2-9-5				0,11	0,14	0,38	0,24			
K4				0,07	0,11	0,5	0,21	0,13	0,11	0,15
S1-7-3				>5						
S1-7-1				0,09	0,23	0,83	0,92	0,25	0,20	0,37
S1-7-2				3,5						
S1-6-2				3,1						
S2-9-3				0,12	0,29	0,57	0,48			
S2-9-1				3,2						
S2-9-9				0,88						
S2-9-16				20						
S2-9-7				0,10	0,24	0,28	0,6			
S2-9-10				0,47						

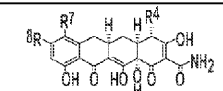
Фиг. 15В

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S2-9-8				0,04	0,09	0,28	0,2	0,11	0,07	0,12
S2-9-13				0,10	0,15	0,48	0,31			
S2-9-14				0,11	0,14	0,09	0,31			
S2-9-11				0,13	0,17	0,27	0,38			
S2-9-15				0,07	0,16	0,44	0,30			
S2-9-18				0,09	0,17	0,55	1,4			
S2-9-19				0,13	0,18	0,39	0,60			
S2-9-20				0,76						
S2-9-21				0,14	0,34	0,51	0,38			
S2-9-2				0,10	0,19	0,35	0,22			
S2-9-12				0,10	0,08	0,29	0,19	0,12	0,01	0,11
S2-9-17				0,06	0,09	0,39	0,21			
S2-9-22				0,07	0,11	0,34	0,12	0,07	0,06	0,09
S2-9-28				0,07	0,11	0,32	0,30			

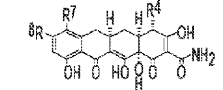
Фиг. 15С

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	TNP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S2-9-29				2,8						
S2-9-23				0,11	0,15	0,29	0,15	0,24	0,15	0,15
S2-9-24				3,7						
S2-9-25				1,9						
S2-9-26				0,14	0,33	0,55	0,62			
S2-9-4				0,25						
S2-9-27				0,95						
S1-5-9				0,17	0,19	0,48	0,26			
K5				0,15	0,18	0,54	0,68			
S1-6-1				0,91						
S1-5-1				2,2						
S1-5-2				0,10	0,19	0,28	0,23			
S1-5-8				0,44						
K6				6,5						

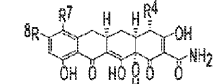
Фиг. 15D

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K7				0,55		5,45				
S1-5-4				7,2						
S1-5-6				2,5						
S1-5-5				0,93						
S1-5-3				3,6						
S1-5-7				>20						
S1-5-14				2,6						
S1-5-15				4,6						
S1-5-18				7						
S1-5-17				0,28						
S1-5-16				2,9						
S1-5-10				18						
S1-5-12				1,2						
S1-5-11				15						

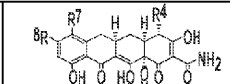
Фиг. 15Е

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S1-5-13				>5						
S4-7-1				3,0						
S4-7-3				0,05	0,21	0,87	0,72			
S4-7-4				0,09	0,16	0,46	0,55	0,17	0,12	0,14
S4-7-5				0,04	0,35	0,72	1,1			
S4-7-6				0,05	0,19	0,56	0,83			
S4-7-2				0,04	0,12	0,77	0,51			
S3-7-1				0,10	0,28	0,9				
S3-7-2				0,90						
K8				3,2		15,68				
S9-5-1				0,22		0,87				
S9-5-2				0,23		3,00				
K9				1,6		12,6				
S9-5-3						7,23				

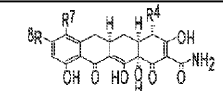
Фиг. 15F

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	TNP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S9-5-4						9,36				
S10-5-1				0,21		1,33				
S10-5-2				0,09	0,22	0,44	0,29			
K10				0,40		3,69				
S10-5-3						2,69				
S10-5-4						3,34				
S8-7-1				1,4						
S8-7-7				1,0						
S8-7-5				0,52						
S8-7-8				0,93						
S8-7-9				0,86						
S8-7-3				1,1						
S8-7-6				1,2						
S8-7-10				20						

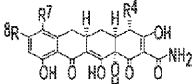
Фиг. 15G

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S8-7-11				15						
S7-6-1				1,0						
S7-6-2				1,8						
S7-6-6				0,45						
S7-6-4				0,15						
K11				0,30		0,45				
K12				0,4						
K13				0,45		0,92				
K14				0,40		0,64				
K15				0,58		0,87				
K16				0,27		0,40				
K17				1,6		12,28				
K18				0,39		0,84				
K19				0,39		0,75				

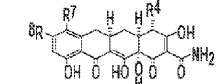
Фиг. 15Н

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	TNP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S7-6-7				0,34						
S7-6-8				0,28						
S7-6-3				0,25						
S7-6-5				0,40						
S7-6-9				>10						
S7-6-10				>10						
K20				0,43		0,55				
K21				0,38		0,51				
S6-6-1				1,7						
S6-6-2				1,2						
S6-6-6				0,96						
S6-6-7				0,97						
S6-6-3				1,8						
S6-6-8				0,90						

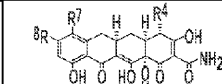
Фиг. 151

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S6-6-5		CF ₃	H ₂	0,91						
S6-6-4		CF ₃	H ₂	0,31						
S6-6-9		CF ₃	H ₂	>20						
S6-6-10		CF ₃	H ₂	25						
K22		CF ₃	H ₂	3,6						
S11-4-1		CF ₃		2,8						
S11-4-2		CF ₃		4,9						
K23		CF ₃		1,6		19,18				
K24		CF ₃		0,24		1,66				
S11-5-1		CF ₃	 диастереомер А	0,62						
S11-5-2		CF ₃	 диастереомер А	0,57						
K25		CF ₃		0,25		3,02				
K26		CF ₃		0,22		1,16				
K27		CF ₃		0,56		6,89				

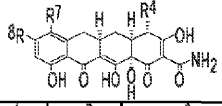
Фиг. 15J

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Опухоль жидких тканей						
				MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K28				0,41		2,63				
S12-2-1				1,1		2,05				
S12-2-2						4,18				
S12-2-3						3,47				
S12-2-4				0,96						
K29				0,50		2,05				
S14-6-1				1,0						
S14-6-3				2,1						
S14-6-5				1,1						
S14-6-2				1,1						
K30				2,0		2,71				
S14-6-6				2,0						
S14-6-4				2,7						
S14-6-7				1,7						

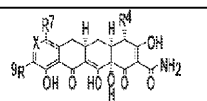
Фиг. 15К

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R4	R7	R8	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S14-6-8				21						
S14-6-9				19						
S21-6-1				0,34						
S21-6-3				2,8						
S21-6-4				0,8						
S21-6-2				0,26						
S21-6-5				0,4						
S21-6-6				0,39						
S21-6-7				4,0						
S21-6-8				16						
K31				0,32		0,94				
K32				0,78						
K33				0,50		0,71				
K34				2,1		26,26				

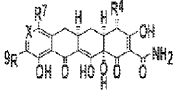
Фиг. 15L

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)						
				Опухоль жидких тканей						
	R ₄	R ₇	R ₈	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K35				0,65		0,57				
K36				0,52		0,87				
K37				0,19		0,90				
K38				0,38		1,36				
K39				1,2		6,58				
K40				0,57		1,54				
K41				6,0		9,92				
K42				0,51		2,33				
Санциклин				неактивно		4,94				
Миноциклин				6,44		30,88				

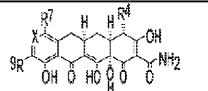
Фиг. 15М

Номер соединения					IC ₅₀ (мкМ)						
					Линия клеток опухоли жидких тканей						
	R ₄	R ₇	R ₉	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-5				CH	2,3						
S17-3				CH	3,3						
S16-6-1				CH	0,63						
S16-6-2				CH	0,45						
S16-6-31				CH	6,8						
S16-6-32				CH	>20						
S16-6-33				CH	1,1	1,9	>10				
S16-6-34				CH	>20						
S16-6-35				CH	2,2						
S16-6-3				CH	0,26						
S16-6-4				CH	0,28						
S16-6-5				CH	0,12	0,33	2,5	2,5			
S16-6-15				CH	0,26						
S16-6-13				CH	0,22						

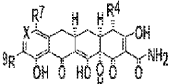
Фиг. 16А

Номер соединения					IC ₅₀ (мкМ)						
					Линия клеток опухоли жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁸	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-14				CH	0,22						
S16-6-16				CH	0,55						
S16-6-17				CH	0,45						
S16-6-27				CH	0,32						
S16-6-26				CH	0,45						
S16-6-23				CH	1,0						
S16-6-24				CH	0,27						
S16-6-25				CH	0,22						
S16-6-30				CH	>20						
S16-6-6				CH	0,07	0,20	0,68	2,4	0,17	0,24	0,22
S16-6-7				CH	4,2						
S16-6-8				CH	0,12	0,28	1,9	1,3			
S16-6-9				CH	4,1						
S16-6-10				CH	0,16						

Фиг. 16В

Номер соединения					IC ₅₀ (мкМ)							
					Линия клеток опухоли жидких тканей							
	R4	R7	R9	X	MV4-11	MOLT-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01	
S16-6-36				CH								
S16-6-37												
S16-6-38				CH	0,07	0,23	0,89	1,2	0,28	0,14	0,16	
S16-6-11				CH	0,05	0,11	0,70	0,80	0,15	0,17	0,28	
S16-6-12				CH	0,21							
S16-6-18				CH	0,08	0,21	1,0	0,75	0,20	0,41	0,39	
K43				CH	0,10	0,13	0,54	0,53	0,10	0,15	0,25	
S16-6-39				CH	>10							
S17-5				CH	6,0							
S17-6				CH	>20							
S16-6-29				CH	3,9							
S16-6-19				CH	0,04	0,13	0,95	1,6	0,28	0,40	0,52	
S16-6-28				CH	>20							
S16-6-20				CH	0,13	0,48	1,5					

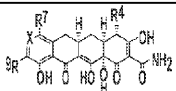
Фиг. 16С

Номер соединения					IC ₅₀ (мкМ)						
					Линия клеток опухоли жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁹	X	MV4-11	MO15-2	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
S16-6-21				CH	0,47						
S16-6-22				CH	3,1						
S20-6-1				CH	0,21	0,48	1,4	0,94	0,32	0,31	0,80
K44				CH	0,26		1,44				
S20-6-4				CH	0,14						
S20-6-2				CH	0,55						
S20-6-3				CH	8,9						
S20-6-5				CH	0,93						
S20-6-7				CH	>25						
S20-6-16				CH	3,4						
S20-6-8				CH	>25						
S20-6-14				CH	1,9						
S20-6-6				CH	7,4						
S20-6-15				CH	0,59						

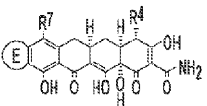
Фиг. 16D

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)										
	R ⁴	R ⁷	R ⁹	X	MV4-11	MOLT4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
Линия клеток опухоли жидких тканей											
S20-6-11				CH	>5						
S20-6-12				CH	>20						
S20-6-13				CH	>20						
S20-6-9				CH	≥20						
S20-6-10				CH	>5						
S19-4				N	>5						
K45				N			>40				
K46				N			2,88				
K47				CH	0,91		5,81				
K48				CH	неактивное		16,83				
K49				CH	0,51		1,71				
K50				CH	8,9		37,24				
K51				CH	неактивное		>40				
K52				CH	0,55		1,06				

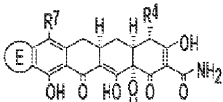
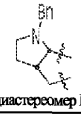
Фиг. 16Е

Номер соединения					IC ₅₀ (мкМ)						
					Линия клеток опухоли жидких тканей						
	R ⁴	R ⁷	R ⁹	X	MV4-11	MO1-4	THP-1	K-562	KG-1	KU812	MEG-01
K53				CH	неактивное		>40				
K54				CH	неактивное		>40				
K55				CH	1,1		1,11				
K56				CH	8,3		4,01				
K57				CH	0,84		1,00				
K58				CH	0,34		3,04				
K59				CH	неактивное		>40				
K60				CH	неактивное		>40				
K61				CH	3,5		10,71				
K62				CH	1,3		0,75				
K63				CH	1,2		0,67				
K64				CH	0,40		0,83				
K65				CH	неактивное		4,09				
Тигаликлин				CH	1,7	2,3	6,5	3,2	2,7		

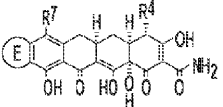
Фиг. 16F

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)	
	R ⁴	R ⁷	E	MV4-11	THP-1
S5-9-1A		F	 диастереомер А	11	
S5-9-1B		F	 диастереомер В	7,3	
S5-9-2A		F	 диастереомер А	7,0	
S5-9-2B		F	 диастереомер В	3,6	
S5-9-3A		F	 диастереомер А	11	
S5-9-3B		F	 диастереомер В	5,5	
S5-9-4A		F	 диастереомер А	8,1	
S5-9-4B		F	 диастереомер В	2,4	
S5-9-5A		F	 диастереомер А	0,94	

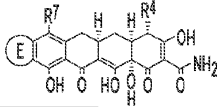
Фиг. 17А

Номер соедине ния				IC ₅₀ (мкМ)	
	R ⁴	R ⁷	E	MV4-11	THP-1
S5-9-5B			 диастереомер В	0,40	
S5-9-10A			 диастереомер А	1,0	
S5-9-10B			 диастереомер В	0,90	
S5-9-9A			 диастереомер А	2,3	
S5-9-9B			 диастереомер В	7,9	
S5-9-11A			 диастереомер А	2,8	
S5-9-11B			 диастереомер В	1,7	
S5-9-8B			 диастереомер В	6,9	
S5-9-6A			 диастереомер А	2,4	

Фиг. 17В

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)	
	R ⁴	R ⁷	E	MV4-11	THP-1
S5-9-6B		F	 диастереомер В	1,4	
S5-9-12A		F	 диастереомер А	6,5	
S5-9-12B		F	 диастереомер В	3,4	
S5-9-13A		F	 диастереомер А	7,2	
S5-9-13B		F	 диастереомер В	2,2	
S5-9-7		F		4,4	
S13-9-1A		CF ₃	 диастереомер А	2,8	
S13-9-1B		CF ₃	 диастереомер В	18	
S13-9-2A		CF ₃	 диастереомер А	5,0	

Фиг. 17C

Номер соединения				IC ₅₀ (мкМ)	
	R ⁴	R ⁷	E	MV4-11	THP-1
S13-9-2B		CF ₃	 диастереомер В	3,0	
S18-3-1		F			>40
S18-3-2		F		2,4	

Фиг. 17D

