

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043313**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.12

(21) Номер заявки
201892004

(22) Дата подачи заявки
2017.03.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/42* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В**

(31) **62/304,671; 62/337,675**

(32) **2016.03.07; 2016.05.17**

(33) **US**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/US2017/020853**

(87) **WO 2017/155844 2017.09.14**

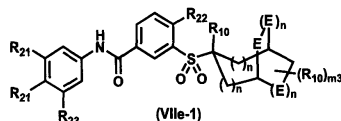
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭНАНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Киу Яо-Линг, Гао Ксури, Ли Вей, Сао
Хуэй, Джин Мейжонг, Касс Джорден,
Пенг Ксиаовен, Ор Ят Сун (US)**

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

(56) **US-A1-20150274653
US-A1-20150197493
US-A1-20110009622**

(57) Изобретение раскрывает соединения формулы (VIIe-1)



или их фармацевтически приемлемые соли, которые ингибируют белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ), или нарушают функцию жизненного цикла ВГВ вируса гепатита В, а также полезны в качестве противовирусных средств. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, для введения субъекту, страдающему от ВГВ-инфекции. Изобретение также относится к способам лечения ВГВ инфекции у субъектов посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

B1**043313****043313****B1**

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам США № 62/304671, поданной 7 марта 2016 г., и № 62/337675, поданной 17 марта 2016 г. Руководства, изложенные в вышеприведенных заявках, целиком включены в данный текст посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к новым противовирусным средствам. Конкретнее, данное изобретение относится к соединениям, способным ингибировать белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ), или мешать жизненному циклу ВГВ, к композициям, содержащими такие соединения, способам ингибирования вирусной репликации ВГВ, способам лечения или предотвращения ВГВ инфекции и способам получения соединений.

Уровень техники

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

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

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

Сообщается об ингибиторах на основе анти-ВГВ, имеющих сродство с капсидом. Например, показано, что производные фенилпропенамида, включая соединения с названием АТ-61 и АТ-130 (Feld J. и др. Antiviral Res. 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов от Valeant (WO2006/033995) ингибируют упаковку прегеномной РНК (пгРНК). Гетероарилдигидропиримидины или ГАПы обнаружены при скрининге культур ткани (Weber et al., Antiviral Res, 2002, 54, 69). Эти ГАП аналоги действуют как синтетический аллостерический активатор и способны стимулировать образование абберантных капсидов, что приводит к разрушению капсидного белка. Подкласс сульфомоилариламидов проявляет активность против ВГВ (WO2013/006394, WO2013/096744 и WO2014/184365). Также показано, что небольшая молекула bis-ANS действует как молекулярный "клин" и препятствует развитию нормальной геометрии капсидного белка и формированию капсида (Zlotnick A. et al. J. Virol. 2002, 4848).

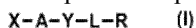
В области техники существует потребность в новых терапевтических средствах, которые лечат, устраняют или предотвращают ВГВ-инфекцию. Введение этих терапевтических средств пациентам, инфицированным ВГВ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими способами лечения ВГВ, или дополнительными способами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

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к новым противовирусным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, также как и способам лечения или предотвращения вирусных (частично ВГВ) инфекций у субъекта, который нуждается в такой терапии с применением указанных соединений. Соединения по данному изобретению ингибируют белок (белки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ) или мешают жизненному циклу ВГВ, а также полезны в качестве противовирусных

средств Дополнительно, данное изобретение включает способ получения указанных соединений

В его принципиальном аспекте, данное изобретение предлагает соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль,

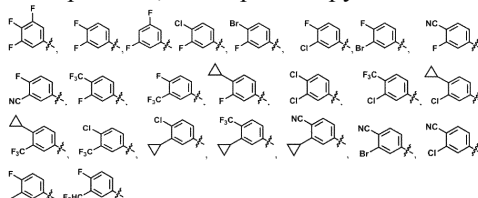
где X и Y, каждый независимо, выбраны из необязательно замещенного арил- или необязательно замещенного гетероарил-, в одном варианте реализации изобретения, один из X и Y представляет собой необязательно замещенный фенил-, в другом варианте реализации изобретения, X и Y, оба, представляют собой необязательно замещенный фенил-, A выбран из группы, состоящей из $-NHC(O)-$, $-NHC(=O)-$, предпочтительно A представляет собой $-NHC(O)-$; L представляет собой $S(O)_2$, $S(O)$, S или O; R соединен с L через атом углерода и независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{10} -алкил-, необязательно замещенного C_2 - C_{10} -алкенил-, необязательно замещенного C_2 - C_{10} -алкинил-, необязательно замещенного арил-, необязательно замещенного гетероарил-, необязательно замещенного C_3 - C_{12} -циклоалкил-, необязательно замещенного C_3 - C_{12} -циклоалкенил-, необязательно замещенного от 3 до 12-членного гетероциклического фрагмента; в одном варианте реализации изобретения, R представляет собой необязательно замещенный C_5 - C_{12} -циклоалкил- или необязательно замещенный от 5- до 12-членный гетероциклический фрагмент, каждый из которых необязательно замещен одним или более из следующих; фрагментами с конденсированными кольцами, одним или более спирокольцом или мостиковым кольцом. В другом варианте реализации изобретения, R представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_{12} -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенный C_3 - C_{12} -циклоалкенил- C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенный от 3- до 12-членный гетероциклический- C_1 - C_6 -алкил-.

Каждая из предпочтительных групп, указанных выше, может находиться в комбинации с одной, любой или всеми предпочтительными группами.

Детальное описание изобретения

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

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный фенил-. В определенных вариантах реализации изобретения, X представляет собой фенил-, замещенный одним или более заместителем, а именно 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Предпочтительно, заместители независимо выбраны из галогена, CN, необязательно замещенного $-C_1$ - C_3 -алкокси-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_3 -алкил- и необязательно замещенного $-C_3$ - C_6 -циклоалкил-. В определенных вариантах реализации изобретения, X представляет собой фенил-, замещенный одним или более заместителем, выбранным из фтор-, хлор-, бром-, дифторметил-, трифторметил-, CN и циклопропил-. В определенных вариантах реализации изобретения, X выбран из групп ниже



В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил-. В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) или, и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный тиафенил-, необязательно замещенный тиазолил-, необязательно замещенный пиридил- или необязательно замещенный пиримидинил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил-. В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный 5/6 бициклический гетероарил- и соединен с A через или атом углерода, или атом азота, предпочтительно атом углерода, 6-членного кольца указанного 5/6 бициклического гетероарил-. В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где X представляет собой необязательно замещенный бензимидазолил-, бекзотиазолил-, бензоксазолил-, индазолил-, хинолил-, изохинолил- или хиназолил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где Y представляет собой необязательно замещенный фенил-. В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где Y представляет собой фенил-, замещенный галогеном, CN, необязательно замещенным $-C_1$ - C_3 -алкокси-, необязательно замещенным

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где L представляет собой S(O).

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где L представляет собой S.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где L представляет собой O.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₁-C₁₀-алкил-, необязательно замещенный C₂-C₁₀-алкенил-или необязательно замещенный C₂-C₁₀-алкинил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный арил- или необязательно замещенный гетероарил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₂-циклоалкил- или необязательно замещенный от 3- до 12-членный гетероциклический фрагмент.

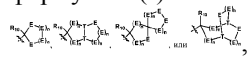
В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₃-C₁₂-циклоалкил-C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенный C₃-C₁₂-циклоалкенил-C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенный от 3- до 12-членный гетероциклический-C₁-C₆-алкил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₅-C₁₂-циклоалкил- или необязательно замещенный от 5- до 12-членный гетероциклический фрагмент, каждый необязательно замещен одним или более конденсированными кольцами.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₅-C₁₂-циклоалкил- или необязательно замещенный от 5- до 12-членный гетероциклический фрагмент, каждый необязательно замещен одним или более спирокольцами.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой необязательно замещенный C₅-C₁₂-циклоалкил- или необязательно замещенный от 5- до 12-членный гетероциклический фрагмент, каждый необязательно содержит мостиковый фрагмент.

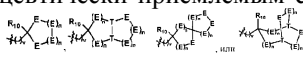
В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой -C(R₁₀)₃

 где p в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 или 3; T в каждом случае независимо выбран из C(R₁₀) и N; E в каждом случае независимо выбран из -C(R₁₀)₂-, -N(R₁₀)-, O, S, S(O) и S(O)₂; где R₁₀ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гало-, -CN, -NO₂, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинил-, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкил-, необязательно замещенного от 3- до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного арил-, необязательно замещенного гетероарил- и -L₁-R₁, где L₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)-, -OC(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)O-, -N(R₁)C(O)N(R₁)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R₁)-, -N(R₁)S(O)₂-; R₁ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинил-, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкил-, необязательно замещенного от 3- до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного арил- и необязательно замещенного гетероарил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, каждый R₁₀ независимо выбран из водорода, гало-, гидроксид-, защищенной гидроксид-, -CN, -NO₂, амино-, защищенной амино-, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси-, необязательно замещенного арил-, необязательно замещенного гетероарил- и -O-(неактивной гидроксильной группы). В определенных вариантах реализации изобретения, неактивная гидроксильная группа находится в фосфате или сульфате. В определенных вариантах реализации изобретения, указанная неактивная гидроксильная группа представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, преимущественно α-аминокислоты.

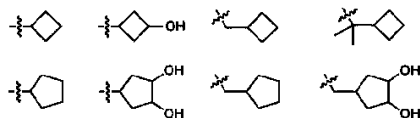
В определенных вариантах реализации изобретения, две смежные R₁₀ группы вместе с атомами углерода или азота, к которым они присоединены, образуют олефиновую или иминовую двойную связь или конденсированное кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения, две геминальные R₁₀ группы вместе образуют оксо-, необязательно замещенный олефин, необязательно замещенный оксим или спирокольцо. В определенных вариантах реализации изобретения, две отдаленные R₁₀ группы вместе с

атомами, к которым они присоединены, и любыми промежуточными атомами образуют мостиковый фрагмент молекулы.

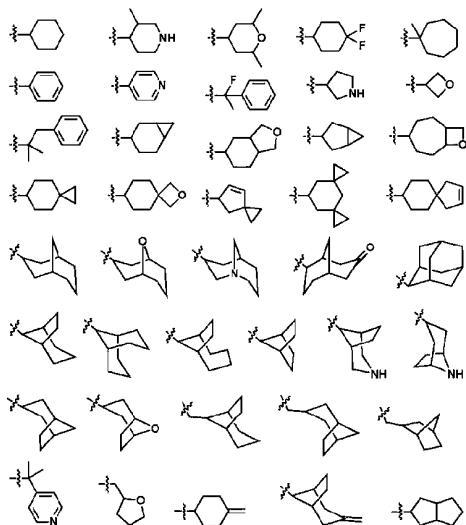
В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R представляет собой optionally замещенный $-(CH_2)_{0-4}-C(R_{10})_3$ , где n, E, T и R₁₀ предварительно определены; и выбран из 1, 2, 3 или 4.

В определенных вариантах реализации изобретения, каждый R₁₀ независимо выбран из водорода, гало-, гидроксид-, защищенной гидроксид-, -CN, -NO, амин-, защищенной амин-, optionally замещенного -C₁-C₆-алкил-, optionally замещенного -C₁-C₆-алкокси-, optionally замещенного арил-, optionally замещенного гетероарил- и -O- (неактивной гидроксильной группы). В определенных вариантах реализации изобретения, неактивная гидроксильная группа находится в фосфате или сульфате. В определенных вариантах реализации изобретения, указанная неактивная гидроксильная группа представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, преимущественно α-аминокислоты. В определенных вариантах реализации изобретения, две смежные R₁₀ группы вместе с атомами углерода или азота, к которым они присоединены, образуют олефиновую двойную связь, иминную двойную связь или конденсированное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения, две геминные R₁₀ группы вместе образуют оксо-, optionally замещенный олефин, optionally замещенный оксим или спирокольцо. В определенных вариантах реализации изобретения, две отдаленные R₁₀ группы вместе с атомами, к которым они присоединены, и любыми промежуточными атомами образуют мостиковый фрагмент молекулы.

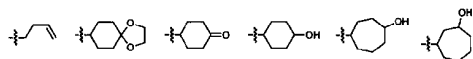
В определенных вариантах реализации изобретения, R выбран из групп ниже и является optionally замещенным



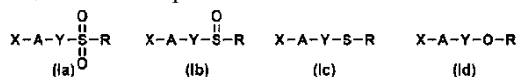
В определенных вариантах реализации изобретения, R выбран из групп, представленных ниже, и является optionally замещенным



В определенных вариантах реализации изобретения, R выбран из групп ниже и является optionally замещенным

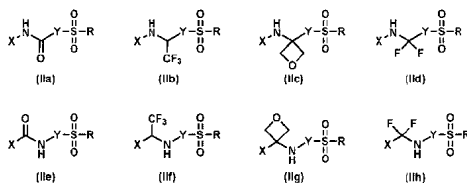


В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), или его фармацевтически приемлемой солью



где X, A, Y и R ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемой солью.



где X, A, Y и R ранее определены.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, где X и Y, каждый независимо, представляет собой необязательно замещенный фенил- или необязательно замещенный моноциклический гетероарил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, X и Y, каждый независимо, представляет собой необязательно замещенный фенил-.

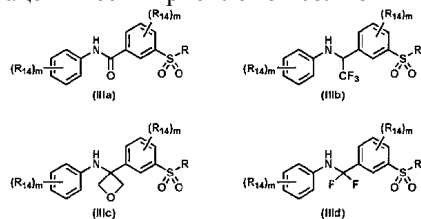
В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, где X представляет собой необязательно замещенный фенил- и Y представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, где X представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил- и Y представляет собой необязательно замещенный фенил-.

В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, где X представляет собой необязательно замещенный фенил- и Y представляет собой необязательно замещенный пирролил-.

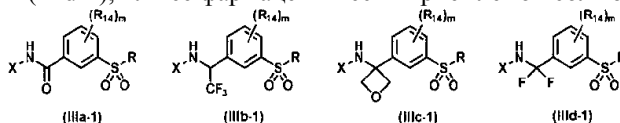
В определенных вариантах реализации изобретения, данное изобретение относится к соединениям формулы (I), представленной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) или (IIh), или ее фармацевтически приемлемыми солями, где X и Y, каждый независимо, представляет собой необязательно замещенный фенил-, необязательно замещенный нафтил-, необязательно замещенный пиридил-, необязательно замещенный пиримидинил-, необязательно замещенный тиофенил-, необязательно замещенный пирролил-, необязательно замещенный тиазолил-, необязательно замещенный тиадиазолил-, необязательно замещенный оксазолил-, необязательно замещенный изоксазолил-, необязательно замещенный оксадиазолил-, необязательно замещенный имидазолил-, необязательно замещенный пиразолил-, необязательно замещенный триазолил- или необязательно замещенный хинолил-.

В другом варианте реализации изобретения, соединения формулы (I) представлено формулой (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId), или ее фармацевтически приемлемой солью



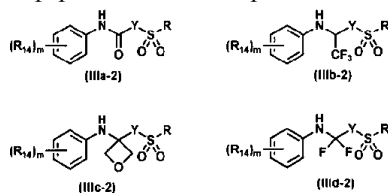
где m в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4; R₁₄ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы-, защищенной гидроксигруппы-, галогена, -CN, -NO₂, необязательно замещенной амина-, N₃, необязательно замещенного арил-, необязательно замещенного гетероарил-, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкенил-, необязательно замещенного -C₂-C₈-алкинил-, необязательно замещенного -C₃-C₈-циклоалкил-, необязательно замещенного от 3- до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкоксим-, -C(O)₂-C₁-C₆-алкил-, -C(O)NH-C₁-C₆-алкил- и -C(O)-C₁-C₆-алкил-; и R ранее определен.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIc-1) или (IIId-1), или ее фармацевтически приемлемой солью



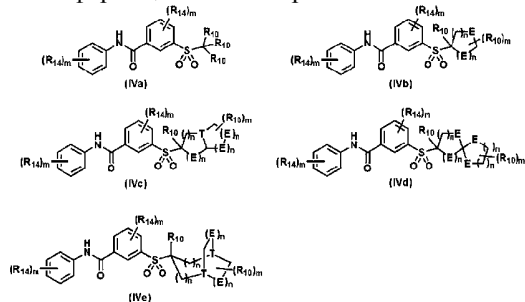
где X, R, R₁₄ и m ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (IIIa-2), (IIIb-2), (IIIc-2) или (IIId-2), или ее фармацевтически приемлемой солью



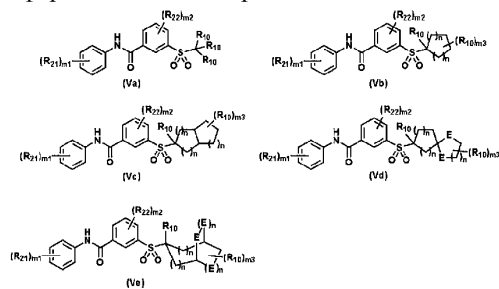
где Y, R, R₁₄ и m ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) или (IVe), или ее фармацевтически приемлемой солью



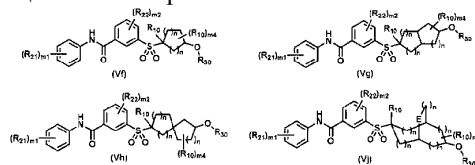
где E, T, m, n, R₁₀ и R₁₄ ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (Va), (Vb), (Vc), (Vd) или (Ve), или ее фармацевтически приемлемой солью



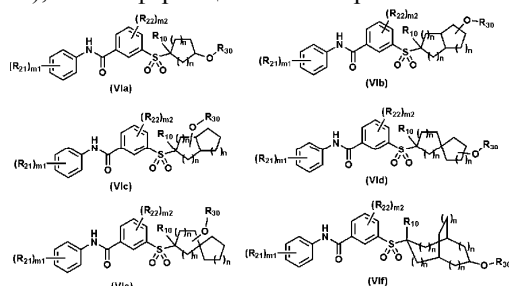
где m₁ в каждом случае представляет собой независимо 1, 2 или 3; m₂ в каждом случае представляет собой независимо 0, 1 или 2; m₃ в каждом случае представляет собой независимо 0, 1, 2 или 3; R₂₁ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси- и необязательно замещенного C₃-C₈-циклоалкил-; R₂₂ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкил-, необязательно замещенного -C₁-C₆-алкокси E, n и R₁₀ ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (Vf), (Vg), (Vh) или (Vj), или ее фармацевтически приемлемой солью



где m₄ в каждом случае представляет собой независимо 0, 1 или 2; R₃₀ представляет собой водород, необязательно замещенный -C₁-C₆-алкил-, гидроксизащитную группу или неактивную гидроксильную группу; m₁, m₂, n, E, R₁₀, R₂₁ и R₂₂ ранее определены. В некоторых вариантах реализации изобретения, R₃₀ представляет собой фосфат или сульфат. В определенных вариантах реализации изобретения, R₁₀ представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, преимущественно α-аминокислоты.

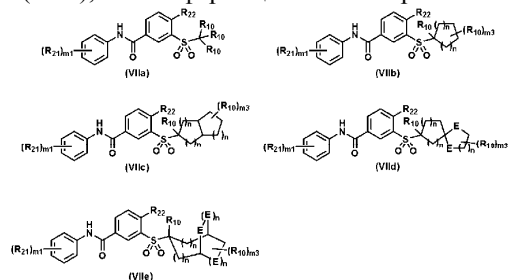
В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe) или (VI f), или ее фармацевтически приемлемой солью



где m_1 в каждом случае представляет собой независимо 1, 2 или 3; m_2 в каждом случае представляет собой независимо 1 или 2; n , R_{21} , R_{22} и R_{30} ранее определены. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой фосфат или сульфамат. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, преимущественно α -аминокислоты.

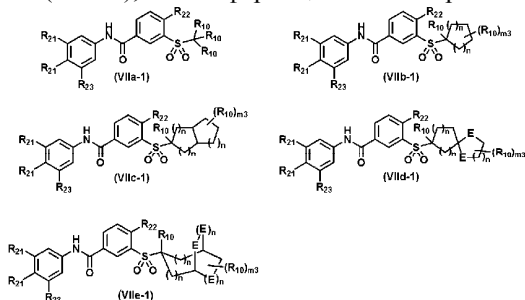
В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe) или (VI f), или ее фармацевтически приемлемой солью, где m_1 в каждом случае представляет собой независимо 2 или 3; m_2 в каждом случае представляет собой 1; n в каждом случае представляет собой независимо 0, 1 или 2; R_{21} представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил-, необязательно замещенный метокси- и необязательно замещенный циклопропил-, R_{22} представляет собой галоген, CN, необязательно замещенный метил- и необязательно замещенный метокси-, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из α -аминокислоты, имеющей алифатическую боковую цепь. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аланина или валина.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) или (VIIe), или ее фармацевтически приемлемой солью



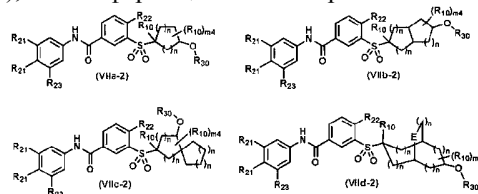
где m_1 , m_3 , n , E , R_{10} , R_{21} или R_{22} ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIa-1), (VIIb-1), (VIIc-1), (VIId-1) или (VIIe-1), или ее фармацевтически приемлемой солью



где R_{23} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкил-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ -алкокси- и необязательно замещенного C_3-C_8 -циклоалкил-, m_3 , n , E , R_{10} , R_{21} и R_{22} ранее определены.

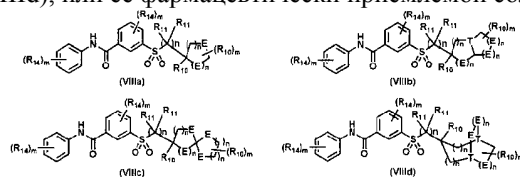
В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIa-2), (VIIb-2), (VIIc-2) или (VIId-2), или ее фармацевтически приемлемой солью



где m_4 , n , E , R_{10} , R_{11} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{30} ранее определены. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой водород. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аминокислоты, предпочтительно α -аминокислоты.

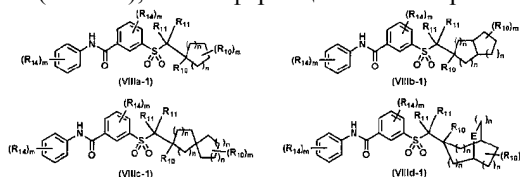
В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIa-2), (VIIb-2), (VIIc-2) или (VIId-2), или ее фармацевтически приемлемой солью, где n в каждом случае представляет собой независимо 0, 1 или 2; R_{21} в каждом случае представляет собой независимо галоген, CN, метил-, метокси- или циклопропил-, R_{22} представляет собой галоген, CN, метил- или метокси-, R_{23} представляет собой галоген; R_{10} представляет собой галоген, гидроксил или необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкил-, R_{30} представляет собой галоген или ацильную группу, полученную из аминокислоты. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{21} в каждом случае представляет собой фтор. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{22} представляет собой фтор или хлор. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{10} представляет собой галоген, гидроксил, гидроксиметил-, фторметил-, трифторметил- или метоксиметил-. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{23} представляет собой фтор. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{30} представляет собой ацильную группу, полученную из аланина или валина.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) или (VIId), или ее фармацевтически приемлемой солью



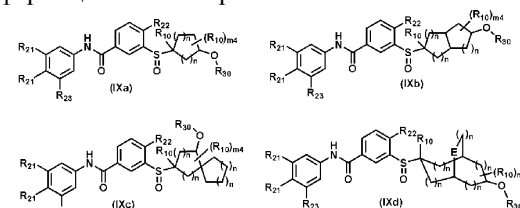
где R_{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы, -CN, амина, защищенной амина, необязательно замещенного арил-, необязательно замещенного гетероарил-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 -алкил-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_8 -алкенил-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_8 -алкинил-, необязательно замещенного $-C_3$ - C_8 -циклоалкил-, необязательно замещенного от 3- до 8-членного гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 -алкокси-, необязательно замещенного $-NH$ - C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенного $-N(C_1$ - C_6 -алкил)₂-, $-CO_2H$, необязательно замещенного $-C(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкил-, необязательно замещенного $-C(O)NH$ - C_1 - C_6 -алкил- и необязательно замещенного $-C(O)$ - C_1 - C_6 -алкил-, m , n , E , T , R_{10} и R_{14} ранее определены. В определенных вариантах реализации изобретения, предпочтительные R_{11} группы содержат водород, галоген, гидроксигруппу, защищенную гидроксигруппу, защищенную амина, необязательно замещенный арил-, необязательно замещенный гетероарил-, $-CO_2H$, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 -алкил-, необязательно замещенный $NHC(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкил- и необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 -алкокси-. В определенных вариантах реализации изобретения, R_{11} представляет собой необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 -алкил-, необязательно замещенный арил-, необязательно замещенный гетероарил- и необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 -алкокси-.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (VIIIa-1), (VIIIb-1), (VIIIc-1) или (VIId-1), или ее фармацевтически приемлемой солью



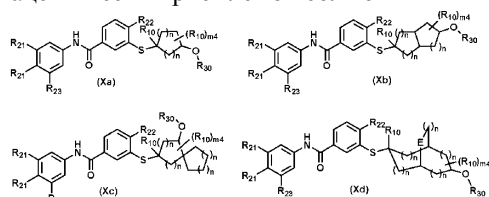
где m , n , E , R_{10} , R_{11} и R_{14} ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (IXa), (IXb), (IXc) или (IXd), или ее фармацевтически приемлемой солью



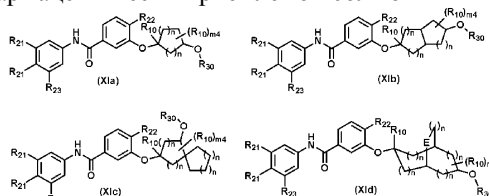
где m_4 , n , E , R_{10} , R_{11} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{30} ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (Xa), (Xb), (Xc) или (Xd), или ее фармацевтически приемлемой солью



где m₄, n, R₁₀, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₃₀ ранее определены.

В другом варианте реализации изобретения, соединение формулы (I) представлено формулой (XIa), (XIb), (XIc) или (XId), или ее фармацевтически приемлемой солью



где m₄, n, R₁₀, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₃₀ ранее определены.

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

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

В одном аспекте, соединения по изобретению полезны в терапии против ВГВ, поскольку они нарушают, ускоряют, снижают, замедляют и/или ингибируют функции нормального вирусного капсидного белка, включая, но не ограничиваясь ими, непосредственное или опосредственное взаимодействие с вирусной расслабленной кольцевой (рк) ДНК, кзк ДНК, или обратной транскриптазой, непосредственное или опосредственное взаимодействие с белками клеток хозяина, а именно гистонами, или партнерами клеток хозяина, а именно киназой, капсидная сборка и/или разборка незрелых и зрелых частиц, таким образом, стимулируя построение абберантного капсида и приводя к противовирусному эффекту, а именно нарушению сборки и/или разборки вирионов, созреванию вирионов и/или выходу вируса. В одном варианте реализации изобретения, нарушитель капсидной сборки взаимодействует с зрелым или незрелым вирусным капсидом и нарушает стабильность капсида, таким образом, влияя на сборку и/или разборку. В другом варианте реализации изобретения, нарушитель капсидной сборки нарушает упаковывание белка и/или солевые мостики, требуемые для стабильности, функционирования и/или нормальной морфологии вирусного капсида, таким образом, нарушая и/или ускоряя сборку и/или разборку капсида, В другом варианте реализации изобретения, соединения по изобретению связывают капсид и изменяют метаболизм клеточных полипротеинов и предшественников, приводя к избыточному накоплению белковых мономеров и/или олигомеров и/или аномальных частиц, что является причиной клеточной интоксикации и отмирания инфицированных клеток. В другом варианте реализации изобретения, соединения по изобретению приводят к неспособности образования капсида оптимальной стабильности, влияя на эффективное сбрасывание оболочки и/или разборку вирусов (например, во время инфективности).

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

В одном варианте реализации изобретения, соединения, описанные в данном тексте, подходят для монотерапии и являются эффективными против природных и родственных ВГВ штаммов и против ВГВ

штаммов, устойчивых к известным в настоящее время лекарствам. В другом варианте реализации изобретения, соединения, описанные в данном тексте, подходят для использования при комбинированной терапии.

В другом варианте реализации изобретения, соединения по изобретению используются в способах изменения (например, ингибирования, нарушения или ускорения) активности ВГВ кзкДНК. В другом варианте реализации изобретения, соединения по изобретению используются в способах сокращения или предотвращения формирования ВГВ кзкДНК. В другом варианте реализации изобретения, дополнительные терапевтические средства выбирают из препаратов иммуномодуляторов или иммуностимуляторов, которые включают активатор Т-клеточного иммунного ответа AIC649 и биологические средства, принадлежащие к классу интерферонов, а именно интерферон альфа-2а или 2b, или модифицированные интерфероны, а именно пегилированный интерферон, альфа-2а, альфа-2b, лямбда; или TLR модуляторы, а именно TLR-7 агонисты или TLR-9 агонисты; или терапевтические вакцины для стимуляции специфического иммунного ответа ВГВ, а именно вирусоподобные частицы, состоящие из HBsAg и HBcAg, иммунные комплексы из HBsAg и HBsAb или рекомбинатные белки, содержащие HBx, HBsAg и HBcAg в контексте дрожжевого вектора; или иммуноактиваторы, а именно SB-9200 определенных клеточных вирусных РНК сенсоров, а именно RIG-1, NOD2 и MDA5 белок; или РНК-интерференция (иРНК) или малая интерферирующая РНК (миРНК), а именно ARC-520, ARC-521, ARB-1467 и ALN-HBV иРНК; или другой ингибитор или модулятор капсидного белка; или противовирусные средства, которые блокируют выход вируса или созревание, или воздействуют на полимеразу ВГВ, а именно нуклеозидные или нуклеотидные, или ненуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы, и средства определенного или неизвестного механизма, включая средства, которые нарушают функционирование другого(их) важного(ых) вирусного(ых) белка(ов) или белков хозяина, необходимых для репликации ВГВ или устойчивости, а именно REP 2139. В варианте реализации изобретения комбинированной терапии, ингибитор обратной транскриптазы представляет собой по меньшей мере один из зидовудина, диданозина, зальцитабина, ПППД, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, энтекавира, априцитабина, атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира, тенофовира, адефовира, PMPA, цидофовира, эфавиренца, невирапина, делавирдина или этравирина.

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

В варианте реализации изобретения этих комбинированных терапий, соединение и дополнительное терапевтическое средство скомбинированы. В другом варианте реализации изобретения, соединение и дополнительное терапевтическое средство вводятся совместно.

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

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

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

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

Следует понимать, что соединения, обозначенные данным изобретением, являются подходящими для использования в качестве фармацевтических средств.

Определения

Определения различных терминов, которые используются для описания данного изобретения, перечислены ниже. Эти определения применяются к терминам, поскольку они используются в данном описании и формуле изобретения, если только иное не ограничено в специфических примерах, или индивидуально, или как часть большей группы.

Термин "арил", используемый в данном тексте, относится к моно- или полициклической карбоцик-

лической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, включая, но не ограничиваясь ими, фенил-, нафтил-, тетрагидронафтил-, иданил- и иденил-. Полициклический арил-представляет собой полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Полициклические арилы содержат конденсированные кольца, ковалентно связанные кольца или их комбинацию.

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

По изобретению, ароматические группы являются замещенными или незамещенными.

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

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

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

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

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

Термин "циклоалкенил", используемый в данном тексте, относится к моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу или к би- или трициклической группе в конденсированной, мостиковой или спиро-системе, имеющей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, а атомы углерода являются необязательно оксо-замещенными или необязательно замещенными экзоциклическим олефином, иминовой или оксиминовой двойной связью. Предпочтительные циклоалкенильные группы включают C₃-C₁₂-циклоалкенил-, C₃-C₈-циклоалкенил- или C₅-C₇-циклоалкенил-. Примеры C₃-C₁₂-циклоалкенил- включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил-, циклобутенил-, циклопентенил-, циклогексенил-, циклогептенил-, циклооктенил-, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-, бицикло[3.1.0]гекс-2-енил-, спиро[2.5]окт-4-енил-, спиро[4.4]нон-1-енил-, бицикло[4.2.1]нон-3-ен-9-ил- и т.п.

Используемый в данном тексте термин "арилалкил" подразумевает функциональную группу, причем алкиленовая цепь соединена с арильной группой, например, -CH₂CH₂-фенил. Термин "замещенный арилалкил" подразумевает арилалкильную функциональную группу, в которой арильная группа замещена. Аналогично, термин "гетероарилалкил" подразумевает функциональную группу, причем алкиленовая цепь соединена с гетероарильной группой. Термин "замещенный гетероарилалкил" подразумевает гетероарилалкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа замещена.

Используемый в данном тексте термин "алкоски", применяемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, подразумевает, только если не утверждается иное, алкильную группу, имеющую

заданное количество атомов углерода, соединенных с остальной молекулой через атом кислорода, а именно, например, метокси-, этокси-, 1-пропокси-, 2-пропокси- (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительными алкокси- являются (C_1 - C_3)-алкокси-.

Понятно, что любые алкил-, алкенил-, алкинил-, циклоалкил-, гетероциклические и циклоалкенильные фрагменты молекулы, описанные в данном тексте, также представляют собой алифатическую группу или алициклическую группу.

"Алифатическая" группа представляет собой неароматический фрагмент молекулы, состоящий из любой комбинации атомов углерода, атомов водорода, атомов галогена, кислорода, азота или других атомов, и необязательно содержит один или более участков ненасыщенности, например, двойные и/или тройные связи. Примерами алифатических групп являются функциональные группы, а именно алкил-, алкенил-, алкинил-, O, OH, NH, NH_2 , C(O), $S(O)_2$, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O) NH_2 , $S(O)_2NH$, $S(O)_2NH_2$, NHC(O) NH_2 , NHC(O)C(O)NH, NHS(O) $_2NH$, NHS(O) $_2NH_2$, C(O)NHS(O) $_2$, C(O)NHS(O) $_2NH$ или C(O)NHS(O) $_2NH_2$, и т.п., группы, содержащие одну или более функциональных групп, неароматические углеводороды (необязательно замещенные) и группы, где один или более углерод в неароматическом углеводороде (необязательно замещенном) заменен функциональной группой. Атомы углерода в алифатической группе необязательно оксозамещены. Алифатическая группа является неразветвленной, разветвленной, циклической или их комбинацией, и предпочтительно содержит от около 1 до около 24 атомов углерода, конкретнее, от около 1 до около 12 атомов углерода. Дополнительно к алифатическим углеводородным группам, используемым в данном тексте, алифатические группы преднамеренно включают, например, алкоксиалкилы, полиалкоксиалкилы, а именно полиалкиленгликоли, полиамины и полиимины, например. Алифатические группы являются необязательно замещенной.

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

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

Термин "замещенный" относится к замещению путем независимой замены одного, двух или трех, или более атомов водорода заместителями, включая, но не ограничиваются ими, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C_1 - C_{12} -алкил-, C_2 - C_{12} -алкенил-, C_2 - C_{12} -алкинил-, защищенную гидроксид-, -NO $_2$, -N $_3$, -CN, -NH $_2$, защищенную амино-, оксо-, тиоксо-, -NH- C_1 - C_{12} -алкил-, -NH- C_2 - C_8 -алкенил-, -NH- C_2 - C_8 -алкинил-, -NH- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -NH-арил-, -NH-гетероарил-, -NH-гетероциклоалкил-, диалкиламино, диариламино, дигетероариламино, -O- C_1 - C_{12} -алкил-, -O- C_2 - C_8 -алкенил-, -O- C_2 - C_8 -алкинил-, -O- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -O-арил-, -O-гетероарил-, -O-гетероциклоалкил-, -C(O)- C_1 - C_{12} -алкил-, -C(O)- C_2 - C_8 -алкенил-, -C(O)- C_2 - C_8 -алкинил-, -C(O)- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -C(O)-арил-, -C(O)-гетероарил-, -C(O)-гетероциклоалкил-, -CONH $_2$, -CONH- C_1 - C_{12} -алкил-, -CONH- C_2 - C_8 -алкенил-, -CONH- C_2 - C_8 -алкинил-, -CONH- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -CONH-арил-, -CONH-гетероарил-, -CONH-гетероциклоалкил-, -OCO $_2$ - C_1 - C_{12} -алкил-, -OCO $_2$ - C_2 - C_8 -алкенил-, -OCO $_2$ - C_2 - C_8 -алкинил-, -OCO $_2$ - C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -OCO $_2$ -арил-, -OCO $_2$ -гетероарил-, -OCO $_2$ -гетероциклоалкил-, -CO $_2$ - C_1 - C_{12} -алкил-, -CO $_2$ - C_2 - C_8 -алкенил-, -CO $_2$ - C_2 - C_8 -алкинил-, -CO $_2$ - C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -CO $_2$ -арил-, -CO $_2$ -гетероарил-, -CO $_2$ -гетероциклоалкил-, -OCONH $_2$, -OCONH- C_1 - C_{12} -алкил-, -OCONH- C_2 - C_8 -алкенил-, -OCONH- C_2 - C_8 -алкинил-, -OCONH- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -OCONH-арил-, -OCONH-гетероарил-, -OCONH-гетероциклоалкил-, -NHC(O)H-, -NHC(O)- C_1 - C_{12} -алкил-, -NHC(O)- C_2 - C_8 -алкенил-, -NHC(O)- C_2 - C_8 -алкинил-, -NHC(O)- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -NHC(O)-арил-, -NHC(O)-гетероарил-, -NHC(O)-гетероциклоалкил-, -NHCO $_2$ - C_1 - C_{12} -алкил-, -NHCO $_2$ - C_2 - C_8 -алкенил-, -NHCO $_2$ - C_2 - C_8 -алкинил-, -NHCO $_2$ - C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -NHCO $_2$ -арил-, -NHCO $_2$ -гетероарил-, -NHCO $_2$ -гетероциклоалкил-, -NHC(O)NH $_2$ -, -NHC(O)NH- C_1 - C_{12} -алкил-, -NHC(O)NH- C_2 - C_8 -алкенил-, -NHC(O)NH- C_2 - C_8 -алкинил-, -NHC(O)NH- C_3 - C_{12} -циклоалкил-, -NHC(O)NH-арил-, -NHC(O)NH-гетероарил-, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил-, NHC(S)NH $_2$ -, NHC(S)NH- C_1 - C_{12} -алкил-, -NHC(S)NH- C_2 - C_8 -

алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₈-алкинил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₈-алкинил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₈-алкенил, -S(O)-C₂-C₈-алкинил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₈-алкинил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NH₂SO₂-C₁-C₁₂-алкил, NH₂SO₂-C₂-C₈-алкенил, -NH₂SO₂-C₂-C₈-алкинил, -NH₂SO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH₂SO₂-арил, -NH₂SO₂-гетероарил, -NH₂SO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, арил-, ариалкил-, гетероарил-, гетероариалкил-, гетероциклоалкил-, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксилалкил-, полиалкокси-, метоксиметокси-, метоксизетокси-, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₈-алкенил, -S-C₂-C₈-алкинил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил. Понятно, что арилы, гетероарилы, алкилы, циклоалкилы и т.п. являются дополнительно замещенными.

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

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

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

В определенных вариантах реализации изобретения, соединения по каждой формуле в данном тексте определены, как включающие изотопные индикаторы, "Изотопный индикатор" представляет собой соединение, в котором по меньшей мере одна атомная позиция обогащена специфическим изотопом указанного элемента до уровня, который значительно превышает уровень распространения того изотопа в природе. Например, одна или более атомных позиций водорода в соединении обогащена дейтерием до уровня, который значительно превосходит уровень распространения дейтерия в природе, например, до уровня по меньшей мере 1%, предпочтительно по меньшей мере 20% или по меньшей мере 50%. Такое дейтерированное соединение, например, более медленно распадается в процессе обмена веществ, чем его недейтерированный аналог, и, следовательно, имеет более длительный период полувыведения при введении субъекту. Такие соединения синтезируют способами, известными в данной области техники, например, применяя дейтерированные исходные материалы. Изотопные индикаторы являются фармацевтически приемлемыми, если только не утверждается иное.

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

Термин "активированный гидроксил", используемый в данном тексте, относится к гидроксильной группе, активированной группой, активирующей гидроксильную группу, как определено выше, включая, например, мезилатную, тозилатную, трифлатную, р-нитробензоатную, фосфонатную группы.

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

Термин "защищенная гидроксильная группа", используемый в данном тексте, относится к гидроксильной группе, защищенной группой, защищающей гидроксильную группу, как определено выше, включая, например, группы бензоил-, ацетил-, триметилсилил-, триэтилсилил-, метоксиметил-.

Термин "неактивная гидроксильная группа", используемый в данном тексте, относится к защитной группе, известной в данной области техники для изменения физико-химических и, поэтому, биологических свойств исходного лекарственного средства в переходном режиме путем покрытия или маскировки гидроксильной группы. После указанного(ых) процесса(ов) синтеза неактивная гидроксильная группа должна иметь способность восстанавливаться обратно в гидроксильную группу *in vivo*. Неактивные гидроксильные группы, известные в данной области техники, описаны в общих терминах в Renneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992) и в "Prodrugs of Alcohols and Phenols", S. S. Dhareshwar, V. J. Stella, в Prodrugs Challenges and Rewards Part-2, (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects), edited by V. J. Stella, et al., Springer and AAPSPress, 2007, p. 31-99.

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

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

Термин "аминокислота" относится к природным или синтетическим α , β , γ или δ аминокислотам и включает, но не ограничивается ими, аминокислоты, находящиеся в белках или промежуточных продуктах метаболизма аминокислот или белков, т.е. глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспаргин, глутамин, аспартат, глутамат, лизин, цитруллин, аргинин и гистидин. В определенных вариантах реализации изобретения, аминокислота находится в L-конфигурации. В определенных вариантах реализации изобретения, аминокислота находится в D-конфигурации. В определенных вариантах реализации изобретения, аминокислота предлагается в качестве заместителя соединения, описанного в данном тексте, причем аминокислота представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из аланил-, валинил-, лейцинил-, изолейцинил-, пролинил-, фенилаланинил-, триптофанил-, метионинил-, глицинил-, серинил-, треонинил-, цистеинил-, тирозинил-, аспарагинил-, глутаминил-, аспартоил-, глутароил-, лизинил-, аргининил-, гистидинил-, β -аланил-, β -валинил-, β -лейцинил-, β -изолейцинил-, β -пролинил-, β -фенилаланинил-, β -триптофанил-, β -метионинил-, β -глицинил-, β -серинил-, β -треонинил-, β -цистеинил-, β -тирозинил-, β -аспарагинил-, β -глутаминил-, β -аспартоил-, β -глутароил-, β -лизинил-, β -аргининил- и β -гистидинил-.

Термин "производное аминокислоты" относится к группе, получаемой из природной или синтетической аминокислоты, описанной и проиллюстрированной в данном тексте. Производные аминокислоты очевидны для специалистов в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, сложный эфир, аминокислот, аминокислот, аминокислот, аминокислот и N-метил производные природных и синтетических аминокислот. В одном варианте реализации изобретения, производное аминокислоты предлагается в качестве заместителя соединения, описанного в данном тексте, где заместитель представляет собой $-NR^u-G(S_c)-C(O)-Q^1$, где Q^1 представляет собой $-SR^v$, $-NR^vR^v$ или алкокси-, R^v представляет собой водород или алкил, S_c представляет собой боковую цепь природной или синтетической аминокислоты, G представляет собой C_1-C_2 -алкил- и R^u представляет собой водород; или R^u и S_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо. В варианте реализации изобретения, производное аминокислоты предлагается в качестве заместителя соединения, описанного в данном тексте, где заместитель представляет собой $-O-C(O)-G(S_c)-NH-Q^2$, где Q^2 представляет собой водород или алкокси-, S_c представляет собой боковую цепь природной или синтетической аминокислоты и G представляет собой C_1-C_2 -алкил-. В определенных вариантах реализации изобретения, Q^2 и S_c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах реализации изобретения, G представляет собой необязательно замещенный метил и S_c выбран из группы, состоящей из водорода, алкил-, арилалкил-, гетероциклоалкил-, карбоксилалкил-, гетероарилалкил-, аминоалкил-, гидроксилалкил-, амининоаминоалкил-, аминокарбонилалкил-, сульфанилалкил-, карбамоилалкил-, алкилсульфанилалкил- и гидроксиларилалкил-. В варианте реализации изобретения, производное аминокислоты предлагается в качестве заместителя соединения, описанного в данном тексте, причем производное аминокислоты находится в D-конфигурации. В варианте реализации изобретения, производное аминокислоты предлагается в качестве заместителя соединения, описанного в данном тексте, причем производное аминокислоты находится в L-конфигурации.

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

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

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

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

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

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

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

Соединения, описанные в данном тексте, содержат один или более асимметричных центров и, поэтому, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, определяемые терминами абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)-или (E)- для аминокислот. Предполагается, что данное изобретение включает все такие возможные изомеры, также как и их рацемические и оптически чистые формы. Оптические изомеры получают из соответствующих им оптически активных исходных соединений по способам, описанным выше, или путем разделения рацемических смесей. Разделение проводится в присутствии разделяющего агента, хроматографией или повторной кристаллизацией, или некоторой комбинацией этих способов, известных специалистам в данной области техники. Дополнительные детали относительно разделения можно найти в Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Если соединения, описанные в данном тексте, содержат олефиновую двойную связь, другие области ненасыщенности или другие центры геометрической асимметрии, и если

только не указано иное, предполагается, что соединения включают и 1С и Z геометрические изомеры, или цис- и транс-изомеры. Аналогично, также предполагается, что включены все таутомерные формы. Таутомеры находятся в циклической и ациклической форме. Конфигурация любой углерод-углеродная двойной связи, представленная в данном тексте, выбрана только для удобства и не предназначена для определения конкретной конфигурации, если только это не указано в тексте; поэтому, углерод-углеродная двойная связь или углерод-гетероатомная двойная связь произвольно изображенная в данном тексте как транс- представляет собой цис-, транс- или смесь обоих в разных соотношениях.

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

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

Используемый в данном тексте термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, которые гидролизуют *in vivo* и включает те, которые легко распадаются в организме человека с образованием исходного соединения или его соли. Подходящие сложно-эфирные группы включают, например, производные фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, а именно алкановых, алкеновых, циклоалкановых и алкендионовых кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент имеет преимущественно не более, чем 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают, но не ограничиваются ими, эфиры C₁-C₆-алкановых кислот, сложные эфиры уксусной, пропионовой, масляной и пивалиновой кислоты.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат фармацевтически эффективное количество соединения по данному изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Используемый в данном тексте термин "фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент" подразумевает нетоксичный, инертный твердый, мягкий или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательный препарат любого типа. Некоторые примеры материалов, которые служат фармацевтически приемлемыми носителями, представляют собой сахара, а именно лактозу, глюкозу и сахарозу; крахмалы, а именно кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, а именно карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетатцеллюлозу; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, а именно масло какао и суппозитории из воска; масла, а именно арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, а именно пропиленгликоль; сложные эфиры, а именно этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, а именно гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт, буферные растворы фосфата, также как и другие нетоксичные совместимые скользящие вещества, а именно лаурилсульфат натрия и стеарат магния, также как и красители, противоприлипающие вещества, по-

крывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, также в композиции находятся консерванты и антиоксиданты, согласно точки зрения фармацевта.

Фармацевтические композиции по данному изобретению вводятся орально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара, предпочтительно с помощью орально способа введения или введения посредством инъекции. Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат любые традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или наполнители. В некоторых случаях, pH состава доводят с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов, чтобы улучшить стабильность лекарственного соединения или форму его доставки. Термин "парентеральный", используемый в данном тексте, включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутривартериальное, интросиновиальное, интратермальное, интратекальное, внутриочаговое и внутричерепное введения или инфузионный способ введения.

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

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

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

С целью удлинения эффекта лекарства часто необходимо замедлить адсорбцию лекарства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это достигается путем применения жидких суспензий кристаллических или аморфных материалов с плохой растворимостью в воде. В таком случае скорость адсорбции лекарства зависит от скорости его растворения, что, в свою очередь, зависит от размеров кристалла и кристаллической структуры. В альтернативном варианте, замедленная адсорбция парентерально введенной лекарственной формы достигается путем растворения или диспергирования лекарства в масляном наполнителе. Инъекционные формы замедленного всасывания готовят путем введения микрокапсульных матриц лекарства в биоразлагаемые полимеры, а именно полиактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарства контролируют в зависимости от соотношения лекарства к полимеру и природы определенного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы замедленного действия также готовят путем заключения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями тела.

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

Твердые лекарственные формы для орального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный компонент смешан с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, а именно цитратом натрия или дикальцийфосфатом, и/или: а) наполнителями или разбавителями, а именно крахмалами, сахарозой, глюкозой, маннитолом и кремнекислотой; б) связующими, а именно, например, карбоксиметилцеллюлозой, альгинатами, желатином, поливинилпирролидиноном, сахарозой и камедью; в) смачиваю-

щими средствами, а именно глицерином; г) разрыхлителями, а именно агар-агаром, карбонатом кальция, крахмалом картофеля и тапиоки, альгиновой кислотой, определенными силикатами и карбонатом натрия; д) веществами, замедляющими растворение, а именно парафином; е) ускорителями адсорбции, а именно соединениями четвертичного аммония; ж) веществами, улучшающими смачиваемость, а именно, например, цетиловым спиртом и глицерил моностеаратом; з) абсорбентами, а именно каолином и бентонитовой глиной и и) смазывающими веществами, а именно тальком, стеаратом кальция, стеаратом магния, твердыми полиэтиленгликолями, лаурилсульфатом натрия и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также содержит буферные средства.

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

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

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

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

Порошки и спреи содержат, дополнительно к соединениям по данному изобретению, эксципиенты, а именно лактозу, тальк, кремнекислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи дополнительно содержат традиционные распыляющие вещества, а именно хлорфторуглероды.

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

Для ингаляционной доставки терапевтическую композицию по данному изобретению составляют и вводят пациенту в твердой или жидкой аэрозольной форме путем прямого введения, например, вдыхания в дыхательную систему. Твердые или жидкие аэрозольные формы активного соединения для осуществления данного изобретения содержат частицы вдыхаемого размера, т.е. частицы достаточно небольшого размера, чтобы пройти через рот и гортань при вдыхании и попасть в бронхи и альвеолы легких. Доставка аэрозольных терапевтических средств, в частности аэрозольных антибиотиков, известна в данной области техники (см., например, Пат. США № 5767068, Van Devanter et al., Пат. США № 5508269, Smith et al. и WO 98/43650, Montgomery, все из которых включены в данный текст посредством ссылки).

Противовирусная активность

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

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

Под "терапевтически эффективным количеством" соединения по изобретению подразумевают количество соединения, которое оказывает терапевтический эффект на субъекта, который проходит лечение, при приемлемом терапевтическом индексе, применимом при любом медицинском лечении. Терапевтический эффект является объективным (т.е. измеримым каким-либо испытанием или маркером) или субъективным (т.е. субъект отмечает или чувствует эффект). Эффективное количество соединения, описанного выше, находится в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 500 мг/кг, предпочтительно от около 1 до около 50 мг/кг. Эффективные дозы также зависят от способа введения, также как и от возможности совместного применения с другими средствами. Понятно, однако, что общая суточная доза соединений или композиций по данному изобретению назначается после визита к терапевту в пределах объема тща-

тельной медицинской оценки. Точный терапевтически эффективный уровень дозы для любого определенного пациента зависит от множества факторов, включая расстройство, подвергающееся лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента, время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; длительность лечения; лекарства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и аналогичные факторы, хорошо известные в медицинской области техники.

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

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

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

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

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

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

Комбинированная и альтернативная терапия ВГВ.

Обнаружено, что после длительного лечения противовирусными средствами появляются устойчивые к лекарствам варианты ВИЧ, ВГВ, ВГС. Устойчивость к лекарствам наиболее часто появляется в результате мутирования гена, который кодирует белок, а именно энзим, используемый в вирусной репликации, и наиболее часто в случае ВИЧ - обратной транскриптазы, протеазы или ДНК полимеразы, и в случае ВГВ - ДНК полимеразы, или в случае ВГС - РНК полимеразы, протеазы или геликазы. Недавно было показано, что эффективность лекарства против ВИЧ-инфекции может быть продлена, улучшена

или восстановлена путем введения соединения в комбинации или модификации с вторым и, возможно, третьим противовирусным соединением, которое вызывает мутацию, отличную от той, которая вызвана основным лекарством. Соединения используются для комбинации и выбираются из группы, состоящей из ингибитора ВГВ полимеразы, интерферона, модуляторов TLR, а именно TLR-7 агонистов или TLR-9 агонистов, терапевтических вакцин, иммуноактиваторов определенных клеточных вирусных РНК сенсоров, ингибитора вируса, ингибитора созревания вируса, определенного модулятора капсидной сборки, противовирусных соединений определенного или неизвестного механизма и их комбинации. В альтернативном варианте, фармакокинетику, биораспределение и другие параметры лекарства изменяют с помощью такой комбинации или альтернативной терапии. В общем, комбинированную терапию, как правило, предпочитают альтернативной терапии, потому что она создает многочисленные одновременные воздействия на вирус.

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

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

Сокращения.

Сокращения, используемые в описаниях последующих схем и примеров: Ac - ацетил; AcOH - уксусная кислота; AIBN - азобисизобутиронитрил; BINAP - 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; Boc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат; Boc - 1-бутоксикарбонил; Woc-1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбонил; Bz - бензоил; Bn - бензил; BocNHON-трет-бутил-N-гидроксикарбамат; t-BuO-трет-бутоксид калия; Bu₃SnH-гидрид трибутилолова; BOP - гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония; Рассол - раствор хлорида натрия в воде; BSA - N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид; CDI - карбонилдиимидазол; CH₂Cl₂ - дихлорметан; CH₃-метил; CH₃CN-ацетонитрил; Cs₂CO₃ - карбонат цезия; CuCl - хлорид меди (I); CuI - йодид меди (I); dba - дибензилиденацетон; dppb - дифенилфосфинобутан; DBU - 1,8-диазобицикло[5.4.0]-ундек-7-ен; DCC - N,N'-дициклогексилкарбодимид; DEAD диэтилазодикарбоксилат; DIAD - диизопропилазодикарбоксилат; DIPEA или (i-Pr)₂EtN -N,N'-диизопропилэтиламин; перйодат Десса-Мартина - 1,1,1-трис-(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он; DMAP - 4-диметиламинопиридин; DME - 1,2-диметоксизтан; DMF - N,N'-диметилформамид; DMSO - диметилсульфоксид; DMT - ди(p-метоксифенил)фенилметил или диметокситритил; DPPA - дифенилфосфориазид; EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид; EDC HCl -N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид гидрохлорид; EtOAc - этилацетат; EtOH - этанол; Et₂O - диэтиловый эфир; HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония; HCl -сероводород; НОВ - 1-гидроксibenзотриазол; K₂CO₃ - карбонат калия; n-BuLi - n-бутиллития; i-BuLi - i-бутиллития; t-BuLi - t-бутиллития; PhLi - фенил лития; LDA - диизопропиламид лития; LiTMP - 2,2,6,6-тетраметилпиперидинат лития; MeOH - метанол; Mg - магний; MOM - метоксиметил; Ms - мезил или -SO₂-CH₃; Ms₂O - метансульфоновый ангидрид или мезил-ангидрид; MTBE - t-бутилметиловый эфир; NaN(TMS) - бис-(триметилсилил)амид натрия; NaCl - хлорид натрия; NaN - гидрид натрия; NaHCO₃ - бикарбонат натрия или кислый карбонат натрия; Na₂CO₃ - карбонат натрия; NaOH - гидроксид натрия; Na₂SO₄ - сульфат натрия; NaHSO₃ - бисульфит натрия или кислый сульфит натрия; Na₂S₂O₃ - тиосульфат натрия; NH₂NH₂ - гидразин; NH₄HCO₃ - бикарбонат аммония; NH₄Cl - хлорид аммония; NMO - N-метилморфолин-N-оксид; NaO₄ - перйодат натрия; Ni - никель; NSF1 - фторбензолсульфонимид; OH - гидроксильная группа; OsO₄ - тетроксид осмия; PTSA-p-толуолсульфоновая кислота; PPTS-p-толуолсульфонат пиридиния; TBAF -фторид тетрабутиламмония; TEA или Et₃N - триэтиламин; TES - триэтилсилил; TESC1 - триэтилсилилхлорид; TESOTf - триэтилсилилтрифторметансульфонат; TFA трифторукусная кислота; THF - тетрагидрофуран; TMEDA - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин; TPP или PPh₃ - трифенилфосфин; Tгос - 2,2,2-трихлорэтилкарбонил; Ts - тозил или -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O - толилсульфоновый ангидрид или тозил-ангидрид; TsOH-p-толилсульфоновая кислота; Pd - палладий; Ph - фенил; POPd - дигидрогендихлорбис-(ди-трет-бутилфосфинито-Р)палладат (II); Pd₂(dba)₃ - дипалладия(0) трис-(дибензилиденацетон); Pd(PPh₃)₄ - палладия(0) тетракис-(трифенилфосфин); PdCl₂(PPh₃)₂ - палладия(II) транс-дихлорбис-(трифенилфосфин); Pt - платина; Rh - родий; кт - комнатная температура; Ru - рутений; TBS - трет-бутилдиметилсилил; TMS - триметилсилил; или TMSCl - триметилсилилхлорид.

Способы синтеза.

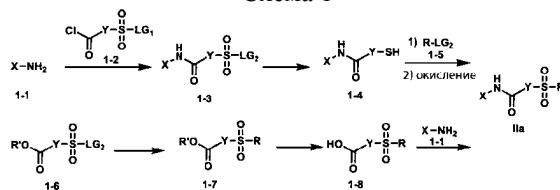
Соединения и процессы по данному изобретению будут лучше понятны в сочетании со следующими схемами синтеза, которые иллюстрируют способы, по которым получают соединения по изобретению. Эти схемы предназначены для иллюстративных целей и не подразумеваются, как ограничивающие объем изобретения. Эквивалентные, аналогичные или приемлемые растворители, реагенты и условия реакции могут быть заменены на определенные растворители, реагенты или условия реакции, описанные

в данном тексте, без отклонения от общего объема способа синтеза.

Соединения формулы I получают посредством нескольких разных способов синтеза из множества исходных компонентов, содержащих необязательно замещенный фенил-, гетероарил- или конденсированные бициклические арильные или гетероарильные исходные фрагменты, с использованием химических преобразований, известных специалистам в данной области техники. Преднамеренно, соединения формулы I проектируют так, чтобы на правом конце образовать сульфонильную группу с последующим образованием группы A на левом конце. В альтернативном варианте, соединения формулы I проектируют так, чтобы на левом конце образовать группу A с последующим образованием сульфонильной группы на правом конце. Получение сульфонов происходит путем либо окисления сульфида (рассмотрено в K. Schank, *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Wiley, New York, 1988, Chap. 7), либо алкилирования/арилирования низковалентных соединений серы, а именно сульфидных солей (рассмотрено G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 1592). Сульфид синтезируют из исходного тиола посредством нуклеофильного замещения на органический галоид или эфир сульфокислоты, или нуклеофильного присоединения к эпоксидной, азиридиновой или ненасыщенной основе (рассмотрено G. Solladie, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Vol 6, 133) или радикального присоединения тиола к ненасыщенной основе. Сульфид получают или восстановлением сульфонилгалогенидов (рассмотрено Schubart, R. *Sulfinic Acids and Derivatives*, *Ullmann's Encyclopedia of industrial Chemistry*, 2000, 677) или реакцией ар или гетероарилгалогенида (A. Shavnya, S. S. Coffey, A. C. Smith, V. Mascitti, *Org. Lett.*, 2013, 15, 6226) или боринговой кислоты (A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti, A. C. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 13571) с метабисульфатом калия, катализированной переходным металлом. Сульфоновое соединение дополнительно функционализируют путем депротонизации сильным основанием с последующим реагированием образованного аниона с электрофилом, а именно органическим галоидом, альдегидом, кетоном, электрофильным галогенирующим реагентом или ненасыщенной основой, а именно акцептором реакции Майкла; третичный сульфид получают из первичного сульфона посредством двухэтапной последовательной депротонизации и анионной нуклеофильной реакции. Амидная связь образуется или с помощью реакции галоидангидрида или ангидрида с амином, или с помощью прямого сочетания карбоновой кислоты с амином в присутствии реагента реакции сочетания, а именно DCC, EDC или HATU.

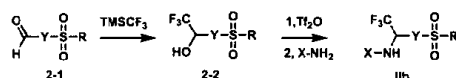
Как изображено на схеме 1, где X, Y и R представляют собой ранее определенные, LG₁, LG₂ в каждом случае представляют собой замещаемые группы и каждый независимо выбран из галогена, тозилата, мезилата и трифлата. При одном подходе, необязательно замещенный арил- или гетероариламин 1-1 избирательно реагирует с различными хлорангидридами 1-2 в растворителе, а именно, но не ограничиваясь ими, толуоле, тетрагидрофуране, дихлорметане или их смеси, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, триэтиламина, DIPEA или пиридина, чтобы получить множество промежуточных аминов 1-3. 1-3 затем обрабатывают восстановительным реагентом, а именно, но не ограничиваясь ими, трифенилфосфином, SnCl₂, Sn/HCl, Zn/HCl или Pd/HCOOH, чтобы получить промежуточный тиол 1-4, который реагирует с промежуточным соединением 1-5 путем нуклеофильного замещения, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, карбоната калия, карбоната натрия, триэтиламина или DIPEA, чтобы получить промежуточный сульфид, который превращается в соединение формулы IIa в подходящем растворителе в присутствии окислительного реагента, а именно, но не ограничиваясь ими, пероксида водорода, метахлорпербензойной кислоты, пербензойной кислоты или трет-бутилпероксида. В альтернативном варианте, эфир карбоновой кислоты 1-6 превращается в сульфоновое промежуточное соединение 1-7, используя химизм, аналогичный описанному выше, или с помощью нуклеофильного замещения органометаллическим агентом (R-M, где M представляет собой Mg- или Zn-соединение), 1-7 омыляют основанием, а именно, но не ограничиваясь ими, гидроксидом лития, гидроксидом натрия или гидроксидом калия, чтобы получить карбоновую кислоту 1-8. Кислота 1-8 реагирует с амином 1-1 в присутствии реагента реакции сочетания, а именно, но не ограничиваясь ими, DCC, EDC или HATU, в подходящем растворителе, необязательно в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, триэтиламина, DIPEA или пиридина, чтобы получить соединение формулы IIa.

Схема 1



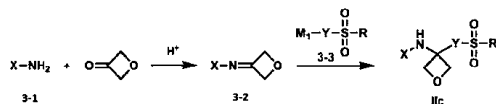
Получение соединения формулы IIb описано ниже в схеме 2. Альдегид 2-1 реагирует с TMSCF₃ и дает трифторэтиловый спирт 2-2, который превращается в трифлат посредством реакции с Tf₂O в присутствии основания, а именно DIPEA, с последующим вытеснением амином X-NH₂ для получения соединения формулы IIb.

Схема 2



Синтез соединения формулы 11с, содержащей аминоксетаниловый фрагмент, описан в схеме 3. Ариламин или гетероариламин 3-1 конденсируют с оксетан-3-оном в присутствии кислоты, а именно уксусной кислоты или р-TsA и получают имин 3-2, который обрабатывают нуклеофильным 3-3, где M₁ представляет собой органометаллическое соединение, включая, но не ограничиваясь ими, относящееся к бороновой кислоте/эфиру, оловоорганическому, цинкорганическому, литийорганическому или магнийорганическому фрагменту, чтобы получить соединение формулы 11с.

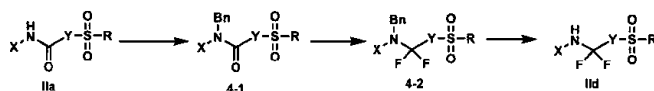
Схема 3



Как описано в схеме 4, соединение формулы 11д получают из соединения формулы 11а. 11а реагирует с бензилбромидом в присутствии основания, а именно, но не ограничиваясь ими, NaNH или LDA и дает соединение 4-1, которое превращается в соединение 4-2 посредством реакции с оксалилхлоридом, с последующей обработкой фторирующим реагентом, а именно, но не ограничиваясь ими, DAST, SF₄ или Et₃N-HF.

Соединение 4-2 обрабатывают газообразным водородом в присутствии подходящего катализатора, а именно, но не ограничиваясь ими, Pd/C, PtO₂ или Pd(OH)₂/C, чтобы получить соединение формулы 11д.

Схема 4



Понятно, что при надлежащей обработке и защите любой химической функциональной группы синтез соединений формулы I проводится способами, аналогичными приведенным выше и описанным в Экспериментальном разделе. Подходящие защитные группы можно найти, но ими не ограничивается, среди тех, что приведены в T. W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed (1999), J Wiley and Sons.

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

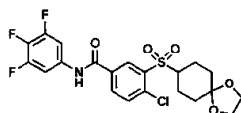
Различные изменения и модификации, раскрытые в вариантах реализации изобретения, очевидны специалистам в данной области техники и такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, составлениям рецептур и/или способам по изобретению,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

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

Примеры

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

Пример 1



Этап 1а. Смесь 4-хлор-3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (0,86 г, 3,4 ммоль) в SOCl₂ (5,0 мл) нагревают в сосуде с обратным холодильником в течение ночи. Ее сконцентрируют, чтобы получить неочищенный продукт, который сразу используют на следующем этапе.

Этап 1б. Соединение по этапу 1а (0,91 г, 3,3 ммоль) и 3,4,5-трифторанилин (0,49 г, 3,3 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. Все сконцентрируют, чтобы получить неочищенный продукт, который сразу используют на следующем этапе.

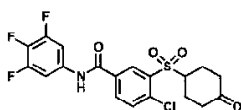
Этап 1с. Соединение по этапу 1б (0,89 г, 2,3 ммоль) и трифенилфосфин (3,4 г, 13 ммоль) в толуоле

(12 мл) перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,49 г, 71%). ESI-MS m/z = 316,0, 318,0 [M-H]⁻.

Этап 1d. К смеси из соединения по этапу 1c (0,49 г, 1,5 ммоль) и карбоната натрия (0,43 г, 3,1 ммоль) в DMF (7,0 мл) при кт добавляют 8-йод-1,4-диоксоспиро[4.5]декан (0,62 г, 2,3 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этилацетатом, отфильтровывают и фильтрат промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,63 г, 89%). ESI-MS m/z = 456,1, 458,1 [M-H]⁻.

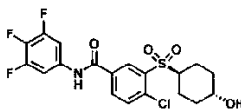
Этап 1e. Смесь соединения по этапу 1d (0,63 г, 1,4 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C обрабатывают mCPBA (0,92 г, 77%, 4,2 ммоль) при кт в течение ночи. Ее разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO₃, Na₂S₂O₃ и рассола. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,56 г, 83%). ESI-MS m/z = 488,05, 490,05 [M-H]⁻.

Пример 2



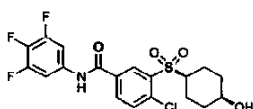
Перемешанную при кт смесь соединения по этапу 1e (0,56 г, 1,1 ммоль) в ацетоне (15 мл) обрабатывают 3 Н водным раствором HCl (3,5 мл, 10,5 ммоль) при 50°C в течение 30 мин. Ее разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO₃, рассола. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,41 г, 80%). ESI-MS m/z = 444,06, 446,06 [M-H]⁻.

Пример 3



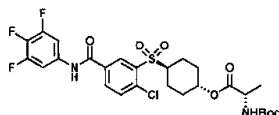
К перемешанной смеси из соединения из примера 2 (0,32 г, 0,72 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляют NaBH₄ (0,041 г, 1,1 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасят водным раствором NH₄Cl, экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,21 г, 65%). ESI-MS m/z = 446,08, 448,08 [M-H]⁻.

Пример 4



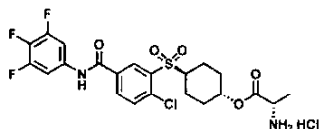
Указанное в заголовке соединение (0,068 г, 21%) выделяют из реакции из примера 3. ESI-MS m/z = 446,08, 448,08 [M-H]⁻.

Пример 5



Перед разбавлением EtOAc и промыванием водой и рассолом, смесь из соединения из примера 3 (0,10 г, 0,23 ммоль) и (t-бутоксикарбонил)-L-аланина (0,066 г, 0,35 ммоль) в DCM (6,0 мл) и DMF (0,50 мл) обрабатывают EDC (0,056 г, 0,20 ммоль) и DMAP (0,057 г, 0,46 ммоль) при кт в течение ночи. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,41 г, 95%). ESI-MS m/z = 617,16, 619,16 [M-H]⁻.

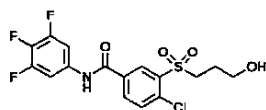
Пример 6



Соединение из примера 5 (0,11 г, 0,17 ммоль) обрабатывают HCl в диоксане (4 Н, 2,0 мл) при 0°C. Затем его медленно нагревают до кт в течение 30 мин. Летучие соединения удаляют для получения ука-

занного в заголовке соединения в виде соли HCl (90 мг, 93%). ESI-MS $m/z = 519,17, 521,17 [M+H]^+$.

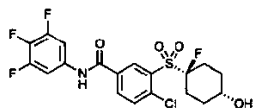
Пример 7



Этап 7a. Раствор соединения из этапа 1с (0,14 г, 0,44 ммоль) в DMF обрабатывают iPr_2NEt (0,23 г, 1,8 ммоль) и 3-бромпропан-1-олом (0,15 г, 1,1 ммоль) при кт в течение 5 мин. Ее разбавляют этилацетатом, промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат и (Na_2SO_4) , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,14 г, 85%) ESI-MS $m/z = 376,0 [M+H]^+$.

Этап 7b. Смесь соединения из этапа 7a (87 мг, 0,23 ммоль) в DCM/ $MeCN$ (2:1, 11 мл) при кт обрабатывают $mCPBA$ (77% мас./мас., 0,16 г, 0,70 ммоль) при кт в течение ночи. Ее разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, $Na_2S_2O_3$ и рассола. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения указанного в заголовке соединения (70 мг, 74%). ESI-MS $m/z = 408,0 [M+H]^+$.

Пример 8

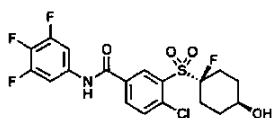


Этап 8a. К перемешанной смеси соединения из примера 3 (0,15 г, 0,34 ммоль) и имидазола (0,057 г, 0,84 ммоль) в DMF (3,0 мл) при кт добавляют TBSCl (0,06 г, 0,40 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,15 г, 79%). ESI-MS $m/z = 560,13, 562,13 [M-H]^+$.

Этап 8b. К перемешанной смеси соединения из этапа 8a (0,070 г, 0,12 ммоль) в THF (2 мл) при $-78^\circ C$ добавляют LDA (1 М в THF/гексан, 0,31 мл, 0,3 ммоль). Через 30 мин добавляют N-фторбензолсульфонимид (0,049 г, 0,16 ммоль) в THF (1 мл). Ее нагревают до $-10^\circ C$ более 1 ч и гасят водным раствором NH_4Cl . Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения смеси двух диастереомеров (0,049 г, 68%). ESI-MS $m/z = 578,13, 580,12 [M-H]^+$.

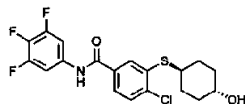
Этап 8c. Перемешанную смесь соединения из этапа 8b (0,039 г, 0,067 ммоль) в $MeOH$ (4 мл) обрабатывали конц. HCl (5 капель) при $0^\circ C$ в течение 1 ч и при кт в течение 6 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения указанного в заголовке соединения (0,012 г, 30%). ESI-MS $m/z = 464,03, 466,03 [M-H]^+$.

Пример 9



Указанное в заголовке соединение (0,006 г, 15%) выделяют из этапа 8c. ESI-MS $m/z = 464,03, 466,03 [M-H]^+$.

Пример 10

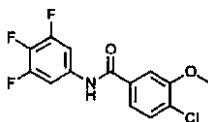


Этап 10a. Перемешанную смесь соединения из этапа 1с (0,79 г, 2,5 ммоль) и транс-1-трет-бутилдиметилсилилокси-4-йодциклогексана (1,1 г, 3,25 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывают карбонатом калия (0,69 г, 5,0 ммоль) при кт в течение ночи. Ее разбавляют этилацетатом, отфильтровывают и фильтрат промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,33 г, 56%). ESI-MS $m/z = 528,15, 530,14 [M-H]^+$.

Этап 10b. Перемешанную смесь соединения из этапа 10a (0,033 г, 0,062 ммоль) в $MeOH$ (4 мл) при $0^\circ C$ обрабатывают конц. HCl (5 капель) при $0^\circ C$ в течение 1 ч и при кт в течение 6 ч. Ее разбавляют этил-

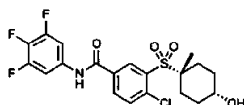
ацетатом и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,025 г, 97%) $\text{ESI-MS } m/z = 414,06, 416,05 [\text{M-H}]^-$.

Примеры 14



К перемешанной смеси 4-хлор-3-метоксибензойной кислоты (500 мг, 2,68 ммоль), 3,4,5-трифторанилина (591 мг, 4,02 ммоль) и HATU (1172 мг, 3,08 ммоль) в DMF (3,0 мл) и DCM (15,00 мл) добавляют DIPE (1,404 мл, 8,04 ммоль) при 0°C . Перед разбавлением EtOAc (30 мл) и промыванием рассолом ее перемешивают при кт в течение 3 ч. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (выход: 66%). $\text{ESI-MS } m/z = 314,07, 316,02 [\text{M-H}]^-$. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,75 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 4,01 (s, 3H).

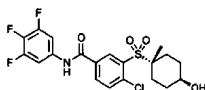
Пример 16



Этап 16а. К перемешанной смеси соединения из этапа 8а (0,12 г, 0,22 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляют LDA (1 М в THF/гексан, 0,55 мл, 0,55 ммоль). Через 30 мин добавляют MeI (0,039 г, 0,28 ммоль) в THF (1 мл) и нагревают до -10°C более 1 ч. Смесь гасят водным раствором NH_4Cl . Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения целевых соединений в виде смеси диастереомеров (0,089 г, 70%). $\text{ESI-MS } m/z = 578,13, 580,12 [\text{M-H}]^-$.

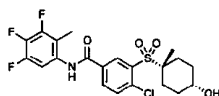
Этап 16б. Перемешанную смесь соединения из этапа 16а (0,089 г, 0,15 ммоль) в MeOH (4 мл) при 0°C обрабатывают конц. HCl (5 капель) при 0°C в течение 1 ч и при кт в течение 6 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) и с помощью препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (0,014 г, 20%). $\text{ESI-MS } m/z = 460,07, 462,06 [\text{M-H}]^-$.

Пример 17



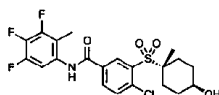
Указанное в заголовке соединение (0,025 г, 35%) выделяют из этапа 16б. $\text{ESI-MS } m/z = 460,06, 462,06 [\text{M-H}]^-$.

Пример 18



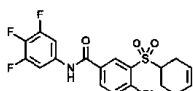
Указанное в заголовке соединение (0,007 г, 9,5%) выделяют из этапа 16б. $\text{ESI-MS } m/z = 474,07, 476,07 [\text{M-H}]^-$.

Пример 19



Указанное в заголовке соединение (0,009 г, 12%) выделяют из этапа 16б. $\text{ESI-MS } m/z = 474,08, 476,07 [\text{M-H}]^-$.

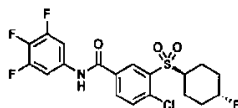
Пример 20



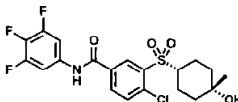
Перемешанную смесь соединения из примера 4 (0,032 г, 0,071 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C обрабатывают DAST (81 мг, 0,50 ммоль) при 0°C в течение 1 ч и при кт в течение 16 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,0098 г, 32%). $\text{ESI-MS } m/z =$

428,03, 430,03 [M-H]⁻.

Пример 21

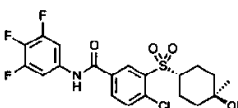
Соединение (0,0038 г, 12%) выделяют из примера 20. ESI-MS $m/z = 448,04, 450,04$ [M-H]⁻.

Пример 22



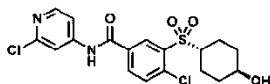
В перемешанную смесь соединения из примера 2 (0,045 г, 0,10 ммоль) в THF (2,5 мл) при 0°C добавляют бромид метилмагния (3 М в диэтиловом эфире, 0,13 мл, 0,40 ммоль). После 1 ч при кт ее гасят водным раствором NH₄Cl. Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,082 г, 18%). ESI-MS $m/z = 460,06, 462,06$ [M-H]⁻.

Пример 23



Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 22 (0,018 г, 39%). ESI-MS $m/z = 460,06, 462,06$ [M-H]⁻.

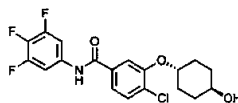
Пример 24



Этап 24a. К перемешанному раствору метил-3-((транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)сульфонил)-4-хлорбензоата (20,0 мг, 0,045 ммоль) и 2-хлорпиридин-4-амин (17,2 мг, 0,134 ммоль) в толуоле (0,8 мл) добавляют триметилалюминий (2 М в толуоле, 0,067 мл, 0,134 ммоль) при кт. Затем ее перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc (20 мл), промывают насыщенным водным раствором Сегнетовой соли (10 мл). Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 24b. К перемешанному раствору соединения из этапа 24a (не более 0,134 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют HCl (4 Н в воде, 0,2 мл) при 0°C. Ее перемешивают при кт в течение 1 ч, затем разбавляют EtOAc (20 мл), промывают водным Na₂S₂O₃ (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, MeOH-DCM) для получения целевого соединения (79%). ESI-MS $m/z = 411,09, 413,06$ [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,36-8,21 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 5,7, 1,9 Гц, 1H), 3,57 (qt, J = 10,8, 3,9 Гц, 2H), 2,14-1,94 (m, 4H), 1,71 (qd, J = 13,1, 3,5 Гц, 2H), 1,41-1,25 (m, 2H).

Пример 25



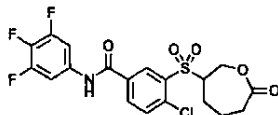
Этап 25a. К перемешанному раствору соединения из примера 14 (105 мг, 0,333 ммоль) в DCM (5,00 мл) добавляют BBr₃ (0,499 мл, 0,499 ммоль) при 0°C. Ее медленно нагревают до кт и перемешивают при кт в течение ночи. При кт добавляют дополнительное количество BBr₃ (1,5 экв.). Ее перемешивают при кт в течение 3 ч. Добавляют лед (10 г). Ее разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают рассолом. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ESI-MS $m/z = 300,02, 302,00$ [M-H]⁻.

Этап 25b. К перемешанному раствору трифенилфосфина (54,3 мг, 0,207 ммоль) и цис-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-ола (38,2 мг, 0,166 ммоль) в THF (2,00 мл) добавляют DIAD (0,032 мл, 0,166 ммоль) при 0°C. Ее перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем к смеси добавляют 4-хлор-3-гидрокси-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамид (25 мг, 0,083 ммоль). Затем смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси при кт добавляют дополнительное количество трифенилфосфина (54,3 мг, 0,207 ммоль), DIAD (0,032 мл, 0,166 ммоль) и цис-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексан-1-ола (38,2 мг, 0,166 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, чтобы получить неочищенный продукт, который затем очищают с помощью хроматографии ISCO на силикагеле (элюент: 0→60% EtOAc в гексане)

для получения целевого соединения (84%). ESI-MS $m/z = 512.23, 514.17 [M-H]^+$.

Этап 25с. К перемешанному раствору соединения из этапа 25b (26 мг, 0,051 ммоль) в MeOH (2,00 мл) добавляют водный HCl (4,0 М, 0,05 мл). Его перемешивают при кт в течение 1 ч, затем разбавляют EtOAc, промывают водным NaHCO₃ (10 мл) и рассолом. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc-гексан) для получения указанного в заголовке соединения (79%). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 4,56 (tt, J = 8,5, 3,7 Гц, 1H) 3,78 (tt, J = 8,5, 3,8 Гц, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 398,11, 400,08 [M-H]^+$.

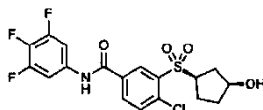
Пример 30



Этап 30a. К перемешанному раствору соединения из этапа 1с (30 мг, 0,095 ммоль) в MeOH (1,0 мл) при кт добавляют триэтиламин (40 мкл, 0,28 ммоль) и циклогекс-2-ен-1-он (18 мг, 0,19 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч при кт. Ее концентрируют и остаток очищают хроматографией (EtOAc/гексан) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (35 мг, 89%), ESI-MS $m/z = 414,06, 416,06 [M+H]^+$.

Этап 30b. Перемешанный раствор соединения из этапа 30a (35 мг, 0,084 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,2 мл) обрабатывают mCPBA (степень чистоты: 77% мас./мас., 76 мг, 0,34 ммоль) при кт в течение ночи. Ее гасят насыщенным водным Na₂S₂O₃. Спустя 10 мин ее разбавляют и экстрагируют CH₂Cl₂. Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, 26%), ESI-MS $m/z = 460,02, 462,02 [M-H]^+$.

Пример 31

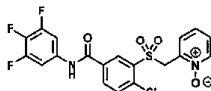


Этап 31a. Перемешанный при кт раствор соединения из этапа 1с (30 мг, 0,095 ммоль) в MeOH (0,93 мл) обрабатывают триэтиламино (39 мкл, 0,28 ммоль) и циклопент-2-ен-1-оном (15 мг, 0,10 ммоль) при кт в течение 2 ч с последующим концентрированием. Остаток очищают хроматографией (EtOAc/гексан) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (37 мг), ESI-MS $m/z = 400,04, 402,04 [M+H]^+$.

Этап 31b. Перемешанный при кт раствор соединения из этапа 31a (37 мг, 0,093 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,6 мл) обрабатывают mCPBA (77% мас./мас., 83 мг, 0,37 ммоль) в течение ночи. Не гасят насыщенным водным Na₂S₂O₃ в течение 10 мин. После отделения, фильтрат экстрагируют CH₂Cl₂. Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией (ацетон/гексан) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 55%), ESI-MS $m/z = 430,01, 430,01 [M-H]^+$.

Этап 31с. Перемешанный при 0°C раствор соединения из этапа 30b (13 мг, 0,030 ммоль) в метаноле (3,0 мл) обрабатывают NaBH₄ (1,7 мг, 0,045 ммоль) в течение 3 ч. Ее гасят насыщенным водным NH₄Cl и экстрагируют CH₂Cl₂. Органические соединения промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией (ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 86%) в виде белого твердого вещества, ESI-MS $m/z = 432,03, 434,03 [M-H]^+$.

Пример 37

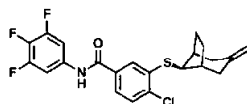


Этап 37a. К перемешанному при кт раствору соединения из этапа 1с (40 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,11 мл, 0,64 ммоль) и гидробромид 2-(бромметил)пиридина (48 мг, 0,19 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 5 мин с последующим гашением насыщенным водным NaHCO₃. Водный раствор экстрагируют EtOAc. Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией (EtOAc/гексан) для получения целевого соединения (42 мг, 81%) в виде белого твердого вещества, ESI-MS $m/z = 409,04, 411,04 [M+H]^+$.

Этап 37b. Перемешанный при кт раствор соединения из этапа 37a (32 мг, 0,079 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,9 мл) обрабатывают при кт mCPBA (77% мас./мас., 70 мг, 0,31 ммоль) в течение ночи. Ее гасят насыщенным водным Na₂S₂O₃ при кт в течение 10 мин с последующим экстрагированием CH₂Cl₂. Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде бе-

лого твердого вещества (29 мг, 81%), ESI-MS $m/z = 455,00, 457,00 [M-H]^+$.

Пример 39

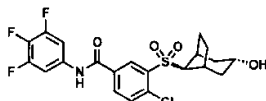


Этап 39a. Смесь 2-метиленпропан-1,3-диилдиацетата (2,69 г, 15,62 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,210 г, 0,937 ммоль), Ph_3P (0,983 г, 3,75 ммоль) и 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидина (3,19 мл, 21,86 ммоль) в ацетонитриле (89 мл) нагревают и выдерживают при 65°C в течение 18 ч. Добавляют воду (45 мл) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляют насыщенный рассол и ее экстрагируют этил ацетатом. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения целевого соединения (1,53 г, 71,9%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Этап 39b. Раствор соединения из этапа 39a (477 мг, 3,50 ммоль) в THF (18 мл) охлаждают до -78°C с последующим добавлением $LiAlH_4$ (1 М в THF, 4,20 мл, 4,20 ммоль). После 30-минного перемешивания ее гасят водой (0,5 мл), $NaOH$ (1 М, 0,5 мл) и водой (1,5 мл). Органическое соединение сушат и (Na_2SO_4), отфильтровывают через Целит и концентрируют для получения неочищенного продукта из целевого соединения (477 мг, 99%), который используется на следующем этапе.

Этап 39c. В раствор соединения из этапа 39b (131 мг, 0,944 ммоль) и PH_3P (413 мг, 1,574 ммоль) в THF (1,6 мл) добавляют DIAD (245 мкл, 1,259 ммоль) и 4-хлор-3-меркапто-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамид (100 мг, 0,315 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 65°C в течение 18 ч. Ее разбавляют $EtOAc$ и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ $EtOAc$) для получения указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,137 ммоль, 43,5% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 436,08, 438,07 [M-H]^+$.

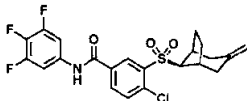
Пример 44



Этап 44a. Поток озона из озонатора пропускают через раствор соединения из этапа 39c (32 мг, 0,073 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C до появления устойчивого синего цвета; затем через смесь пропускают кислород до исчезновения цвета. Добавляют диметилсульфид (1 мл, 13,52 ммоль); смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют $MeOH$ (2 мл), затем $NaBH_4$ (55,3 мг, 1,462 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Ее разбавляют дихлорметаном и затем промывают H_2O и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют для получения неочищенного продукта из целевых соединений, который используется на следующем этапе без дополнительной очистки.

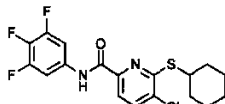
Этап 44b. Раствор соединений из этапа 44a (33 мг, 0,072 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывают m-CPBA (77% мас./мас., 81 мг, 0,280 ммоль) при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют дихлорметаном и затем промывают $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат над Na_2SO_4 . Отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 23,4%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 470,05, 472,05 [M-H]^+$.

Пример 49



Раствор соединения из этапа 39c в этаноле (1 мл) обрабатывают тетрагидромолибдатом аммония (2,8 мг, 2,28 мкмоль) и перексидом водорода (0,095 мл, 1,14 ммоль) в течение 5 дней при кт, после чего добавляют дополнительное количество тетрагидромолибдата аммония (2,82 мг, 2,284 мкмоль) и пероксида водорода (1 мл). К смеси добавляют насыщенный $NaCl$ с последующим экстрагированием этилацетатом. Смесь органических соединений сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (3 мг, 6,38 мкмоль, 28,0% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 468,06, 470,06 [M-H]^+$.

Пример 50



Этап 50a. Раствор 3,4,5-трифторанилина (766 мг, 5,21 ммоль) и 5,6-дихлорпиколиновой кислоты

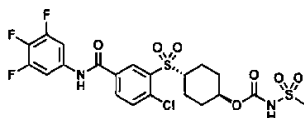
(500 мг, 2,60 ммоль) в DMF (13 мл) обрабатывают HATU (1485 мг, 3,91 ммоль) и основанием Хюнига (1,365 мл, 7,81 ммоль) при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (696 мг, 2,168 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

Этап 50b. Раствор соединения из этапа 50a (109 мг, 0,339 ммоль) в DMF (1,7 мл) обрабатывают основанием Хюнига (119 мкл, 0,679 ммоль) и циклогексантиолом (83 мкл, 0,679 ммоль) при 80°C в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (6 мг, 0,015 ммоль, 4,41% выход) в виде белого твердого вещества.

Этап 50c. Смесь соединения из этапа 50b (6 мг, 0,015 ммоль) и m-CPBA (77% мас./мас., 25,8 мг, 0,115 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч, затем выпаривают.

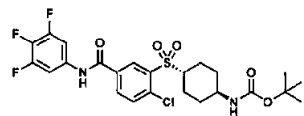
Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (5 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 431,06, 433,04 [M-H]⁻.

Пример 53



Перемешанный раствор соединения по примеру 3 (0,034 г, 0,076 ммоль) в THF (0,5 мл) обрабатывают DIPEA (0,020 г, 0,15 ммоль) и CDI (0,013 г, 0,084 ммоль) в течение 16 ч при кт. Добавляют метансульфонамид (0,014 г, 0,15 ммоль) в DMF (0,15 мл) и карбонат калия (0,039 г, 0,28 ммоль). Смесь нагревают до 65°C в течение 16 ч. Ее разбавляют этил ацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 с ацетонитрилом/водой в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 15%). ESI-MS m/z = 567,02, 569,02 [M-H]⁻.

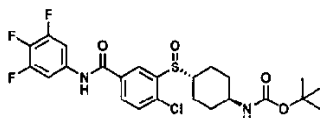
Пример 54



Этап 54a. Перемешанная смесь соединения из этапа 1с (0,64 г, 2,0 ммоль) и карбоната цезия (0,78 г, 2,4 ммоль) в DMF (7,0 мл) при кт обрабатывают трет-бутил-дис-4-йод(циклогексил)карбаматом (0,98 г, 3,0 ммоль) в течение ночи. Ее разбавляют этилацетатом и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,48 г, 47%). ESI-MS m/z = 513,12, 515,12 [M-H]⁻.

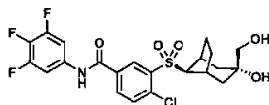
Этап 54b. К перемешанной смеси соединения из этапа 54a (0,19 г, 0,37 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (0,25 г, 77%, 1,1 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт Fe разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного йодного раствора NaHCO₃, раствора Na₂S₂O₃ и рассола. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,20 г, 76%) ESI-MS m/z = 545,11, 547,11 [M-H]⁻.

Пример 55



Указанное в заголовке соединение (0,041 г, 16%) выделяют из этапа 54b. ESI-MS m/z = 529,11, 531,11 [M-H]⁻.

Пример 60

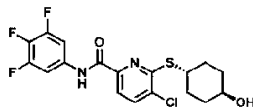


Способ А. Соединение из этапа 39с (125 мг, 0,285 ммоль) растворяют при кт в ацетоне (3,42 мл) и воде (0,18 мл) с последующим добавлением тетроксид осмия (2,5% в tBuOH, 0,179 мл, 0,014 ммоль) и NMO (167 мг, 1,427 ммоль). Спустя 2 ч добавляют дополнительное количество NMO (167 мг, 1,427 ммоль). Смесь перемешивают в течение следующих 2 ч, после чего добавляют m-CPBA (77% мас./мас., 246 мг, 1,099 ммоль) и продолжают перемешивать в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и кон-

центрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (97 мг, 0,192 ммоль, 67,4% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 502,09, 504,07 [M-H]⁻.

Способ В. К раствору соединения из этапа 138с (1,80 г, 3,81 ммоль) в NMP (5 мл) добавляют m-CPBA (77% мас., 2,14 г, 9,54 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 2 ч, после чего Добавляют водный NaS₂O₃ (3 мл), затем водный NaHCO₃ (3 мл) и MeOH (5 мл). Белое твердое вещество собирают в вакууме и промывают водным NaHCO₃, водой. Смесь дополнительно рекристаллизуют из MeOH, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1,7 г, 87%). ESI-MS m/z = 502,07. 504,07 [M-H]⁻.

Пример 61

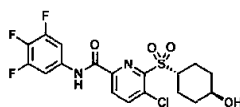


Этап 61a. Смесь соединения из этапа 50a (100 мг, 0,311 ммоль) и гидросульфида натрия (20,95 мг, 0,374 ммоль) в DMF (1,6 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч, после чего добавляют H₂O. Ее экстрагируют этилацетатом. Смесь органических соединений сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Остаток используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 61b. Смесь соединения из этапа 61a (63 мг, 0,198 ммоль), трет-бутил-(((1s,4s)-4-йодоциклогексил)окси)диметилсилана (80 мг, 0,235 ммоль) и карбоната калия (54,6 мг, 0,395 ммоль) в DMF (988 мкл) нагревают до 80°C в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат-гексан) для получения целевого соединения (8 мг, 0,015 ммоль, 7,81% выход) в виде белого твердого вещества.

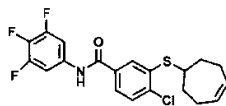
Этап 61с. Раствор соединения из этапа 61b (8 мг, 0,015 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывают HCl (12 М, 3,86 мкл, 0,015 ммоль) при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO₃ и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,014 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 415,05, 417,04 [M-H]⁻.

Пример 62



Смесь соединения из этапа 61с (6 мг, 0,014 ммоль) и m-CPBA (77% мас./мас., 20 мг, 0,089 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO₃ и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (3,5 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 447,07, 449,04 [M-H]⁻.

Пример 63



Этап 63a. К перемешанному раствору пент-4-енала (5 г, 59,4 ммоль) в THF (50 мл) добавляют раствор бромида бут-3-ен-1-илмагния (78 мл, 77,3 ммоль) при -78°C. Ее нагревают и выдерживают при кт в течение 1 ч, и гасят насыщенным NH₄Cl перед разделением (EtOAc/H₂O). Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости (6,1 г, 73,35%). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 5,91-5,75 (m, 2H), 5,15-4,95 (m, 4H), 3,71-3,60 (m 1H), 2,26-2,05 (m. 4H), 1,62 - 1,49 (m, 4H).

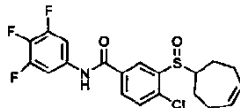
Этап 63b. В раствор соединения из этапа 63a (5 г, 35,71 ммоль) в DCM (120 мл) при кт добавляют катализатор Граббса второго поколения (910,71 мг, 1,07 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 16 ч с последующим концентрированием. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде коричневой маслянистой жидкости (2,4 г, 60,0%). ¹H-ЯМР (CDCl₃) 5,85-5,77 (m, 2H), 4,90-4,82 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 2H).

Этап 63с. Раствор соединения из этапа 63b (2 г, 17,85 ммоль), хлорид метилсульфонил (2,44 г, 21,42 ммоль) и Et₃N (3,61 г, 35,7 ммоль) в DCM (200 мл) перемешивают в течение 1 ч при кт. Его разбавляют H₂O и экстрагируют DCM. Органическое соединение промывают водным NaHCO₃, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток пропускают через короткую колонну с диоксидом кремния, чтобы получить целевое соединение в виде желтой маслянистой жидкости (3,2 г, 94,3%), которое сразу используют на

следующем этапе без дополнительной очистки.

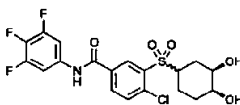
Этап 63d. Смесь соединений из этапа 63с (72 мг, 0,37 ммоль), из примера 1с (100 мг, 0,32 ммоль) и K_2CO_3 (88 мг, 0,64 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 3 ч при 100°C. После охлаждения до кт ее концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, чтобы получить указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,4 мг, 8,6%). ESI-MS m/z = 411,85, 413,85 $[M+H]^+$.

Пример 64



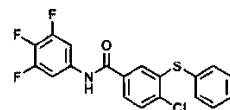
Раствор соединения по примеру 63 (50 мг, 0,12 ммоль) и m-CPBA (77% мас./мас., 22 мг, 0,1 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивают в течение 3 ч при кт. Ее концентрируют и остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,1% уксусная кислота), чтобы получить указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,1 мг, 4,1%). ESI-MS m/z = 427,90, 429,90 $[M+H]^+$; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 5,77 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,21 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 2H).

Пример 70



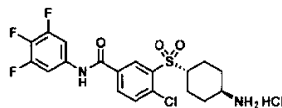
К смеси соединения по примеру 20 (0,022 г, 0,051 ммоль) и NMO (0,024 г, 0,21 ммоль) в ацетоне (2,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляют OsO₄ (2,5% в i-BuOH, 0,16 мл, 0,013 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение ночи, затем разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным Na₂S₂O₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров 1:1 (0,015 г, 63%). ESI-MS m/z = 462,04, 464,04 $[M-H]^-$.

Пример 71



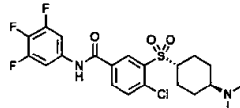
К перемешанной смеси соединения из этапа 1с (40 мг, 0,126 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл) при кт добавляют K₂CO₃ (52,2 мг, 0,378 ммоль) и йодбензол (51,4 мг, 0,252 ммоль), затем этиленгликоль (0,014 мл, 0,252 ммоль) и йодид меди (I) (11,99 мг, 0,063 ммоль). Затем ее нагревают и выдерживают при 60°C в течение 3 дней. После охлаждения ее разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают рассолом. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc-гексан) для получения указанного в заголовке соединения (38 мг, 77%). ESI-MS m/z = 392,09, 394,08 $[M-H]^-$. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,54-7,39 (m, 7H).

Пример 72



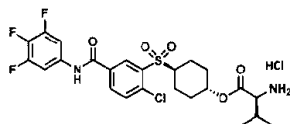
Соединение из примера 54 (0,12 г, 0,22 ммоль) обрабатывают HCl в диоксане (4Н, 2,0 мл) при 0°C. Затем его медленно нагревают до кт в течение 30 мин. Летучие соединения удаляют для получения указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (0,10 г, 97%). ESI-MS m/z = 445,06, 447,06 $[M-H]^-$.

Пример 73



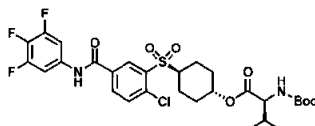
Перемешанную смесь соединения по примеру 72 (0,033 г, 0,068 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 0,057 г, 0,69 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывают NaBH₃CN (0,013 г, 0,21 ммоль) при кт в течение 1 ч. Ее гасят насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагируют этил ацетатом, затем промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,028 г, 86%). ESI-MS m/z = 473,16, 475,16 $[M-H]^-$.

Пример 75



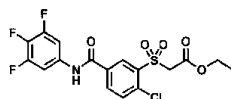
Раствор соединения по примеру 76 (135 мг, 0,209 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывают HCl (4 М в диоксане, 2 мл, 65,8 ммоль) при кт в течение 1 ч, затем добавляют дополнительное количество HCl (4 М в диоксане, 2 мл, 65,8 ммоль). Затем ее нагревают и выдерживают при 50°C в течение 2 ч. Ее выпаривают и сублимируют, чтобы получить указанное в заголовке соединения (110 мг, 0,189 ммоль, 90%) в виде белого порошка. ESI-MS m/z = 545,11, 547,11 [M-H]⁻.

Пример 76



Раствор соединения по примеру 3 (150 мг, 0,355 ммоль) в DCM (3,04 мл) и DMF (0,30 мл) обрабатывают (трет-бутоксикарбонил)-L-валином (109 мг, 0,502 ммоль), EDC (80 мг, 0,419 ммоль) и DMAP (82 мг, 0,670 ммоль) в течение 3 ч при кт. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (175 мг, 0,270 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 645,17, 647,15 [M-H]⁻.

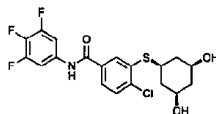
Пример 77



Этап 77a. К перемешанной смеси соединения из этапа 1с (0,93 г, 2,9 ммоль) и карбоната цезия (1,1 г, 3,5 ммоль) в DMF (10 мл) при кт добавляют этил-2-бромацетат (0,51 г, 3,1 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г, 93%). ESI-MS m/z = 402,02, 404,02 [M-H]⁻.

Этап 77b. К перемешанной смеси соединения из этапа 77a (1,1 г, 2,7 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (77%, 1,8 г, 8,1 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO₃, раствора Na₂S₂O₃ и рассола. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (1,1 г, 91%), ESI-MS m/z = 473,16, 475,16 [M-H]⁻.

Пример 78



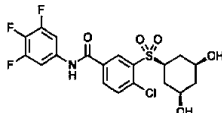
Этап 78a. (1s,3s,5s)-циклогексан-1,3,5-триол (500 мг, 3,78 ммоль) и тетрабромид углерода (1062 мг, 3,20 ммоль) растворяют в DMF (2 мл). Добавляют Ph₃P (763 мг, 2,91 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, затем реакцию смесь разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан) для получения (1R,3S,5R)-5-бромциклогексан-1,3-диола (78 мг, 13,74% выход) в виде белого твердого вещества.

Этап 78b. Раствор соединения из этапа 78a (78 мг, 0,400 ммоль) в DMF (2,0 мл) обрабатывают имидазолом (109 мг, 1,600 ммоль) и TBSCl (181 мг, 1,200 ммоль) при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (212 мг, 100%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Этап 78с. Смесь соединения из этапа 1с (59 мг, 0,186 ммоль), K₂CO₃ (51,3 мг, 0,371 ммоль) и соединения из этапа 78a (282 мг, 0,533 ммоль) в DMF (929 мкл) нагревают до 80°C в течение 3 ч. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (107 мг, 0,162 ммоль, 87%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

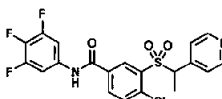
Этап 78d. Раствор соединения из этапа 78с в MeOH (1620 мкл) обрабатывают HCl (12 М, 81 мкл, 0,324 ммоль) и перемешивают при кт в течение 1,5 ч. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают насыщенным NaHCO₃ и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан) для получения указанного в заголовке соединения (62 мг, 0,144 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 430,05, 432,05 [M-H]⁻.

Пример 79



Раствор соединения из этапа 78d (47 мг, 0,109 ммоль) в DCM (2 мл) и MeOH (2 мл) обрабатывают m-CPBA (77% мас./мас., 188 мг, 0,838 ммоль) при кт в течение 3 ч. Его разбавляют дихлорметаном и затем промывают насыщенным NaHCO₃ и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан) для получения указанного в заголовке соединения (24 мг, 47,5%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 462,04, 464,04 [M-H]⁻.

Пример 80



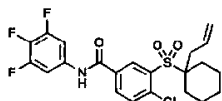
Этап 80a. Смесь метил-4-хлор-3-меркаптобензоата (202 мг, 1,0 ммоль), гидробромида 4-(бромметил)пиридина (378 мг, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,53 л, 3 ммоль) перемешивают при кт в течение ночи. Не концентрируют и разделяют (EtOAc/H₂O). Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения в виде желтого твердого вещества (230 мг, 78%). ESI-MS m/z = 294,04, 296,04 [M+H]⁺.

Этап 80b. В раствор соединения из этапа 80a (210 мг, 0,715 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) добавляют p-TSA (204 мг, 1,08 ммоль). Ее перемешивают в течение 3 ч, после чего добавляют m-CPBA (77%, 481 мг, 2,15 ммоль). Ее дополнительно перемешивают в течение 16 ч при кт и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения в виде желтого твердого вещества (65 мг, 30%). ESI-MS m/z = 326,02, 328,02 [M+H]⁺.

Этап 80с. В раствор свежеприготовленного LDA (0,26 ммоль) в THF добавляют раствор соединения из этапа 80b (65 мг, 0,2 ммоль) при -78°C. Ее перемешивают 15 мин, после чего добавляют MeI (0,04 мл, 0,6 ммоль). Ее медленно нагревают до -30°C в течение 2 ч, после чего гасят (водным NH₄Cl). Ее экстрагируют EtOAc и органическое соединение сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения в виде желтого твердого вещества (35 мг, 52%). ESI-MS m/z = 340,11, 342,11 [M+H]⁺.

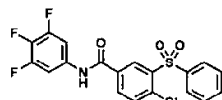
Этап 80d. К раствору соединения из этапа 80с (25 мг, 0,074 ммоль) и 3,4,5-трифторанилина (32,5 мг, 0,221 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляют Me₃Al (2,0 М в толуоле, 0,15 мл, 0,30 ммоль) при кт. Ее нагревают до 90°C в течение 1 ч и охлаждают. Добавляют водный виннокислый натрий-калий (5 мл) и перемешивают в течение 2 ч с последующим экстрагированием EtOAc. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (12 мг, 36%). ESI-MS m/z = 455,09, 457,09 [M+H]⁺.

Пример 81



В раствор свежеприготовленного LDA (0,84 ммоль) в THF добавляют раствор соединения по примеру 12 (121 мг, 0,28 ммоль) при -78°C. Ее перемешивают 20 мин, после чего добавляют аллилбромид (0,03 мл, 0,34 ммоль). Ее медленно нагревают до 30°C, после чего гасят (водным NH₄Cl) и экстрагируют EtOAc. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (49 мг, 45%). ESI-MS m/z = 470,08, 472,08 [M-H]⁻.

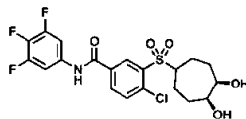
Пример 82



К перемешанному раствору соединения из примера 71 (2 мг, 5,08 мкмоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C добавляют 3-хлорнадбензойную кислоту (степень чистоты 77%, 3,98 мг, 0,018 ммоль). Ее медленно на-

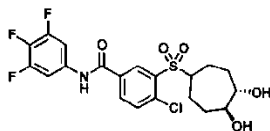
гревают и выдерживают при кт в течение ночи. Ее разбавляют EtOAc, промывают водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc-гексан) для получения указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 83%). ESI-MS $m/z = 424,08, 426,07$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанола- d) δ 8,78 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 4H).

Пример 83



OsO_4 (33 мг/мл, 0,02 мл) добавляют к раствору соединений по примеру 63 (50 мг, 0,12 ммоль) и NMO (58 мг, 0,50 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (1 мл). Ее перемешивают при кт в течение ночи и гасят (водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$), экстрагируют DCM. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1% уксусная кислота) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества из смеси диастереомеров 1:1 (19,7 мг, 34%). ESI-MS $m/z = 475,85, 477,85$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,91 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,63 (m, 4H), 1,43 (m, 1H).

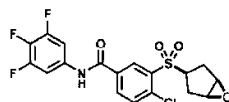
Пример 84



Этап 84a. Раствор соединения по примеру 63 (250 мг, 0,61 ммоль) и $m\text{-CPBA}$ (629,52 мг, 3,66 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивают в течение 16 ч при кт. Ее концентрируют и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде желтого твердого вещества (150 мг, 51,55%). ESI-MS $m/z = 460,25, 462,25$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 84b. Раствор соединения из этапа 84a (50 мг, 0,11 ммоль) в THF (3 мл) и H_2SO_4 (10% в воде, 0,3 мл) перемешивают в течение 4 ч при кт, после чего pH раствора доводят до 8 водным NaHCO_3 . Ее экстрагируют EtOAc и органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают препаративной флэш-ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,9 мг, 32,2%). ESI-MS $m/z = 476,20, 478,20$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 86

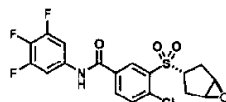


Этап 86a. К перемешанному раствору циклопент-3-ен-1-ола (236 мг, 2,81 ммоль) в CH_2Cl_2 (14 мл) добавляют при 0°C триэтиламин (0,59 мл, 4,21 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,26 мл, 3,37 ммоль), затем нагревают до кт и перемешивают в течение ночи. Ее гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (EtOAc/гексан) для получения целевого соединения (295 мг, 65%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР, 400 МГц (CDCl_3): δ 5,77-5,71 (m, 2H), 5,38 (tt, $J = 6,6, 2,6$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H).

Этап 86b. Перемешанный раствор соединения из этапа 1с (191 мг, 0,60 ммоль) и соединения из этапа 86a (195 мг, 1,2 ммоль) в DMF (6,0 мл) обрабатывают при кт K_2CO_3 (125 мг, 0,90 ммоль) в течение ночи. Ее разбавляют EtOAc, промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (EtOAc/гексан) для получения целевого соединения (189 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 383,03, 384,03$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

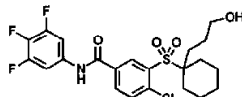
Этап 86с. Перемешанный при кт раствор соединения из этапа 86b (70 мг, 0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (6,1 мл) обрабатывают при кт $m\text{-CPBA}$ (77% мас./мас., 247 мг, 1,1 ммоль) в течение ночи. Ее гасят насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют CH_2Cl_2 . Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (14 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 430,00, 432,00$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 87



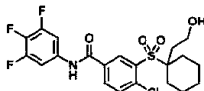
Указанное соединение (37 мг, 47%) выделяют из этапа 86с в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 430,00, 432,00$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 88



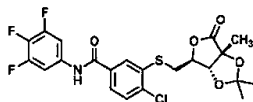
В раствор соединения по примеру 81 (25 мг, 0,053 ммоль) в THF (2 мл) добавляют при кт $\text{BH}_3 \rightarrow \text{DMS}$ (2,0 М в THF, 0,05 мл, 0,1 ммоль). Ее перемешивают в течение 3 ч, после чего добавляют воду, затем $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (170 мг, 0,71 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч, после чего экстрагируют EtOAc и сушат (Na_2SO_4). После фильтрования и концентрирования остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, 20%). ESI-MS $m/z = 488,08, 490,08$ [M-H]⁻.

Пример 89



Раствор соединения по примеру 81 (25 мг, 0,053 ммоль) в DCM (4 мл) барботируют O_3 при -78°C в течение 15 мин, после температуру повышают до кт. Добавляют диметилсульфид (2 мл) и перед концентрированием перемешивают в течение ночи. К раствору этого неочищенного продукта в EtOH (2 мл) добавляют NaBH_4 (4 мг, 0,1 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч при кт, после чего добавляют водный NH_4Cl (2 мл). Ее разделяют (EtOAc/ H_2O). Органическое соединение сушат (Na_2SO_4). После фильтрования и концентрирования остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6 мг, 20%). ESI-MS $m/z = 474,08, 476,07$ [M-H]⁻.

Пример 90

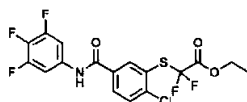


Этап 90a. Раствор (3R,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилдигидрофуран-2-(3H)-она (0,5 г, 3,08 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывают при кт 2,2-диметоксипропаном (3,79 мл, 30,8 ммоль) и p-TSA (0,587 г, 3,08 ммоль) в течение 48 ч, после чего его вливают в водный NaHCO_3 . Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H_2O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (438 мг, 70,2% выход) в виде желтого резиноподобного вещества.

Этап 90b. Раствор соединения из этапа 90a (438 мг, 2,166 ммоль) в DCM (10,831 мл) охлаждают до 0°C с последующим добавлением основания Хюнига (0,567 мл, 3,25 ммоль) и MsCl (0,203 мл, 2,60 ммоль) и перемешиванием при кт в течение 3 ч. Ее разбавляют дихлорметаном и затем промывают H_2O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (596 мг, 98% выход) в виде желтого резиноподобного вещества.

Этап 90c. Раствор соединения из этапа 1c (50 мг, 0,157 ммоль) и соединения из этапа 90b (88 мг, 0,315 ммоль) в DMF (0,79 мл) обрабатывают K_2CO_3 (43,5 мг, 0,315 ммоль) при 80°C в течение 30 мин. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H_2O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (78 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 500,05, 502,05$ [M-H]⁻.

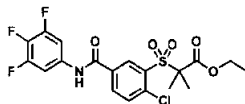
Пример 91



Перемешанный раствор соединения из этапа 1c (50 мг, 0,157 ммоль) в DMF (2,0 мл) обрабатывают при кт K_2CO_3 (47,9 мг, 0,346 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетатом (96 мг, 0,472 ммоль) в течение

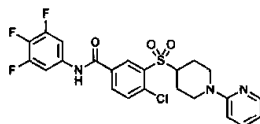
30 мин. Ее разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают рассолом. Органическое соединение сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc-гексан) для получения указанного в заголовке соединения (50 мг, 72%). ESI-MS $m/z = 438,04, 440,00$ [M-H]⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,01-7,77 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 92



К перемешанной смеси соединения по примеру 77 (0,070 г, 0,16 ммоль) и NaH (0,0096 г, 60%, 0,24 ммоль) в DMF (1,5 мл) при кт добавляют MeI (0,045 г, 0,24 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее гасят насыщенным водным NH_4Cl . Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,031 г, 43%). ESI-MS $m/z = 462,04, 464,04$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 95



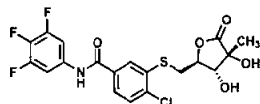
Этап 95а. Перемешанный раствор соединения из этапа 1с (128 мг, 0,41 ммоль) и трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилата (252 мг, 0,81 ммоль) в DMF (4,0 мл) обрабатывают при кт K_2CO_3 (112 мг, 0,81 ммоль) в течение ночи. Ее разбавляют EtOAc , промывают водой и рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc /гексан) для получения целевого соединения (195 мг, 96%) в виде бесцветной маслянистой жидкости, ESI-MS $m/z = 499,11, 501,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 95b. Перемешанный раствор соединения из этапа 95а (195 мг, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,8 мл) обрабатывают при кт $m\text{-CPBA}$ (77% мас./мас., 349 мг, 1,6 ммоль) в течение ночи. Ее гасят насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивают при кт в течение 10 мин. Водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 . Смесь органических соединений промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (144 мг, 70%), ESI-MS $m/z = 531,10, 533,10$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 95с. Перемешанный раствор соединения из этапа 95b (144 мг, 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,7 мл) обрабатывают при 0°C TFA (0,62 мл, 8,1 ммоль) в течение 3 ч. Ее концентрируют и неочищенный продукт сразу используют на следующем этапе. ESI-MS $m/z = 433,06, 435,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

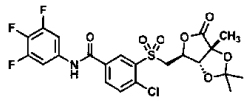
Этап 95d. Перемешанный раствор соединения из этапа 95с (33 мг, 0,077 ммоль), N -этил- N -изопропилпропан-2-амин (0,14 мл, 0,77 ммоль) и 2-фторпиридина (75 мг, 0,77 ммоль) в DMSO (1,5 мл) нагревают до 140°C в течение 3 ч в микроволновой печи. Ее охлаждают до 1 кг, разбавляют EtOAc , промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc /гексан) для получения указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 5,3%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 508,07, 510,07$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 97



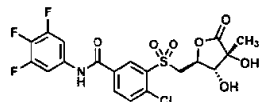
Раствор соединения из этапа 90с (16 мг, 0,032 ммоль) в HOAc (0,5 мл, 80% в H_2O) обрабатывают TFA (200 мкл, 2,60 ммоль) при 80°C в течение 2 ч. Летучие соединения выпаривают и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлор метан) для получения указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 64,5%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 460,02, 462,02$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 98



Раствор соединения из этапа 90с (52 мг, 0,104 ммоль) в DCM (518 мкл) обрабатывают $m\text{-CPBA}$ (77% мас./мас., 89 мг, 0,399 ммоль) при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают насыщенным NaHCO_3 и насыщенным NaCl . Органическое соединение сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (35 мг, 63,3%) в виде цветного твердого вещества. ESI-MS $m/z = 532,04, 534,04$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

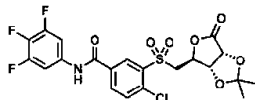
Пример 99



Раствор соединения из этапа 98 (25 мг, 0,047 ммоль) в HOAc (0,5 мл) и воде (125 мкл) обрабатывают TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) при 80°C в течение 3 ч. Ее выпаривают и остаток очищают хроматогра-

фией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан) для получения указанного в заголовке соединения (10,4 мг, 45,0%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 492,01, 494,01 [M-H]⁻.

Пример 100

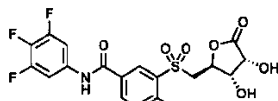


Этап 100a. Раствор (3aR,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилдигидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4(3aH)-она (250 мг, 1,329 ммоль) в DCM (6,6 мл) охлаждают до 0°C, после чего зафужают основание Хюнига (348 мкл, 1,993 ммоль) и MsCl (124 мкл, 1,594 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 18 ч, затем разбавляют этилацетатом и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (298 мг, 84%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Этап 100b. Раствор соединения из этапа 1с (50 мг, 0,157 ммоль) и соединения из этапа 100a (84 мг, 0,315 ммоль) в DMF (787 мкл) обрабатывают K₂CO₃ (43,5 мг, 0,315 ммоль) при 80°C в течение 30 мин. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (37 мг, 48,2%) в виде белого твердого вещества.

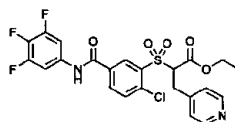
Этап 100с. Раствор соединения из этапа 100b (37 мг, 0,076 ммоль) в DCM обрабатывают m-CPBA (77% мас./мас., 65,4 мг, 0,292 ммоль) при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют DCM и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного соединения (28 мг, 71,0%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 518,10, 520,08 [M-H]⁻.

Пример 101



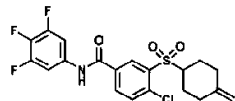
Раствор соединения из этапа 100с (15 мг, 0,029 ммоль) в HOAc (0,400 мл) и воде (0,1 мл) обрабатывают TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль) при 80°C в течение 2 ч. Летучие соединения выпаривают и остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, метанол/дихлорметан) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 72,2%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 477,99, 479,99 [M-H]⁻.

Пример 103



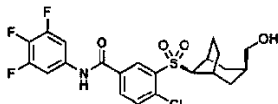
К перемешанной смеси соединения по примеру 77 (0,050 г, 0,12 ммоль) и NaN (60%, 9,2 мг, 0,24 ммоль) в DMF (1,5 мл) при кт добавляют гидробромид 4-(бромметил)пиридина (0,029 г, 0,15 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 16 ч и гасят насыщенным водным NH₄Cl. Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,022 г, 36%). ESI-MS m/z = 525,05, 527,05 [M-H]⁻.

Пример 104



Суспензию бромида метилтрифенилфосфония (0,45 г, 1,3 ммоль) в THF (3 мл) по каплям обрабатывают n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,86 мл, 1,4 ммоль) при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляют соединение по примеру 2 (0,22 г, 0,50 ммоль) в THF (1 мл). Ее перемешивают при кт в течение 24 ч, затем гасят насыщенным водным NH₄Cl. Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,078 г, 35%). ESI-MS m/z = 442,05, 444,05 [M-H]⁻.

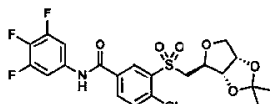
Пример 106



Этап 106a. В перемешанный раствор соединения из этапа 39с (38 мг, 0,087 ммоль) в THF (0,5 мл) при 0°C загружают комплекс боран-метилсульфид (2 М, 0,087 мл, 0,174 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее охлаждают до 0°C, добавляют воду (0,2 мл) и затем тетрагидроперборат натрия (53,4 мг, 0,347 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч, затем нагревают до кт и разбавляют этилацетатом и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄. Отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (24 мг, 60,7%) в виде белого твердого вещества.

Этап 106b. Раствор соединения из этапа 106a (16 мг, 0,035 ммоль) в DCM (1,3 мл) обрабатывают m-CPBA (77% мас./мас., 30,3 мг, 0,135 ммоль) при кт в течение 3 ч. В нее загружают насыщенный NaHCO₃ и экстрагируют DCM. Органические соединения сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 67,2%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 486,09, 488,07 [M-H]⁻.

Пример 107



Этап 107a. Смесь рибита (1,00 г, 6,57 ммоль) и гидрохлорида пиридина (1,215 г, 10,52 ммоль) нагревают до 150°C в течение 4 ч. После охлаждения неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc-MeOH) для получения целевого соединения (1,111 г, 97%) в виде бесцветного резиноподобного вещества.

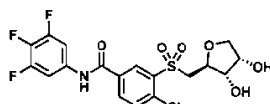
Этап 107b. Перемешанный раствор соединения из этапа 107a (1,111 г, 6,38 ммоль) в ацетоне (6,4 мл) обрабатывают 2,2-диметоксипропаном (3,14 мл, 25,5 ммоль) и p-TSA (3,03 г, 15,94 ммоль) при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO₃ и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (377 мг, 33,9%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

Этап 107с. Раствор соединения из этапа 107b (377 мг, 2,164 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывают основанием Хюнига (0,567 мл, 3,25 ммоль) и MsCl (0,202 мл, 2,60 ммоль) при кт в течение 1 ч. Его разбавляют DCM и промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄). Отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (430 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества.

Этап 107d. Смесь соединений из этапа 1с (50 мг, 0,157 ммоль), и из этапа 107с (79 мг, 0,315 ммоль) и K₂CO₃ (43,5 мг, 0,315 ммоль) в DMF (787 мкл) перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Ее разбавляют этилацетатом и затем промывают H₂O и насыщенным NaCl. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения целевого соединения (67 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

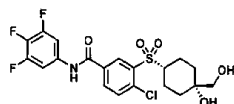
Этап 107e. Раствор соединения из этапа 107d (53 мг, 0,112 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывают m-CPBA (77% мас./мас., 96 мг, 0,43 ммоль) при кт в течение 18 ч. Добавляют насыщенный NaHCO₃ и экстрагируют DCM. Смесь органических соединений сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (17,7 мг, 31,3%). ESI-MS m/z = 504,05, 506,05 [M-H]⁻.

Пример 108



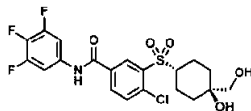
Указанное в заголовке соединение (16,4 мг, 31,5%) выделяют из этапа 107e. ESI-MS m/z = 464,00, 466,06 [M-H]⁻.

Пример 109



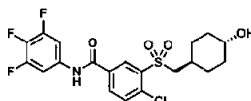
К перемешанной смеси соединения по примеру 104 (0,052 г, 0,12 ммоль) и NMO (0,048 г, 0,41 ммоль) в ацетоне (3,5 мл) и воде (0,4 мл) добавляют OsO₄ (2,5% в t-BuOH, 0,15 мл, 0,012 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным Na₂S₂O₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) и препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения (0,015 г, 27%), ESI-MS m/z = 476,05, 478,05 [M-H]⁻.

Пример 110



Указанное в заголовке соединение (0,035 г, 62%) выделяют из этапа 109. ESI-MS m/z = 476,05, 478,05 [M-H]⁻.

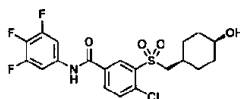
Пример 111



Этап 111a. К перемешанной смеси 4-(гидроксиметил)циклогексан-1-ола (0,13 г, 1,0 ммоль) и Ph_3P (0,39 г, 1,5 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляют DIAD (0,22 г, 1.1 ммоль). После 10 мин при 0°C к ней добавляют соединение из этапа 1с (0,32 г, 1,0 ммоль) и перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевых соединений в виде смеси двух диастереомеров (0,22 г, 51%). ESI-MS m/z = 428,07, 430,07 [M-H]⁻.

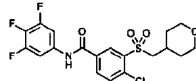
Этап 111b. К перемешанной смеси соединения из этапа 111a (0,18 г, 0,42 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (0,28 г, 77%, 1,3 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этил ацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассола. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке продукта (0,078 г, 40%), ESI-MS m/z = 460,11, 462,11 [M-H]⁻.

Пример 112



Указанное в заголовке соединение (0,028 г, 14%) выделяют из примера 111. ESI-MS m/z = 460,11, 462,11 [M-H]⁻.

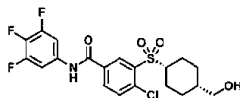
Пример 113



Этап 113a. К смеси соединения из этапа 1с (0,075 г, 0,24 ммоль), 4-бромметилтетрагидропирана (0,063 г, 0,35 ммоль) и карбоната цезия (0,12 г, 0,37 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,098 г, 100%). ESI-MS m/z = 414,05, 416,05 [M-H]⁻.

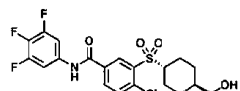
Этап 113b. К перемешанному раствору соединения из этапа 113a (0,10 г, 0,24 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (77%, 0,18 г, 0,80 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассола. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,076 г, 74%). ESI-MS m/z = 446,04, 448,04 [M-H]⁻.

Пример 114



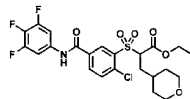
В перемешанную смесь соединения по примеру 104 (0,025 г, 0,056 ммоль) в THF (0,5 мл) при 0°C добавляют $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (2 М в THF, 0,070 мл, 0,14 ммоль). После 2 ч при кт добавляют воду (0,5 мл) и $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,15 г, 1.0 ммоль) и перемешивают в течение ночи при кт. Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке продукта (8,7 мг, 33%), ESI-MS m/z = 460,11, 462,11 [M-H]⁻.

Пример 115



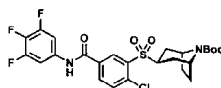
Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, 25%) выделяют из примера 114. ESI-MS m/z = 460,11, 462,11 [M-H]⁻.

Пример 116



К перемешанной смеси соединения по примеру 77 (0,065 г, 0,15 ммоль) и NaH (60%, 9,0 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1,5 мл) при кт добавляют 4-бромметилтетрагидропиран (0,032 г, 0,18 ммоль). Ее перемешивают при 80°C в течение 24 ч. Ее гасят насыщенным водным NH_4Cl при кт. Ее экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (0,041 г, 51%) ESI-MS $m/z = 532,08, 534,08 [\text{M}-\text{H}]^-$.

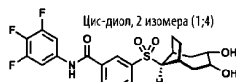
Пример 119



Этап 119a. В раствор трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (670 мг, 2,95 ммоль) и DIAD (764 мкл, 3,93 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляют трифенилфосфин (1,289 г, 4,91 ммоль) и 4-хлор-3-меркапто-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамид (312 мг, 0,982 ммоль). Его нагревают и выдерживают при 65°C в течение 18 ч. Его разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения целевого соединения (303 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 525,12, 527,12 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 119b. К перемешанному раствору соединения из этапа 119a (531 мг, 1,00 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляют m-CPBA (77%, 904 мг, 4,00 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Его разбавляют этилацетатом и промывают смесью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассола. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (379 мг, 67%). ESI-MS $m/z = 557,11, 559,11 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 120



Этап 120a. К раствору бута-1-3-диена (11,36 г, 210 ммоль) и 2-хлорциклапентан-1-она (2,49 г, 21 ммоль) в трифторэтанол (21 мл) при -30°C добавляют 2,2,2-трифторэтанолат натрия (1 М, 42 мл, 42 ммоль) в течение более 4 ч. Полученную смесь перемешивают при -25°C в течение 18 ч. Ее разделяют между DCM и 1 М HCl. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки.

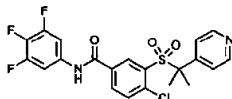
Этап 120b. Раствор соединения из этапа 120a (550 мг, 3,63 ммоль) в THF (30 мл) охлаждают до -78°C с последующим добавлением LiAlH_4 (1 М в THF, 4,36 мл, 4,36 ммоль). После 30-минутного перемешивания ее гасят водой (0,5 мл), NaOH (1 М, 0,5 мл) и водой (1,5 мл). Органическое соединение сушат (Na_2SO_4). Фильтруют через целит и концентрируют для получения целевого соединения (502 мг, 99%), которое используют на следующем этапе.

Этап 120c. В раствор соединения из этапа 120b (131 мг, 0,944 ммоль) и Ph_3P (413 мг, 1,574 ммоль) в THF (1,6 мл) добавляют DIAD (245 мкл, 1,259 ммоль) и 4-хлор-3-меркапто-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамид (100 мг, 0,315 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 65°C в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения целевого соединения (51 мг, 0,116 ммоль, 37% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 436,08, 438,07 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 120d. Соединение из этапа 120c (30 мг, 0,069 ммоль) растворяют при кт в ацетоне (2 мл) и воде (0,1 мл) с последующим добавлением тетроксид осмия (2,5% в $t\text{BuOH}$, 0,086 мл, 0,007 ммоль) и NMO (20 мг, 0,171 ммоль). Его перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), фильтруют через целит и концентрируют для получения неочищенного целевого соединения (32 мг, 0,068 ммоль, 99%), которое используют на следующем этапе.

Этап 120e. К раствору соединения из этапа 120d (32 мг, 0,068 ммоль) в ацетоне (2 мл) и воде (0,1 мл) добавляют m-CPBA (77%, 53 мг, 0,237 ммоль) при 0°C. Смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,116 ммоль, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 502,07, 504,07 [\text{M}-\text{H}]^-$.

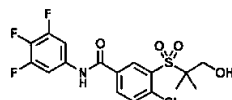
Пример 121



Этап 121a. К раствору соединения из этапа 80с (48,0 мг, 0,141 ммоль) и подметана (32,5 мкл, 0,565 ммоль) в THF (4,7 мл) при -40°C добавляют раствор 0,5М KHMDS (1130 мкл, 0,565 ммоль), затем смесь выдерживают при -40°C в течение 10 мин. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4). Отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (31 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 354,06, 356,06$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

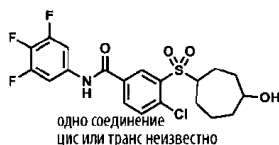
Этап 121b. К раствору соединения из этапа 121a (20,1 мг, 0,082 ммоль) и 3,4,5-трифторанилина (36,3 мг, 0,247 ммоль) в толуоле (2,7 мл) добавляют при кт триметиалюминий (164 мкл, 0,329 ммоль). Ее нагревают до 90°C и выдерживают в течение 1 ч. Ее разделяют между EtOAc раствором сегнетовой соли. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (21,7 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 469,06, 471,06$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 124



К раствору соединений по примеру 92 (48 мг, 0,11 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C добавляют LiBH_4 (7,0 мг, 0,32 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют MBTE, промывают водой, рассолом. Слой органического соединения сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (33 мг, 73%). ESI-MS $m/z = 420,03, 422,02$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 125



Этап 125a. Смесь соединения из этапа 63a (4,4 г, 31,38 ммоль), имидазола (6,41 г, 94,15 ммоль) и TBSCl (5,2 г, 34,50 ммоль) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости (7,65 г, 96%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,83 (m, 2H), 4,99 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Этап 125b. Смесь соединения из этапа 125a (8,25 г, 32,42 ммоль) и катализатора Граббса (827 мг, 0,97 ммоль) в DCM (80 мл) в среде азота перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости (7,3 г, 99%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,80 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Этап 125c. Смесь соединения из этапа 125b (7,3 г, 32,24 ммоль) и m-CPBA (16,69 г, 96,71 ммоль) в DCM (70 мл) в среде азота перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют петролейным эфиром (70 мл) и твердые вещества отфильтровывают. Фильтрат выпаривают под вакуумом и очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости (4,67 г, 60%). ESI-MS $m/z = 243,00$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 125d. В смесь LiAlH_4 (2,195 г, 57,84 ммоль) и AlCl_3 (2,57 г, 19,27 ммоль) при 0°C по порциям добавляют соединение из этапа 125c (4,675 г, 19,28 ммоль) в THF (100 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водой (20 мл), фильтруют и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (3*200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом для получения целевого неочищенного соединения в виде желтой маслянистой жидкости (3,0 г, 64%). Материал сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

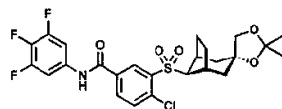
Этап 125e. Et_3N (3,4 мл) и MsCl (1,2 мл) при 0°C добавляют по каплям в раствор соединения из этапа 125d (3 г, 12,27 ммоль) в DCM (50 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют DCM (50 мл) и промывают рассолом (100 мл). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очища-

ют хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости (625 мг, 16%).

Этап 125f. Смесь соединений из этапа 1с (421 мг, 1,33 ммоль), из этапа 125e (513 мг, 1,59 ммоль) и K_2CO_3 (366 мг, 2,63 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивают в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляют DCM (100 мл) и промывают водой (100 мл) и рассолом (3*100 мл). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, этилацетат/петролейный эфир) для получения целевого соединения в виде желтой маслянистой жидкости (240 мг, 33%). ESI-MS $m/z = 544,40 [M+H]^+$.

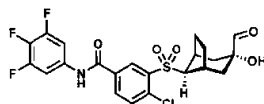
Этап 125g. Смесь соединения из этапа 125f (200 мг, 0,37 ммоль) и m-CPBA (77% мас./мас., 254 мг, 1,47 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при кт. Реакционную смесь разбавляют DCM (50 мл) и промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (препаративная тонкослойная хроматография, этилацетат/петролейный эфир) и дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ ($MeCN/H_2O$, содержащий 0,1% NH_4HCO_3) для получения целевого соединения в белого твердого вещества (45 мг, 21%). ESI-MS $m/z = 576,40 [M+H]^+$.

Пример 128



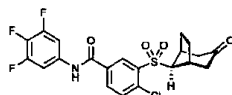
К раствору указанного в заголовке соединения по примеру 60 (452 мг, 0,397 ммоль) в THF (4,5 мл) добавляют 2,2-диметоксипропан (5 мл, 40,7 ммоль) и PPTS (45,1 мг, 0,179 ммоль), затем смесь нагревают до 60°C и выдерживают в течение 3 ч. Ее разделяют между EtOAc и водным раствором $NaHCO_3$. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4). Отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (457 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 542,10, 544,10 [M-H]^+$.

Пример 129



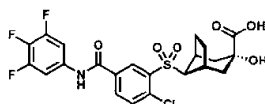
К смеси соединения по примеру 60 (2,00 г, 3,97 ммоль), DIPEA (3,47 мл, 19,84 ммоль) и DMSO (6,2 мл, 87 ммоль) в DCM (12 мл) добавляют комплекс SO_3 -пиридин (1,895 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают 1 М HCl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (1,59 г, 3,18 ммоль, 80% выход). ESI-MS $m/z = 500,055, 502,053 [M-H]^+$.

Пример 130



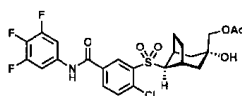
К смеси соединения по примеру 60 (1,70 г, 3,37 ммоль) и $NaHCO_3$ (1 М, 3,37 мл, 3,37 ммоль) в DCM (17 мл) и THF (17 мл) добавляют $NaIO_4$ (1,443 г, 6,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и фильтруют. Фильтрат промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток кристаллизуют (горячий метанол) для получения указанного в заголовке соединения (1,45 г, 3,07 ммоль, 91% выход). ESI-MS $m/z = 470,045, 472,042 [M-H]^+$.

Пример 131



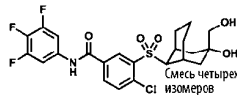
К смеси соединения по примеру 129 (45 мг, 0,628 ммоль), m- KH_2PO_4 (85 мг, 0,628 ммоль) и 2-метил-2-бутена (0,237 мл, 2,24 ммоль) в t-BuOH (1,0 мл) и воде (0,33 мл) добавляют хлорид натрия (80%, 91 мг, 0,807 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и экстрагируют в водный слой с помощью 0,5 М NaOH. Подкисляют с помощью 1М HCl до pH 2, затем экстрагируют EtOAc. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,050 ммоль, 56% выход). ESI-MS $m/z = 516,082, 517,9 [M-H]^+$.

Пример 132



Раствор соединений по примеру 128 (123 мг, 0,226 ммоль) в уксусной кислоте/воде (1,6/4,0 мл) перемешивают при 95°C в течение 60 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (12 мг, 10%). ESI-MS m/z = 544,08, 546,08.

Пример 133



Этап 133a. Смесь 2-метилпропан-1,3-диилдиацетата (0,781 г, 4,53 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,061 г, 0,272 ммоль), Pb₃P (0,285 г, 1,088 ммоль) и 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)пирролидина (1,0 мл, 6,35 ммоль) в ацетонитриле (26 мл) нагревают и выдерживают при 65°C в течение 3 ч. Добавляют воду (13 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 65°C. Добавляют насыщенный рассол и ее экстрагируют MTBE. Органическую фазу сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MTBE) для получения целевого соединения (0,545 г, 80% выход) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

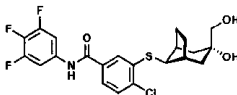
Этап 133b. Раствор соединения из этапа а (545 мг, 3,63 ммоль) в THF (18 мл) охлаждают до -78°C с последующим добавлением LiAlH₄ (1 М в THF, 4,35 мл, 4,35 ммоль). После 10-минутного перемешивания ее гасят водой (0,2 мл), NaOH (1 М, 0,2 мл) и водой (0,6 мл). Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), фильтруют через целит и концентрируют для получения целевого соединения (440 мг, 80%) в виде смеси диастереомеров, которую используют на следующем этапе.

Этап 133c. В раствор соединения из этапа b (96 мг, 0,630 ммоль) и Ph₃P (413 мг, 1,574 ммоль) в THF (1,6 мл) добавляют DIAD (245 мкл, 1,259 ммоль) и 4-хлор-3-меркапто-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамид (100 мг, 0,315 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 65°C в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (125 мг, 0,277 ммоль, 88% выход) в виде смеси диастереомеров.

Этап 133d. К раствору соединения из этапа c (54 мг, 0,119 ммоль) в DMF (1,4 мл) и воде (0,075 мл) добавляют OsO₄ (2,5% в t-BuOH, 0,075 мл, 5,97 мкмоль) и NMO (70 мг, 0,597 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают 1 М HCl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (62 мг) в виде смеси диастереомеров, которую используют на следующем этапе.

Этап 133e. К раствору соединения из этапа d (62 мг, 0,128 ммоль) в DMF (1 мл) и воде (0,05 мл) добавляют m-CPBA (77%, 143 мг, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,042 ммоль, 33% выход) в виде смеси диастереомеров. ESI-MS m/z = 516,09, 518,09 [M-H]⁺.

Пример 134



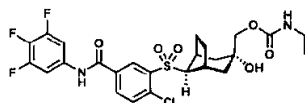
Этап 134a. К раствору соединения из этапа 39b (7,7 г, 77,18% в THF, 43 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляют DBU (7,9 г, 5,2 ммоль) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилхлорид (14,4 г, 48 ммоль). Реакционную смесь поддерживают при 0°C в течение 0,5 ч, затем концентрируют до получения сухого остатка. Остаток растворяют в гексане (70 мл). Раствор промывают HCl (0,5 М), водой, NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Его фильтруют сквозь слой силикагеля, промывают гексаном (300 мл) и концентрируют для получения бесцветной маслянистой жидкости (16,8 г, 92%), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,46 (brs, 2H), 2,04 (dd, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

Этап 134b. К смеси соединения из этапа 134a (2,101 г, 5 ммоль) и 4-метилморфолин-4-оксида (0,703 г, 6,00 ммоль) в ацетоне-воде (4,5 мл/0,5 мл) при кт добавляют оксид осмия(VIII) (0,628 мл, 2,5% в t-BuOH) и перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют Na₂S₂O₃ (1,58 г, 10 ммоль) и воду (2 мл), перемешивают при кт в течение 30 мин. Ее разделяют (EtOAc/вода). Органическое соединение промывают 1 Н HCl, водным NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). После фильтрования неочищенный продукт концентрируют для получения целевого продукта (2,24 г, 99%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,03 (t, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,44 (brs, 2H), 1,99 (ddd, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,61 (m, 2H).

Этап 134c. Суспензию соединений из этапа 134b (1,84 г, 5,81 ммоль), трифенилфосфина (0,063 г, 0,024 ммоль) в THF (4 мл) при кт дегазируют с последующим добавлением t-бутоксид калия (1 М в THF, 5,32 мл, 5,32 ммоль). Через 5 мин добавляют соединение из этапа 1c (2,2 г, 4,84 ммоль) в THF (9 мл), перемешивают при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения ее разбавляют MRTF (60 мл), филь-

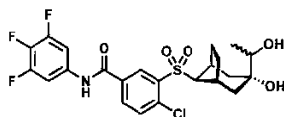
руют и промывают MRTF. Комплексный раствор промывают 0,5 Н NaOH, рассолом и сушат (Na_2SO_4). Его отфильтровывают сквозь короткую силикатную заглушку (10 г силикагеля) и промывают EtOAc (50 мл). Комплексное органическое соединение концентрируют под вакуумом для получения неочищенного продукта и рекристаллизуют из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (1,91 г, 84%). ESI-MS m/z = 470,08, 472,08.

Пример 135



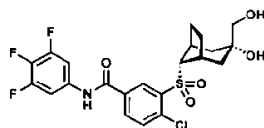
К смеси соединения по примеру 60 (50 мг, 0,099 ммоль), DIPEA (87 мкл, 0,496 ммоль) и DBU (50 мкл, 0,332 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляют этилизоцианат (78 мкл, 0,992 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и примыкают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (5 мг, 8,70 мкмоль, 33% выход). ESI-MS m/z = 573,11, 575,11 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 136



К смеси соединения по примеру 129 (14 мг, 0,027 ммоль) в THF (0,35 мл) при -78°C добавляют бромид метилмагния (3 М в Et_2O , 50 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,019 ммоль, 71% выход). ESI-MS m/z = 516,09, 518,09 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 137



Этап 137a. К раствору соединения из этапа 39b (1,00 г, 7,24 ммоль), Ph_3P (3,23 г, 12,30 ммоль) и 4-метилбензойной кислоты (1,814 г, 10,85 ммоль) в толуоле (14,5 мл) добавляют DIAD (2,11 мл, 10,85 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 90°C в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (1,795 г, 6,25 моль, 86% выход).

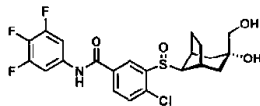
Этап 137b. К раствору соединения из этапа 137a (1,795 г, 6,25 ммоль) в MeOH (30 мл)/DCM (10 мл) добавляют K_2CO_3 (0,863 г, 6,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют MTBE и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MTBE) для получения целевого соединения (0,688 г, 4,98 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

Этап 137с. К раствору соединения из этапа 137b (0,688 г, 4,98 ммоль) и 4-хлор-3-меркапто-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамида (1,582 г, 4,98 ммоль) в толуоле (12,4 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфонилиден)ацетонитрил (1,567 мл, 5,97 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 105°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MTBE) для получения целевого соединения (0,673 г, 1,54 ммоль, 31% выход).

Этап 137d. К раствору соединения из этапа 137с (100 мг, 0,228 ммоль) в ацетоне (0,95 мл) и воде (0,05 мл) добавляют OsO_4 (2,5% в t-BuOH, 0,072 мл, 5,71 мкмоль) и NMO (134 мг, 1,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают 0,1 М HCl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют для получения неочищенного целевого соединения (115 мг), которое используют на следующем этапе.

Этап 137e. К раствору соединения из этапа 137d (115 мг, 0,236 ммоль) в DMF (1 мл) добавляют m-CPBA (77%, 264 мг, 1,178 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,159 ммоль, 67% выход) ESI-MS m/z = 502,12, 504,07 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 138



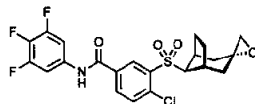
Этап 138a. К раствору соединения из этапа 39b (7,7 г, 77,18% в THF, 43 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляют DBU (7,9 г, 5,2 ммоль) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилхлорид (14,4 г, 48 ммоль). Реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 0,5 ч, затем концентрируют до получения сухого остатка. Остаток растворяют в гексане (70 мл). Раствор промывают HCl (0,5 М), водой, NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Его фильтруют сквозь слой силикагеля, промывают гексаном (300 мл) и концентрируют для получения бесцветной маслянистой жидкости (16,8 г, 92%), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,46 (brs, 2H), 2,04 (dd, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

Этап 138b. К смеси соединения из этапа 138a (2,101 г, 5 ммоль) и 4-метилморфолин-4-оксида (0,703 г, 6,00 ммоль) в ацетоне-воде (4,5 мл/0,5 мл) при кт добавляют оксид осмия(VIII) (0,628 мл, 2,5% в t-BuOH) и перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют Na₂S₂O₃ (1,58 г, 10 ммоль) и воду (2 мл), перемешивают при кт в течение 30 мин. Ее разделяют (EtOAc/вода). Органическое соединение промывают 1 Н HCl, водным NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). После фильтрования неочищенный продукт концентрируют для получения целевого продукта (2,24 г, 99%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,03 (t, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,44 (brs, 2H), 1,99 (ddd, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,61 (m, 2H).

Этап 138c. Суспензию соединений из этапа 138b (1,84 г, 5,81 ммоль), трифенилфосфина (0,063 г, 0,024 ммоль) в THF (4 мл) при кт дегазируют с последующим добавлением t-бутоксид калия (1 М в THF, 5,32 мл, 5,32 ммоль). Через 5 мин добавляют соединение из этапа 1с (2,2 г, 4,84 ммоль) в THF (9 мл), перемешивают при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения ее разбавляют МВТЕ (60 мл), фильтруют и промывают МВТЕ. Комплексный раствор промывают 0,5 Н NaOH, рассолом и сушат (Na₂SO₄). Его отфильтровывают сквозь короткую силикатную заглушку (10 г силикагеля) и промывают EtOAc (50 мл). Комплексное органическое соединение концентрируют под вакуумом для получения неочищенного продукта (2,5 г, 110%).

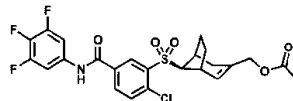
Этап 138d. К раствору соединения из этапа 138c (20 мг, 0,042 ммоль) добавляют NBS (15 мг, 0,085 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение ночи, затем добавляют водный NaS₂O₃ (3 мл), белое твердое вещество собирают в вакууме и промывают водным NaHCO₃, водой и МВТЕ. Эту смесь дополнительно рекристаллизуют из горячего MeOH для получения указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 37%). ESI-MS m/z = 486,08, 488,08 [M-H]⁻.

Пример 139



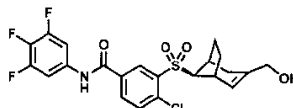
К раствору соединения из этапа 60 (3,02 г, 6,0 ммоль) и DBU (1,83 г, 12,0 ммоль) в безводном THF (40 мл) при 0°C медленно в течение более 30 мин добавляют 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилхлорид (3,26 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, затем концентрируют до получения сухого остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (2,55 г, 88%), ESI-MS m/z = 484,08, 486,06 [M-H]⁻.

Пример 140



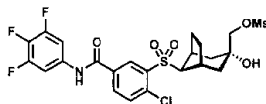
Указанное в заголовке соединение (2,4 мг, 2%) выделяют из примера 132. ESI-MS m/z = 526,08, 528,08 [M-H]⁻.

Пример 141



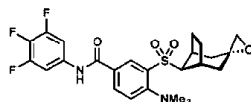
К раствору указанного в заголовке соединения по примеру 60 (113 мг, 0,224 ммоль) в толуоле (11 мл) добавляют ((1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобисцикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновую кислоту, затем смесь нагревают и выдерживают при 90°C в течение ночи. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 484,06, 486,06 [M-H]⁻.

Пример 142



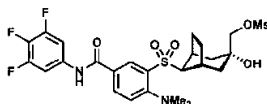
К смеси соединения по примеру 60 (1,00 г, 1,984 ммоль), DIPEA (1,04 мл, 5,95 ммоль) и DMAP (0,97 г, 7,94 ммоль) в DMF (10 мл) при кт добавляют метансульфоновый ангидрид (0,691 г, 3,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (452 мг, 0,777 ммоль, 39% выход). ESI-MS $m/z = 580,05, 582,05$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 143



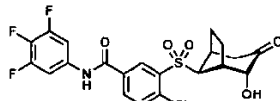
К смеси соединения по примеру 139 (20 мг, 0,041 ммоль) в этаноле (0,9 мл) при кт добавляют диметиламин (2 М в THF, 103 мкл, 0,206 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,016 ммоль, 39% выход). ESI-MS $m/z = 493,14, 494,15$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 144



К соединению по примеру 142 (21 мг, 0,036 ммоль) добавляют диметиламин (2 М в THF, 540 мкл, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,017 ммоль, 47% выход). ESI-MS $m/z = 589,14, 590,13$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

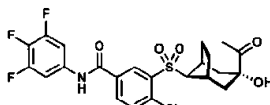
Пример 146



Этап 146a. К раствору указанного в заголовке соединения (209 мг, 0,444 ммоль) по примеру 130 в CH_2Cl_2 (15 мл) при 0°C добавляют $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (574 мг, 4,44 ммоль) и TBSOTf (661 мг, 2,66 ммоль), затем смесь выдерживают при 0°C в течение 1 ч. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (218 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 584,13, 586,13$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

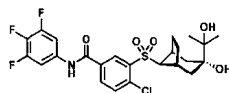
Этап 146b. К раствору соединения из этапа 146a (73,6 мг, 0,126 ммоль) в ацетоне (3,5 мл) и воде (0,70 мл) при кт добавляют NMO (44,1 мг, 0,377 ммоль) и тетроксид осмия (31,5 мкл, 2,51 мкмоль). Раствор выдерживают при кт в течение ночи. Ее разделяют между CH_2Cl_2 и водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (47 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 486,04, 488,04$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 150



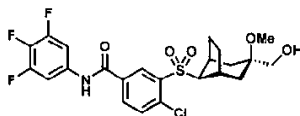
К смеси соединения по примеру 136 (75 мг, 3,97 ммоль), DIPEA (0,132 мл, 0,753 ммоль) и DMSO (0,439 мл, 3,19 ммоль) в DCM (0,439 мл) при 0°C добавляют комплекс SO_3 -пиридин (71 мг, 0,449 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают 1 М HCl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (44 мг, 0,085 ммоль, 59%). ESI-MS $m/z = 514,07, 516,07$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 151



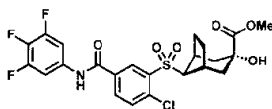
К смеси соединения по примеру 150 (42 мг, 0,081 ммоль) в THF (1,0 мл) при -78°C добавляют бромид метилмагния (3 М в Et₂O, 0,136 мл, 0,407 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH₄Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,075 ммоль, 93% выход). ESI-MS m/z = 530,10, 532,11 [M-H]⁻.

Пример 152



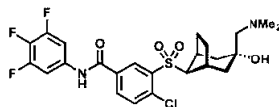
К смеси соединения по примеру 139 (30 мг, 0,062 ммоль) в THF (0,5 мл) и MeOH (1,0 мл) при кт добавляют TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,039 ммоль, 63% выход). ESI-MS m/z = 516,09, 518,09 [M-H]⁻.

Пример 153



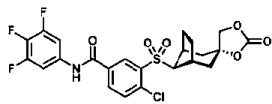
К смеси соединения по примеру 131 (10 мг, 0,019 ммоль) в THF (0,5 мл) и MeOH (1,0 мл) при кт добавляют HCl (4 М в диоксане, 0,05 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,015 ммоль, 78% выход). ESI-MS m/z = 530,08, 532,07 [M-H]⁻.

Пример 154



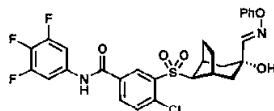
К смеси соединения по примеру 129 (100 мг, 0,199 ммоль) и диметиламина (2 М в THF, 0,1 мл, 0,20 ммоль) в THF (3 мл) при кт добавляют триацетоксиборгидрид натрия (68 мг, 0,319 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,038 ммоль, 19% выход). ESI-MS m/z = 529,12, 531,12 [M-H]⁻.

Пример 155



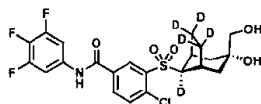
К смеси соединения по примеру 60 (50 мг, 0,099 ммоль), DIPEA (0,035 мл, 0,198 ммоль) и DMAP (2,4 мг, 0,198 ммоль) в THF (1 мл) при кт добавляют трифосфоген (35 мг, 0,119 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 мин. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,028 ммоль, 29% выход). ESI-MS m/z = 528,05, 530,05 [M-H]⁻.

Пример 157



К смеси соединения по примеру 129 (50 мг, 0,10 ммоль) в пиридине (1 мл) при кт добавляют гидрохлорид О-фенилгидроксиламина (22 мг, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (16 мг, 0,027 ммоль, 27%). ESI-MS m/z = 591,10, 593,10 [M-H]⁻.

Пример 159



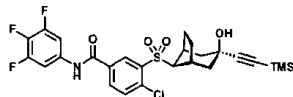
Этап 159a. Циклопентанон-3,3,4,4-d₄ (10 г, 113 ммоль), пирролидин (10,36 мл, 8,84 г, 124 ммоль) и толуол (30 мл) вводят в 100-мл RBF, оборудованный водоотделителем Дина-Старка. Затем вводят р-TsOH·H₂O (0,107 г, 0,565 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при 118°C в течение 4 ч, после конденсируют до половины объема при пониженном давлении. Смесь дистиллируют под вакуумом (93-98°C/22~26 мБар) для получения целевого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости (8,1 г, 50%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,22 (s, 1H), 2,80 (t, 4H), 2,36 (s, 2H), 1,51 (t, 4H).

Этап 159b. В смесь 2-метилпропан-1,3-диилдиацетата (10,96 г, ~90% мас./мас., 9,87 г, 57,3 ммоль), Ph₃P (301 мг, 1,147 ммоль) и диацетата палладия (120 мг, 0,573 ммоль) добавляют соединение из этапа 159a (8,1 г, 57,3 ммоль). Реакционную смесь дегазируют и повторно наполняют азотом, и нагревают до 65°C в течение 2 ч. Медленно добавляют HCl (0,5 М, 20 мл). Ее перемешивают при 65°C в течение 2 ч, после чего охлаждают. Ее разделяют (вода/гексан). Водную фазу дважды экстрагируют гексаном. Органическое соединение промывают HCl (0,5 М), водой и рассолом, и сушат (Na₂SO₄). После фильтрования и концентрирования остаток дистиллируют (точка кипения 75-82°C/10 мбар), чтобы получить целевой продукт в виде бесцветной маслянистой жидкости (4,1 г, 51%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,99 (s, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,45 (dd, 2H), 2,25 (t, 2H).

Этап 159c. Целевое соединение синтезируют из соединения из этапа 159b и LiAlD₄, следуя условиям, описанным в этапе 39b, и сразу используют на следующем этапе.

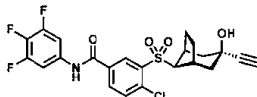
Этап 159d. Указанное в заголовке соединение получают из соединения из этапа 159c, следуя последовательности из этапов от 138a до 138c, затем условиям из этапа 133e ESI-MS m/z = 507,10, 509,10 [M-H]⁻.

Пример 160



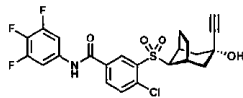
К раствору этилтриметилсилана (0,15 мл, 1,06 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,66 мл, 1,06 ммоль). Ее выдерживают при -78°C в течение 1 ч. К ней при кт добавляют раствор соединения по примеру 129 (100 мг, 0,212 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь нагревают и выдерживают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH₄Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (46 мг, 0,028 ммоль, 38% выход). ESI-MS m/z = 568,11, 570,10 [M-H]⁻.

Пример 161



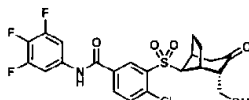
Этап 161. К смеси соединения из примера 160 (42 мг, 0,074 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) при кт добавляют K₂CO₃ (20 мг, 0,147 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄). Отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,066 ммоль, 90% выход). ESI-MS m/z = 496,10, 498,06 [M-H]⁻.

Пример 162



Этап 162. К раствору соединения по примеру 129 (175 мг, 0,349 ммоль) и диметил(1-дiazо-2-оксопропил)фосфоната (0,105 мл, 0,697 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (2 мл) при 0°C добавляют Cs₂CO₃ (454 мг, 1,395 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,149 ммоль, 43% выход). ESI-MS m/z = 496,06, 498,06 [M-H]⁻.

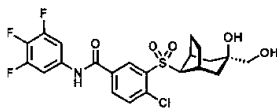
Пример 163



Этап 163. К раствору йодметилпивалата (0,1 мл, 0,642 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C добавляют комплекс хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1,3 М в THF, 0,6 мл, 0,771 ммоль). После 15-минутного перемешивания добавляют раствор соединения из этапа EP-025336 (121 мг, 0,257 ммоль) в THF (1,5 мл). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH₄Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), от-

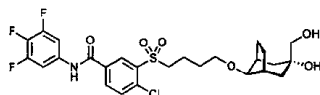
фильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,049 ммоль, 19% выход). ESI-MS m/z = 500,06, 502,05 $[M-H]^+$.

Пример 164



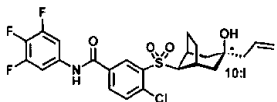
К раствору соединения из этапа EP-025538 (48 мг, 0,098 ммоль) в THF (1 мл) и воде (1 мл) при кт добавляют TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,064 ммоль, 66% выход) ESI-MS m/z = 502,08, 504,07 $[M-H]^+$.

Пример 165



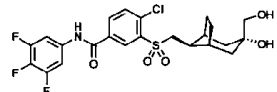
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 60 (Способ В). ESI-MS m/z = 574,13, 576,13 $[M-H]^+$. получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,019 ммоль, 48% выход). ESI-MS m/z = 572,09, 574,10 $[M-H]^+$.

Пример 173



К раствору по примеру 130 (50 мг, 0,106 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляют раствор бромид аллилмагния (1 М в THF, 0,5 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (24 мг, 44% выход). ESI-MS m/z = $[M-H]^+$.

Пример 177



Этап 177a. К суспензии хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (3,89 г, 11,3 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,70 г, 15,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения из этапа 39a (1,03 г, 7,56 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слон сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MBTE) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,21 г, 97%).

Этап 177b. К раствору соединения из этапа 177a (1,21 г, 7,37 ммоль) в THF (10 мл) при кт добавляют HCl (3 мл, 3 Н, 9,0 ммоль) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть THF, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10% K_2CO_3 , рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют для получения смеси двух диастереомеров (~2,5/1) (0,97 г, 88%).

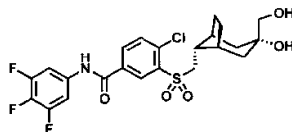
Этап 177c. К раствору соединений из этапа 177b (0,97 г, 6,46 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (0,24 г, 6,46 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слон сушат (Na_2SO_4). Отфильтровывают и концентрируют, чтобы получить смесь двух диастереомеров (0,98 г, 100%).

Этап 177d. К перемешанному раствору соединения из этапа 1с (0,856 г, 2,69 ммоль) и соединениям из этапа 177с (0,41 г, 2,69 ммоль) в толуоле-THF (5,0 мл/5,0 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (0,78 г, 3,23 ммоль) и смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до кт, разбавляют MBTE, промывают NaOH (0,5 Н), рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, пропускают через капиллярную кварцевую колонку, чтобы получить целевые продукты в виде смеси двух диастереомеров (1,02 г, 84%). ESI-MS m/z = 450,00, 452,09 $[M-H]^+$.

Этап 177e. К суспензии соединений из этапа 177d (0,88 г, 1,95 ммоль), NMO (1,14 г, 9,74 ммоль) в ацетоне-воде (7,0 мл/1,0 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,76 мл, 2,5% раствор в t-BuOH, 0,049 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Ее гасят водным Na_2SO_3 , экстрагируют EtOAc,

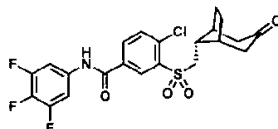
промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ЕtОAc) для получения смеси двух диастереомеров в виде белого твердого вещества (0,85 г, 84%), и два диастереомера (100 мг) разделяются с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием C18 колонны и ацетонитрила/воды в качестве элюента, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0,024 г). ESI-MS m/z = 516,08, 518,08 [M-H]⁻.

Пример 178



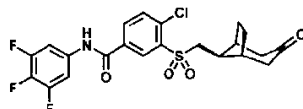
Указанное в заголовке соединение (0,061 г) выделяют из примера 177. ESI-MS m/z = 516,08, 518,08 [M-H]⁻.

Пример 179



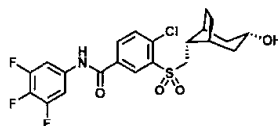
К соединениям по примеру 177 и 178 (0,75 г, 1,448 ммоль) в THF-воде (20 мл/5,0 мл) добавляют йоднокислый натрий (0,619 г, 2,90 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ЕtОAc) для получения смеси двух диастереомеров в виде белого твердого вещества (0,67 г, 95%), и два диастереомера (100 мг) разделяются с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием C18 колонны и ацетонитрила/воды в качестве элюента, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0,059 г). ESI-MS m/z = 484,06, 486,06 [M-H]⁻.

Пример 180



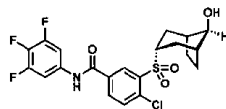
Указанное в заголовке соединение (0,024 г) выделяют из примера 179 ESI-MS m/z = 484,06, 486,06 [M-H]⁻.

Пример 181



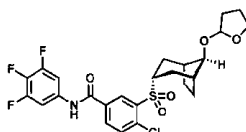
К перемешанной смеси соединения по примеру 179 (50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (2,0 мл) при 0°C добавляют NaBH₄ (7,8 мг, 0,21 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Реакцию гасят водным раствором NH₄Cl, экстрагируют этилацетатом и промывают водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Остаток разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (24 мг, 48%). ESI-MS m/z = 486,07, 488,07 [M-H]⁻.

Пример 183



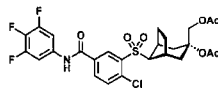
К соединению по примеру 191 (0,32 г, 0,72 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляют m-CPBA (0,45 г, 77%, 2,0 моль) и перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из метанола для получения указанного в заголовке соединения (0,26 г, 75%). ESI-MS m/z = 472,06, 474,06 [M-H]⁻.

Пример 184



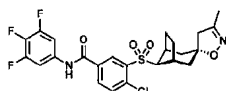
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 183. ESI-MS m/z = 542,10, 544,10 [M-H]⁻.

Пример 185



К раствору соединения по примеру 60 (213 мг, 0,423 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,2 мл) при 0°C добавляют $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (369 мкл, 2,11 ммоль), Ac_2O (120 мкл, 1,27 ммоль) и DM AP (51,6 мг, 0,423 ммоль), затем смесь нагревают и выдерживают при кт в течение ночи. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (79 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 586,09, 588,09 [\text{M}-\text{H}]^-$.

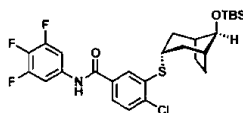
Пример 188



Этап 188a. К раствору из этапа 39с (200 мг, 0,106 ммоль), этил нитрату (45 мг, 0,60 ммоль) и 3 каплям TEA в бензоле по каплям добавляют фенилизоцианат и перемешивают в течение 2 ч при кт, после чего концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (22 мг, 10%). ESI-MS $m/z = 493,09, 495,09 [\text{M}-\text{H}]^-$.

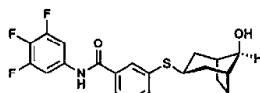
Этап 188b. В раствор соединения из этапа 188a (22 мг, 0,044 ммоль) в NMP (1 мл) добавляют m-CPBA (77% мас./мас., 50 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Неочищенный продукт сразу очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (20 нм, буферный NH_4HCO_3 и ACN) для получения указанного в заголовке соединения (17 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 525,08, 527,08 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 189



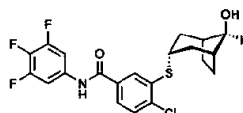
К перемешанному раствору соединения из этапа 1с (2,478 г, 7,80 ммоль) и полярного диастереомера из этапа 191с (2,0 г, 7,80 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (4,09 мл, 15,60 ммоль) и смесь перемешивают при 85°C в течение 16 ч. Ее охлаждают до кт, разбавляют MBTE, промывают NaOH (0,5 Н), рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, пропускают через капиллярную кварцевую колонку, чтобы получить целевое соединение (3,9 г, 90%). ESI-MS $m/z = 554,15, 556,15 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 190



В суспензию соединения по примеру 189 (7,1 г, 12,77 ммоль) в MeOH (300 мл) при кт добавляют концентрированную HCl (30 мл) и перемешивают при кт в течение 60 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть MeOH, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10% K_2CO_3 , рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из EtOAc/гексана для получения целевого продукта в виде белого твердого вещества (4,52 г, 80%). ESI-MS $m/z = 440,07, 442,07 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 191



Этап 191a. К перемешанной соединению из этапа 39b (4,22 г, 23,5 ммоль) и имидазолу (4,00 г, 58,8 ммоль) в DMF (45 мл) при 0°C добавляют TBSCl (4,25 г, 28,2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют MBTE и смесь промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MBTE) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (5,94 г, 100%).

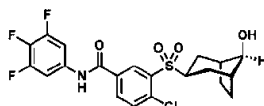
Этап 191b. К суспензии соединения из этапа 191a (5,94 г, 23,53 ммоль) в диоксане-воде (72 мл/24 мл) при кт добавляют 2,6-диметилпиридин (5,48 мл, 47,1 ммоль), оксид осмия(VIII) (5,91 мл, 0,471 ммоль) и йоднокислый натрий (20,13 г, 94 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Ее гасят водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагируют MBTE, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на капиллярной кварцевой колонке для получения целевого продукта в виде белого твердого вещества (5,03 г, 84%).

Этап 191с. К раствору соединения из этапа 191b (5,0 г, 19,7 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (1,12 г, 29,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют MBTE, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/MBTE) для получения менее полярного диастереомера (1,83 г, 36%) и другого диастереомера в виде белых твердых веществ (2,0 г, 39%).

Этап 191d. К перемешанному раствору менее полярного диастереомера из этапа 191с (315 мг, 1,23 ммоль) и соединения из этапа 1с (390 мг, 1,23 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 2-(трибутил-15-фосфанилиден)ацетонитрил (0,81 мл, 3,07 ммоль) и смесь перемешивают при 100°C в течение 60 ч. Ее охлаждают до кт, разбавляют MBTE, промывают NaOH (0,5 Н), рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, пропускают через капиллярную кварцевую колонку, чтобы получить целевое соединение (362 мг, 53%), ESI-MS $m/z = 554,15, 556,15$ $[\text{M-H}]^-$.

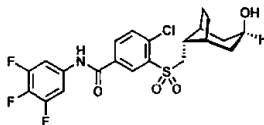
Этап 191е. В суспензию соединения из этапа 191d (0,53 г, 0,95 ммоль) в MeOH (11 мл) при кт добавляют концентрированную HCl (1,0 мл) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть MeOH, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10% K_2CO_3 , рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из EtOAc/гексана для получения целевого продукта в виде белого твердого вещества (0,33 г, 78%). ESI-MS $m/z = 440,07, 442,07$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 192



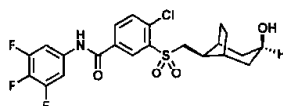
К раствору соединения по примеру 190 (0,32 г, 0,72 ммоль) в NMP (3,0 мл) добавляют m-CPBA (0,45 г, 77%, 2,0 моль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из метанола для получения указанного в заголовке соединения (0,26 г, 75%). ESI-MS $m/z = 472,06, 474,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 193



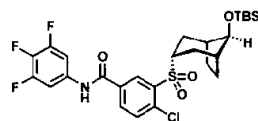
Указанное в заголовке соединение (18 мг, 36%) выделяют из примера 181. ESI-MS $m/z = 484,06, 486,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 194



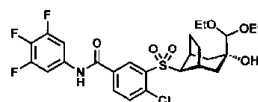
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 182. ESI-MS $m/z = 484,06, 486,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 195



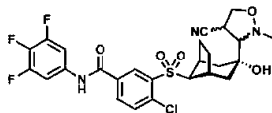
К раствору соединения по примеру 189 (96 мг, 0,172 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляют m-CPBA (0,11 г, 77%, 0,48 моль) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из метанола для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 68%). ESI-MS $m/z = 586,15, 588,15$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 197



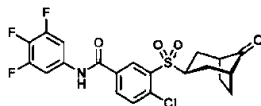
Раствор по примеру 129 (35 мг, 0,07 ммоль), N-метилгидроксиламин (6 мг, 0,07 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивают в течение 2 ч при 5°C, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 30%) ESI-MS $m/z = 574,12, 576,12$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 200



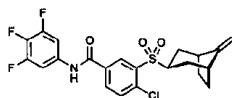
Раствор соединения по примеру 196 (30 мг, 0,057 ммоль) и метилакрилата (0,5 мл, 5,55 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревают до 80°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,031 ммоль, 55% выход) ESI-MS m/z = 582,16, 584,16 [M-H]⁻.

Пример 206



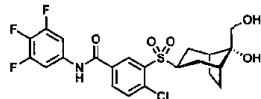
К раствору соединения по примеру 183 (1,8 г, 3,8 ммоль) в DMSO (10 мл) при кт добавляют IBX (4,3 г, 15,3 ммоль) и смесь перемешивают при 45°C в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (1,65 г, 92%). ESI-MS m/z = 470,04, 472,04 [M-H]⁻.

Пример 207



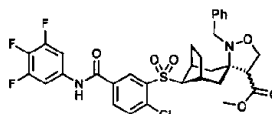
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (0,47 г, 1,3 ммоль) в THF (1,1 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (0,20 г, 1,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения по примеру 206 (0,21 г, 0,44 ммоль) в THF (3,0 мл) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (90 мг, 43%). ESI-MS m/z = 468,06, 470,06 [M-H]⁻.

Пример 208



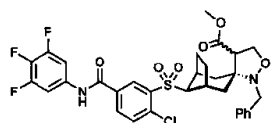
К суспензии соединения по примеру 207 (89 мг, 0,19 ммоль) и NMO (67 мг, 0,57 ммоль) в ацетоне-воде (3 мл/0,5 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,24 мл, 2,5% раствор в t-BuOH, 0,019 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из MeOH для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 42%). ESI-MS m/z = 502,07, 504,07 [M-H]⁻.

Пример 211



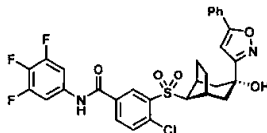
Раствор по примеру 130 (100 мг, 0,21 ммоль) и N-бензилгидроксиламин HCl (68 мг, 0,42 ммоль) перемешивают в пиридине в течение 3 ч, после чего его концентрируют и выдерживают под вакуумом в течение ночи. К этой смеси добавляют метилакрилат (91 мг, 1,05 ммоль) и толуол (2 мл). Ее нагревают до 90°C в течение 3 ч, после чего концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 30%). ESI-MS m/z = 661,14, 663,13 [M-H]⁻.

Пример 212



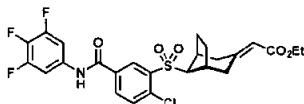
Указанное в заголовке соединение выделяют из той же реакции получения из примера 211. ESI-MS m/z = 661,13, 663,13 [M-H]⁻.

Пример 220



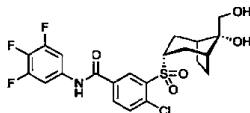
К раствору по примеру 129 (38 мг, 0,074 ммоль) и фенилацетилену (0,5 мл) в MeOH (1 мл), воде (0,2 мл) и THF (0,5 мл) добавляют фенил-13-йоданедилбис(2,2,2-трифторацетат). Ее перемешивают при кт в течение 1,5 ч, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (12 мг, 26%). ESI-MS m/z = 615,09, 617,09 [M-H]⁻.

Пример 221



В раствор этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (100 мг, 0,64 ммоль) в THF (2 мл) добавляют NaN (60% мас./мас., 26 мг, 0,64 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют пример 130 (100 мг, 0,21 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Ее разбавляют EtOAc и промывают водным NH₄Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (73 мг, 63%). ESI-MS m/z = 540,08, 542,08 [M-H]⁻.

Пример 223

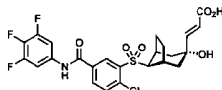


Этап 223a. К раствору соединения по примеру 190 (4,52 г, 10,2 ммоль) в DMSO (30 мл) при кт добавляют IBX (4,3 г, 15,3 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄. Фильтруют и концентрируют для получения целевого кетона (4,42 г, 98%). ESI-MS m/z = 438,05, 440,05 [M-H]⁻.

Этап 223b. К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (0,24 г, 0,67 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (0,11 г, 1,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения из этапа 223a (0,15 г, 0,34 ммоль) в THF (1,0 мл) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,36 г, 75%). ESI-MS m/z = 436,08, 438,07 [M-H]⁻.

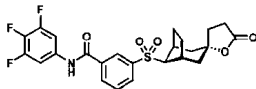
Этап 223c. К суспензии соединения из этапа 223b (0,14 г, 0,298 ммоль) и NMO (0,209 г, 1,788 ммоль) в ацетоне-воде (3 мл/0,5 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,374 мл, 0,030 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 3 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 N HCl, NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют для получения смеси сульфона и сульфоксида. К смеси сульфона и сульфоксида в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (0,16 г, 77%, 0,72 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из метанола для получения указанного в заголовке соединения (78 мг, 54%). ESI-MS m/z = 502,07, 504,07 [M-H]⁻.

Пример 225



В раствор из пример 222 (27 мг, 0,047 ммоль) в THF (1 мл) добавляют водный LiOH (1 M, 1 мл) и перемешивают при кт в течение ночи. Ее разбавляют EtOAc и промывают 1 M HCl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (7 мг, 27%). ESI-MS m/z = 542,06, 544,06 [M-H]⁻.

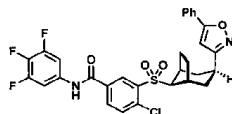
Пример 227



В раствор из пример 222 (17,5 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют Pd/C (10% мас./мас., 3 мг). Смесь перемешивают при кт в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Ее отфильтровывают через

пакет целита. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 63%). ESI-MS $m/z = 492,11$ [M-H]⁻.

Пример 239

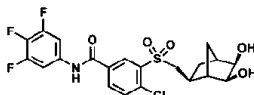


Этап 239a. В раствор из примера 106 (500 мг, 1,0 ммоль) в THF добавляют DMP (522 мг, 1,2 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 2 ч, затем добавляют EtOAc и воду. Полученную смесь фильтруют и промывают EtOAc. Фильтрат разделяют (EtOAc/вода). Органическое соединение промывают водным NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения целевого соединения (410 мг, 82%).

Этап 239b. В раствор из этапа 239a (310 мг, 0,64 ммоль) в пиридине добавляют гидроксилламин HCl (89 мг, 1,28 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 1 ч, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения целевого соединения (45 мг, 14%). ESI-MS $m/z = 499,07, 501,07$ [M-H]⁻.

Этап 239c. К раствору из этапа 239b (38 мг, 0,074 ммоль) и фенилацетилену (0,5 мл) в MeOH (1 мл), воде (0,2 мл) и THF (0,5 мл) добавляют фенил-13-йоданедилбис(2,2,2-трифторацетат) (64 мг, 0,15 ммоль). Ее перемешивают при кт в течение 1,5 ч, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (9 мг, 21%). ESI-MS $m/z = 599,10, 601,10$ [M-H]⁻.

Пример 241

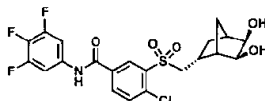


Этап 241a. К (бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)метилметансульфонату (1,6 г, 7,91 ммоль) и NMO (1,85 г, 15,82 ммоль) в ацетоне-воде (12 мл/3 мл) добавляют тетроксид осмия (4,97 мл, 2,5% раствор в t-BuOH, 0,396 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Ее гасят водным Na₂S₂O₃, экстрагируют EtOAc, промывают 1 Н HCl, насыщенным водным NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют для получения ((1S,4S,5S,6R)-5,6-дигидроксибицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метилметансульфоната (1,4 г, 75% выход).

Этап 241b. К перемешанному раствору соединений из этапа 1с (0,89 г, 2,8 ммоль) и из этапа 241a (0,63 г, 2,7 ммоль) в THF (6,0 мл) добавляют KOt-Bu (0,33 г, 2,9 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Ее гасят насыщенным водным NaHCO₃. Экстрагируют EtOAc, промывают 0,5 Н NaOH, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, пропускают через колонну для получения целевого соединения (1,07 г, 88%). ESI-MS $m/z = 456,06, 458,06$ [M-H]⁻.

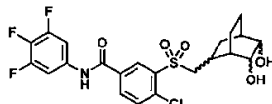
Этап 241c. К раствору соединения из этапа 241b (0,36 г, 0,78 ммоль) в NMP (4,0 мл) добавляют m-CPBA (0,49 г, 77%, 2,2 моль) и перемешивают при кт в течение 53 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ для получения указанного в заголовке соединения (36 мг, 9,3%). ESI-MS $m/z = 488,05, 490,05$ [M-H]⁻.

Пример 242



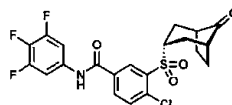
Указанное в заголовке соединение (128 мг, 33%) выделяют из примера 241. ESI-MS $m/z = 488,05, 490,05$ [M-H]⁻.

Пример 243



Указанное в заголовке соединение, структура которого предварительно установлена, синтезируют, используя методики, аналогичные тем, что описаны в примере 241. ESI-MS $m/z = 502,07, 504,07$ [M-H]⁻.

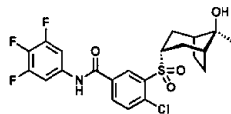
Пример 245



К раствору соединения по примеру 192 (1,8 г, 3,8 ммоль) в DMSO (10 мл) при кт добавляют IBX (4,3 г, 15,3 ммоль) и смесь перемешивают при 45°C в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают во-

дой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (1,65 г, 92%). ESI-MS $m/z = 470,04, 472,04$ $[\text{M-H}]^-$.

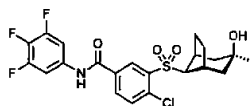
Пример 246



Этап 246a. К раствору соединения по примеру 245 (0,17 г, 0,36 ммоль) и йодиду триметилсульфония (0,24 г, 1,1 ммоль) в DMSO (2,0 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (0,12 г, 1,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения двух диастереомеров (0,12 г, 69%). ESI-MS $m/z = 484,06, 486,06$ $[\text{M-H}]^-$.

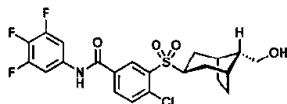
Этап 246b. К раствору соединения из этапа 246a (60 мг, 0,12 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C добавляют супергидрид (0,48 мл, 1 М раствор в THF, 0,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Добавляют 50% раствор H_2O_2 (0,40 г, 5,9 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Ее разбавляют EtOAc, промывают водой, водным Na_2SO_3 и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ТСХ (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, 38%). ESI-MS $m/z = 486,07, 488,07$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 247



Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 106. ESI-MS $m/z = 486,09, 488,09$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 249

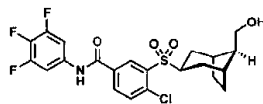


Этап 249a. К суспензии хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (0,47 г, 1,36 ммоль) в THF (2,0 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (0,23 г, 2,03 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения по примеру 206 (0,32 г, 0,68 ммоль) в THF (4,0 мл) и перемешивают при кт в течение 20 ч и при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,17 г, 50%). ESI-MS $m/z = 498,08, 500,07$ $[\text{M-H}]^-$.

Этап 249b. К раствору соединения из этапа 249a (0,12 г, 0,24 ммоль) в THF (5,0 мл) при кт добавляют HCl (2 мл, 3 Н, 6,0 ммоль) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть THF, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой. 10% K_2CO_3 , рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения двух диастереомеров (0,114 г, 98%). ESI-MS $m/z = 484,06, 486,06$ $[\text{M-H}]^-$.

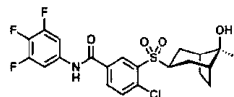
Этап 249c. К раствору соединений из этапа 249b (76 мг, 0,16 ммоль) в THF-MeOH (3,0 мл/1,0 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (12 мг, 0,32 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента (8,0 мг, 10%). ESI-MS $m/z = 486,08, 488,07$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 250



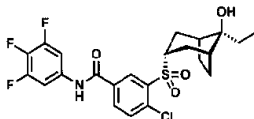
Указанное в заголовке соединение (27 мг, 34%) выделяют из примера 249. ESI-MS $m/z = 486,07, 488,07$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 251



Указанное в заголовке соединение (18 мг, 30%) выделяют из примера 246. ESI-MS $m/z = 486,07, 488,07$ $[\text{M-H}]^-$.

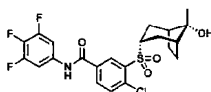
Пример 252



Этап 252a. К раствору соединений из этапа 223a (44 мг, 0,10 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C добавляют EtMgBr (0,14 мл, 3 М раствор в эфире, 0,42 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 43%). ESI-MS $m/z = 468,10, 470,10$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 252b. К раствору соединения из этапа 252a (20 мг, 0,043 ммоль) в NMP (1,0 мл) добавляют m-CPBA (34 мг, 77%, 0,15 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (12 мг, 56%). ESI-MS $m/z = 500,09, 502,09$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 253

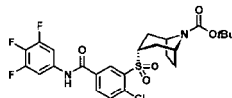


Этап 253a. К раствору соединения по примеру 223 (72 мг, 0,14 ммоль) и DMAP (69 мг, 0,56 ммоль) в DMF (1,0 мл) при 0°C добавляют метансульфоновый ангидрид (49 мг, 0,28 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и смесь промывают водой, 1 Н HCl и рассолом. Органический слой, который используют на следующем этапе без очистки, сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. ESI-MS $m/z = 580,05, 582,04$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 253b. Раствор соединения из этапа 253a (83 мг, 0,14 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,19 г, 0,56 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и смесь промывают водой и рассолом. Органический слой, который используют на следующем этапе без очистки, сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. ESI-MS $m/z = 484,06, 486,06$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

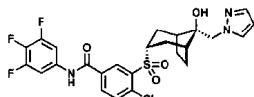
Этап 253с. К раствору соединения из этапа 253b (60 мг, 0,12 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C добавляют супергидрид (0,48 мл, 1 М раствор в THF, 0,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Добавляют 50% раствор H_2O_2 (0,40 г, 5,9 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Ее разбавляют EtOAc, промывают водой, водным Na_2SO_3 и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (29 мг, 48%) ESI-MS $m/z = 486,07, 488,07$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 255



Указанное в заголовке соединение получают из соединения из этапа 1с, используя методики, аналогичные тем, что описаны в примере 139. ESI-MS $m/z = 557,11, 559,11$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 256

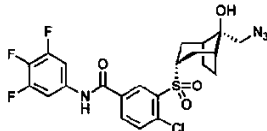


Этап 256a. К раствору соединения из этапа 223a (1,76 г, 4,0 ммоль) и йодида триметилсульфоксония (1,76 г, 8,0 ммоль) в DMSO (20 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,12 г, 10 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,36 г, 75%). ESI-MS $m/z = 452,07, 454,07$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 256b. К раствору пиразола (0,136 г, 2,0 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляют NaH (56 мг, 60%, 1,4 моль) и перемешивают при кт в течение 15 мин. Добавляют раствор соединения из этапа 256a (91 мг, 0,20 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (94 мг, 90%). ESI-MS $m/z = 520,11, 522,11$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 256с. К раствору соединения из этапа 256b (13 мг, 0,025 ммоль) в NMP (0,3 мл) добавляют m-CPBA (33 мг, 77%, 0,15 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc , промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 59%). ESI-MS $m/z = 552,09, 554,09$ $[\text{M-H}]^-$.

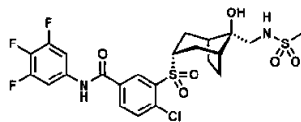
Пример 257



Этап 257a. К перемешанному раствору соединения из этапа 256a (78 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляют NH_4Cl (17 мг, 0,32 ммоль) и NaN_3 (44 мг, 0,67 ммоль), затем перемешивают при 60°C в течение 24 ч. Ее разбавляют EtOAc , промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (73 мг, 88%). ESI-MS $m/z = 495,08, 497,08$ $[\text{M-H}]^-$.

Этап 257b. К раствору соединения из этапа 257a (0,20 г, 0,40 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляют m-CPBA (0,27 г, 77%, 1,2 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют EtOAc , промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,21 г, 98%). ESI-MS $m/z = 527,07, 529,07$ $[\text{M-H}]^-$.

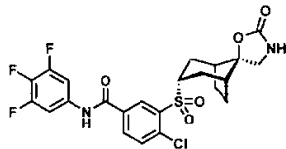
Пример 259



Этап 259a. К раствору соединения из этапа 257b (70 мг, 0,13 ммоль) в THF-воде (1,0 мл/0,1 мл) при кт добавляют триметилфосфин (0,40 мл, 3 М раствор в THF, 0,4 ммоль) и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее концентрируют под вакуумом и используют на следующем этапе без очистки. ESI-MS $m/z = 501,08, 503,08$ $[\text{M-H}]^-$.

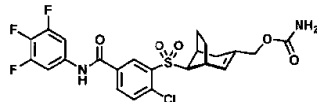
Этап 259b. К раствору соединения из этапа 259a (33 мг, 0,066 ммоль) и DMAP (60 мг, 0,49 ммоль) в THF-воде (1,0 мл/0,1 мл) при кт добавляют MsCl (38 мг, 0,33 ммоль) и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее концентрируют под вакуумом и очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, 29%). ESI-MS $m/z = 579,06, 581,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 260



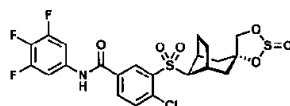
К раствору соединения из этапа 259a (33 мг, 0,066 ммоль) в THF (2,0 мл) при кт добавляют CDI (32 мг, 0,20 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Ее концентрируют под вакуумом и очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента. для получения указанного в заголовке соединения (12 мг, 34%). ESI-MS $m/z = 527,06, 529,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 262



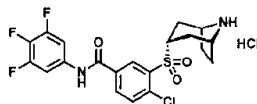
В раствор из примера 139 (100 мг, 0,20 ммоль) в THF (2 мл), который находится в ванне с сухим льдом/ацетоном, по каплям добавляют раствор хлорсульфонилоцианата (36 мг, 0,23 ммоль) в THF (1 мл). Ее нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч, затем разбавляют EtOAc и промывают водным HCl (1 М), водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (9 мг, 21%). ESI-MS $m/z = 527,06, 529,06$ $[\text{M-H}]^-$.

Пример 263



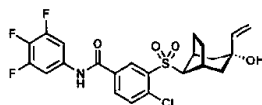
Этап 263. К раствору по примеру 60 (3,000 г, 5,95 ммоль) в THF (90 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (2,489 мл, 17,86 ммоль), затем тионилхлорид (0,521 мл, 7,14 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, после чего гасят водой. Органический слой промывают рассолом (*2), сушат над Na₂SO₄ (тв), фильтруют и концентрируют до ~5 мл. Его оставляют отстаиваться. Верхний чистый раствор сливают. Влажное твердое вещество в колбе промывают THF (3 мл). Верхний чистый раствор снова сливают. Оставшееся белое твердое вещество сушат под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,430 г, 74%). ESI-MS m/z = 548,02, 550,02 [M-H]⁻.

Пример 266



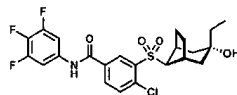
К раствору указанного в заголовке соединения (131 мг, 0,234 ммоль) по примеру 255 добавляют при кт 4 Н НСl в диоксане, затем смесь выдерживают при кт в течение 4 ч. Раствор концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (107 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 457,06, 459,06 [M-HCl -H]⁻.

Пример 267



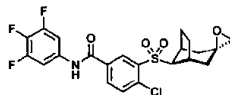
Раствор соединения из этапа 162 (25 мг, 0,05 ммоль) и катализатор Линдлара (3 мг) в этилацетате (3 мл) продувают азотом, вакуумируют, затем добавляют баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией (препаративная ВЭЖХ, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения 267 (5 мг, 0,01 ммоль, 20% выход). ESI-MS m/z = 497,6, 499,6 [M-H]⁻.

Пример 268



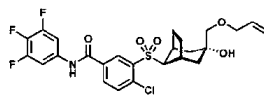
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 267. ESI-MS m/z = 499,6, 501,6 [M-H]⁻.

Пример 269



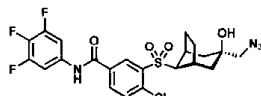
В раствор йодида диметилметансульфина (330 мг, 1,5 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляют трет-бутоксид калия (250 мг, 2,22 ммоль). Ее перемешивают в течение 15 мин при кт, после чего добавляют раствор по примеру 130 (350 мг, 0,74 ммоль) в DMSO (3 мл). Через два ч ее разбавляют EtOAc и промывают водным NH₄Cl, водой, рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (160 мг, 45%). ESI-MS m/z = 484,05, 486,05 [M-H]⁻.

Пример 270



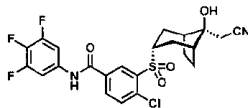
К смеси соединения из этапа 60 (5,0 г, 9,92 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60%, 0,794 г, 19,84 ммоль). Сразу после добавляют аллилбромид (1,03 мл, 11,91 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH₄Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (2,485 г, 4,57 ммоль, 46% выход). ESI-MS m/z = 542,14, 544,13 [M-H]⁻.

Пример 271



Смесь примера 269 (100 мг, 0,21 ммоль) и NaN₃ (27 мг, 0,42 ммоль) в DMF (3 мл) нагревают при 60°C в течение 15 ч, затем охлаждают. Ее разбавляют EtOAc и промывают водой (*2), рассолом и сушат (Na₂SO₄). После концентрирования, неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (46 мг, 42%). ESI-MS m/z = 527,07, 529,07 [M-H]⁻.

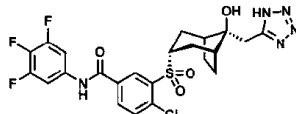
Пример 275



Этап 275a. К перемешанному раствору соединения из этапа 256a (104 мг, 0,23 ммоль) в DMF (20 мл) добавляют NH_4Cl (25 мг, 0,46 ммоль) и KCN (60 мг, 0,92 ммоль), затем перемешивают при 80°C в течение 24 ч. Ее разбавляют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 . Фильтруют, концентрируют для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (104 мг, 100%). ESI-MS $m/z = 479,08, 481,08 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 257b. К раствору соединения из этапа 275a (53 мг, 0,11 ммоль) в NMP (1,0 мл) добавляют m-CPBA (74 мг, 77%, 0,33 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (47 мг, 83%). ESI-MS $m/z = 511,12, 513,12 [\text{M}-\text{H}]^-$.

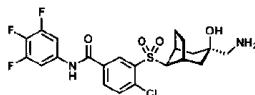
Пример 276



Этап 276a. Суспензию соединения из этапа 275a (180 мг, 0,37 ммоль), гидрохлорида триэтиламина (258 мг, 1,87 ммоль) и NaN_3 (122 мг, 1,87 ммоль) в DMF (3,0 мл) перемешивают при 140°C в течение 24 ч. Ее разбавляют EtOAc, промывают 1N HCl, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/MeOH) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (180 мг, 92%). ESI-MS $m/z = 522,15, 524,15 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 276b. К раствору соединения из этапа 276a (18 мг, 0,034 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляют m-CPBA (23 мг, 77%, 0,10 ммоль) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 29%). ESI-MS $m/z = 554,14, 556,14 [\text{M}-\text{H}]^-$.

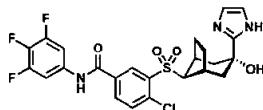
Пример 277



Этап 277a. Раствор соединения из этапа 269 (500 мг, 1,029 ммоль), азид натрия (134 мг, 2,058 ммоль) и хлорида аммония (220 мг, 4,12 ммоль) в DMF (10 мл) нагревают до 60°C в течение 18 ч. Ее разбавляют этилацетатом и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,410 г, 75%).

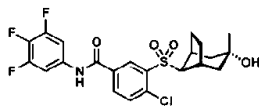
Этап 277b. К раствору соединения из этапа 277a (390 мг, 0,737 ммоль) в THF (6,7 мл) и воде (0,7 мл) добавляют триметилфосфин (1 M, 2,2 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт. Ее разбавляют THF и MTBE и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,410 г, 75%). ESI-MS $m/z = 502,8, 504,8, 556,14 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 281



К раствору примера 129 (0,150 г, 0,299 ммоль) в DMSO (3 мл) и 7 N аммиаку в метаноле (0,854 мл, 5,98 ммоль) при 0°C добавляют глиоксаль (40% в воде, 0,051 мл, 0,448 ммоль). Полученный раствор оставляют постепенно нагреваться до кт и перемешивают при кт в течение ночи. Дополнительно добавляют глиоксаль (40% в воде, 0,017 мл, 0,149 ммоль). Раствор перемешивают при кт в течение ночи, после чего потоком N_2 удаляют аммиак и метанол. Оставшийся раствор сразу очищают ВЭЖХ (35~90% CH_3CN в H_2O) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (62,0 мг, 38%). ESI-MS $m/z = 538,14, 540,14 [\text{M}-\text{H}]^-$.

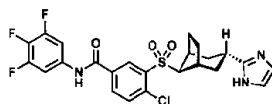
Пример 282



Этап 232a. К раствору соединения из этапа 286a (80 мг, 0,176 ммоль) в THF (2 мл) при кт по каплям добавляют триэтилборгидрид лития (1,0 М в THF, 0,3 52 мл, 0,352 ммоль). Бесцветный раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. При кт дополнительно добавляют триэтилбогидрид лития (1,0 М в THF, 0,352 мл, 0,352 ммоль). Раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Чтобы погасить реакцию добавляют 3 Н НСl (0,23 мл) и используют охлаждение в ледяной ванне. Смесь разбавляют EtOAc и насыщенным водным NaHCO₃. Органический слой промывают рассолом (*2), сушат над Na₂SO₄ (s), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (72,0 мг, 90%). ESI-MS m/z = 454,09, 456,08 [M-H]⁻.

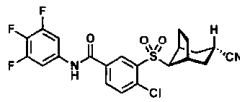
Этап 282b. К раствору соединения из этапа 282a (72 мг, 0,158 ммоль) в NMP (2 мл) при кт добавляют m-CPBA (142 мг, 0,632 ммоль). Бесцветный раствор перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (~2 мл) вместе с 2 каплями Et₃N. Суспензию перемешивают при кт в течение 5 мин, затем фильтруют. Твердое вещество промывают водой (*1), MeOH (*1), EtOAc (*1) и затем сушат в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (70,0 мг, 91%). ESI-MS m/z = 486,12, 488,12 [M-H]⁻.

Пример 283



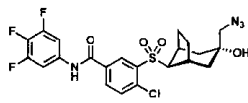
К раствору соединения из этапа 239a (0,150 г, 0,309 ммоль) в DMSO (3 мл) и 7 Н аммиаку в метаноле (0,882 мл, 6,17 ммоль) при 0°C добавляют глиоксаль (40% в воде, 0,071 мл, 0,617 ммоль). Смесь оставляют постепенно нагреваться до кт и перемешивают при кт в течение ночи. Поток N₂ из нее удаляют аммиак и метанол. Оставшийся раствор сразу очищают ВЭЖХ (35~90% CH₃CN в H₂O) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55,0 мг, 34%). ESI-MS m/z = 522,14, 524,14 [M-H]⁻.

Пример 284



К раствору соединения из этапа 239a (20,0 мг, 0,041 ммоль) в DMSO (0,5 мл) при кт добавляют гидроксид гидроксилamina (5,72 мг, 0,082 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 40 мин, используя микроволновой реактор, затем фильтруют. Фильтрат сразу очищают ВЭЖХ (35~90% CH₃CN в H₂O) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,5 мг, 43%). ESI-MS m/z = 481,11, 483,11 [M-H]⁻.

Пример 286

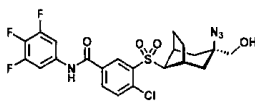


Этап 286a. К раствору соединения по примеру 138с (500 мг, 1,0 ммоль) и DBU (325 мг, 2,0 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 0°C медленно в течение более 30 мин добавляют 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид (580 мг, 1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, затем концентрируют до получения сухого остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексан) для получения указанного в заголовке соединения (480 мг, 100%), ESI-MS m/z = 484,08, 486,06 [M-H]⁻.

Этап 286b. Целевое соединение синтезируют из соединения из этапа 286a при условиях, аналогичных, тем, что описаны в примере 271, ESI-MS m/z = 495,08, 497,08 [M-H]⁻.

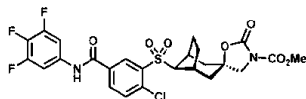
Этап 286с. Указанное в заголовке соединение синтезируют из соединения из этапа 286b при условиях, аналогична тем, что описаны в этапе 188b, ESI-MS m/z = 527,07, 529,09 [M-H]⁻.

Пример 287



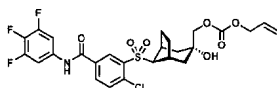
Указанное в заголовке соединение синтезируют из минорного изомера, выделенного из этапа 286b при условиях, аналогичных тем, что описаны в этапе 188b, ESI-MS m/z = 527,12, 529,12 [M-H]⁻.

Пример 289



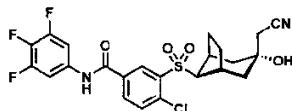
К раствору соединения из этапа 277 (21 мг, 0,042 ммоль) и DIPEA (0,022 мл, 0,125 ммоль) в THF (1 мл) добавляют метилхлорформиат (10 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,02 ммоль, 49% выход). ESI-MS $m/z = 584,8, 586,8$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 290



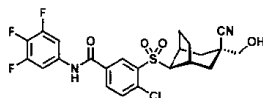
К раствору соединения из этапа 60 (0,98 г, 1,945 ммоль) и пиридина (0,236 мл, 2,92 ммоль) в THF (19,5 мл) при 0°C добавляют аллилхлорформиат (0,249 мл, 2,334 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кт и перемешивают в течение 4 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным NH_4Cl и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (0,85 г, 1,446 ммоль, 74% выход). ESI-MS $m/z = 585,8, 587,8$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 291



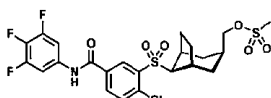
В раствор из примера 139 (258 мг, 0,53 ммоль) в THF (3 мл) при 60°C по каплям добавляют Me_2AlCN (1 М в толуоле, 1,10 мл, 1,10 ммоль). При такой температуре его перемешивают в течение 1 ч, после чего охлаждают. Добавляют водный виннокислый калий-натрий и дважды экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан), затем препаративной ВЭЖХ (C_{18} , ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, 4%). ESI-MS $m/z = 511,12, 513,12$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 292



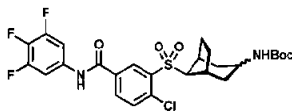
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 291. ESI-MS $m/z = 511,12, 513,12$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 293



Раствор соединения по примеру 106 (244 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1 ммоль) в THF (3 мл) при кт обрабатывают MeSO_2Cl (0,06 мл, 0,75 ммоль) в течение 3 ч, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (240 мг, 85%). ESI-MS $m/z = 564,05, 566,05$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 297

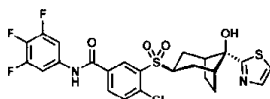


Этап 297a. К смеси соединения из этапа 219 (358 мг, 0,735 ммоль), ацетата аммония (850 мг, 11,03 ммоль) и цианоборгидрида натрия (462 мг, 7,35 ммоль) в THF (7,4 мл) и MeOH (7,4 мл) добавляют TiCl_3 (20% в 3% HCl , 2,4 мл, 3,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Ее выливают в концентрированный водный NaHCO_3 , затем экстрагируют THF/MTBE 1:1 и промывают рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток используют неочищенным (348 мг, 0,735 ммоль).

Этап 297b. К раствору соединения из этапа 297a (348 мг, 0,735 ммоль) и DIPEA (0,257 мл, 1,47 ммоль) в THF (7,4 мл) добавляют Вос-ангидрид (0,193 г, 0,883 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее разбавляют THF/MTBE 1:1 и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (0,146 г,

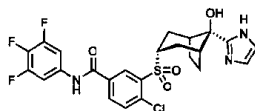
0,255 ммоль, 34% выход). ESI-MS $m/z = 571,13, 573,13$ $[M-H]^-$.

Пример 301



К раствору тиазона (128 мг, 1,5 ммоль) в THF (3,0 мл) при -78°C добавляют BuLi (0,94 мл, 1,6 М в гексане, 1,50 ммоль) и перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Добавляют раствор соединения по примеру 245 (142 мг, 0,30 ммоль) в THF (1,0 мл) и оставляют медленно нагреваться до кт, и перемешивают при кт в течение 5 мин. Ее гасят насыщенным водным NH_4Cl , экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/МОН) для получения целевого соединения (36 мг, 22%). ESI-MS $m/z = 555,04, 557,04$ $[M-H]^-$.

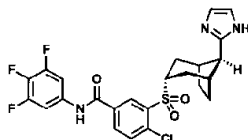
Пример 302



Этап 302a. К раствору 1-(диэтоксиметил)имидазол (0,20 мл, 1,2 ммоль) в THF (3,0 мл) при -78°C добавляют BuLi (0,75 мл, 1,6 М в гексане, 1,20 ммоль) и перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Добавляют раствор соединения из этапа 223a (132 мг, 0,30 ммоль) в THF (1,0 мл) и оставляют медленно нагреваться до кт, и перемешивают при кт в течение 5 мин. Ее гасят насыщенным водным NH_4Cl , экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/МОН) для получения целевого соединения (0,16 г, 87%). ESI-MS $m/z = 495,08, 497,08$ $[M-H]^+$.

Этап 302b. К раствору соединения из этапа (70 мг, 0,138 ммоль) и CSA (48 мг, 0,21 ммоль) в NMP (2,0 мл) при кт добавляют m-CPBA (124 мг, 77%, 0,55 ммоль) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (14 мг, 19%). ESI-MS $m/z = 538,08, 540,08$ $[M-H]^-$.

Пример 303

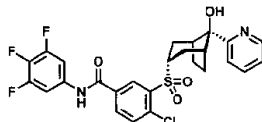


Этап 303a. К суспензии хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (3,43 г, 10 ммоль) в THF (16 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (1,68 г, 15 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения из этапа 223a (2,2 г, 5,0 ммоль) в THF (4,0 мл) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (2,08 г, 89%). ESI-MS $m/z = 466,13, 468,13$ $[M-H]^-$. Step303b. К раствору соединения из этапа 303a (1,1 г, 2,35 ммоль) в THF (10 мл) при кт добавляют концентрированную HCl (1,5 мл) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть THF, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой, 10% K_2CO_3 , рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (0,95 г, 89%). ESI-MS $m/z = 452,07, 454,07$ $[M-H]^-$.

Этап 303с. Раствор соединения из (204 мг, 0,45 ммоль), глиоксаля (0,11 мл, 8,8 М раствор в воде, 0,90 ммоль) и аммиака (1,28 мл, 7 М в MeOH, 9,0 ммоль) перемешивают при кт в течение 24 ч. Смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/MeOH) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (195 мг, 88%). ESI-MS $m/z = 490,10, 492,10$ $[M-H]^-$.

Этап 303d. К раствору соединения из этапа (130 мг, 0,26 ммоль) и CSA (92 мг, 0,39 ммоль) в NMP (2,0 мл) при кт добавляют m-CPBA (237 мг, 77%, 1,06 ммоль) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 и несколько капель Et_3N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (51 мг, 37%). ESI-MS $m/z = 522,08, 524,08$ $[M-H]^-$.

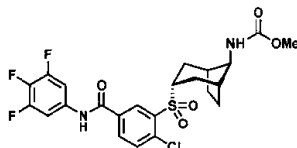
Пример 308



Этап 308a. К раствору 2-бромпиридина (189 мг, 1,19 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C добавляют *n*-BuLi (746 мкл, 1,19 ммоль). Ее выдерживают при -78°C в течение 0,5 ч, затем добавляют раствор 4-хлор-3-(((1R,3r,5S)-8-оксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)тио)-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамида (150 мг, 0,341 ммоль) в THF (1,41 мл) и выдерживают в течение 1 ч. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (126 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 517,09, 519,09 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 308b. К раствору соединения из этапа 308a (78 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) при кт добавляют Ts-OH (42,9 мг, 0,225 ммоль) и *m*-CPBA (101 мг, 0,451 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение ночи. Ее разделяют между EtOAc и водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (71 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 595,09, 597,09 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 309



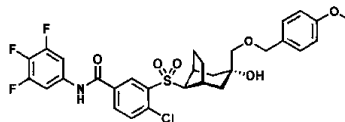
Этап 309a. К раствору 4-хлор-3-(((1R,3r,5S)-8-оксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)тио)-N-(3,4,5-трифторфенил)бензамида (0,394 г, 0,896 ммоль) в пиридине (8,96 мл) при кт добавляют гидрохлорид гидроксилamina (0,093 г, 1,3 ммоль). Смесь выдерживают при кт в течение ночи. Ее концентрируют и полученный неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (341 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 453,06, 455,06 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Этап 309b. К раствору соединения из этапа 309a (341 мг, 0,750 ммоль) в MeOH (7,5 мл) при кт добавляют ацетат аммония (867 мг, 11,2 ммоль), хлорид титана(III) (2,89 г, 3,75 ммоль) и цианоборгидрид натрия (471 мг, 7,50 ммоль), смесь выдерживают при кт в течение ночи. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (101 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 485,08, 487,08 [\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}]^-$.

Этап 309c. К раствору соединения из этапа 309b (37 мг, 0,084 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,7 мл) при кт добавляют $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (44,0 мкл, 0,252 ммоль) и метилхлорформиат (11,9 мг, 0,126 ммоль), затем смесь выдерживают при кт в течение 3 ч. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (26,3 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 543,09, 545,09 [\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}]^-$.

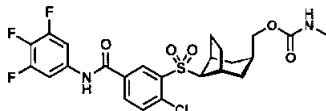
Этап 309d. К раствору соединения из этапа 309c (26,3 мг, 0,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,6 мл) при кт добавляют 3-хлорнадбензойную кислоту (47,3 мг, 0,211 ммоль). Смесь выдерживают при кт в течение ночи. Ее разделяют между EtOAc и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (23,4 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества. MS-ESI $m/z = 575,08, 577,08 [\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}]^-$.

Пример 315



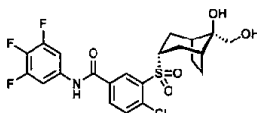
Раствор соединения по примеру 60 (504 мг, 1,0 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (157 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) при кт обрабатывают NaH (60% мас./мас., 80 мг, 2,0 ммоль) в течение 3 ч. Медленно добавляют водный NH_4Cl , затем EtOAc и воду. Водную фазу экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, ацетон/гексан) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (240 мг, 38%). ESI-MS $m/z = 622,12, 624,12 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 318



В раствор по примеру 106 (50 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0,30 ммоль) в THF (1 мл) при кт добавляют хлорангидрид метилкарбаминовой кислоты (15 мг, 0,15 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч, затем добавляют DIPEA (40 мг, 0,30 ммоль) и хлорангидрид метилкарбаминовой кислоты (15 мг, 0,15 ммоль). Ее перемешивают в течение 3 ч, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (24 мг, 43%). ESI-MS m/z = 543,09, 545,09 [M-H]⁻.

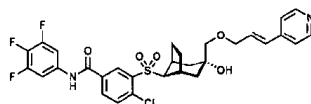
Пример 324



Этап 324а. Раствор соединения из этапа 256а (214 мг, 0,47 ммоль) в THF/воде (3,0 мл/1,0 мл), который имеет кт, обрабатывают при кт TFA (0,40 мл) в течение 6 ч. Ее концентрируют под вакуумом, чтобы удалить большую часть THF, и остаток экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой. 10% K₂CO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения целевого соединения (0,20 г, 90%) ESI-MS m/z = 470,08, 502,08 [M-H]⁻.

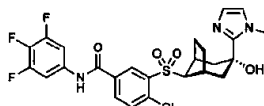
Этап 324б. К раствору соединения из этапа 324а (86 мг, 0,18 ммоль) в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (0,20 г, 77%, 0,90 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и рекристаллизуют из метанола для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 70%). ESI-MS m/z = 502,07, 504,07 [M-H]⁻.

Пример 326



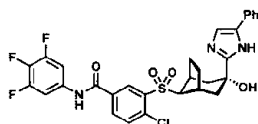
Раствор соединения из этапа 270 (46 мг, 0,085 ммоль), DIPEA (0,06 мл, 0,338 ммоль), Pd(OAc)₂ (3,8 мг, 0,017 ммоль), три-*m*-толилфосфина (10,3 мг, 0,034 ммоль) и 4-йодпиридина (52 мг, 0,254 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) загружают в герметичную ампулу. Ее нагревают до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят EtOAc, фильтруют через целит и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, 9,5%). ESI-MS m/z = 629,13, 631,13 [M-H]⁻.

Пример 329



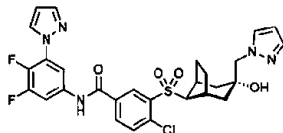
В раствор по примеру 281 (10 мг, 0,019 ммоль) в DMF (0,3 мл) при кт добавляют DIPEA (9,70 мкл, 0,056 ммоль), затем йодметан (1,390 мкл, 0,022 ммоль). Смесь нагревают до 90°C в запаянной трубке в течение ночи. Дополнительно добавляют DIPEA (9,70 мкл, 0,056 ммоль) и подметан (2,780 мкл, 0,944 ммоль). Желтый прозрачный раствор нагревают до 90°C в течение ночи. Добавляют еще одну порцию DIPEA (9,70 мкл, 0,056 ммоль) и йодметан (2,780 мкл, 0,944 ммоль). Желтый прозрачный раствор нагревают до 90°C в течение ночи, затем фильтруют. Поток N₂ из фильтрата удаляют летучие вещества. Остаток растворяют в DMSO (1,5 мл) и очищают ВЭЖХ (35-90% CH₃CN в H₂O) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,5 мг, 34%). ESI-MS m/z = 552,10, 554,10 [M-H]⁻.

Пример 330



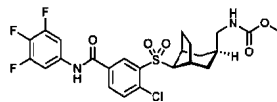
К раствору примера 129 (0,150 г, 0,299 ммоль) в DMSO (3 мл) и 7 Н аммиаку в метаноле (0,854 мл, 5,98 ммоль) при 0°C добавляют гидрат фенилглиоксаля (0,068 г, 0,448 ммоль). Полученный желтый прозрачный раствор оставляют нагреваться до кт и перемешивают при кт в течение ночи. Из смеси ротационным испарителем удаляют аммиак и метанол. Оставшийся раствор фильтруют и сразу очищают ВЭЖХ (40-90% CH₃CN в H₂O) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (54,0 мг, 29%). ESI-MS m/z = 614,11, 616,11 [M-H]⁻.

Пример 333



Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 314. ESI-MS $m/z = 600,12, 602,12$ $[M-H]^-$.

Пример 334

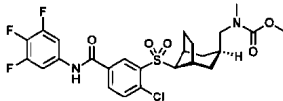


Этап 334a. В раствор по примеру 286b (240 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляют никель Ренея (~20 мг, промытый в MeOH). Вводят водородный баллон и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее отфильтровывают через пакет целита и концентрируют, чтобы получить неочищенный целевой продукт в виде белого твердого вещества (240 мг, 100%). ESI-MS $m/z = 453,09, 455,09$ $[M-H]^-$. Это материал сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 334b. В раствор по примеру 334a (45 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0,30 ммоль) в THF (1 мл) при кт добавляют хлорметилформиат (11 мг, 0,2 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч и концентрируют, чтобы получить неочищенный целевой продукт. ESI-MS $m/z = 511,10, 513,10$ $[M-H]^-$. Этот материал сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

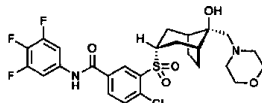
Этап 334c. Указанное в заголовке соединение синтезируют из соединения из этапа 334b, следуя условиям из этапа 188b. ESI-MS $m/z = 543,09, 549,09$ $[M-H]^-$.

Пример 335



Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 334, как минорное. ESI-MS $m/z = 557,11, 559,11$ $[M-H]^-$.

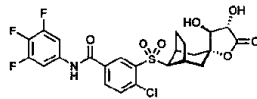
Пример 336



Этап 336a. В раствор соединения из этапа 256a (45 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) добавляют морфолин (50 мг, 5 ммоль). Ее нагревают до 80°C в течение ночи. Ее концентрируют, чтобы получить неочищенный целевой продукт в виде белого твердого вещества. ESI-MS $m/z = 539,13, 541,13$ $[M-H]^-$. Этот материал сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

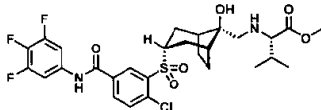
Этап 336b. В раствор соединения из этапа 336a (не более 0,1 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют CSA (70 мг, 3 ммоль). Ее перемешивают в течение 30 мин, после чего добавляют m-CPBA (104 мг, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Добавляют Водный $Na_2S_2O_3$ и перемешивают в течение 1 ч. Ее дважды экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 35%). ESI-MS $m/z = 571,13, 573,13$ $[M-H]^-$.

Пример 338



К раствору по примеру 222 (0,190 г, 0,34 ммоль) в ацетоне/воде (5:1,3 мл) и NMO (0,049 мл, 0,41 ммоль) добавляют тетроксид осмия (4% в воле, 0,05 мл, 0,0068 ммоль). Ее перемешивают в течение ночи при кт. Ее разбавляют этилацетатом и промывают водным $Na_2S_2O_3$, водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (35 мг, 18%) в виде белого твердого вещества и диастереомерной смеси антидиолов. ESI-MS $m/z = 558,06, 560,06$ $[M-H]^-$.

Пример 339

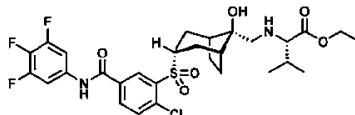


Этап 339a. L-Ванилин метиловый эфир гидрохлорид 200 мг, K_2CO_3 300 мг взбалтывают в воде 2 мл для получения раствора. Ее экстрагируют Et_2O (10 мл*2), сушат (Na_2SO_2) и концентрируют для получе-

ния бесцветной маслянистой жидкости. Эту бесцветную маслянистую жидкость (26 мг, 0,20 ммоль) и соединение из этапа 256а (45 мг, 0,1 ммоль) растворяют в EtOH (2 мл). К ней добавляют $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (2,4 мг, 0,005 ммоль) и нагревают до 80°C в течение ночи. Ее концентрируют, чтобы получить неочищенный целевой продукт в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z = 583,16, 585,16 и 597,18, 599,18 (этиловый эфир) $[\text{M}-\text{H}]^-$. Этот материал сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки.

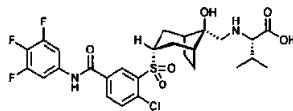
Этап 339b. В раствор соединения из этапа 339а (не более 0,1 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют CSA (70 мг, 3 ммоль). Ее перемешивают в течение 30 мин, после чего добавляют m-CPBA (104 мг, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Добавляют Водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивают в течение 1 ч. Ее дважды экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 32%). ESI-MS m/z = 615,15, 617,15 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 340



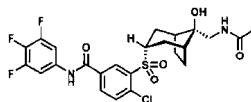
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 339. ESI-MS m/z = 629,16, 631,16 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 344



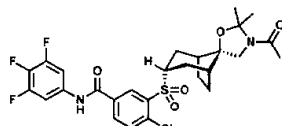
В раствор из пример 339 (15 мг, 0,024 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляют водный LiOH (1 М, 0,2 мл). Ее перемешивают при 45°C в течение 40 ч. После охлаждения добавляют HCl (1 М), чтобы довести pH до 2. Ее экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4 мг, 27%). ESI-MS m/z = 601,13, 603,13 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 345



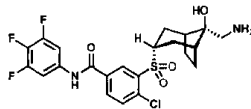
В раствор из пример 347 (19 мг, 0,038 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляют TEA (0,02 мл, 15 ммоль), затем угусный ангидрид (7,8 мг, 0,076 ммоль). Ее перемешивают 2 ч при кт и концентрируют, неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,5 мг, 12%). ESI-MS m/z = 543,09, 545,09 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 346



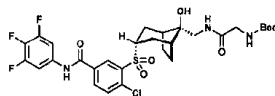
Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 345, если в реакционной смеси находится ацетон. ESI-MS m/z = 583,12, 585,12 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 347



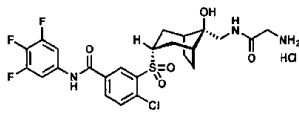
В раствор по примеру 257 (540 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (2 мл) и THF (1 мл) добавляют никель Ренея (промытый в MeOH, 50 мг) Вводят баллон, наполненный водородом. Ее перемешивают в течение 2 ч при кт. Смесь отфильтровывают через пакет целита, промывают MeOH. Фильтрат концентрируют для получения указанного в заголовке соединения (440 мг, 86%), ESI-MS m/z = 501,08, 503,08 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 348



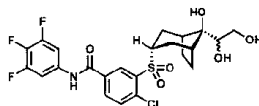
В раствор по примеру 347 (50 мг, 0,10 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)глицина (26,1 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1 мл) добавляют DIPEA (0,051 мл, 0,30 ммоль) и НАШ (76 мг, 0,2 ммоль). Ее перемешивают в течение 2 ч при кт. Ее концентрируют и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28 мг, 47%). ESI-MS m/z = 658,16, 660,16 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 350



В раствор из пример 348 (20 мг, 0,03 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляют HCl (4 М в диоксане, 0,5 мл, 2 ммоль) Ее перемешивают 2 ч при кт и концентрируют для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14 мг, 83%). ESI-MS m/z = 558,10, 560,10 $[M-H]^+$.

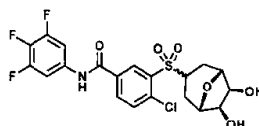
Пример 352



Этап 352a. В раствор из этапа 239a (220 мг, 0,5 ммоль) и THF (1 мл) добавляют бромид винил магния (1 М в THF, 1,2 мг, 1,2 ммоль), Его перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют Водный NH_4Cl . Ее дважды экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гексан) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (32 мг, 13,5%). ESI-MS m/z = 466,08, 468,08 $[M-H]^+$.

Этап 352b. Указанное в заголовке соединение получают из соединения из этапа 352a, следуя условиям, описанным в этапе 223с. ESI-MS m/z = 532,08, 534,08 $[M-H]^+$.

Пример 355



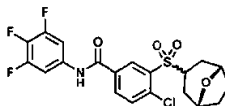
Этап 355a. К раствору 8-оксабицикло[3.2.1]окт-6-ен-3-она (500 мг, 4,03 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C добавляют LАH (1 М, 1,2 мл, 1,20 ммоль). Ее перемешивают в течение 30 мин, после добавляют воду (0,5 мл), затем NaOH (1 М, 0,5 мл), затем воду (1,5 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают для получения неочищенного продукта (0,5 г) в виде смеси диастереомеров 1,6:1.

Этап 355b. К раствору соединения из этапа 355a (0,5 г, 3,96 ммоль) и соединения из этапа 1с (1,259 г, 3,96 ммоль) в толуоле добавляют PPh_3 (1,455 г, 5,55 ммоль) и DIAD (1,0 мл, 5,15 ммоль). Ее нагревают и выдерживают при 90°C в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого продукта (950 мг, 2,31 ммоль, 56% выход) в виде смеси диастереомеров 3:1.

Этап 355с. Соединение из этапа 355b (300 мг, 0,704 ммоль) растворяют при кт в ацетоне (5,0 мл) и воде (1 мл) с последующим добавлением тетроксид осмия (4% в воде, 0,276 мл, 0,035 ммоль) и NMO (413 мг, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кг в течение 18 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют для получения неочищенного продукта (300 мг).

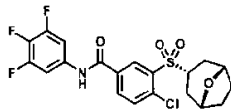
Этап 355d. К соединению из этапа 355с (300 мг, 0,652 ммоль) в DMF (6,5 мл) добавляют m-CPBA (563 мг, 2,51 ммоль, 77%). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/ацетон) для получения указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,305 ммоль, 47% выход) в виде смеси диастереомеров 2:1. ESI-MS m/z = 558,10, 560,10 $[M-H]^+$.

Пример 356



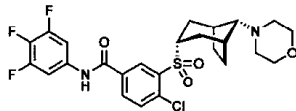
Этап 356a. Соединение из этапа 355b (100 мг, 0,234 ммоль) и Pd-C (12 мг) в этилацетате (5 мл) продувают азотом, вакуумируют, затем вводят баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Ее разбавляют EtOAc и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки. Этап 356h. К соединению из этапа 356a (100 мг, 0,134 ммоль) в NMP (2,3 мл) добавляют m-CPBA (202 мг, 0,901 ммоль, 77%). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Органическое соединение сушат (Na_2SO_4). Отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (препаративная ВЭЖХ, ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,305 ммоль, 15% выход) в виде смеси диастереомеров 2,8:1. ESI-MS m/z = 458,05, 460,04 $[M-H]^+$.

Пример 357



Указанное в заголовке соединение выделяют из примера 356 (1 мг). ESI-MS m/z = 458,05, 460,04 [M-H]⁻.

Пример 359

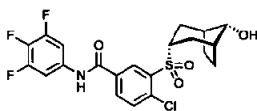


Этап 359a. К раствору соединения по примеру 190 (1,07 г, 2,42 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляют DBU (0,474 мл, 3,15 ммоль) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилхлорид (0,805 г, 2,66 ммоль). Реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 0,5 ч, затем концентрируют до получения сухого остатка. Остаток растворяют в гексане (70 мл). Раствор промывают HCl (0,5 M), водой, NaHCO₃, рассолом и сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (1,6 г, 91%). ESI-MS m/z = 722,01, 724,01 [M-H]⁻.

Этап 359b. К смеси соединения из этапа (136 мг, 0,188 ммоль) в DMF (0,8 мл) при кт добавляют морфолин (164 мг, 1,88 ммоль) и перемешивают при 60°C в течение 24 ч. Ее разбавляют EtOAc и промывают водой и рассолом. Органическое соединение сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Остаток очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения (12 мг, 13% выход). ESI-MS m/z = 509,13, 511,13 [M-H]⁻.

Этап 359c. К раствору соединения из этапа (12 мг, 0,023 ммоль) и CSA (10,9 мг, 0,047 ммоль) в NMP (1,5 мл) при кт добавляют m-CPBA (26,3 мг, 77%, 0,117 ммоль) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (7,2 мг, 56%). ESI-MS m/z = 541,11, 543,11 [M-H]⁻.

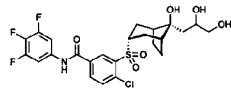
Пример 360



Этап 360a. Целевое соединение (65 мг, 78% выход) выделяют из этапа 359b ESI-MS m/z = 440,08, 442,08 [M-H]⁻.

Этап 360b. К раствору соединения из этапа 360a (60 мг, 0,136 ммоль) в NMP (2,0 мл) при кт добавляют m-CPBA (152 мг, 77%, 0,279 ммоль) и перемешивают при кт в течение 24 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (42 мг, 65,3%). ESI-MS m/z = 472,06, 474,06 [M-H]⁻.

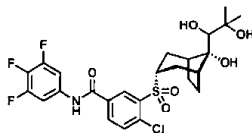
Пример 361



Этап 361a. К раствору соединений из этапа 223a (220 мг, 0,50 ммоль) в THF (3,0 мл) при 0°C добавляют бромид аллилмагния (2,0 мл, 1 M раствор в эфире, 2,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при кт в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/MeOH) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (200 мг, 82%). ESI-MS m/z = [M-H]⁻.

Этап 361b. К суспензии соединения из этапа 361a (0,20 г, 0,415 ммоль) и NMO (0,243 г, 2,075 ммоль) в ацетоне-воде (9 мл/1 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,326 мл, 4% в воде, 0,041 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 3 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 N HCl, NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют для получения смеси сульфона и сульфоксида. К смеси сульфона и сульфоксида в NMP (2 мл) добавляют m-CPBA (0,558 г, 77%, 2,49 ммоль) и перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют водный Na₂S₂O₃, NaHCO₃ и несколько капель Et₃N и перемешивают при кт в течение 1 ч. Ее экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента, для получения указанного в заголовке соединения (152 мг, 66%). ESI-MS m/z = 546,09, 548,09 [M-H]⁻.

Пример 363



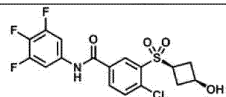
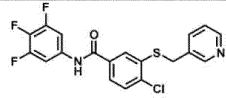
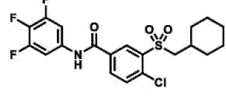
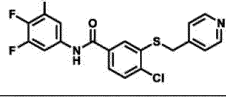
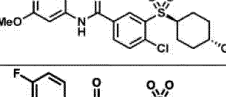
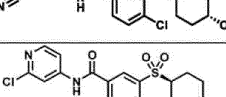
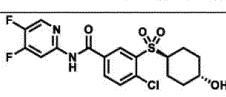
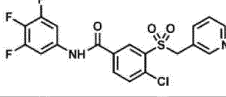
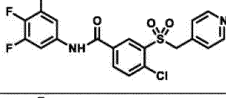
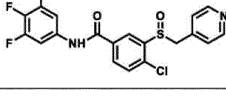
Этап 363a. К раствору трнэтилфосфоноацетата (0,520 мл, 2,60 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C добавляют NaH (0,104 г, 60%, 2,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют раствор соединения из этапа 223a (0,15 г, 0,34 ммоль) в THF (2,0 мл) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,50 г, 98%). ESI-MS m/z = 508,10, 510,10 [M-H]⁻.

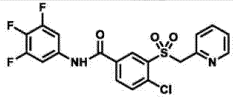
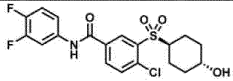
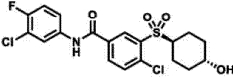
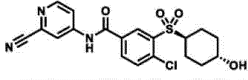
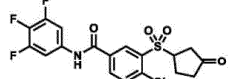
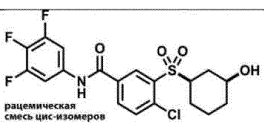
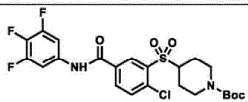
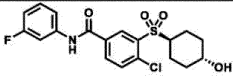
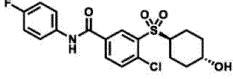
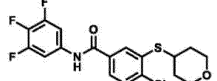
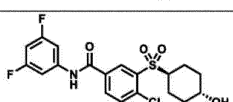
Этап 363b. К раствору соединений из этапа 363a (100 мг, 0,196 ммоль) в THF (2,0 мл) при 0°C добавляют MeLi (0,55 мл, 1,6 М раствор в эфире, 0,882 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасят водным NH₄Cl и смесь экстрагируют EtOAc, промывают водой, рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией (диоксид кремния, гексан/EtOAc) для получения целевого соединения в виде белого твердого вещества (57 мг, 58%). ESI-MS m/z = 494,11, 496,11 [M-H]⁻.

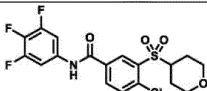
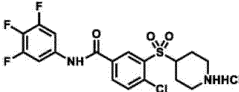
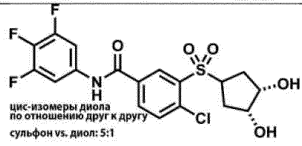
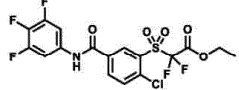
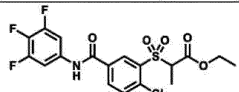
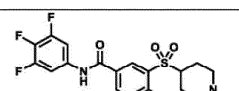
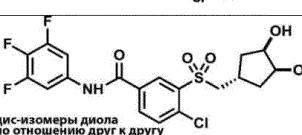
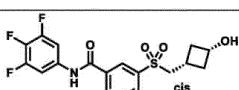
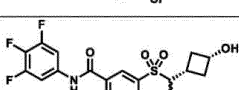
Этап 363с. К смеси соединения из этапа 363b (57 мг, 0,115 ммоль) и NMO (81 мг, 0,69 ммоль) в ацетоне (2,0 мл) при кт добавляют тетроксид осмия (0,73 мл, 4% в воде, 0,115 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 2 дней. Ее гасят водным Na₂SO₃, экстрагируют EtOAc, промывают водой, 3 Н HCl, NaHCO₃, рассолом, сушат над Na₂SO₄. Фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ, используя колонну C18 и ацетонитрил/воду в качестве элюента. для получения указанного в заголовке соединения (22 мг, 34%). ESI-MS m/z= 560,11, 562,11 [M-H]⁻.

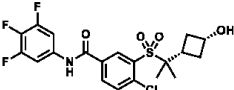
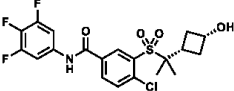
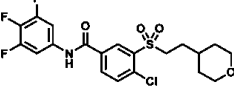
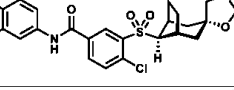
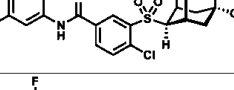
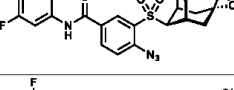
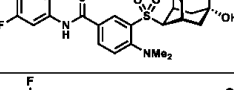
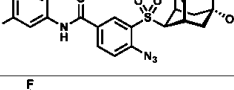
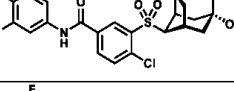
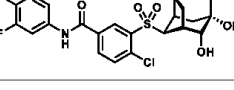
Следующие примеры получают, используя способы, аналогичные тем, что описаны выше.

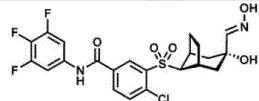
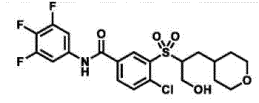
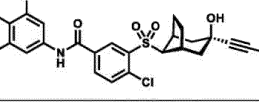
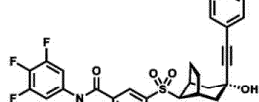
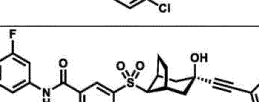
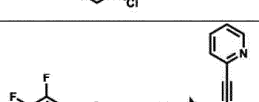
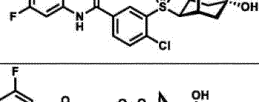
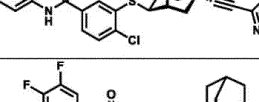
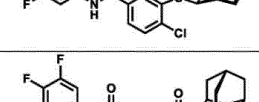
Пример	Структура	ESI-MS (M-H) ⁻ или (M+H) ⁺
11		398,13, 400,06
12		430,06, 432,05
13		358,10, 360,03
15		390,08, 392,02
26		440,08, 442,08
27		438,03, 440,02
28		412,08, 414,07
29		444,03, 446,03
32		409,05, 411,04
33		416,00, 418,00

34		418,02, 420,01
35		409,05, 411,04
36		444,08, 446,06
38		409,05, 411,04
40		423,08, 425,07
41		435,08, 437,06
42		427,05, 429,03
43		429,05, 431,05
45		441,03, 443,02
46		441,03, 443,02
47		425,04, 427,03

48		439,02, 441,01
51		428,07, 430,05
52		444,03, 446,02
56		418,08, 420,06
57		430,01, 432,01
58		446,05, 448,04
59		531,10, 533,10
65		412,13, 414,13
66		412,14, 414,14
67		400,01, 402,04
68		428,06, 430,05

69		432,05, 434,03
74		431,12, 433,12
85	 цис-изомеры диола по отношению друг к другу сульфон vs. диол: 5:1	494,02, 496,02 (M+HCO ₂)
93		469,99, 471,99
94		448,02, 450,02
96		447,07-, 449,07-
102	 цис-изомеры диола по отношению друг к другу сульфон vs. диол: цистранс = 1:3	462,04, 464,04
105		432,03, 434,03
117		446,05, 448,04

118		460,06, 462,06
122		469,99, 471,99
123		460,06, 462,06
126		524,11, 526,11
127		484,06, 486,06
145		491,11, 492,10
147		557,16, 558,16
148		555,13, 556,12
149		624,11, 626,11
156		518,06, 520,064

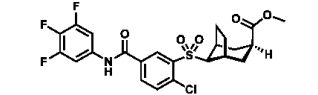
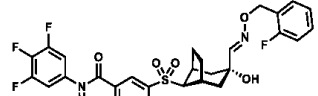
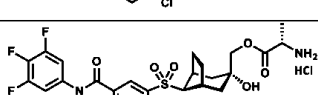
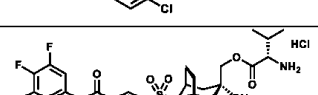
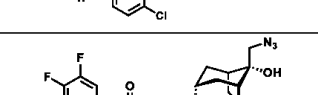
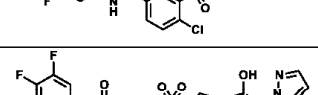
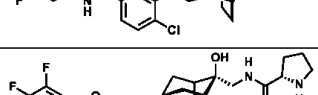
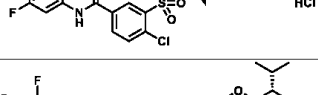
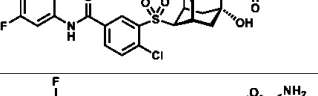
158		515,07, 517,08
166		490,07, 492,07
168		572,09, 574,10
169		573,09, 575,08
170		573,09, 575,08
171		573,09, 575,09
172		573,09, 575,08
174		450,09, 452,08
175		466,08, 468,08

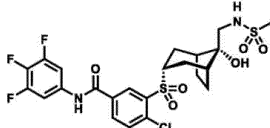
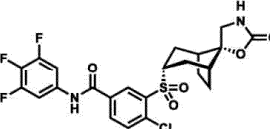
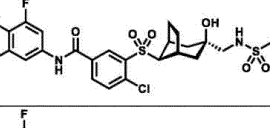
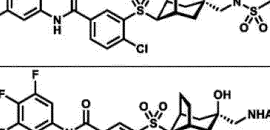
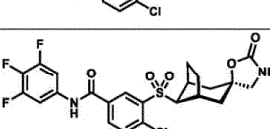
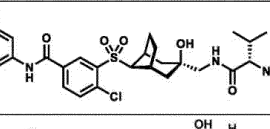
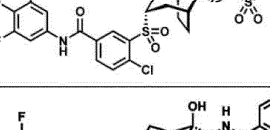
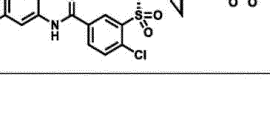
176		482,08, 484,07
182		486,07, 488,07
186		579,12, 581,12
187		593,11, 595,10
196		529,08, 531,08
198		637,11, 639,11 (M+HCO ₂ H-H)
199		605,11, 607,11
201		529,14, 531,18
202		543,11, 545,23

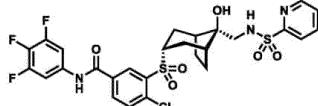
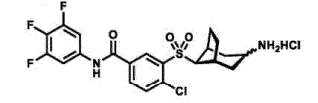
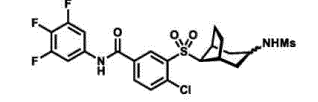
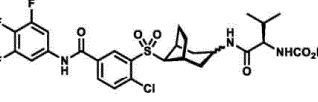
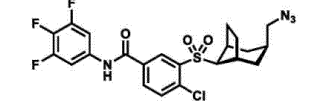
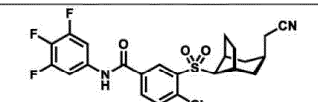
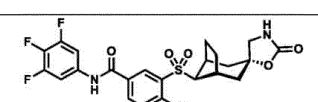
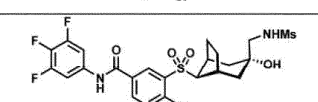
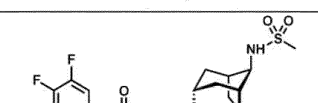
203		571,18, 573,20
204		555,15, 557,16
205		605,19, 607,18
209		658,13, 660,13
210		640,13, 642,12
213		691,15, 693,15
214		673,13, 675,13
215		689,13, 691,13
216		689,13, 691,13

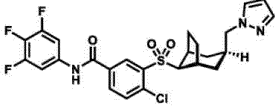
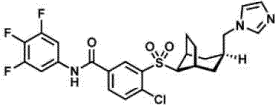
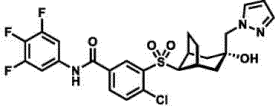
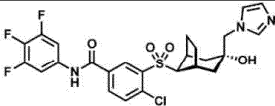
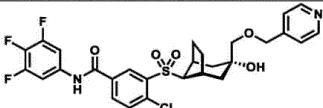
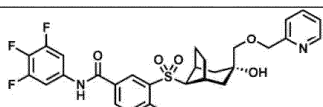
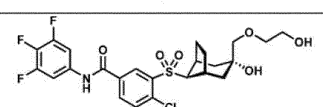
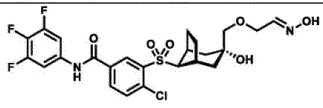
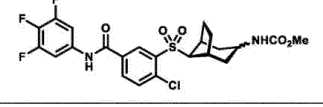
217		585,10, 587,10
218		585,10, 587,10
219		485,05, 487,05
222		570,09, 572,09
224		681,15, 683,15
226		512,05, 514,05
228		506,12
229		499,07, 510,06
230		619,2, 621,2

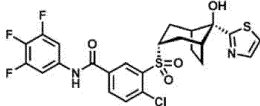
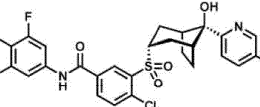
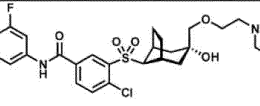
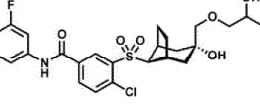
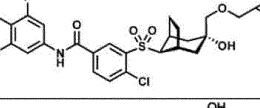
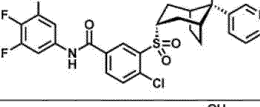
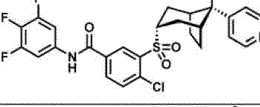
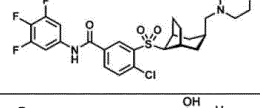
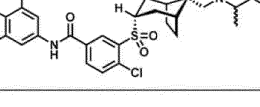
231		673,0, 675,0
232		623,1, 625,0
233		635,1, 636,9
234		650,0, 652,0
235		695,0, 697,0
236		623,1, 625,0
237		635,1, 636,9
238		635,1, 636,9

240		514,07, 516,06
244		623,1, 625,0
248		572,7, 574,8
254		602,9, 605,0
258		527,09, 529,09
261		552,09, 554,09
264		598,14, 600,14
265		700,9, 702,9
272		529,08, 531,08

273		579,06, 581,06
274		527,06, 529,06
278		592,8, 594,8
279		604,6, 606,6
280		542,8, 544,7
285		527,12, 529,12
288		657,7, 659,8
294		605,08, 607,08
295		642,07, 644,07

296		642,07, 644,07
298		471,09, 473,08
299		549,05, 551,05
300		628,14, 630,15
304		511,3, 513,3
305		511,3, 513,3
306		527,12, 529,12
307		579,06, 581,06
310		595,05, 597,05

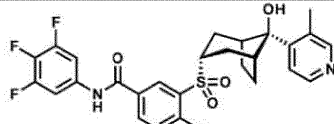
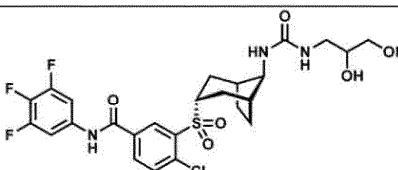
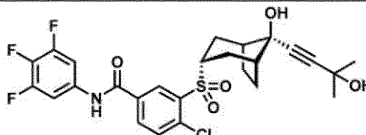
311		536,10, 538,10
312		536,10, 538,10
313		552,09, 554,09
314		552,09, 554,09
316		593,11, 595,11
317		593,11, 595,11
319		546,10, 548,10
320		559,09, 651,09
321		529,08, 531,09

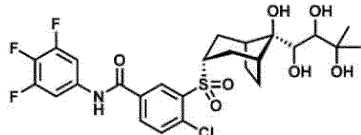
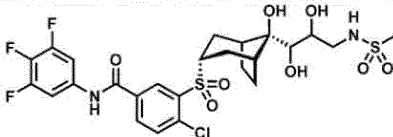
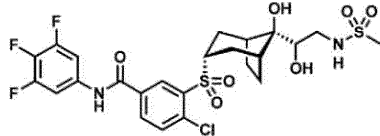
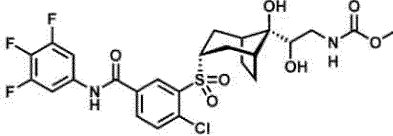
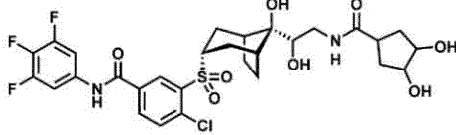
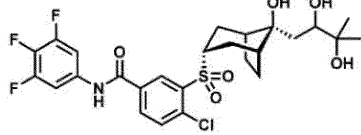
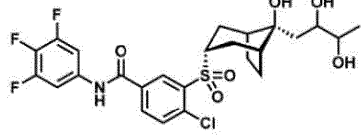
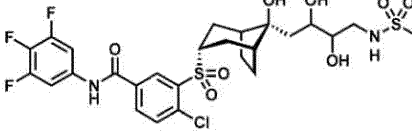
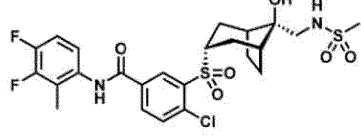
322		555,04, 557,04
323		613,08, 615,08 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
325		615,17, 617,17
327		576,11, 578,11
328		558,10, 560,10
331		595,09, 597,09
332		595,09, 597,09
337		555,13, 557,13
341		559,12, 561,12

342		559,12, 561,12
343		603,11, 605,11
349		672,17, 674,17
351		572,12, 574,12
353		592,09, 594,09
354		454,07, 456,07
358		603,16, 605,16
362		552,09, 554,09
364		748,21, 750,21

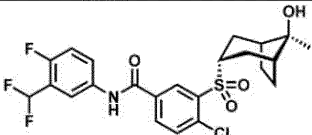
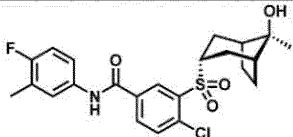
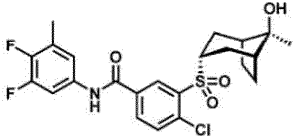
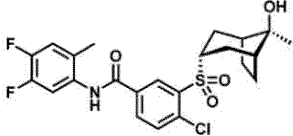
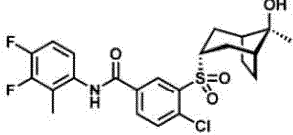
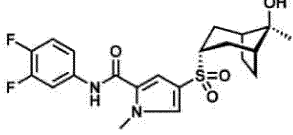
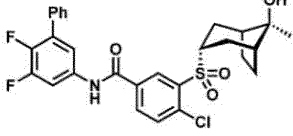
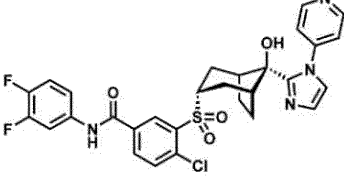
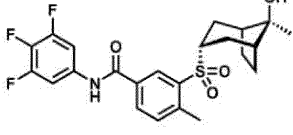
365		698,19, 700,19
366		648,16, 650,16
367		541,11, 543,11
368		509,09, 511,08
369		484,08, 486,08
370		607,08, 609,08 [M-H+(CO ₂ H)] ⁻
371		516,08, 518,08
372		516,08, 518,08
373		530,10, 532,10
374		573,14, 575,14
375		571,12, 573,12
376		615,12, 617,12
377		609,11, 611,11 (M+HCO ₂ H-H) ⁻
378		609,11, 611,11 (M+HCO ₂ H-H) ⁻

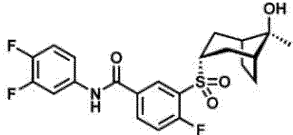
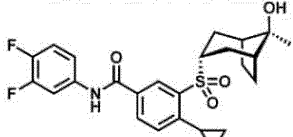
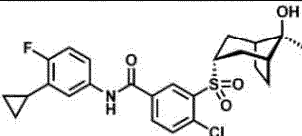
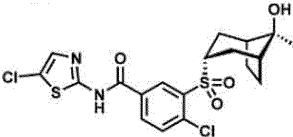
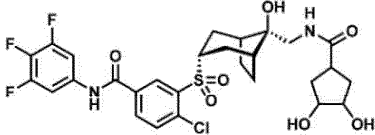
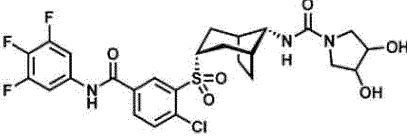
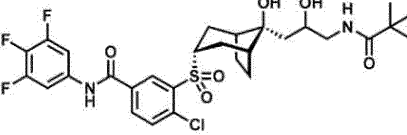
Следующие примеры получают, используя способы, аналогичные тем, что описаны выше.

379	
380	
381	

382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	

391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	

400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	

409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	

Биологическая активность

Способы.

Клетки HepAD38 хранятся, как это описано (Ladner et al. Antimicrob. Agents Chemother 1997, 4, 1715). Вкратце, клетки при достигнутой конfluентности переносят в среду DMEM/F12 в присутствии 10% FBS, Penn/Strep, 250 г/мл 0418 и 1 мкг/мл тетрациклина. Новые соединения проверяют путем, во-первых, трехкратного промывания клеток PBS для удаления тетрациклина и помещения в 96-луночный планшет при 35000 клеток/лунку. Соединения, растворенные в DMSO, затем разводят 1:200 в лунки, содержащие клетки. Спустя пять дней после добавления соединения материал собирают для анализа. Для развернутого 8-дневного анализа клетки помещают и обрабатывают, как описано выше, но среда и соединение обновляются на д2 и д5 после первоначальной обработки.

В день сбора вирион ДНК получают лизированием с помощью ступенчатого лизиса и стабилизирующего буфера и затем определяют количественно посредством количественной ПЦР в реальном времени. После разбавления образцов в соответствии с линейным диапазоном их соответствующих испытаний, следуя рекомендованному производителем протоколу для количественного определения вирусных белков HBsAg (Alpco) или HbeAg (US Biological) используются коммерчески доступные наборы для иммуноферментного анализа. Независимо от считывания, приводятся концентрации соединения, которые снижают накопление вирусного продукта в клеточных лизатах или надосадочных жидкостях на 50% по сравнению с отсутствием контроля лекарственными препаратами (EC_{50}); диапазоны (EC_{50}) следующие: A < 0,1 мкМ; B 0,1-0,4 мкМ; C > 0,4 мкМ.

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

Таблица 1

Перечень активностей

Номер Соединения	НерAD38 EC ₅₀ (мкМ)	Номер Соединения	НерAD38 EC ₅₀ (мкМ)
1	B	2	B
3	B	4	B
5	B	6	B
7	C	8	B
9	B	10	B
11	C	12	B
13	C	14	C
15	B	16	B
17	B	18	B
19	C	20	B
21	B	22	B
23	B	24	C
25	C	26	C
27	C	28	C
29	C	30	C
31	B	32	C
33	C	34	C
35	C	36	C
37	C	38	C
39	C	40	C
41	C	42	C
43	C	44	B
45	B	46	B
47	C	48	C
49	B	50	C
51	B	52	B
53	C	54	B
55	C	56	C
57	C	58	C
59	A	60	A
61	C	62	C
63	C	64	C
65	C	66	C
67	C	68	B
69	B	70	B
71	C	72	C
73	C	74	C
75	B	76	B
77	C	78	C
79	C	80	A
81	C	82	C
83	B	84	A
85	B	86	C

87	B	88	C
89	B	90	C
91	C	92	C
93	C	94	C
95	C	96	C
97	C	98	C
99	C	100	C
101	C	102	B
103	C	104	B
105	B	106	A
107	C	108	C
109	B	110	B
111	A	112	A
113	B	114	B
115	B	116	C
117	B	118	B
119	C	120	A
121	C	122	B
123	B	124	B
125	B	126	B
127	A	128	B
129	A	130	A
131	C	132	A
133	B	134	B
135	B	136	A
137	B	138	C
139	A	140	B
141	B	142	A
143	C	144	C
145	B	146	A
147	C	148	C
149	A	150	A
151	A	152	A
153	C	154	A

155	A	156	A
157	A	158	A
159	A	160	B
161	A	162	A
163	B	164	A
165	C	166	B
167	B	168	C
169	A	170	C
171	A	172	B
173	A	174	C
175	C	176	C
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	B
183	B	184	C
185	A	186	B
187	A	188	A
189	B	190	C
191	C	192	B
193	B	194	A
195	C	196	A
197	B	198	A
199	B	200	B
201	A	202	A
203	A	204	A
205	A	206	C
207	C	208	C
209	C	210	C
211	C	212	C
213	C	214	B
215	C	216	C
217	C	218	C
219	A	220	A
221	B	222	C

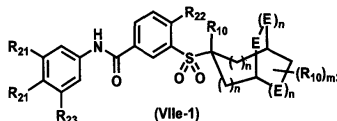
223	A	224	B
225	C	226	B
227	C	228	C
229	A	230	B
231	B	232	A
233	A	234	B
235	B	236	B
237	B	238	B
239	A	240	B
241	A	242	B
243	A	244	A
245	B	246	B
247	A	248	A
249	B	250	C
251	C	252	A
253	A	254	A
255	C	256	A
257	A	258	A
259	A	260	A
261	C	262	A
263	A	264	A
265	B	266	B
267	A	268	B
269	A	270	A
271	A	272	A
273	A	274	A
275	A	276	C
277	B	278	B
279	B	280	B
281	A	282	A
283	B	284	A
285	B	286	A
287	B	288	B
289	B	290	A

291	A	292	A
293	A	294	A
295	A	296	A
297	A	298	B
299	A	300	A
301	C	302	A
303	A	304	B
305	A	306	A
307	A	308	A
309	A	310	A
311	A	312	A
313	A	314	A
315	A	316	B
317	A	318	A
319	A	320	A
321	A	322	A
323	A	324	A
325	A	326	C
327	B	328	A
329	A	330	A
331	A	332	A
333	C	334	A
335	A	336	A
337	B	338	C
339	C	340	C
341	B	342	A
343	B	344	C
345	A	346	A
347	B	348	A
349	A	350	B
351	B	352	A
353	A	354	B
355	C	356	B
357	B	358	B
359	A	360	A
361	A	362	A
363	A	364	A
365	A	366	B

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (VIIe-1)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где m_3 равно 0, 1, 2 или 3;

R_{21} в каждом случае представляет собой галоген;

R_{22} представляет собой галоген;

R_{23} представляет собой водород или галоген;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

Е в каждом случае независимо выбран из $-C(R_{10})_2-$, О и $-N(R_{10})-$;

R_{10} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, замещенного или незамещенного $-C_1-C_6$ -алкила, замещенного или незамещенного $-C_2-C_8$ -алкенила, замещенного или незамещенного $-C_2-C_8$ -алкинила, замещенного или незамещенного $-C_3-C_8$ -циклоалкила, замещенного или незамещенного от 3- до 8-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и $-L_1-R_1$; где L_1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)-$, $-OC(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)O-$, $-N(R_1)C(O)N(R_1)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_1)-$, $-N(R_1)S(O)_2-$;

R_1 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и замещенного или незамещенного $-C_1-C_6$ -алкила; в альтернативном варианте две смежные R_{10} группы вместе с атомами углерода или азота, к которым они присоединены, образуют олефиновую или иминовую двойную связь; или две геминальные R_{10} группы вместе образуют оксо, или замещенный или незамещенный оксим;

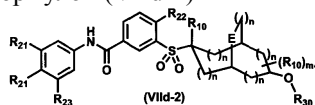
где замещенные соединения представляют собой соединения, в которых один, два или три или более атомов водорода замещены заместителями, выбранными из $-OH$, $-N_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_{12}$ -алкил, ди- C_1-C_{12} -алкиламино, $-O-C_1-C_{12}$ -алкил, $-O-C_2-C_8$ -алкенил, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкил, $-C(O)-C_2-C_8$ -алкенил, $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -алкил, $-OCO_2-C_2-C_8$ -алкенил, $-CO_2-C_1-C_{12}$ -алкил, $-OCONH_2$, $-OCONH-C_1-C_{12}$ -алкил, $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -алкил, $-NHC(O)$ -гетероциклоалкил, $-NHCO_2-C_1-C_{12}$ -алкил, $-NHSO_2-C_1-C_{12}$ -алкил, $-NHSO_2-C_3-C_{12}$ -циклоалкил, $-NHSO_2$ -гетероарил, арил-, арил- C_1-C_{12} -алкил- и гетероциклоалкил-; и

где каждый арил представляет собой фенил или нафтил; и

каждый гетероарил представляет собой пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолин, изохинолин, бензимидазолил, бензоксазолил или хиноксалинил; и

каждый гетероциклоалкил представляет собой 1,3-диоксолан, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, 2-азабицикло[2.2.1]-гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 5-азаспиро[2.5]октил, 1-окса-7-азаспиро[4.4]нонанил, 7-оксооксепан-4-ил или тетрагидрофурил.

2. Соединение, представленное формулой (VIIId-2)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где n в каждом случае независимо выбран из 0 и 1;

m_4 представляет собой 0, 1 или 2 и

R_{30} представляет собой водород или замещенный или незамещенный $-C_1-C_6$ -алкил.

3. Соединение по п.2,

где R_{10} представляет собой галоген, гидроксил или замещенный или незамещенный $-C_1-C_3$ -алкил и

R_{30} представляет собой водород.

4. Соединение по п.2 или 3,

где R_{21} в каждом случае представляет собой фтор;

R_{22} представляет собой фтор или хлор;

R_{23} представляет собой водород или фтор;

R_{10} представляет собой галоген, гидроксил, гидроксиметил, фторметил, трифторметил или метоксиметил и

R_{30} представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп.2-4, где R_{23} представляет собой фтор.

6. Соединение, выбранное из соединений, перечисленных ниже, или его фармацевтически приемлемая соль

Соединение	Структура
119	
120	
127	
129	
130	
131	
132	
133	
135	

136	
137	
139	
140	
141	
142	
146	
149	
150	
151	

152	
153	
154	
156	
157	
158	
161	
162	
163	
164	

167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
183	
184	

185	
186	
187	
192	
195	
197	
198	
200	
206	

207	
208	
209	
210	
213	
214	
215	
216	
219	
220	

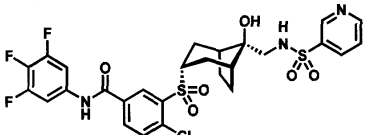
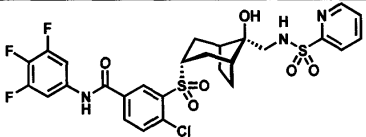
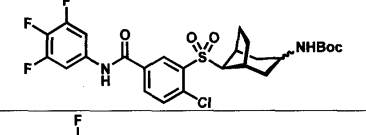
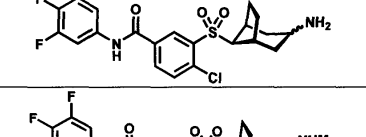
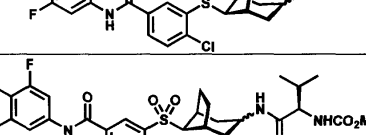
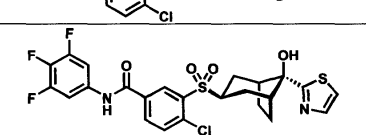
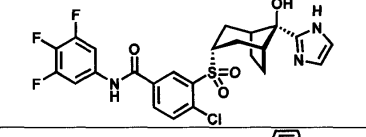
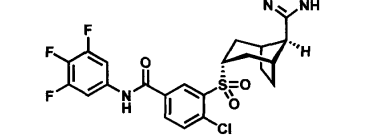
222	
223	
225	
239	
240	
245	
246	
247	
248	
249	

250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

259	
261	
262	
264	
265	
266	
267	
268	
270	
271	

272	
273	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

283	
284	
286	
287	
288	
290	
291	
292	
293	
294	

295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

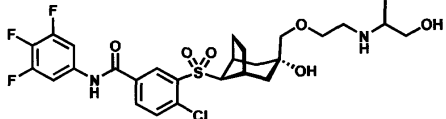
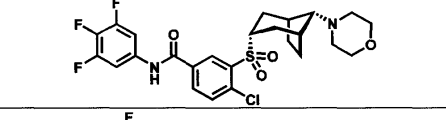
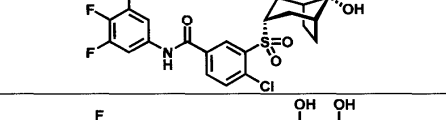
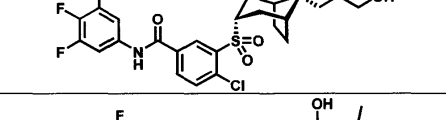
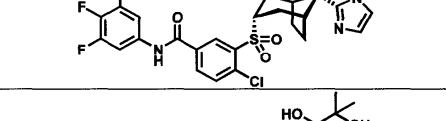
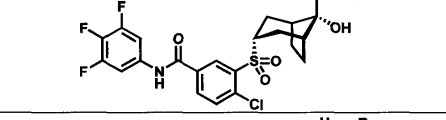
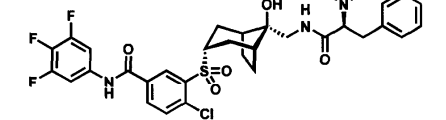
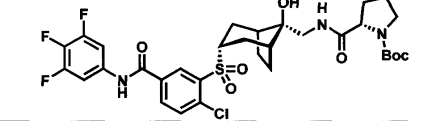
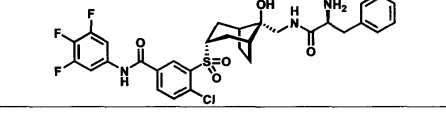
304	
305	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	

314	
315	
316	
317	
318	
319	
321	
322	
323	

324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	

333	
334	
335	
336	
337	
339	
340	
341	
342	

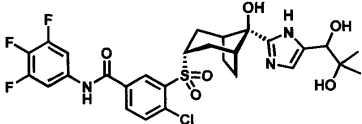
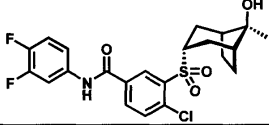
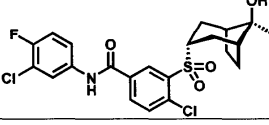
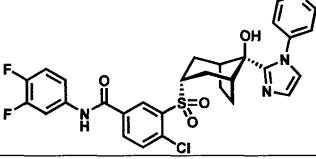
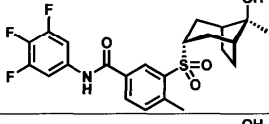
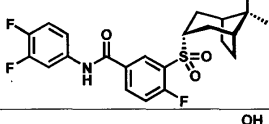
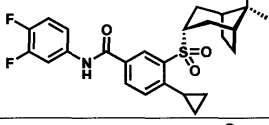
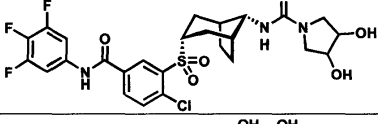
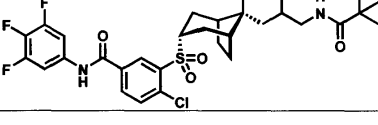
344	
345	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	

358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	

376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	

385	
386	
387	
388	
389	
392	
393	
394	
395	

396	
397	
398	
407	
408	
409	
410	
414	
415	

7. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения инфицирования вирусом гепатита В, содержащая соединение по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

8. Способ лечения инфекции вируса гепатита В у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7.

