

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 043952

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.07.10

(21) Номер заявки  
202190086

(22) Дата подачи заявки  
2019.06.20

(51) Int. Cl. C07K 7/06 (2006.01)  
A61K 38/00 (2006.01)  
C12N 9/64 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ-АНТАГОНИСТЫ PCSK9

(31) 62/687,913

(32) 2018.06.21

(33) US

(43) 2021.05.18

(86) PCT/US2019/038155

(87) WO 2019/246349 2019.12.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

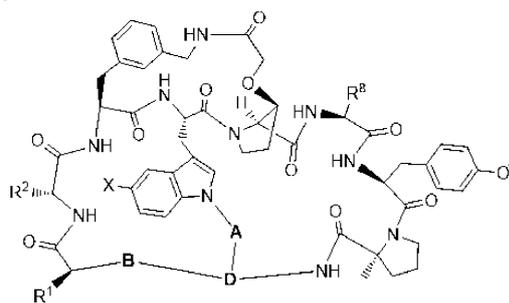
(72) Изобретатель:  
Вуд Харольд Б., Джосиен Хуберт Б.,  
Такер Томас Джозеф, Керекес  
Анджела Дон, Тун Лин, Валджи  
Аббас М., Наир Анилкумар Дж., Дин  
Фа-Сян (US), Бьянки Элизабетта,  
Бранка Данила (IT), Ву Чэнвэй, Сюн

Юйшэн, Ха Соокхее Николь, Лю  
Цзянь, Бога Собхана Бабу (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) NI-YA HE ET AL.: "Lowering serum lipids via PCSK9-targeting drugs: current advances and future perspectives", ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, vol. 38, no. 3, 23 January 2017 (2017-01-23), pages 301-311, XP055484458, GB ISSN: 1671-4083, DOI: 10.1038/aps.2016.134 the whole document  
RAHUL CHAUDHARY ET AL.: "PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy", WORLD JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 9, no. 2, 1 January 2017 (2017-01-01), page 76, XP055422913, ISSN: 1949-8462, DOI: 10.4330/wjc.v9.i2.76 the whole document

(57) Описаны соединения формулы I или их соли



Формула I

где А, В, D, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено в настоящем изобретении, и эти соединения имеют свойства антагонистов PCSK9. Также описаны фармацевтические составы, содержащие соединения формулы I или их соли, и способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, связанных с активностью PCSK9, например атеросклероза, гиперхолестеринемии, коронарной болезни сердца, метаболического синдрома, острого коронарного синдрома или родственного сердечно-сосудистого заболевания и кардиометаболических состояний.

B1

043952

043952 B1

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке США № 62/687913, поданной 21 июня 2018 года, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

### Уровень техники, к которому относится изобретение

Идентификация соединений и/или средств, которые являются эффективными для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, является в высокой степени желательной. В клинических испытаниях снижение уровней LDL-холестерина прямо связано с частотой коронарных приступов; Law et al., 2003 *BMJ* 326:1423-1427. Было обнаружено, что умеренное пожизненное уменьшение уровней LDL-холестерина в плазме коррелирует со значительным снижением встречаемости коронарных приступов; Cohen et al., 2006 *N. Engl. J. Med.* 354:1264-1272. Это справедливо даже в популяциях с высокой частотой не связанных с липидами сердечно-сосудистых факторов риска; выше. Таким образом, был бы в значительной степени полезным управляемый контроль уровней LDL-холестерина.

Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (далее обозначаемая как "PCSK9"), также известная как нейрональная апоптоз-регулируемая конвертаза 1 ("NARC-1"), представляет собой протеазу К-подобную субтилазу, идентифицированную в качестве 9-го представителя семейства секреторных субтилаз; см. Seidah et al., 2003 *PNAS* 100:928-933. PCSK9 принадлежит семейству конвертаз пробелков млекопитающих, сериновых протеаз, и содержит N-концевую сигнальную последовательность, продомен, каталитический домен и С-концевой домен; см. Seidah et al., 2012 *Nat. Rev. Drug Discov.* 11:367-383. Исследование регуляции транскрипции PCSK9 продемонстрировало, что она регулируется белками, связывающими стеринрегулирующие элементы ("SREBP"), как видно для других генов, вовлеченных в метаболизм холестерина; Maxwell et al., 2003 *J. Lipid Res.* 44:2109-2119, что является типичным для других генов, вовлеченных в метаболизм липопротеинов; Dubuc et al., 2004 *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 24:1454-1459. Было показано, что статины повышают экспрессию PCSK9 аналогично эффектам снижения уровня холестерина у лекарственных средств; выше. Более того, было показано, что промоторы PCSK9 обладают двумя консервативными участками, вовлеченными в регуляцию холестерина: стеринрегулирующий элемент и участок Sp1; выше.

Между тем, в эндоплазматическом ретикулуме PCSK9 в качестве его единственной каталитической активности выполняет ауторасщепление между остатками Gln-152 и Ser-153; см. Naureckiene et al., 2003 *Arch. Biochem. Biophys.* 420:55-67; Seidah et al., 2003 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100:928-933. Продомен остается прочно связанным с каталитическим доменом в ходе последующего транспорта через транс-сеть Гольджи. Было продемонстрировано, что созревание посредством ауторасщепления является ключевым для секреции PCSK9 и последующей внеклеточной функции (см. Benjannet et al., 2012 *J. Biol. Chem.* 287:33745-33755). Таким образом, несколько линий доказательств демонстрируют, что PCSK9, в частности, уменьшает количество белка LDLR в печени и, таким образом, снижает способность печени удалять LDL-холестерин из кровотока.

Опосредуемая аденовирусом сверхэкспрессия PCSK9 в печени мышей приводит к накоплению циркулирующего LDL-C вследствие выраженной потери печеночного белка LDLR без эффекта на уровни мРНК LDLR; Benjannet et al., 2004 *J. Biol. Chem.* 279:48865-48875; Maxwell & Breslow, 2004 *PNAS* 101:7100-7105; Park et al., 2004 *J. Biol. Chem.* 279:50630-50638; и Lalanne et al., 2005 *J. Lipid Res.* 46:1312-1319. Эффект сверхэкспрессии PCSK9 на повышение уровней LDL-C в кровотоке мышей полностью зависит от экспрессии LDLR, вновь указывая на то, что регуляция LDL-C посредством PCSK9 опосредуется подавлением белка LDLR. В соответствии с этими данными, мыши, лишённые PCSK9, или у которых мРНК PCSK9 снижена посредством антисмысловых олигонуклеотидных ингибиторов, имеют более высокие уровни белка LDLR в печени и более высокую способность к выведению циркулирующего LDL-C; Rashid et al., 2005 *PNAS* 102:5374-5379; и Graham et al., 2007 *J. Lipid Res.* 48(4):763-767. Кроме того, снижение уровней PCSK9 в культивируемых гепатоцитах человека посредством мРНК также приводит к более высоким уровням белка LDLR и повышенной способности поглощать LDL-C; Benjannet et al., 2004 *J. Biol. Chem.* 279:48865-48875; и Lalanne et al., 2005 *J. Lipid Res.* 46:1312-1319. Взятые вместе, эти данные указывают на то, что действие PCSK9 приводит к увеличению уровня LDL-C путем снижения уровня белка LDLR.

Ряд мутаций в гене PCSK9 также достоверно ассоциирован с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией ("ADH"), наследственным нарушением метаболизма, характеризующимся выраженным повышением уровня частиц липопротеинов низкой плотности ("LDL") в плазме, что может приводить к преждевременной сердечно-сосудистой недостаточности; см. Abifadel et al., 2003 *Nature Genetics* 34:154-156; Timms et al., 2004 *Hum. Genet.* 114:349-353; Leren, 2004 *Clin. Genet.* 65:419-422. Позднее опубликованное исследование мутации S127R Abifadel et al., выше, показало, что пациенты, имеющие такую мутацию, демонстрировали более высокий уровень общего холестерина и apoB100 в плазме, связанный с (1) сверхпродукцией содержащих apoB100 липопротеинов, таких как липопротеин низкой плотности ("LDL"), липопротеин очень низкой плотности ("VLDL") и липопротеин промежуточной плотности ("IDL"), и (2) ассоциированным снижением клиренса или конвертирования указанных липопротеинов; Ouguerram et al., 2004 *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24:1448-1453.

Таким образом, не может быть сомнений, что PCSK9 играет роль в регуляции LDL. Экспрессия или

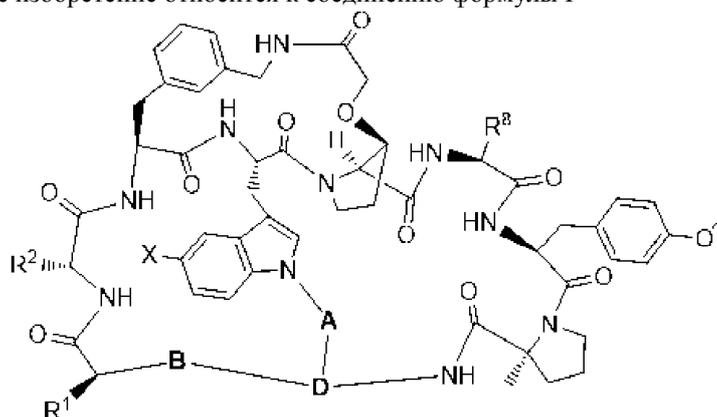
активация PCSK9 ассоциирована с повышенными уровнями в плазме холестерина LDL, и соответствующее ингибирование или отсутствие экспрессии PCSK9 ассоциировано со сниженными уровнями холестерина LDL в плазме. Было обнаружено, что сниженные уровни холестерина LDL, ассоциированные с варьированием последовательности PCSK9, обеспечивают защиту против коронарной болезни сердца; Cohen, 2006 N. Engl. J. Med. 354:1264-1272.

Таким образом, идентификация соединений и/или средств, эффективных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, является в высокой степени желательной, включая антагонизм роли PCSK9 в регуляции LDL, однако, как правило, поскольку PCSK9 циркулирует в крови и имеет умеренную аффинность связывания с рецепторами LDL на клеточной поверхности, предшествующие попытки использовать этот механизм для лечения заболеваний, связанных с высокими уровнями LDL в сыворотке, были сфокусированы на использовании больших биомолекул, например, антител. Таким образом, недостаточно публикаций, отражающих активность в отношении его мишени, с использованием небольших пептидов или низкомолекулярных соединений для ингибирования PCSK9, см. например, Zhang et al., 2014 J. Biol. Chemistry, 289(2): 942-955. Более того, существует мало соединений, которые могут быть составлены в дозированной форму для перорального пути введения таких соединений, который является в высокой степени желательным для обеспечения терапии состояний, при которых регуляция активности PCSK9 может играть роль.

Настоящее изобретение направлено на эти интересы путем предоставления антагонистов PCSK9, которые предположительно можно использовать для ингибирования активности PCSK9 и соответствующей роли, которую PCSK9 играет при различных состояниях, при которых введение антагониста PCSK9 обеспечивает терапию.

### Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы I



Формула I,

где

X представляет собой H, F, Cl или Br;

R<sup>1</sup> выбран из:

(a) -H; или

(b)  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой:

(i) -H;

(ii) -NH<sub>2</sub>;

(iii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;

(iv) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;

(v) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой: -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vi) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y12</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y13</sub>R<sup>14B</sup>, где

y<sub>12</sub> и y<sub>13</sub> не равны оба 2 и независимо равны от 2 до 4; и

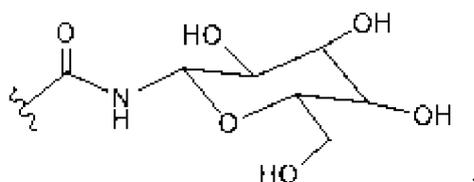
R<sup>14B</sup> представляет собой: -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>za</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, где za равен 3 или 4; и

(viii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой:

(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; или



(aiii) часть формулы:

$R^2$  выбран из:

(a) -H; и

(b)  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где  $z$  равен 1-6, и  $R^{14A}$  выбран из: (i) -H;

(ii)  $-NH_2$ ;

(iii)  $-N^+H_3$ ;

(iv)  $-N^+(H_3C)_3$ ;

(v)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$ , где  $R^{14B}$  представляет собой:  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vi)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ , где

$y12$  и  $y13$  не равны оба 2 и независимо равны от 2 до 4; и

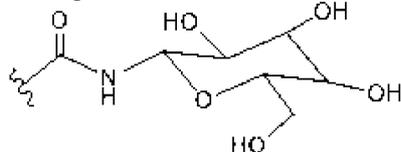
$R^{14B}$  представляет собой:  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой  $-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$ , где  $zb$  равен 3 или 4; и

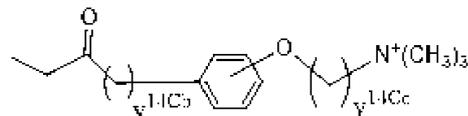
(viii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой:

(ai)  $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$ ;

(aii)  $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$ , где  $R^{14ca}$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$ ;



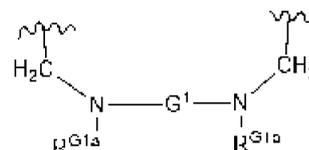
(aiii) часть формулы:



(aiv) часть формулы:

или

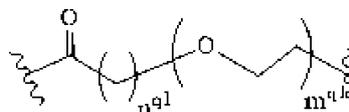
, где  $y^{14Cb}$  и  $y^{14Cc}$  равны от 1 до 4;



$R^1$  и  $R^2$  могут быть связаны вместе с образованием части формулы:

где

$G^1$ ,  $R^{G1a}$  и  $R^{G1b}$  определяются следующим образом:

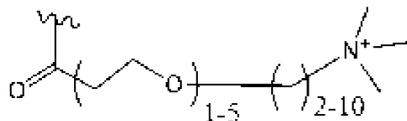


(a)  $G^1$  представляет собой линкерную часть формулы:

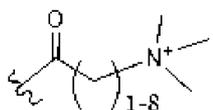
где  $n^{q1}$  равен от 1 до 6,  $m^{q1}$  равен 0, 1 или 2 и вместе величины  $n^{q1}$  и  $m^{q1}$  выбраны так, чтобы длина линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;

$R^{G1a}$  выбран из: (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода; и

$R^{G1b}$  выбран из:

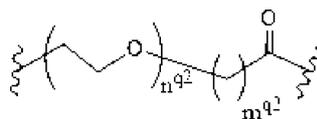


(i) части формулы:



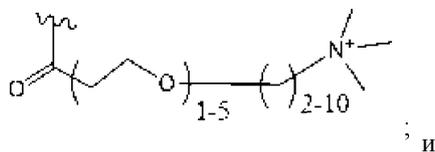
(ii) части формулы:

; или

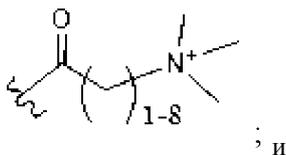


(b)  $G^1$  представляет собой линкерную часть формулы:

где  $n^{q2}$  равен 0, 1 или 2,  $m^{q2}$  равен от 1 до 6, и вместе величины  $n^{q2}$  и  $m^{q2}$  выбраны так, чтобы длина линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;  $R^{G1a}$  выбран из:

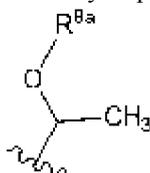


(i) части формулы:



(ii) части формулы:

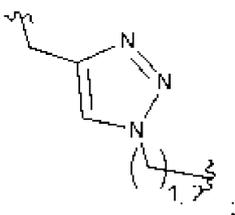
$R^{G1b}$  выбран из: (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода;



$R^8$  представляет собой  $-CH_3$  или часть формулы:

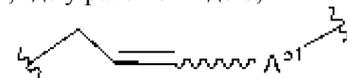
где  $R^{8a}$  представляет собой -H или линейный, разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода;

A выбран из:



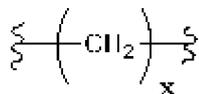
(a) части формулы:

(b)  $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$ , где y равен от 1 до 6;



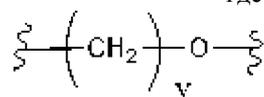
(c) части формулы:

где  $A^{b1}$  представляет собой:



(i) часть формулы:

где x равен от 1 до 6; или



(ii) часть формулы:

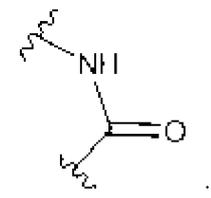
где y равен от 1 до 5;

(d) части формулы:  $-CH_2-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ , где  $m=1-5$ , и  $n=0$  или  $1-4$ ;

V представляет собой:

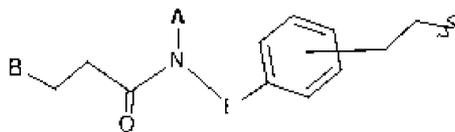
(a) связь;

(b)  $-(CH_2)_{1-4}$ ; или



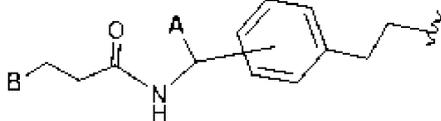
(c) часть формулы:

D представляет собой:



(a) часть формулы:  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-4-O-, и А и В являются такими, как определено выше;

где E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -



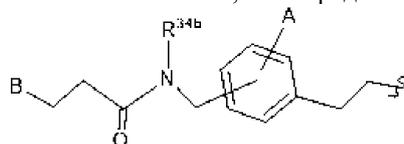
(b) часть формулы:  
делено выше;

где А и В являются такими, как определено выше;



(c) часть формулы:  
и n<sup>a</sup>-m<sup>a</sup> равно ≥ 3, и где А и В являются такими, как определено выше;

где n<sup>a</sup> равен 1, 2 или 3, m<sup>a</sup> равен 2, 3 или 4,

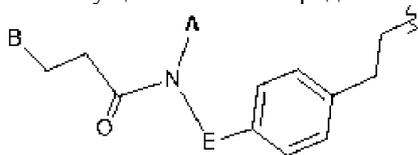


(d) часть формулы:  
такими, как определено выше,

где R<sup>34b</sup> представляет собой -H или ли-

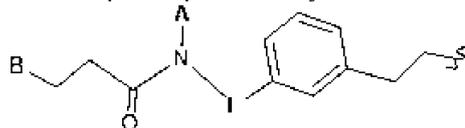
нейный разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода, и А и В являются

любой его фармацевтически приемлемой соли.  
В следующем варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы I, где Х представляет собой F, или его любой фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой часть формулы:



где E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, и А и В являются такими, как определено в настоящем описании.

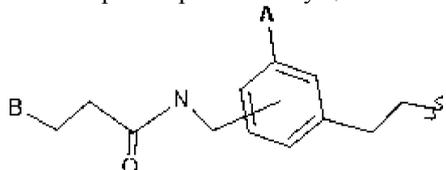
В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой часть форму-



лы:  
являются такими, как определено в настоящем описании.

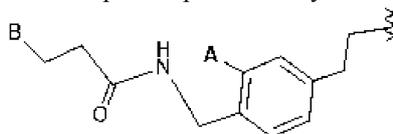
где E представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, и А и В

В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой часть форму-



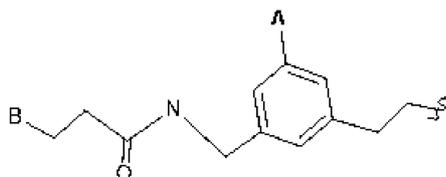
лы:  
описании. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой часть

где А и В являются такими, как определено в настоящем

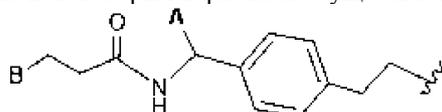


формулы:  
описании. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой часть

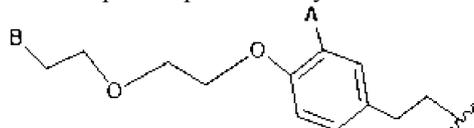
где А и В являются такими, как определено в настоящем



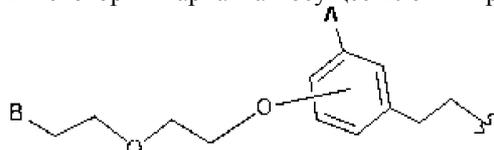
формулы:  $I$ , где A и B являются такими, как определено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял собой



часть формулы:  $II$ , где A и B являются такими, как определено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D представлял

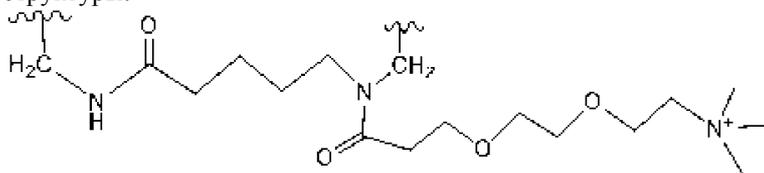


собой часть формулы:  $III$ , где A и B являются такими, как определено в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы D пред-



ставлял собой часть формулы:  $IV$ , где A и B являются такими, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, где  $R^1$  и  $R^2$  соединены вместе и вместе с пептидным кольцом, к которому они присоединены, образуют циклическую структуру, предпочтительно, чтобы  $R^1$  и  $R^2$  образовывали часть структуры:



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению, например, соединение формулы I, и по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, предпочтительно к композиции, предназначенной для перорального введения.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу антагонизма PCSK9 для обеспечения терапии болезненных состояний, связанных с активностью PCSK9, например, атеросклероза, гиперхолестеринемии, коронарной болезни сердца, метаболического синдрома, острого коронарного синдрома или родственного сердечно-сосудистого заболевания и кардиометаболических состояний, путем введения индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его соли, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

#### Подробное описание изобретения

В описании, которое следует, используют общепринятое представление структуры, и оно включает стереохимическое обозначение определенных асимметричных углеродных центров.

Таким образом, структурное представление соединений по изобретению включает общепринятое стереохимическое обозначение для некоторых асимметричных углеродных центров, представленных в иллюстративных соединениях. Таким образом, в таких случаях сплошные черные "клинообразные" связи обозначают связи, выступающие из плоскости изображения, "заштрихованные клинообразные" связи обозначают связи, нисходящие в плоскость изображения, и "волнистая" линия, присоединенная к атому углерода, имеющему двойную связь, указывает на то, что включены возможные как цис-, так и транс-ориентации. Как является общепринятым, простые сплошные линии обозначают все пространственные конфигурации для изображенной связи. Таким образом, когда отсутствует конкретное стереохимическое обозначение, изображение предусматривает все стереохимические и пространственные ориентации структурных признаков.

Как показано в примерах изобретения и как упоминается выше, конкретные асимметричные углеродные центры структурно изображают с использованием общепринятого "сплошного клинообразного" и "пунктирного клинообразного" представления связей. По большей части абсолютная конфигурация не была определена для иллюстративных соединений, но была присвоена по аналогии с конкретными ил-

люстративными соединениями известной стереохимической конфигурации (определенной посредством рентгеновской кристаллографии), полученными с использованием тех же или аналогичных условий реакции и исходных реагентов и выделенными с использованием тех же условий хроматографии. Таким образом, конкретное указание конфигураций, структурно представленных в настоящем описании, предназначено для идентификации конкретных полученных соединений, которые имеют избыток одного конкретного стереоизомера и не обязательно приводится в настоящем описании для утверждения об абсолютном определении стереохимической структуры указанного соединения, если нет иных указаний в приведенных данных.

Будет понятно, что, когда получают изомерные смеси, получение индивидуальных стереоизомеров в значительных процентах энантиомерного избытка можно проводить, если желательно, путем разделения смеси с использованием специализированных способов, например, посредством хроматографии или кристаллизации, или с использованием стереохимически однородных исходных материалов для описанного синтеза, или посредством стереоселективного синтеза. Необязательно перед разделением стереоизомеров можно проводить дериватизацию. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии в ходе синтеза соединения формулы I, или его можно проводить на конечном рацемическом продукте.

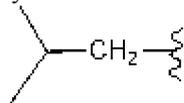
Когда в настоящем описании указано, абсолютная стереохимия определена посредством рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые дериватизированы, если необходимо, реагентом, содержащим стереогенный центр известной конфигурации. Если только не указан конкретный изомер, соль, сольват (включая гидраты) или сольватированная соль такого рацемата, энантиомера или диастереомера, настоящее изобретение относится ко всем таким изомерам, а также солям, сольватам (включая гидраты) и сольватированным солям таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и их смесей.

Настоящее изобретение также охватывает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению, которые структурно идентичны соединениям, указанным в настоящем описании, за исключением того факта, что статистически значимый процент одного или нескольких атомов в этой форме соединения заменен атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа, обычно встречающегося в природе, таким образом, изменяя природное содержание изотопа в соединении по изобретению. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений формулы I.

Примеры изотопов, которые предпочтительно могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, йода, фтора и хлора, например, но не ограничиваясь ими:  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , и  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Будет понятно, что также могут быть включены другие изотопы известными способами.

В частности, определенные изотопно меченые соединения по изобретению (например, соединения, обозначаемые как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ) признаны являющимися особенно пригодными в анализах распределения соединений и/или субстратов в тканях с использованием различных известных способов. Кроме того, соединения по изобретению, охватывающие изотопную замену, включают различные изотопные формы водорода (H), включая протий ( $^1\text{H}$ ) и дейтерий ( $^2\text{H}$  или D). Протий является преобладающим изотопом водорода в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить определенные терапевтические преимущества, такие как повышение времени полужизни *in vivo* или уменьшение требуемых дозировок, или может обеспечить соединение, пригодное в качестве стандарта для охарактеризации биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения формулы I можно получать без излишнего экспериментирования общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области или способами, аналогичными способом, описанным в схемах и примерах настоящего описания, с использованием подходящих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Когда волнистая линия находится на конце общепринятой связи (в противоположность соединению двух атомов в структуре), она указывает на точку присоединения к структуре, например:



указывает на то, что вторичная бутильная часть связана через метиленовую группу через связь, на конце которой находится волнистая линия. Когда буквенное обозначение используют для обозначения части заместителя, тире используют для указания на точку связывания с указанным субстратом, например,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$  указывает на то, что ацетилхлоридная часть связана через метиленовый фрагмент этой части.

Когда какая-либо переменная (например, n, Ra, Rb и т.д.) встречается более одного раза в каком-либо компоненте или в формуле I, ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом другом случае, если нет иных указаний в месте определения. Специалисту в данной области будет понятно, что выбор комбинаций различных заместителей, определяемых в структурном представлении, т.е.  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^A$ , осуществляется в соответствии с хорошо известными принципами соединения и стабильности химических структур, и комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только

если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

"Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и чья структура и свойства сохраняются и могут оставаться по существу неизменными в течение периода времени, достаточного, чтобы позволить применение соединения для целей, описанных в настоящем описании (например, терапевтическое введение индивидууму). Соединения по настоящему изобретению ограничиваются стабильными соединениями, охватываемыми формулой I.

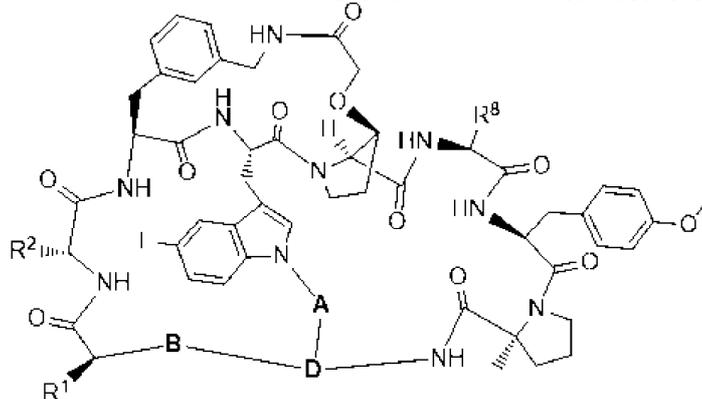
Когда какая-либо переменная или часть выражена в форме диапазона, например  $(-CH_2-)_{1-4}$ , включены обе границы указанного диапазона (т.е. 1 и 4 в данном примере), а также все целые числа между ними (т.е. 2 и 3 в примере).

Термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод, если конкретно не указано в месте упоминания.

Как используют в настоящем описании, термин "индивидуумы" (альтернативно "пациенты") относится к животному, предпочтительно млекопитающему, и, в частности, к человеку или не являющемуся человеком животному, включая сельскохозяйственных животных и домашних животных, включая, но не ограничиваясь ими, крупный рогатый скот, лошадей, овец, свиней, коз, кроликов, кошек, собак и других млекопитающих, нуждающихся в лечении. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом предпочтительно является человек. Как используют в рамках изобретения, термин "введение" и его варианты (например, "проведение введения" соединения) в отношении соединения формулы I означает предоставление соединения или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в лечении.

Как упоминалось выше, в одном аспекте настоящее изобретение относится к предоставлению соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, которые имеют свойства антагонистов функции PCSK9.

В одном варианте осуществления соединения формулы I имеют структуру формулы IA:



Формула IA,

где

$R^1$  выбран из:

(a) -H; или

(b)  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где z равен 1-6, и  $R^{14A}$  представляет собой:

(i) -H;

(ii)  $-NH_2$ ;

(iii)  $-N^+H_3$ ;

(iv)  $-N^+(H_3C)_3$ ;

(v)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O-]_2-(CH_2)_2R^{14B}$ , где  $R^{14B}$  представляет собой:  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vi)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_{1-4}-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ , предпочтительно  $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O-]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ ,

где

$y_{12}$  и  $y_{13}$  на равны оба 2 и независимо составляют от 2 до 4; и

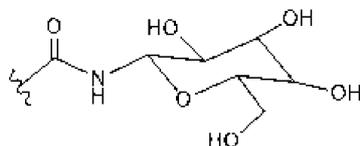
$R^{14B}$  представляет собой:  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой  $-O-(CH_2)_{za}-N^+(CH_3)_3$ , где za равно 3 или 4; и

(viii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой:

(ai)  $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$ ;

(aii)  $-N^+(CH_3)_3$ ; или



(aiii) часть формулы:

R<sup>2</sup> выбран из:

(a) -H; и

(b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> выбран из:

(i) -H;

(ii) -NH<sub>2</sub>;

(iii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;

(iv) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;

(v) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O]<sub>1-4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, предпочтительно -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой: -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vi) -NHC(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y12</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y13</sub>R<sup>14B</sup>, где

y<sub>12</sub> и y<sub>13</sub> на равны оба 2 и независимо составляют от 2 до 4; и

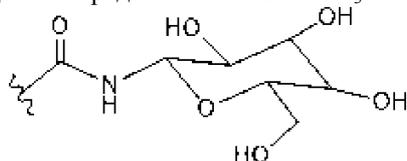
R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>zb</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, где zb равно 3 или 4; и

(viii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой:

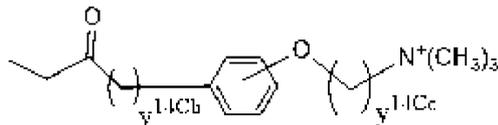
(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14ca</sup>, где R<sup>14ca</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OCH<sub>3</sub>;



(aiii) часть формулы:

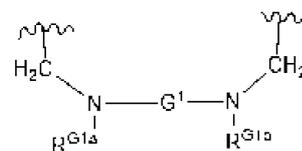
; или



(aiv) часть формулы:

, где Y<sup>14Cb</sup> и Y<sup>14Cc</sup> равны 1-4;

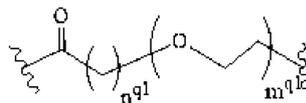
или



R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть связаны вместе с образованием части формулы:

где

G<sup>1</sup>, R<sup>G1a</sup> и R<sup>G1b</sup> определяются следующим образом:

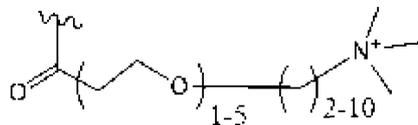


(a) G<sup>1</sup> представляет собой линкерную часть формулы:

где n<sup>q1</sup> равен от 1 до 6, m<sup>q1</sup> равен 0, 1 или 2 и вместе величины n<sup>q1</sup> и m<sup>q1</sup> выбраны так, чтобы длина линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;

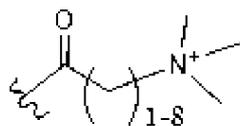
R<sup>G1a</sup> выбран из: (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода; и

R<sup>G1b</sup> выбран из:



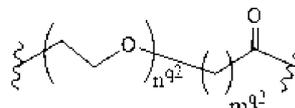
(i) части формулы:

; и



(ii) части формулы:

; или

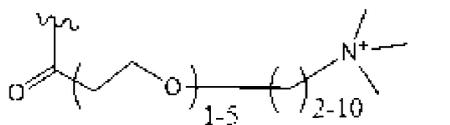


(b) G<sup>1</sup> представляет собой линкерную часть формулы:

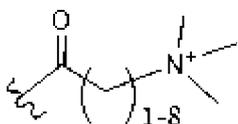
где n<sup>q2</sup> равен 0, 1 или 2, m<sup>q2</sup> равен от 1 до 6, и вместе величины n<sup>q2</sup> и m<sup>q2</sup> выбраны так, чтобы длина

линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;

$R^{G1a}$  выбран из:

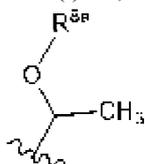


(i) части формулы:



(ii) части формулы:

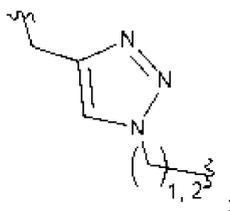
$R^{G1b}$  выбран из: (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода;  $R^8$  представляет собой -CH<sub>3</sub> или



часть формулы:

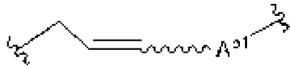
где  $R^{8a}$  представляет собой -H или линейный, разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода;

A выбран из:



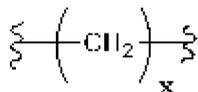
(a) части формулы:

(b) -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CH<sub>2</sub>-, где y равен от 1 до 6;



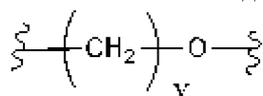
(c) части формулы:

где  $A^{b1}$  представляет собой:



(i) часть формулы:

где x равен от 1 до 6; или



(ii) часть формулы:

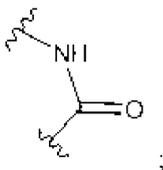
где y равен от 1 до 5;

(d) части формулы: -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где m=1-5, и n=0 или 1-4;

V представляет собой:

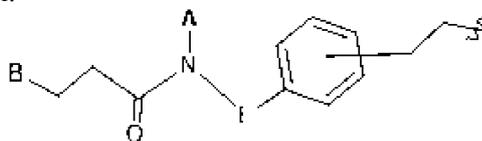
(a) связь;

(b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,4</sub>; или



(c) часть формулы:

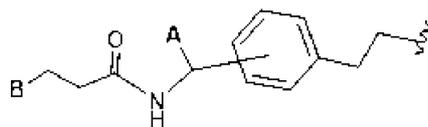
D представляет собой:



(a) часть формулы:

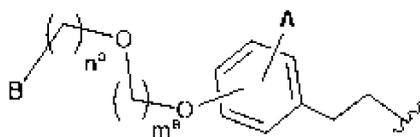
или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2,4</sub>-O-, и A и V являются такими, как определено выше;

где E представляет собой -CH<sub>2</sub>-



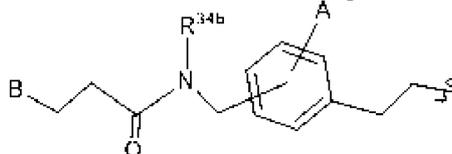
(b) часть формулы:  
делено выше;

, где А и В являются такими, как опре-



(c) часть формулы:  
4, и  $n^a + m^a$  равно  $\geq 3$ , и где А и В являются такими, как определено выше;

, где  $n^a$  равен 1, 2 или 3,  $m^a$  равен 2, 3 или



(d) часть формулы:  
линейный разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода, и А и В являются такими, как определено выше,

, где  $R^{34b}$  представляет собой -Н или

или любой его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединений формулы IA,  $R^1$  представляет собой  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где z равен 1-6, и  $R^{14A}$  представляет собой:

- (i) -H;
- (ii)  $-NH_2$ ;
- (iii)  $-N^+H_3$ ; или
- (iv)  $-N^+(H_3C)_3$ ;

$R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где z равен 1-6, и  $R^{14A}$  выбран из:

- (i) -H;
- (ii)  $-NH_2$ ;
- (iii)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O]_{1-4}-(CH_2)_2R^{14B}$ , предпочтительно  $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O]_2-(CH_2)_2R^{14B}$ , где  $R^{14B}$  представляет собой  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$ ; или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

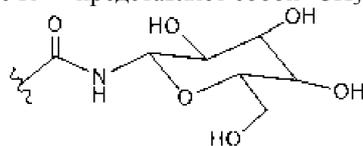
(iv)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ , где  $y12$  и  $y13$  на равны оба 2 и независимо составляют от 2 до 4; и  $R^{14B}$  представляет собой:  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

- (v)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой  $-O-(CH_2)_{zb}-N^+(CH_3)_3$ , где  $zb$  равно 3 или 4; и

(vi)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой:

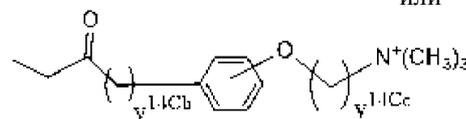
(ai)  $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$ ;

(aii)  $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$ , где  $R^{14ca}$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-(CH_2)_{1-4}-OCH_3$ ;



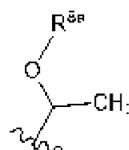
(aiii) часть формулы:

; или



(aiv) часть формулы:  
или

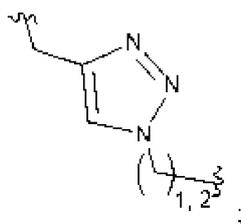
, где  $Y^{14Cb}$  и  $Y^{14Cc}$  равны от 1 до 4;



$R^8$  представляет собой  $-CH_3$  или часть формулы:  
линейный, разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода;

, где  $R^{8a}$  представляет собой -Н или

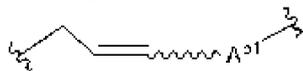
А выбран из:



(a) части формулы:

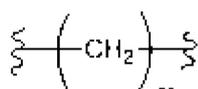
(b)  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_y-\text{CH}_2-$ , где  $y$  равен от 1 до 6;

(c) часть формулы:

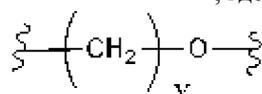


, где  $A^{b1}$  представляет собой:

(i) часть формулы:



, где  $x$  равен от 1 до 6; или



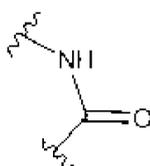
(ii) часть формулы:

, где  $y$  равен от 1 до 5; и

(d) часть формулы:  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ , где  $m=1-5$ , и  $n=0$  или  $1-4$ ;

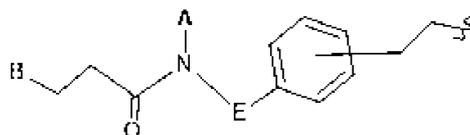
$B$  представляет собой:

(a)  $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ ; или



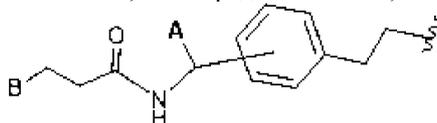
(b) часть формулы:

$D$  представляет собой:



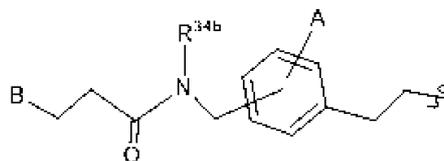
(a) часть формулы:  $-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{O}-$ , и  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше;

, где  $E$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или



(b) часть формулы:  $-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{O}-$ , и  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше; или

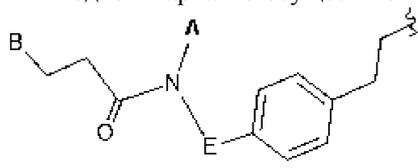
, где  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше;



(c) часть формулы:  $-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{O}-$ , и  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше; или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

, где  $R^{34b}$  представляет собой  $-\text{H}$  или линейную, разветвленную или циклическую алкильную группу из вплоть до четырех атомов углерода, и  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше;

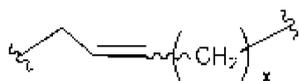
В одном варианте осуществления соединения формулы IA,  $D$  представляет собой часть формулы:



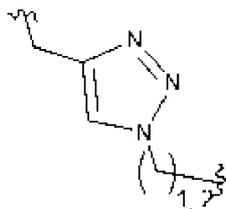
где  $E$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ , и  $A$  и  $B$  являются такими, как определено выше в формуле IA.

В одном варианте осуществления соединения формулы IA,  $A$  представляет собой:

(a)  $-(\text{CH}_2)_6$ ;



(b) часть формулы: , где x равен от 1 до 3; или



(c) часть формулы:

В другом варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>2</sup> представляет собой:

(a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой:

(a) -H;

(b) -CH<sub>3</sub>;

(c) -NH<sub>2</sub>;

(d) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;

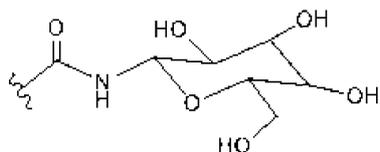
(e) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;

(f) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-O-]<sub>2-4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой: -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

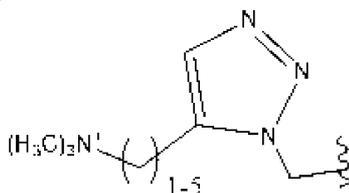
(g) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>], где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой:

(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; или



(aiii) часть формулы: ; или



(b) часть формулы

В следующем варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>1</sup> выбран из:

(a) -H;

(b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой:

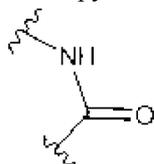
(i) -H;

(ii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; или

(iii) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

В другом варианте осуществления соединения формулы IA, A представляет собой -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CH<sub>2</sub>-, где y равен 3-5. В следующем варианте осуществления A представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>.

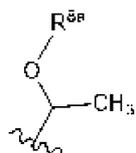
В другом варианте осуществления соединения формулы IA, B представляет собой часть формулы:



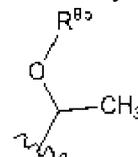
В другом варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой -H. В другом варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1, и R<sup>14A</sup> представляет собой -H.

В другом варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14ca</sup>, где R<sup>14ca</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

В другом варианте осуществления соединения формулы IA, R<sup>8</sup> представляет собой часть формулы:

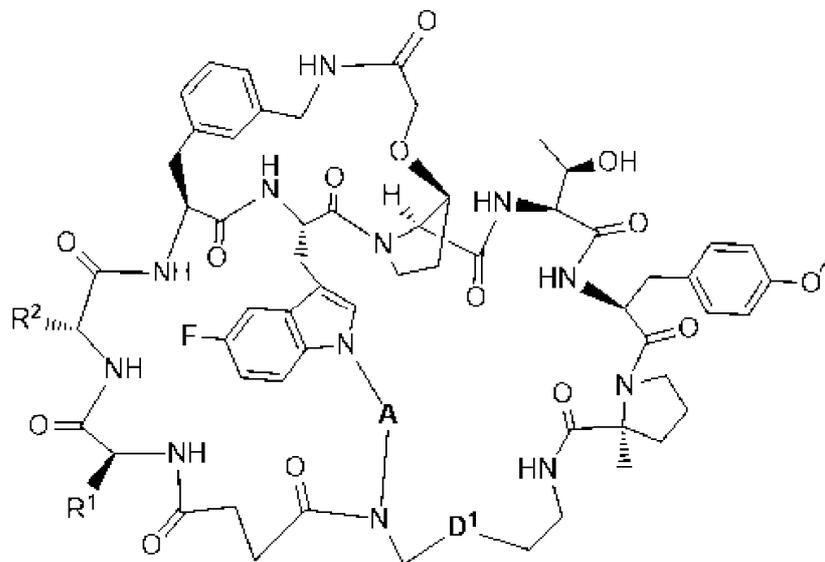


где  $R^{8a}$  представляет собой -H или линейный алкил из вплоть до четырех атомов углерода.

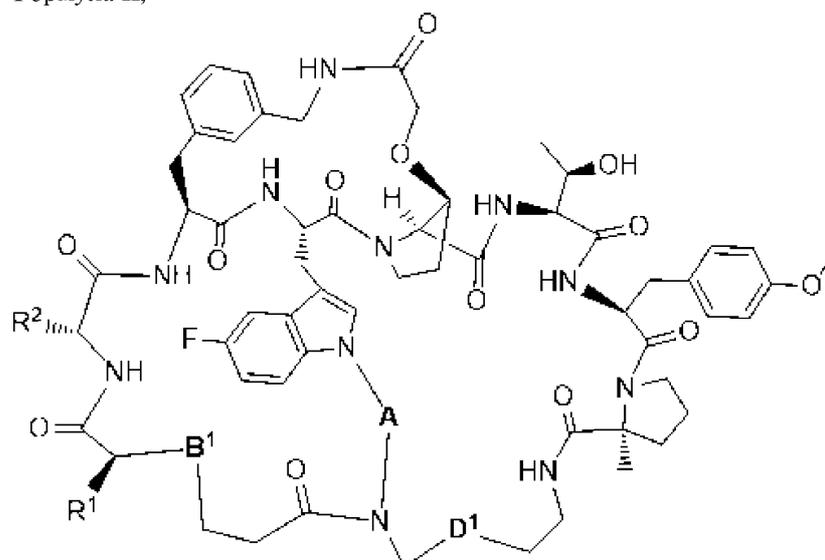


В следующем варианте осуществления  $R^8$  представляет собой часть формулы: где  $R^{8b}$  представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы соединения формулы I имели структуру формулы II или формулы IIIA, или их формулу фармацевтически приемлемой соли:



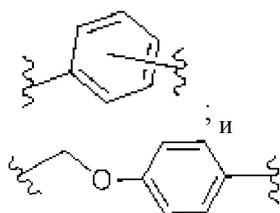
Формула II,



Формула IIIA,

где A,  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определено выше в формуле IA, и  $B^1$  представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, и  $D^1$  выбран из:

a) части формулы:



b) части формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы II или формулы IIIA предпочтительно, чтобы  $D^1$



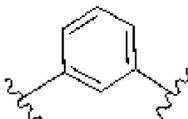
представлял собой часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы II или формулы IIIA, предпочтительно, чтобы  $D^1$



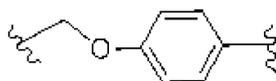
представлял собой часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы II или формулы IIIA предпочтительно, чтобы  $D^1$



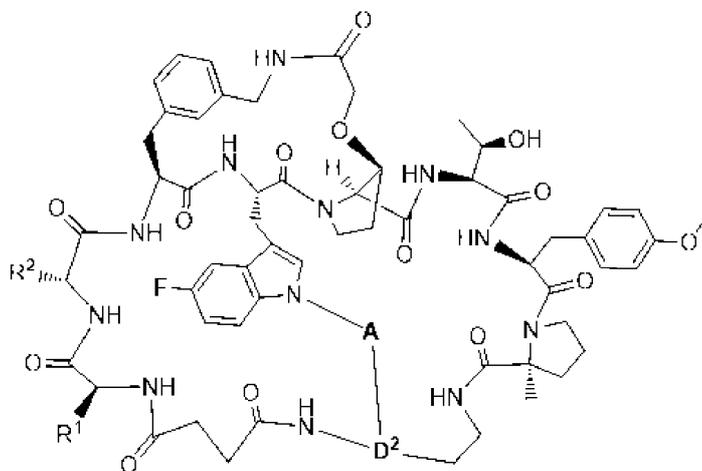
представлял собой часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы II или формулы IIIA, предпочтительно, чтобы  $D^1$



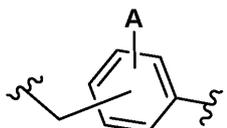
представлял собой часть формулы:

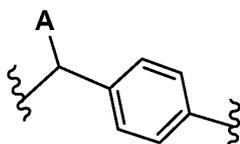
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I предпочтительно представляет собой соединение формулы III D:



Формула III D

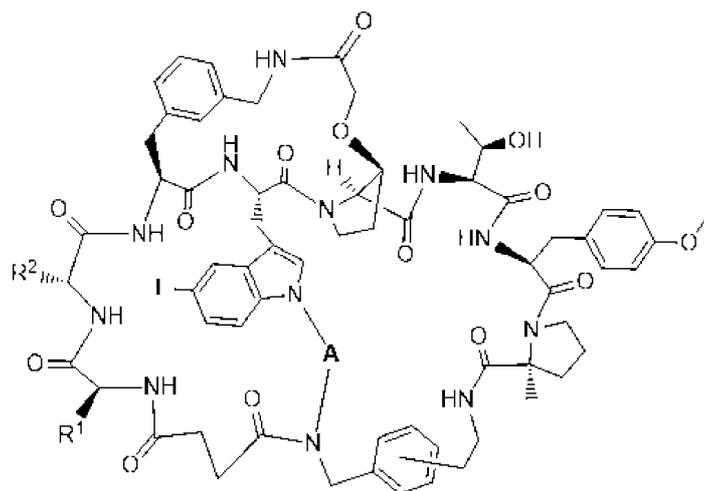
где  $D^2$  представляет собой:

(a) часть формулы: ; или

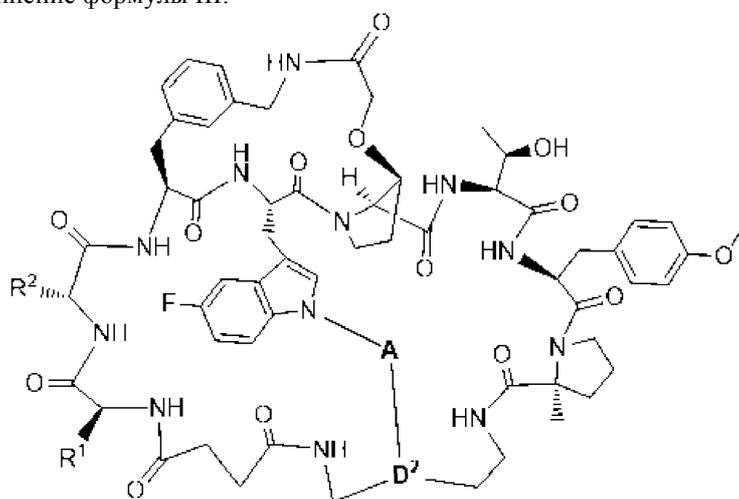


(b) часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I предпочтительно представляет собой соединение формулы III E:

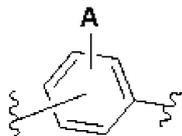


Формула II. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I предпочтительно представляет собой соединение формулы III:



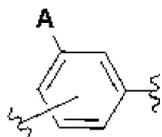
**Формула III,**

где A, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено выше в формуле IA, и D<sup>2</sup> представляет собой часть



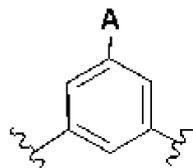
формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы III предпочтительно, чтобы D<sup>2</sup> представлял собой



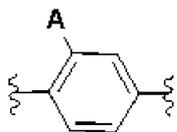
часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы III предпочтительно, чтобы D<sup>2</sup> представлял собой



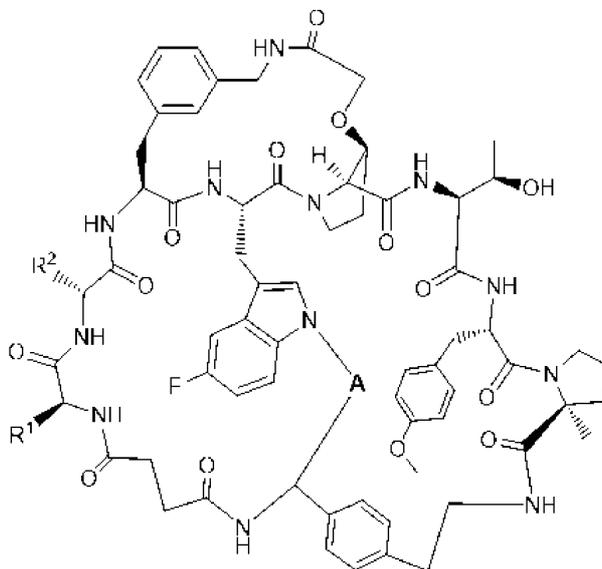
часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления формулы III предпочтительно, чтобы D<sup>2</sup> представлял собой



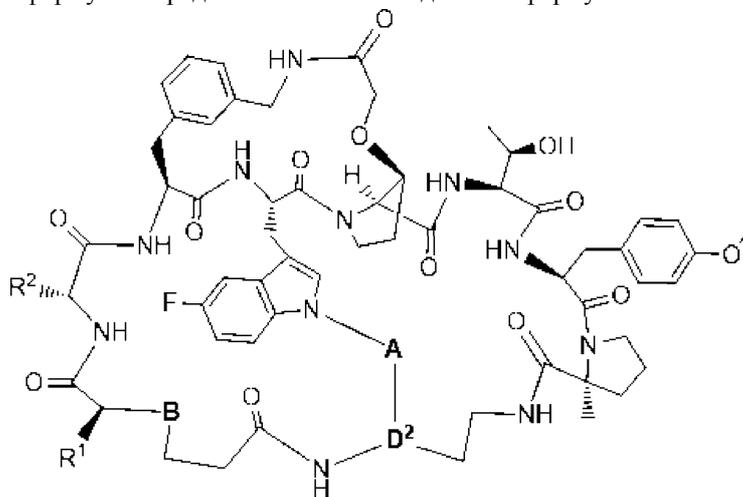
часть формулы:

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I предпочтительно представляет собой соединение формулы IV:



Формула IV,

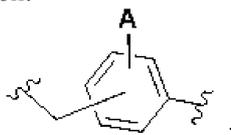
где A, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено выше в формуле IA. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



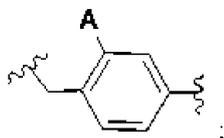
Формула V,

где

A, B, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено выше в формуле IA; и D<sup>2</sup> представляет собой:

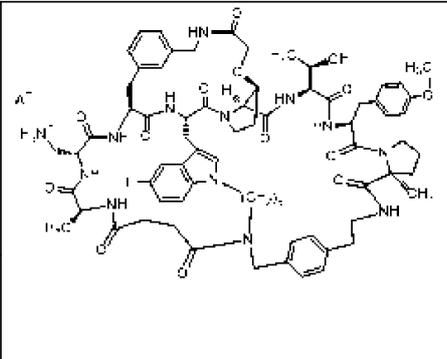
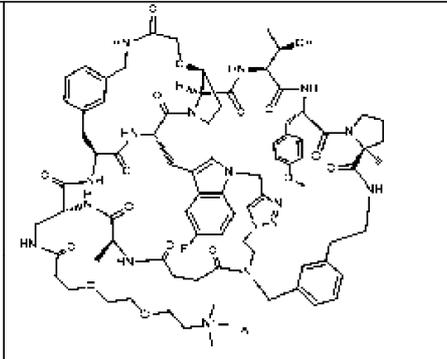
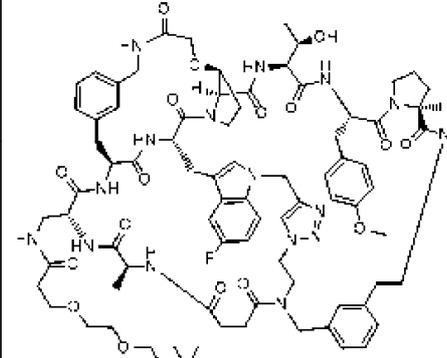
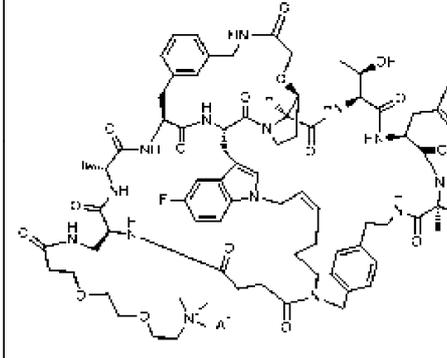
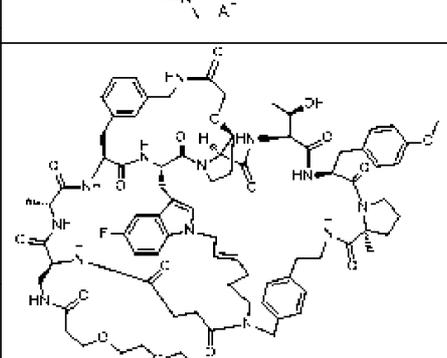
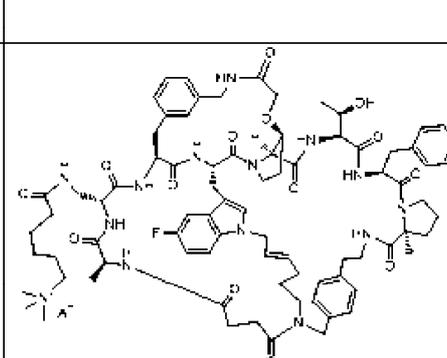
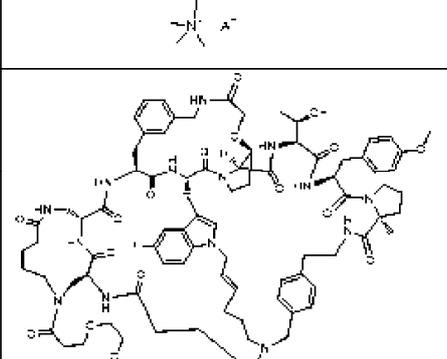
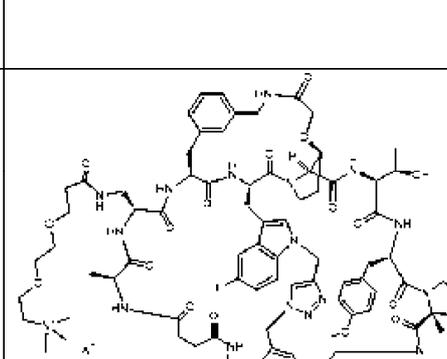


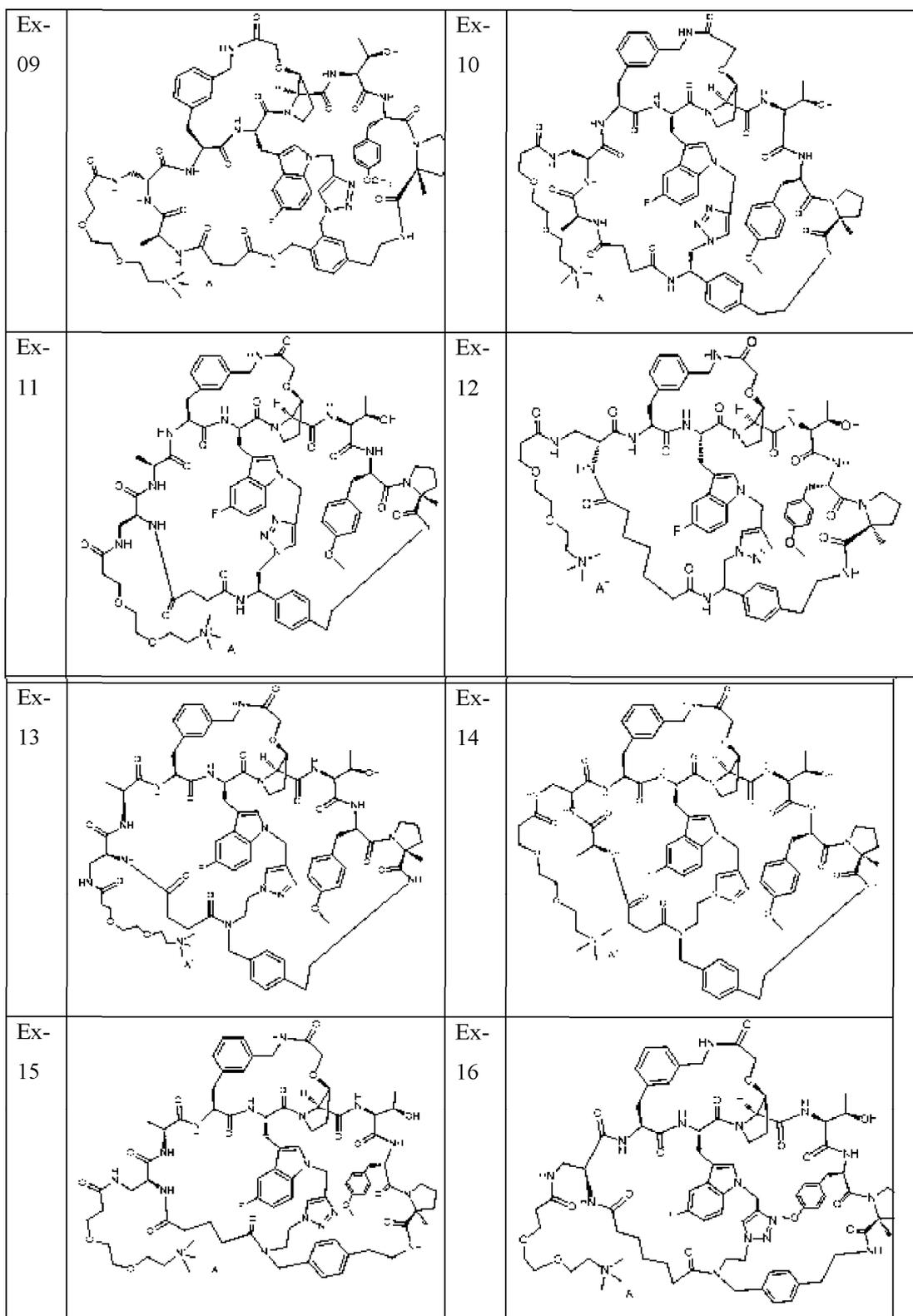
(a) часть формулы:

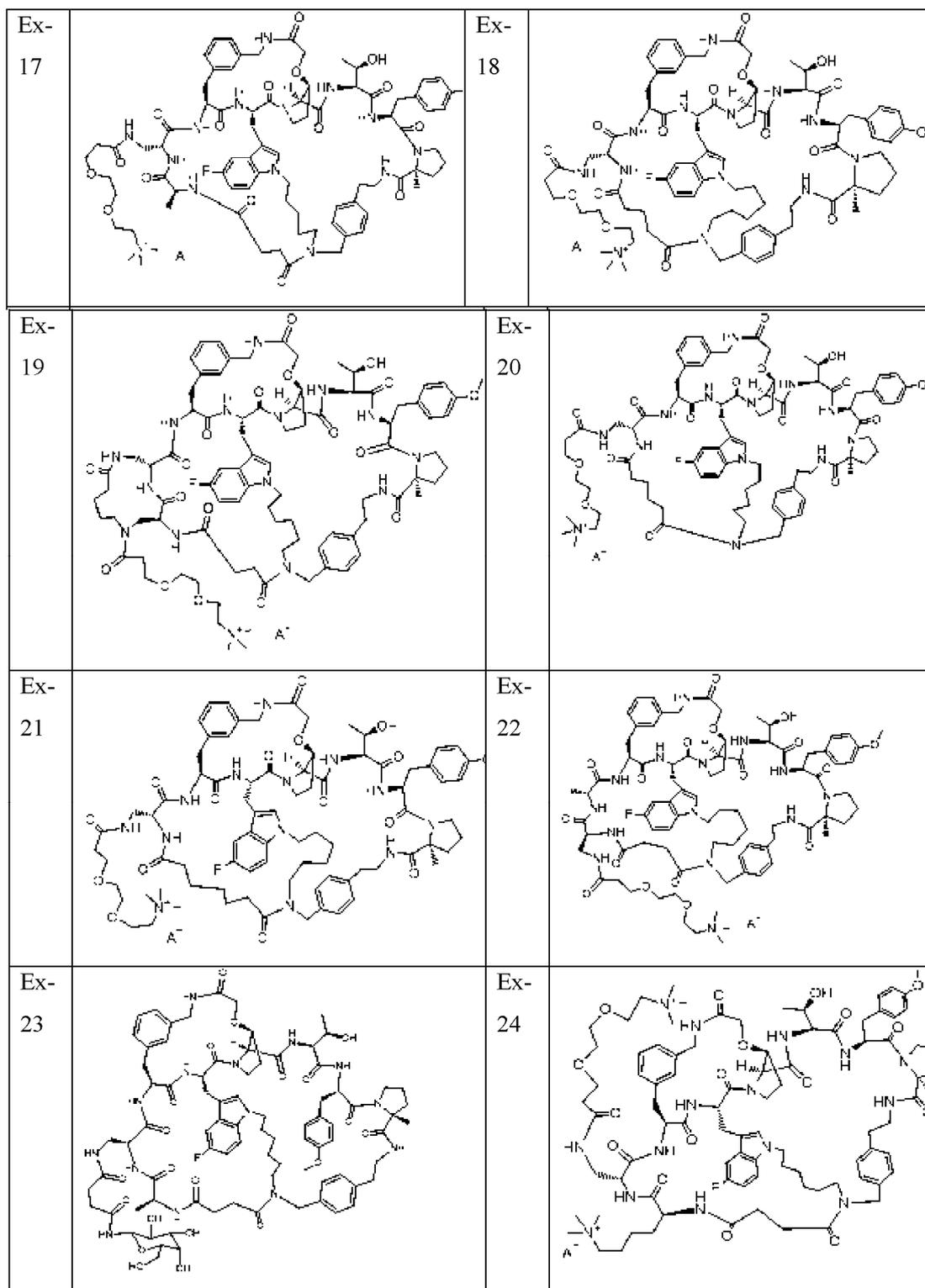


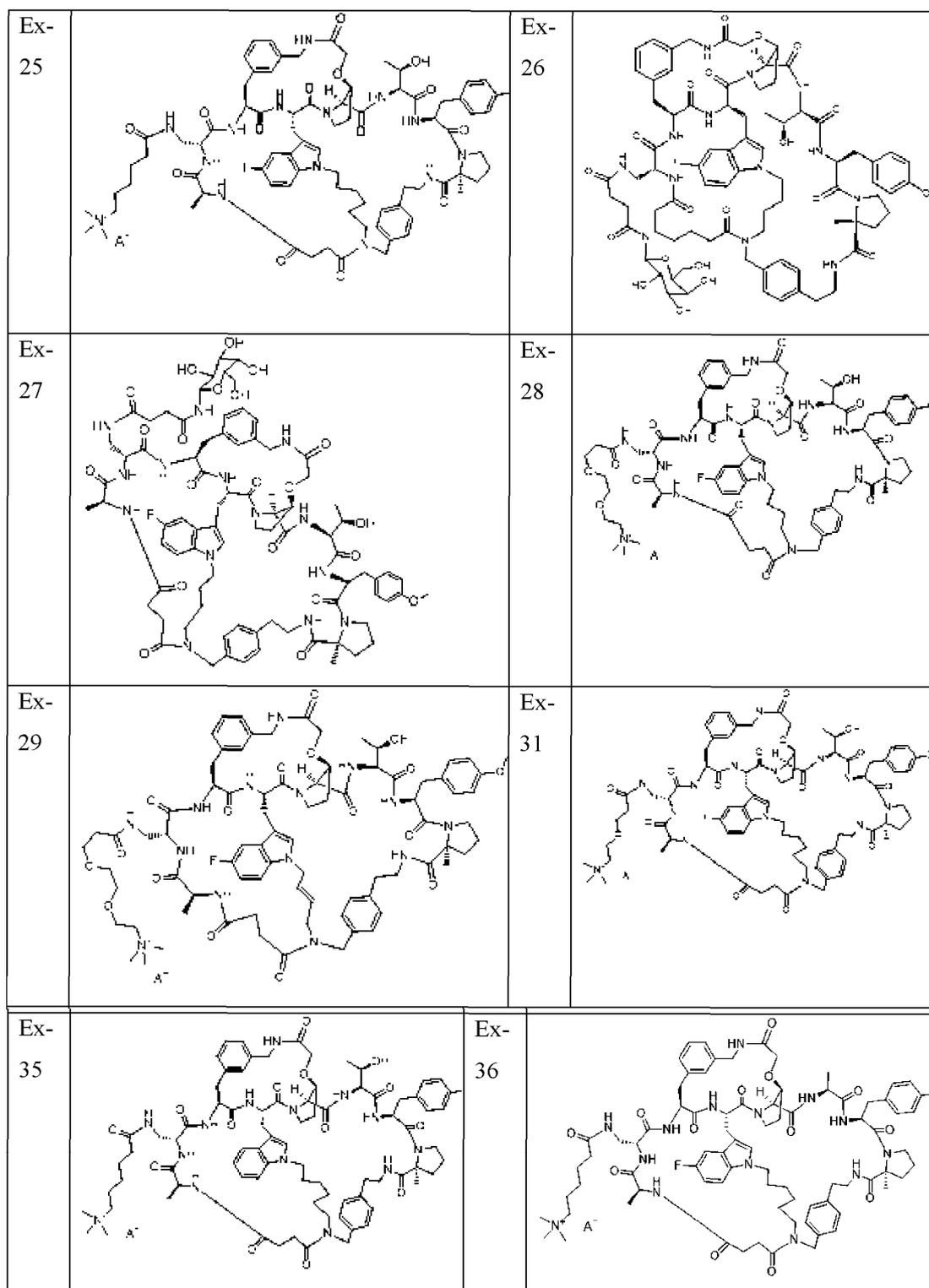
(b) часть формулы:

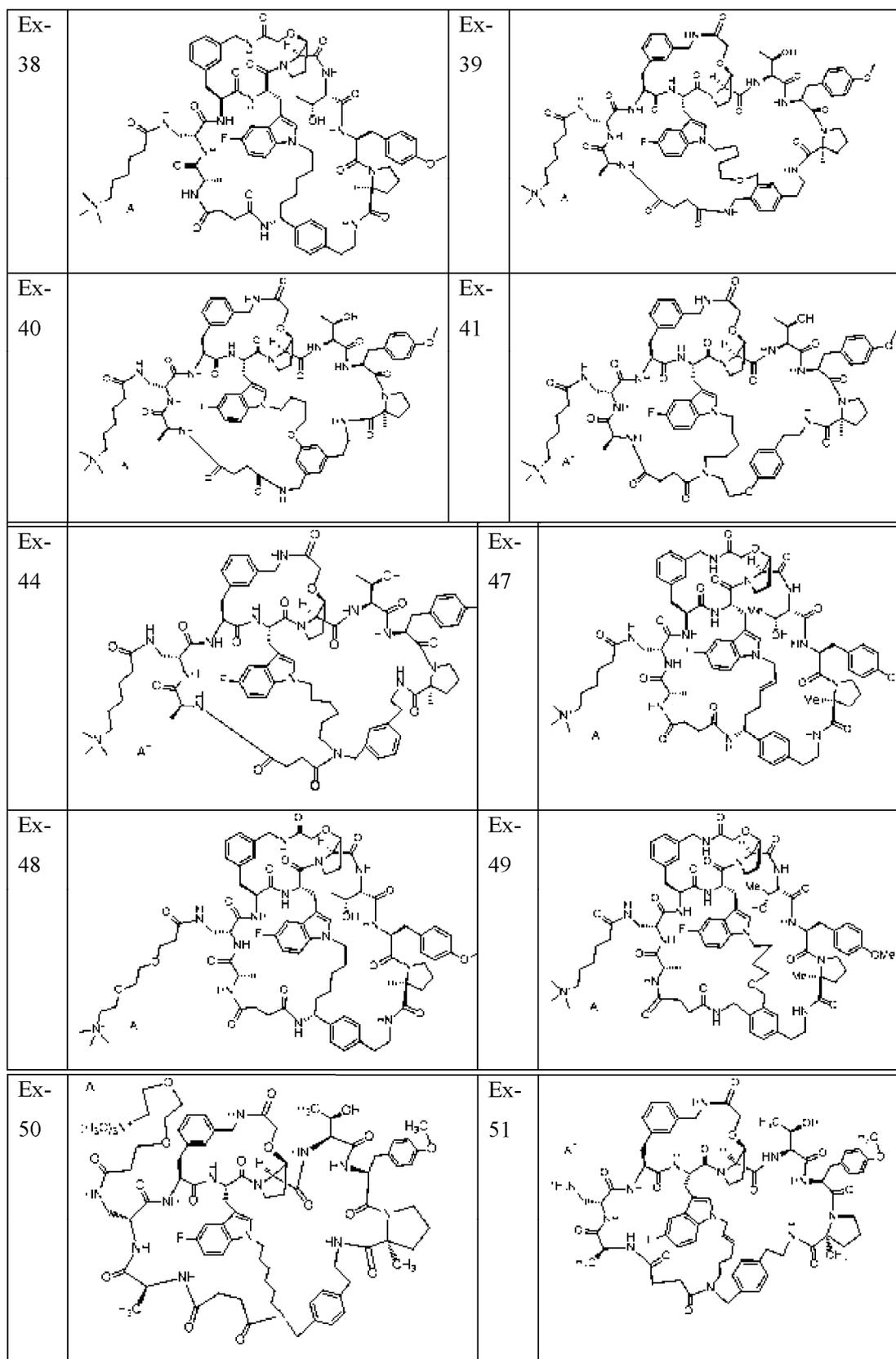


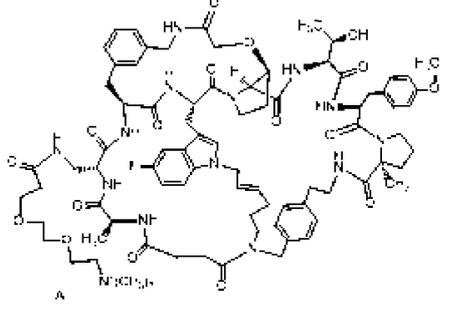
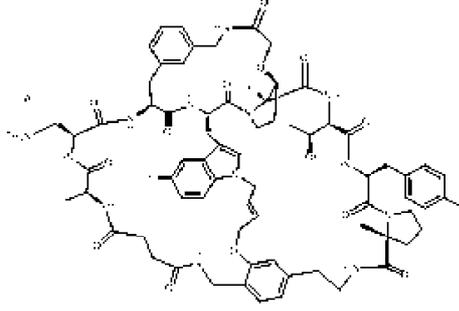
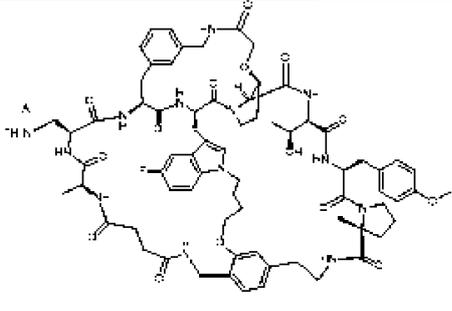
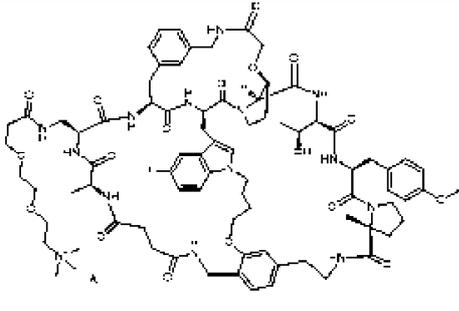
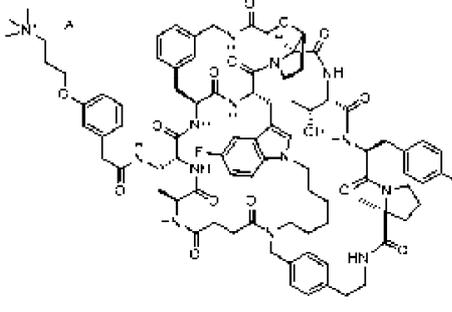
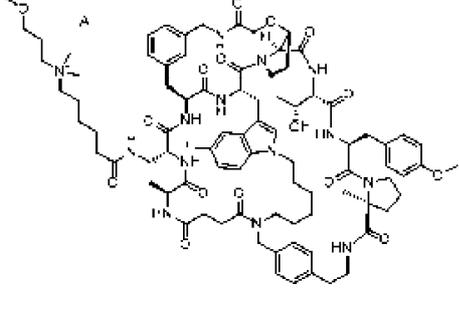
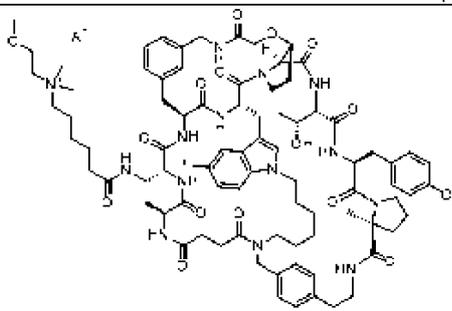
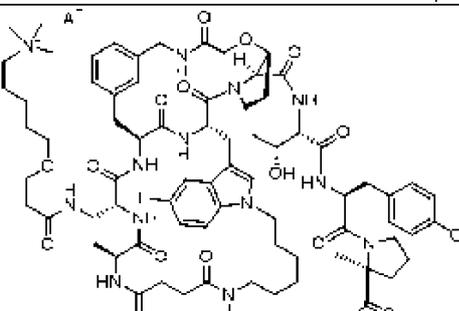
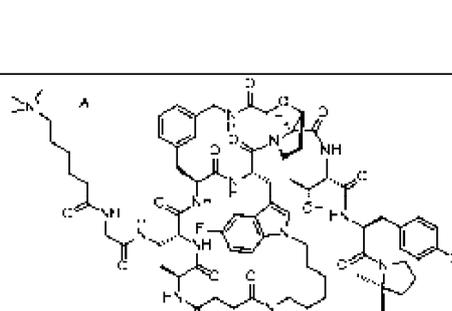
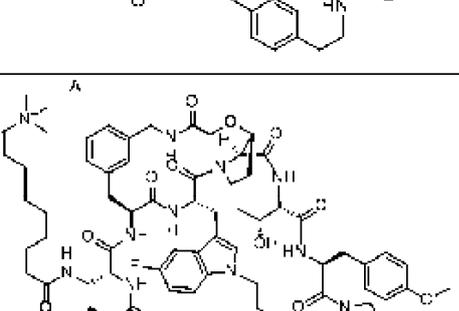
| Ex №  | Структура   | Ex №  | Структура  |
|-------|---|-------|--|
| Ex-01 |    | Ex-02 |    |
| Ex-03 |   | Ex-04 |   |
| Ex-05 |  | Ex-06 |  |
| Ex-07 |  | Ex-08 |  |









|       |   |       |  |
|-------|---|-------|--|
| Ex-52 |    | Ex-53 |    |
| Ex-54 |    | Ex-55 |    |
| Ex-56 |   | Ex-57 |   |
| Ex-58 |  | Ex-59 |  |
| Ex-60 |  | Ex-61 |  |

где A<sup>-</sup> представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

Термин "соль(и)" и его применение в выражении "фармацевтически приемлемые соли", используемом в настоящем описании, включает любые из следующих: кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, основные соли, образованные с неорганическими и/или орга-

ническими основаниями, цвитерионные и четвертичные комплексы аммония. Соли соединений по изобретению могут быть получены способами, известными средним специалистам в данной области, например, посредством реакции соединения по изобретению с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Соединения по изобретению содержат трикоординированные атомы азота, например, первичные, вторичные или третичные аминчасти, где, как известно, одна пара электронов, присутствующая на атоме азота, может быть протонирована соответствующей кислотой или алкилирована соответствующим реагентом, например, алкилбромидом, в соответствующих условиях реакции, с образованием тетракоординированного заряженного азота, стабилизированного анионом, образующимся в процессе, например, ионом галогена или сопряженным основанием. Таким образом, соединения по изобретению можно получать в форме свободного основания или выделять в форме четвертичного комплекса или солевого комплекса. В некоторых случаях, где существует соответствующий кислотный протон, ближний к основному азоту, является возможным образование цвиттерионного комплекса. Как этот термин используют в настоящем описании, соли соединений по изобретению, все из кислотных солей, образованных с неорганическими и/или органическими кислотами, основных солей, образованных с неорганическими и/или органическими основаниями, солей, которые включают цвиттерионный элемент, например, где соединение содержит как основную часть, например, но не ограничиваясь ими, атом азота, например, амин, пиридин или имидазол, и кислотную часть, например, но не ограничиваясь ими, карбоновую кислоту, и четвертичные комплексы аммония, включены в объем соединений по изобретению, описанных в настоящем описании.

Таким образом, структурное представление соединений по изобретению либо в форме свободного основания, либо в форме соли, либо в цвиттерионной форме, либо в форме четвертичного аммония, также включают все другие формы таких соединений, рассмотренных выше. Таким образом, один аспект изобретения относится к предоставлению соединений по изобретению в форме фармацевтически приемлемой соли, цвиттерионного комплекса или четвертичного комплекса аммония. Специалистам в данной области будут понятны случаи, когда соединения по изобретению могут образовывать такие комплексы, включая случаи, где тетракоординированный азот может быть кватернизированным или протонированным и форма заряженного азота стабилизирована анионом. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли (включая четвертичный комплекс аммония и внутреннюю соль, такую как цвиттерионный комплекс), которая обладает эффективностью, сходной или превышающей эффективность формы свободного основания соединения, и которая не является биологически или иным образом нежелательной (например, не является ни токсичной, ни иным образом вредоносной для ее реципиента).

Образование фармацевтически пригодных солей из основных (или кислотных) фармацевтических соединений описано, например, S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их веб-сайте); и P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. Эти документы включены в настоящее описание в качестве ссылок.

Настоящее изобретение относится как к формам свободных оснований для соединений по изобретению, так и ко всем доступным солям, включая соли, которые являются общепризнанными в качестве безопасных для применения для получения фармацевтических составов, и соли, которые могут быть получены специалистами в данной области, а затем классифицированы как "в целом признанные безопасными" для применения для получения фармацевтических составов, называемым в настоящем описании "фармацевтически приемлемыми солями". Как будет понятно, соединения в форме свободного основания можно получать посредством контроля условий выделения соединения в ходе синтеза или посредством нейтрализации или ионного обмена из солевых форм соединений по изобретению.

Примеры фармацевтически приемлемых кислотных солей включают, но не ограничиваются ими, ацетаты, включая трифторацетаты, адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, метилсульфаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, сульфонаты (такие как те, что упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты), ундеканоаты и т.п.

Примеры фармацевтически приемлемых основных солей включают, но не ограничиваются ими, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли алюминия, соли цинка, соли с органическими основаниями (например, органические амины), такими как бензатины, диэтиламин, дициклогексиламины, гид-

рабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабизтил)этилендиамином), N-метил-О-глокамины, N-метил-D-глокамины, трет-бутиламины, пиперазин, фенилциклогексиламин, холин, трометамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы можно конвертировать в ион аммония или кватернизировать средствами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды длинной цепи (например, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил и фенэтилбромиды), и другие.

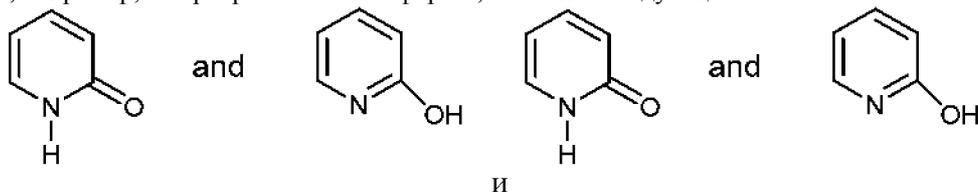
Термин "фармацевтически приемлемый анион" относится к аниону, пригодному для образования фармацевтически приемлемой соли.

Следующие примеры фармацевтически приемлемых солей, которые можно использовать в рамках настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, фторид, хлорид, бромид и йодид.

Как правило, подразумевается, что соли соединения представляют собой фармацевтически приемлемые соли, входящие в объем изобретения.

Термины "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" для соединения относятся к физическому состоянию указанного соединения после выделения из процесса синтеза или природного источника, или их комбинации. Таким образом, термины "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" для соединения относятся к физическому состоянию указанного соединения после получения в процессе очистки или способами, описанными в настоящем описании или хорошо известными квалифицированному специалисту, и в достаточной чистоте для охарактеризации стандартными аналитическими способами, описанными в настоящем описании или хорошо известными квалифицированному специалисту. Соединения по изобретению включают любую форму соединения, в том числе *in situ* в реакционной смеси, а также в выделенной и очищенной форме, полученной стандартными способами. Также включены полимерные формы соединений по изобретению и их сольваты и пролекарства.

Определенные соединения по изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, например, но не ограничиваются ими, кето/енольные таутомерные формы, таутомерные формы имин-энамин, и, например, гетероароматические формы, такие как следующие части:



Аналогичным образом, если нет иных указаний, подразумевается, что предоставление структурного изображения любой таутомерной формы соединения, которая демонстрирует таутомерию, включает все такие таутомерные формы соединения. Таким образом, когда соединения по изобретению, их соли и сольваты, и их пролекарства могут существовать в различных таутомерных формах или в равновесии среди таких форм, все такие формы соединения охватываются и включены в объем изобретения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений по изобретению. Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтическая композиция" включает по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение и по меньшей мере один эксципиент и подразумевается, что он охватывает как комбинацию конкретных ингредиентов в конкретных количествах, так и любой продукт, который является результатом, прямо или непрямо, комбинирования конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

Как будет понятно специалисту в данной области, эксципиенты представляют собой любой компонент, который адаптирует композицию к конкретному пути введения или облегчает переработку композиции в дозированной форму, самостоятельно не демонстрируя активного фармацевтического эффекта. Как правило композиции содержат более одного эксципиента в зависимости от пути введения и характеристик вводимого активного вещества. Примеры эксципиентов, которые сообщают композиции свойства, которые облегчают хранение или переработку, включают, но не ограничиваются ими, смазывающие вещества или добавки для прессования в порошковых лекарственных средствах, предназначенных для таблетирования, и стабилизаторы эмульсии в композициях, в которых активное вещество присутствует в форме эмульсии. Примерами эксципиентов, которые адаптируют композицию к желаемому пути введения, являются, например, но не ограничиваясь ими, для перорального введения: усилители всасывания, способствующие всасыванию из желудочно-кишечного тракта, для трансдермального или трансмукозального введения: усилители проникновения, например, усилители проникновения, используемые в адгезивном кожном "пластыре" или композициях для буккального введения.

Независимо от функции, которую эксципиенты выполняют в композиции, эксципиенты в совокупности называют в настоящем описании "носителем". Как правило, составы могут содержать вплоть до приблизительно 95 процентов активного ингредиента, а остальное носитель, хотя можно получать составы с другими соотношениями. Как правило, приемлемые фармацевтические композиции содержат под-

ходящую концентрацию активного вещества, чтобы эффективное количество антагониста PCSK9 могло быть предоставлено в индивидуальной дозированной форме приемлемого объема, исходя из пути введения, так чтобы оно могло обеспечить терапевтический сывороточный уровень активного вещества в течение приемлемого периода времени у индивидуума, которому вводят композицию, и чтобы композиция сохраняла биологическую активность в ходе хранения при температуре в приемлемом диапазоне в течение приемлемого периода времени.

Фармацевтическая композиция, как используют в рамках изобретения, относится как к бестарной композиции, т.е. составленному материалу, который еще не сформирован в индивидуальные дозированные единицы для введения, так и к композиции, содержащейся в индивидуальных дозированных единицах.

В то время как композиции по изобретению можно использовать в бестарной форме, будет понятно, что для большинства применений композиции могут быть включены в дозированную форму, обеспечивающую индивидуальные единицы, пригодные для введения пациенту, причем каждая дозированная форма содержит количество выбранной композиции, которая содержит эффективное количество указанного одного или нескольких соединений формулы I. Примеры подходящих дозированных форм включают, но не ограничиваются ими, (i) дозированные формы, адаптированные для перорального введения, например, жидкость, гель, порошок, твердая или полутвердая фармацевтическая композиция, которая заключена в капсулу или прессована в таблетку и может содержать, кроме того, одно или несколько покрытий, которые модифицируют ее свойства высвобождения, например, покрытия, которые обеспечивают отсроченное высвобождение, или составы, которые имеют свойства пролонгированного высвобождения; (ii) дозированные формы, адаптированные для введения через ткани полости рта, например, быстрорастворимая таблетка, пастилка, раствор, гель, саше или игольную матрицу, пригодную для обеспечения введения внутрь слизистой оболочки; (iii) дозированные формы, адаптированные для введения через слизистую оболочку полости носа или верхнюю дыхательную полость, например, состав раствора, суспензии или эмульсии для распыления в нос или дыхательные пути; (iv) дозированные формы, адаптированные для трансдермального введения, например, пластырь, крем или гель; (v) дозированные формы, адаптированные для внутрикожного введения, например, микроигольная матрица; (vi) дозированные формы, адаптированные для внутривенной (в/в) инфузии, например, на протяжении длительного периода, с использованием насоса для в/в инфузий; (vii) дозированные формы, адаптированные для внутримышечного (в/м) введения, например, инъекционный раствор или суспензию, и которые могут быть адаптированы для формирования депо, имеющего свойства пролонгированного высвобождения; (viii) дозированные формы, адаптированные для капельного внутривенного (в/в) введения, например, раствор или суспензию, например, в качестве в/в раствора или концентрата для введения в пакет для в/в вливания с солевым раствором; (ix) дозированные формы, адаптированные для подкожного введения, в том числе на протяжении пролонгированного периода времени, посредством имплантации стержня или другого устройства, из которых соединение диффундирует в окружающую ткань и тем самым обеспечивает непрерывный сывороточный терапевтический уровень; или (x) дозированные формы, адаптированные для доставки через ректальную или вагинальную слизистую оболочку, например, суппозиторий.

Фармацевтические композиции могут быть твердыми, полутвердыми или жидкими. Препараты в твердой, полутвердой и жидкой форме могут быть адаптированы к различным способам введения, примеры которых включают, но не ограничиваются ими, порошки, диспергируемые гранулы, минитаблетки, драже, которые можно использовать, например, для таблетирования, инкапсулирования или прямого введения. Кроме того, препараты в жидкой форме включают, но не ограничиваются ими, растворы, суспензии и эмульсии, которые, например, но не исключительно, можно использовать для получения составов, предназначенных для приема внутрь, ингаляционного или внутривенного (в/в) введения, например, но не ограничиваясь ими, введение посредством в/в капельницы или инфузионного насоса, внутримышечной (ИМ) инъекции, например, болюса, который высвобождается в течение пролонгированного периода, прямой в/в инъекции, или адаптировать для подкожных путей введения.

Другие пути введения, которые могут предусматриваться, включают интраназальное введение, или введение на некоторые другие слизистые оболочки. Составы, полученные для введения на различные слизистые оболочки, также могут включать дополнительные компоненты, адаптирующие их для такого введения, например, модификаторы вязкости.

Хотя в некоторых вариантах осуществления композиции, пригодные для применения в твердой дозированной форме, например, таблетка или быстроплавящийся растворяющийся в полости рта состав, являются предпочтительными для введения соединения по изобретению или его соли, композиция по изобретению может быть составлена для введения посредством других путей, упомянутых выше. Примеры включают препараты аэрозолей, например, пригодные для введения посредством ингаляции или через слизистую оболочку носа, и могут включать растворы и твердые вещества в форме порошка, которые могут быть в комбинации с фармацевтически приемлемым пропеллентом, например, инертным сжатым газом, например, азотом. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для конвертирования, непосредственно перед применением, в суспензию или раствор, например, для перорального или парентерального введения. Примеры таких твердых форм включают, но не ограничиваются ими, лиофилизированные составы и жидкие составы, адсорбированные на твердую адсорбирующую среду.

Например, соединения по изобретению также могут быть доставлены трансдермальным или трансмукозальным путем, например, из жидкой формы, суппозитория, крема, пены, геля или быстро растворяющейся твердой формы. Будет понятно, что трансдермальные композиции также могут иметь форму кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть предоставлены в единичной дозированной форме, которая включает трансдермальный пластырь, известный в данной области, например, пластырь, который включает либо матрикс, содержащий фармацевтически активное соединение, либо резервуар, который содержит твердую или жидкую форму фармацевтически активного соединения.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов производства различных композиций, упомянутых выше, могут быть найдены в A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. Дополнительные примеры публикаций, касающихся составления, могут быть найдены в приведенных ниже публикациях. Фармацевтические композиции могут быть составлены посредством любой из ряда стратегий, известных в данной области см., например, McGoff and Scher, 2000 Solution Formulation of Proteins/Peptides: McNally, E.J., ed. Protein Formulation and Delivery. New York, NY: Marcel Dekker; pp. 139-158; Akers & Defilippis, 2000, Peptides and Proteins as Parenteral Solutions. Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Philadelphia, PA: Taylor and Francis; pp. 145-177; Akers et al., 2002, Pharm. Biotechnol. 14:47-127.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам использования PCSK9-специфических соединений-антагонистов, описанных в настоящем описании, для антагонизма функции PCSK9, которые дополнительно описано ниже. Использование термина "антагонизм" на протяжении настоящей заявки относится к предоставлению пораженной ткани(ям) вещества, которое оказывает противоположное действие, ингибирует, нейтрализует или сокращает одну или несколько функций PCSK9 в пораженных тканях. Ингибирование или антагонизм одного или нескольких ассоциированных с PCSK9 функциональных свойств могут быть без труда определены с использованием методологий, известных в данной области (см., например, Barak & Webb, 1981 J. Cell Biol. 90:595-604; Stephan & Yurachek, 1993 J. Lipid Res. 34:325330; и McNamara et al., 2006 Clinica Chimica Acta 369:158-167), а также методологий, описанных в настоящем описании. Ингибирование или антагонизм могут обеспечивать снижение активности PCSK9 относительно активности, наблюдаемой в отсутствие антагониста или, например, активности, наблюдаемой, когда присутствует контрольный антагонист с посторонней специфичностью. Предпочтительно, PCSK9-специфический антагонист в соответствии с настоящим изобретением является антагонистом функции PCSK9 так, чтобы происходило снижение по меньшей мере 10% измеряемого параметра, включая, но не ограничиваясь ими, активность, описанную в настоящем описании, и, более предпочтительно, снижение измеряемого параметра по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% и 95%. Такое ингибирование/антагонизм функции PCSK9 является особенно эффективным в случаях, когда функционирование PCSK9 по меньшей мере частично вносит вклад в конкретный фенотип, заболевание, нарушение или состояние, которые негативно влияют на индивидуума.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения антагонизма активности PCSK9, который включает приведение в контакт клетки, популяции клеток или образца ткани, которые способны поддаваться влиянию PCSK9 (т.е. которые экспрессируют и/или содержат рецепторы LDL), с конкретным PCSK9-специфическим антагонистом, описанным в настоящем описании, в условиях, которые позволяют указанному антагонисту связываться с PCSK9, когда он присутствует, и ингибировать ингибирование посредством PCSK9 клеточного поглощения LDL. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает такие способы, где клеткой является клетка человека. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают такие способы, где клетка представляет собой клетку мыши.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения антагонизма активности PCSK9 у индивидуума, который включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества PCSK9-специфического антагониста по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способы обеспечения антагонизма функции PCSK9 предназначены для лечения, как определено в настоящем описании, PCSK9-ассоциированного заболевания, нарушения или состояния или, альтернативно, для обеспечения терапии заболевания, нарушения или состояния, при которых были бы полезными эффекты антагонистов PCSK9.

Настоящее изобретение, таким образом, охватывает применение PCSK9-специфических антагонистов, описанных в настоящем описании, в различных способах лечения, где является желательным антагонизм функции PCSK9. Как используют в рамках изобретения, термин "способ лечения" относится к порядку действий, приводящему к изменению по меньшей мере одного симптома заболевания, который может быть профилактическим или терапевтическим по своей природе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения состояния, ассоциированного и/или приписываемого активности PCSK9, или состояния, где функционирование PCSK9 противопоказано для конкретного индивидуума, причем способ включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы I, являющегося антагонистом PCSK9, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления состояние может представлять собой атеросклероз, гиперхолестеринемию, коронарную болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный син-

дром или родственное сердечно-сосудистое заболевание и кардиометаболическое состояние, или может представлять собой заболевание или состояние, при котором активность PCSK9 противопоказана.

Способы лечения в соответствии с настоящим изобретением включают введение индивидууму терапевтически (или профилактически) эффективного количества PCSK9-специфического антагониста по настоящему изобретению. Использование терминов "терапевтически эффективный" или "профилактически эффективный" в отношении количества относится к количеству, необходимому в предполагаемой дозировке для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта в течение желаемого периода времени. Желаемый эффект может представлять собой, например, облегчение, смягчение, уменьшение или устранение по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с подвергаемым лечению состоянием. Эти количества могут варьироваться, как будет понятно специалисту в данной области, в зависимости от различных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, болезненное состояние, возраст, пол и масса индивидуума, и способность PCSK9-специфического антагониста индуцировать желаемый эффект у индивидуума. Ответ может быть зарегистрирован посредством анализа *in vitro*, исследований *in vivo* на не являющихся человеком животных, и/или дополнительно подтвержден в клинических испытаниях.

В некоторых вариантах осуществления предпочтительно вводить соединение-антагонист PCSK9 по изобретению в форме фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании.

Дозирование терапевтических средств-антагонистов входит в пределы способностей специалиста в данной области, см., например, Lederman et al., 1991 *Int. J. Cancer* 47:659-664; Bagshawe et al., 1991 *Antibody, Immunconjugates and Radiopharmaceuticals* 4:915-922, и варьируется, исходя из ряда факторов, например, но не ограничиваясь ими, факторы, упомянутые выше, включая состояние пациента, подвергаемую лечению область, путь введения и желаемое лечение, например, профилактику или неотложное лечение, и т.п. Врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в данной области, может без труда определить и назначить эффективное терапевтическое количество антагониста.

Индивидуум, может нуждаться или желать лечения от существующего заболевания или медицинского состояния. Как используют в рамках изобретения, индивидуум, "нуждающийся" в лечении существующего состояния, охватывает как определение необходимости медицинским специалистом, так и желание индивидуума получить такое лечение. Когда соединение или его соль предоставляются в комбинации с другими активными веществами, под "введением" и его вариантами в каждом случае подразумевается предоставление соединения или его соли и других веществ совместно или одновременно, или в ходе раздельного введения на протяжении периода времени. Когда средства в комбинации вводят одновременно, их можно вводить вместе в одной композиции или их можно вводить по отдельности. Понятно, что "комбинация" активных веществ может представлять собой одну композицию, содержащую все активные вещества, или множество композиций, каждая из которых содержит одно или несколько активных веществ. В случае двух активных веществ комбинация может представлять собой либо единую композицию, содержащую оба активных вещества, либо две отдельных композиции, каждая из которых содержит одно из веществ; в случае трех активных веществ, комбинация может представлять собой либо одну композицию, содержащую все три вещества, либо три отдельных композиции, каждая из которых содержит одно из веществ, либо две композиции, одна из которых содержит два вещества, а другая содержит третье вещество и т.д.

Композиции и комбинации по настоящему изобретению в подходящем случае вводят в эффективных количествах. Термин "эффективное количество" означает количество активного соединения, достаточное для обеспечения антагонизма PCSK9 и, таким образом, для индукции желаемого ответа (т.е. индукция терапевтического ответа при лечении или управлении течением состояний ассоциированных с или находящихся под воздействием функции PCSK9, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, гиперхолестеринемия, коронарную болезнь сердца, метаболический синдром, острый коронарный синдром и родственное сердечно-сосудистое заболевание и кардиометаболические состояния у животного или человека).

Фактическая используемая дозировка может варьироваться в зависимости от потребностей пациента и тяжести подвергаемого лечению состояния. Определение надлежащего режима дозирования для конкретного состояния входит в пределы способностей специалиста в данной области, например, как описано в стандартной литературе, например, как описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR), например, издание 1996 года (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, США), Physician's Desk Reference, 56<sup>th</sup> Edition, 2002 (опубликованном Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), или Physician's Desk Reference, 57<sup>th</sup> Edition, 2003 (опубликованном Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок. Для удобства общая суточная дозировка может быть разделенной и может вводиться частями в течение суток при необходимости, или может доставляться непрерывно.

PCSK9-специфический антагонист можно вводить индивидууму любым путем введения, известным в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное введение, введение посредством инъекции (конкретные варианты осуществления которого включают внутривенную, подкожную, внутривенную или внутримышечную инъекцию), или введение посредством ингаляционного, интрана-

зального или местного введения, либо отдельно, либо в комбинации с другими средствами, предназначенными для способствования лечению индивидуума. PCSK9-специфический антагонист также можно вводить посредством инъекционных устройств, шприцов-ручек, безыгольных устройств и систем доставки в виде подкожных пластырей. Путь введения должен определяться с учетом ряда факторов, известных специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, желаемые физико-химические характеристики лекарственного средства.

В комбинации с соединением формулы I можно вводить одно или несколько дополнительных фармакологически активных веществ. Дополнительное активное вещество (или вещества) означает фармацевтически активное вещество (или вещества), которое является активным в организме, включая пролекарства, которые конвертируются в фармацевтически активную форму после введения, которые отличаются от соединения формулы I, и также включает свободную кислоту, свободное основание и фармацевтически приемлемые соли указанных дополнительных активных веществ. Как правило, любое подходящее дополнительное активное вещество или вещества, включая, но не ограничиваясь ими, антигипертензивные вещества, антиатеросклеротические вещества, такие как модифицирующие липиды соединения, антидиабетические вещества и/или вещества против ожирения, можно использовать в любой комбинации с соединением формулы I в едином дозированном составе (комбинация лекарственных средств с фиксированной дозой), или можно вводить индивидууму в одном или нескольких отдельных дозированных составах, что позволяет одновременное или последовательное введение активных веществ (совместное введение отдельных активных веществ).

Примеры дополнительных активных веществ, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, алацеприл, бензацеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делацеприл, эналаприл, эналаприлат, фосиноприл, имидаприл, лизиноприл, мовелтиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл или трандолаприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II (например, лозартан, т.е. COZAAR®, валсартан, кандесартан, олмесартан, телмесартан и любые из этих лекарственных средств, используемые в комбинации с гидрохлортиазидом, таким как HYZAAR®); ингибиторы нейтральных эндопептидаз (например, тиорфан и фосфорамидон), антагонисты альдостерона, ингибиторы альдостеронсинтазы, ингибиторы ренина (например, производные мочевины и ди- и три-пептидов (см. патент США № 5116835), аминокислоты и производные (патенты США 5095119 и 5104869), цепи аминокислот, связанные непептидными связями (патент США 5114937), производные ди- и три-пептидов, пептидиламинодиолы и пептидил бета-аминоациламинодиолкарбаматы, и низкомолекулярные ингибиторы ренина (включая диолсульфонамиды и сульфинилы), N-морфолино производные, N-гетероциклические спирты и пирролимидазолон; также производные пепстатина и фтор- и хлор-производные статин-содержащих пептидов, эналкреин, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, алискирен (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-карбамоил-2-метилпропил)-5-амино-4-гидрокси-2,7-диизопропил-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]октана-мид гемифумарат) SPP600, SPP630 и SPP635), антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалфил и варденафил), сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем, галлопамил, нилудипин, нимодипины, никардипин), активаторы калиевых каналов (например, никорандил, пинацидил, кромакалим, миноксидил, априлкалим, лопразолам), диуретики (например, гидрохлортиазид), симпатолитики, бета-адренергические блокаторы (например, пропранолол, атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол или метопролол тартрат), альфа-адренергические блокаторы (например, доксазозин, празозин или альфа-метилдопа), центральные альфа-адренергические агонисты, периферические сосудорасширяющие средства (например, гидралазин); снижающие уровень липидов средства, например, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин, которые выпускаются в продажу в качестве ZOCOR® и MEVACOR® в пролекарственной форме лактона и функционируют в качестве ингибиторов после введения, и фармацевтически приемлемые соли ингибиторов дигидрокси HMG-CoA редуктазы кислот с открытым кольцом, таких как аторвастатин (в частности, соль кальция, продаваемая как LIPITOR®), розувастатин (в частности, соль кальция, продаваемая как CRESTOR®), правастатин (в частности, соль натрия, продаваемая как PRAVACHOL®), флувастатин (в частности, соль натрия, продаваемая как LESCOL®), кривастатин и питавастатин; ингибитор всасывания холестерина, такой как эзетимиб (ZETIA®) и эзетимиб в комбинации с любыми другими снижающими уровень липидов средствами, такими как ингибиторы HMG-CoA редуктазы, описанные выше, и, в частности, с симвастатином (VYTORIN®) или с аторвастатином кальция; ниацин в формах немедленного высвобождения или контролируемого высвобождения и/или с ингибитором HMG-CoA редуктазы; агонисты рецепторов ниацина, такие как аципимокс и ацифран, а также частичные агонисты рецепторов ниацина; изменяющие метаболизм средства, включающие инсулин и миметики инсулина (например, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-4) (например, ситаглиптин, алоглиптин, омариглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин); сенсibiliзирующие к инсулину средства, включая (i) агонисты PPAR $\gamma$ , такие как глитазоны (например, пиоглитазон, AMG 131, MBX2044, митоглитазон, лобеглитазон, IDR-105, розиглитазон и балаглитазон), и другие лиганды PPAR, включая (1) двойные агони-

сты PPAR $\alpha/\gamma$  (например, ZYH2, ZYH1, GFT505, чиглитазар, мураглитазар, алеглитазар, соделглитазар и навеглитазар); (2) агонисты PPAR $\alpha$ , такие как производные фенофибриновой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрат, ципрофибрат, фенофибрат, безафибрат), (3) селективные модуляторы PPAR $\gamma$  (SPPAR $\gamma$ M), (например, такие как те, что описаны в WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, и WO 2004/066963); и (4) частичные агонисты PPAR $\gamma$ ; (ii) бигуаниды, такие как метформин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности, метформина гидрохлорид, и его составы с пролонгированным высвобождением, такие как Glumetza<sup>TM</sup>, Fortamet<sup>TM</sup> и GlucophageXR<sup>TM</sup>; и (iii) ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, ISIS-113715 и TTP814); инсулин или аналоги инсулина (например, инсулин детемир, инсулин глулизин, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро и ингаляционные составы каждого из них); лептин и производные и агонисты лептинов; амилин и аналоги амилина (например, прамлитинид); сульфонилмочевину средства, усиливающие секрецию инсулина не на основе сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид, митиглинид, меглитиниды, натеглинид и репаглинид); ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, воглибоз и миглитол); антагонисты рецепторов глюкагона (например, МК-3577, МК-0893, LY-2409021 и КТ6-971); миметики инкретина, такие как GLP-1, аналоги, производные и миметики GLP-1; и агонисты рецепторов GLP-1 (например, дулаглутид, семаглутид, албиглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, таспоглутид, CJC-1131 и BIM-51077, включая его интраназальные, трансдермальные и вводимые раз в неделю составы); секвестранты желчных кислот (например, колестилаан, колестимид, колесевалама гидрохлорид, колестипол, холестирамин и диалкиламиноалкильные производные шитого декстрана), ингибиторы ацил CoA:холестерин ацилтрансферазы (например, авасимиб); соединения против ожирения; средства, предназначенные для применения в воспалительных состояниях, такие как аспирин, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства или NSAID, глюкокортикоиды и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 или COX-2; активаторы глюкокиназы (GKA) (например, AZD6370); ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (например, такие как те, которые описаны в патенте США № 6730690, и LY-2523199); ингибиторы CETP (например, анацетрапиб, торцетрапиб и эвацетрапиб); ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы (например, такие как те, которые описаны в патентах США № 6054587; 6110903; 6284748; 6399782 и 6489476); ингибиторы ацетил-CoA карбоксилазы-1 или 2 (ACC1 или ACC2); активаторы AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK); другие агонисты сопряженных с G-белком рецепторов: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (например, MBX2982 и PSN821) и (iii) GPR-40 (например, TAK875); антагонисты SSTR3 (например, такие как те, которые описаны в WO 2009/001836); агонисты рецепторов нейромедина U (например, такие как те, которые описаны в WO 2009/042053, включая, но не ограничиваясь ими, нейромедин S (NMS)); модуляторы SCD; антагонисты GPR-105 (например, такие как те, которые описаны в WO 2009/000087); ингибиторы SGLT (например, ASP1941, SGLT-3, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, BI-10773, эртуглифлозин, ремоглофлозин, TS-071, тофоглифлозин, ипраглифлозин и LX-4211); ингибиторы ацил-кофермент A:диацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (DGAT-1 и DGAT-2); ингибиторы синтазы жирных кислот; ингибиторы ацил-кофермент A:моноацилглицеринацилтрансферазы 1 и 2 (MGAT-1 и MGAT-2); агонисты рецептора TGR5 (также известные как GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 и M-BAR); ингибиторы подвздошнокишечного переносчика желчных кислот; PACAP, миметики PACAP, и агонисты рецепторов 3 PACAP; агонисты PPAR; ингибиторы протенирозинфосфатазы-1B (PTP-1B); антитела против IL-1b (например, ХОМА052 и канакинумаб); и бромкриптина мезилат и его составы быстрого высвобождения; или с другими лекарственными средствами, полезными для лечения вышеупомянутых состояний или нарушений, включая формы свободной кислоты, свободного основания и фармацевтически приемлемых солей указанных выше активных соединений, когда это химически возможно.

Соединения по настоящему изобретению можно без труда получать по следующим схемам и примерам реакций или их модификациям, с использованием легко доступных исходных материалов, реагентов и общепринятых методик синтеза. В этих реакциях также можно использовать известные варианты. Для очистки соединений с использованием обращено-фазовой хроматографии (либо ВЭЖХ, либо MPLC, как указано ниже), использовали колонку C18. Другие способы получения соединений по изобретению будут хорошо понятными специалисту в данной области с учетом приведенных ниже схем реакции и примеров. Сокращенные обозначения, приведенные ниже, могут использоваться в иллюстративных схемах и/или примерах настоящего описания.

ACN представляет собой ацетонитрил.

AcOH представляет собой уксусную кислоту.

AcO<sup>-</sup>NH<sub>4</sub><sup>+</sup> представляет собой ацетат аммония.

Woc<sub>2</sub>O представляет собой ди-трет-бутилдикарбонат.

Vn представляет собой бензил.

VnBr представляет собой бензилбромид.

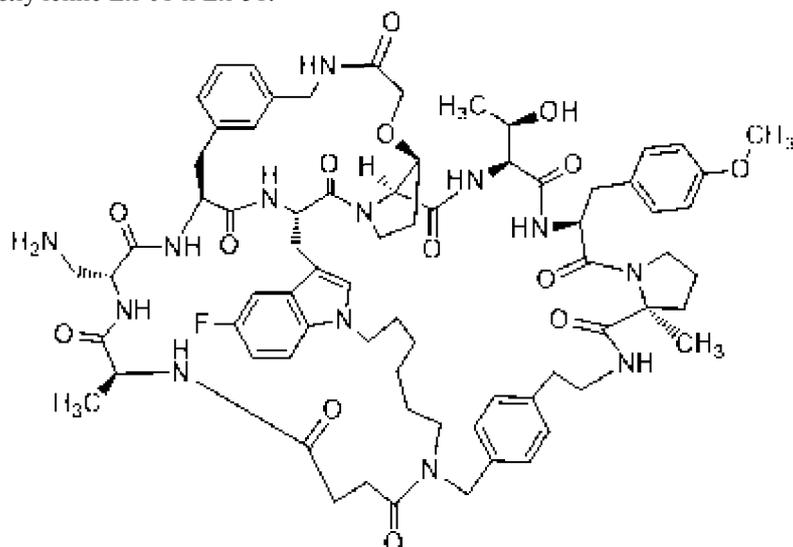
VzCl представляет собой бензоилхлорид.

CBr<sub>4</sub> представляет собой пербромметан.

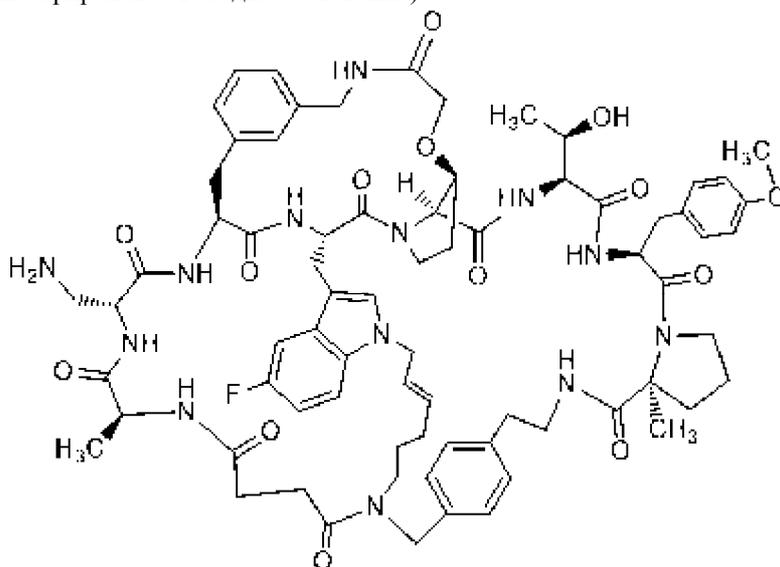
Cbz-Cl представляет собой бензилхлорформиат.

DBU представляет собой 1,8-диазабицикло[5.4.0]уднец-7-ен.  
 DCC представляет собой дициклогексилкарбодиимид.  
 DCE представляет собой 1,2-дихлорэтан.  
 DCM представляет собой дихлорметан.  
 DEA представляет собой N,N-диэтиламин.  
 DIAD представляет собой (E)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат.  
 DIEA или DIPEA представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.  
 DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин.  
 DMF представляет собой N,N-диметилформамид.  
 DMSO представляет собой диметилсульфоксид.  
 EA или EtOAc представляет собой этилацетат.  
 EtOH представляет собой этанол.  
 Et<sub>2</sub>O представляет собой диэтиловый эфир.  
 Fmoc представляет собой флуоренилметилоксикарбонильную защитную группу.  
 Fmoc-Cl представляет собой (9H-фтор-9-ил)метилкарбонохлоридат.  
 Fmoc-D-Dar(Boc)-OH представляет собой N-альфа-(9-флуоренилметилоксикарбонил)-N-бета-трет-бутилоксикарбонил-D-2,3-диаминопропионовую кислоту.  
 Fmoc-Osu представляет собой N-гидроксисукцинимидный сложный эфир Fmoc.  
 HATU представляет собой гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния.  
 ВЭЖХ представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию.  
 IPA представляет собой изопропиловый спирт.  
 LiOH представляет собой гидроксид лития.  
 LC/MS представляет собой жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию.  
 Me<sub>3</sub>N представляет собой триметиламин.  
 MeOH представляет собой метанол.  
 MPLC представляет собой жидкостную хроматографию среднего давления.  
 MsCl представляет собой метансульфонилхлорид.  
 NaBH(OAc)<sub>3</sub> представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.  
 ЯМР представляет собой ядерный магнитный резонанс.  
 NsCl представляет собой 4-нитробензол-1-сульфонилхлорид.  
 PE представляет собой петролейный эфир.  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(HCCl<sub>3</sub>) представляет собой аддукт трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ.  
 PPh<sub>3</sub> представляет собой трифенилфосфин.  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf) или Pd(ii)(dppf)Cl<sub>2</sub> представляет собой дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II).  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> представляет собой аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)-дихлорметан.  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий.  
 PPT<sub>5</sub> представляет собой п-толуолсульфонат пиридиния.  
 [Rh(OAc)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> представляет собой димер ацетата родия(II).  
 КТ, или к.т., или кт представляет собой комнатную температуру.  
 tBuOAc представляет собой трет-бутилацетат.  
 TEA представляет собой триэтиламин.  
 TFA представляет собой трифторуксусную кислоту.  
 TFE представляет собой тетрафторэтилен.  
 THF представляет собой тетрагидрофуран.  
 Tf<sub>2</sub>O представляет собой трифторметансульфоновый ангидрид.  
 Teos-OSu представляет собой 2,5-диоксопирролидин-1-ил (2-(триметилсилил)этил)карбонат.  
 TBAF представляет собой фторид тетрабутиламмония.  
 TMS представляет собой тетраметилсилан.  
 Катализатор Чжань 1В представляет собой дихлор(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)((5-((диметиламино)сульфонил)-2-(1-метилэтокси-О)фенил)метилеи-С)рутений(II) (также описывается как дихлорид 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(изопропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метилеирутения (II)).

Пример 1. Получение Ex-01 и Ex-51.

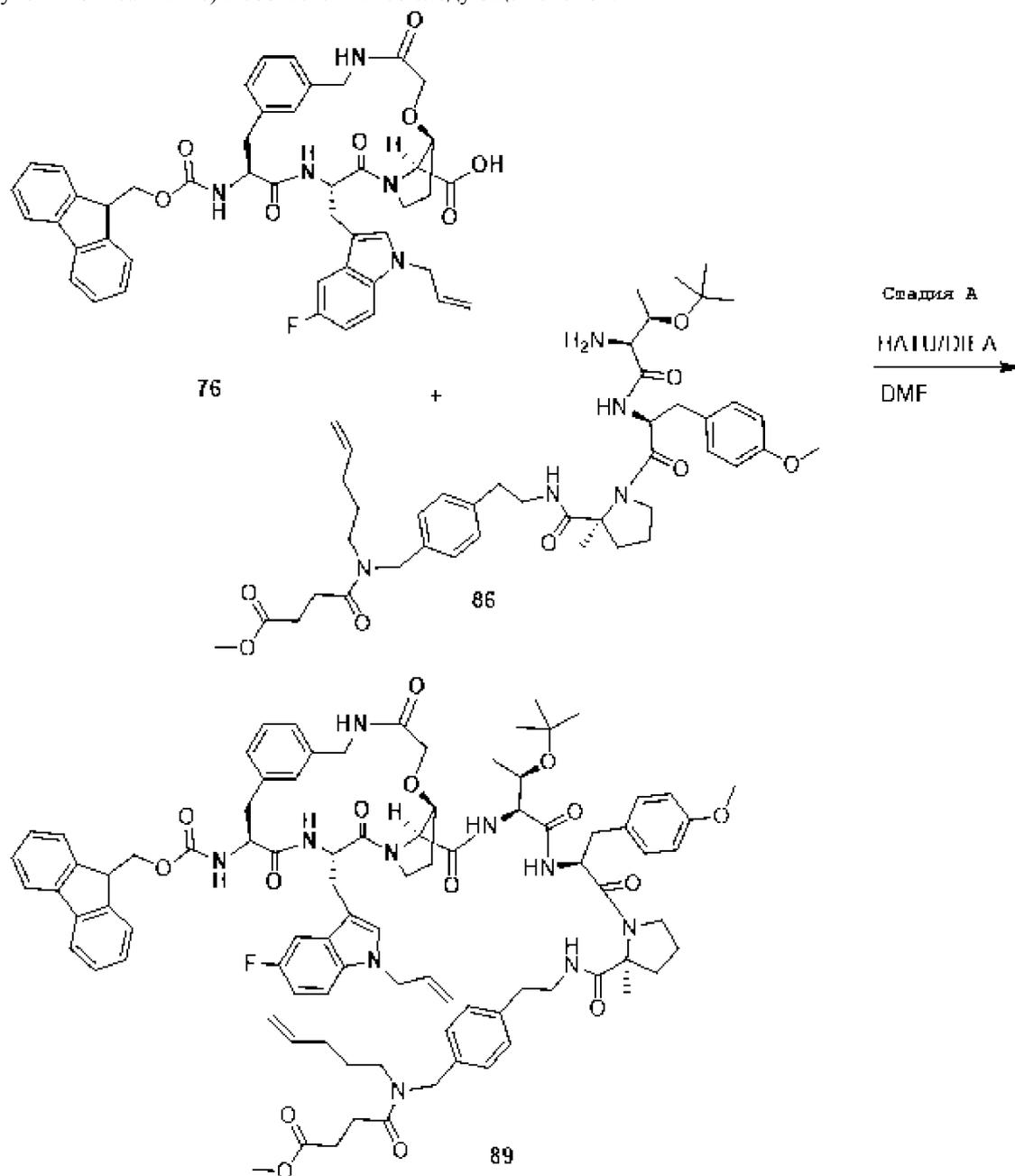


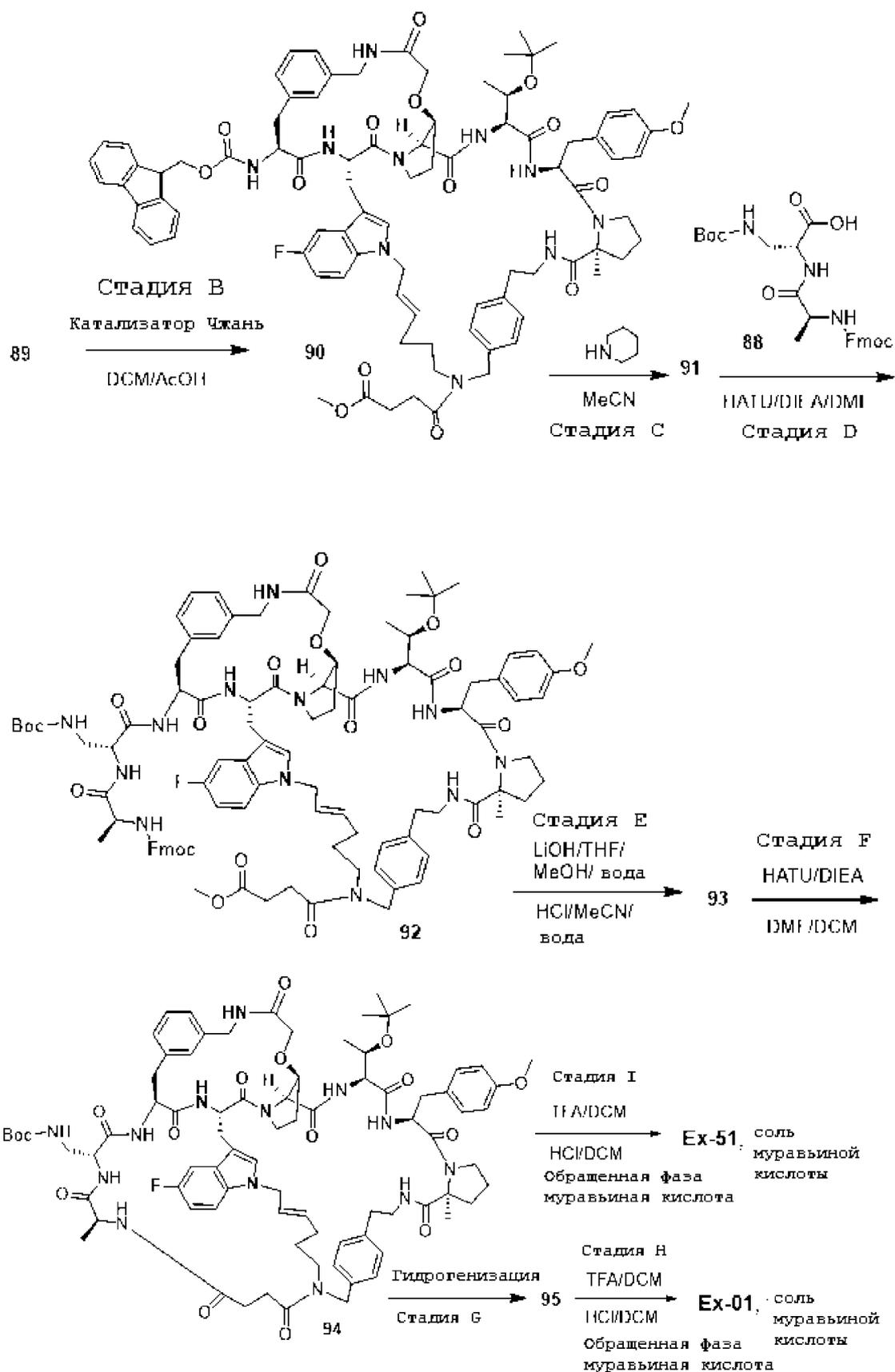
Ex-01 (проиллюстрировано свободное основание).



Ex-51 (проиллюстрировано свободное основание).

Формы солей соединений Ex-01 и Ex-51 получали из промежуточных соединений 76 и 86 (способ получения описан ниже) в соответствии со следующей схемой:





Стадия А: получение промежуточного соединения 89.

К раствору 76 (1,56 г, 1,917 ммоль, получение описано ниже) и 86 (1,506 г, 1,936 ммоль, получение описано ниже) в DMF (40 мл) добавляли HATU (0,802 г, 2,108 ммоль) и DIEA (0,670 мл, 3,83 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 50 мин, затем распределяли между EtOAc (300 мл) и рассолом (100 мл). Органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концен-

трировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием MeOH/DCM в качестве элюирующих растворителей с получением 89. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1573,8.

Стадия В: получение промежуточного соединения 90.

Раствор 89 (0,68 г, 0,432 ммоль) в DCM (500 мл) и уксусной кислоте (40 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 20 мин, а затем добавляли катализатор Чжань-1b (0,222 г, 0,302 ммоль). Полученную смесь далее барботировали N<sub>2</sub> в течение 20 мин, а затем нагревали при 55°C в течение 5 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием MeOH/DCM в качестве элюирующих растворителей с получением 90 (смесь цис/транс). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1545,7.

Стадия С: получение промежуточного соединения 91.

К раствору 90 (смесь цис/транс) (65 мг, 0,042 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли пиперидин (0,042 мл, 0,420 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали и остаток растворяли в ацетонитриле (4 мл) и вновь концентрировали. Остаток далее сушили в вакууме 30 мин с получением 91 (смесь цис и транс). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1324,0.

Стадия D: получение промежуточного соединения 92.

К раствору 91 (смесь цис/транс) (548 мг, 0,414 ммоль) и 88 (227 мг, 0,455 ммоль, получение описано ниже) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли HATU (181 мг, 0,476 ммоль) и DIEA (0,166 мл, 0,952 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и раствор очищали обращено-фазовой MPLC на колонке C18 с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей с получением 92 (смесь цис/транс). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1803,5.

Стадия E: получение промежуточного соединения 93.

К раствору 92 (700 мг, 0,388 ммоль) в THF (20 мл), MeOH (6 мл) и воде (6 мл) при 0°C капельно добавляли 1 Н водный раствор LiOH (3,11 мл, 3,11 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 23 ч. Раствор нейтрализовывали добавлением 1 Н HCl до pH 7-8, летучие вещества выпаривали, водную фазу подкисляли до pH 5, и смесь очищали обращено-фазовой MPLC на колонке C18 с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей с получением 93 в форме соли TFA. К раствору 93 в форме соли TFA (427 мг, 0,257 ммоль) в воде (70 мл) и ацетонитриле (70 мл) при 0°C капельно добавляли 0,1 Н HCl (13,5 мл, 1,350 ммоль), полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем лиофилизировали с получением 93 в виде соли HCl. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1567,1.

Стадия F: получение промежуточного соединения 94.

К раствору 93 в форме соли HCl (200 мг, 0,125 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли HATU (56,9 мг, 0,150 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем разбавляли DCM (400 мл), а затем добавляли DIEA (0,065 мл, 0,374 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, летучие вещества выпаривали на роторном испарителе, и полученный раствор в DMF очищали обращено-фазовой MPLC с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/вода (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей с получением 94. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1549,2.

Стадия G: получение промежуточного соединения 95.

К раствору 94 (14 мг, 9,04 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (1,924 мг, 1,808 мкмоль) и полученную смесь подвергали гидрогенизации при к.т. через баллон H<sub>2</sub> в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 95. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1550,9.

Стадия H: получение Ex-01.

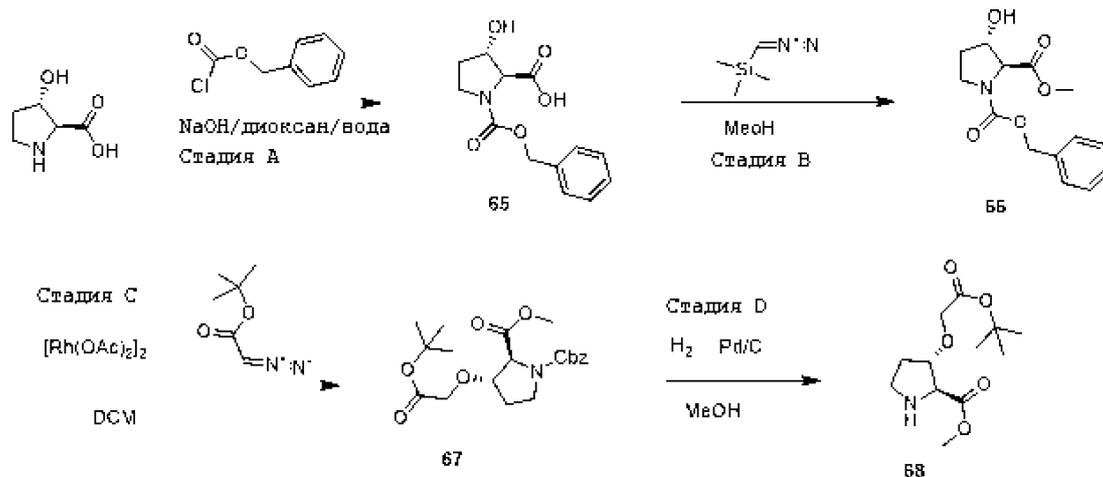
Промежуточное соединение 95, полученное на предшествующей стадии (26 мг, 0,017 ммоль), растворяли в DCM (2 мл). К этому раствору добавляли TFA (6 мл, 78 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем концентрировали и остаток растворяли в DCM (3 мл) и обрабатывали 4 Н HCl в диоксане (0,042 мл, 0,168 ммоль), и вновь концентрировали с получением Ex-01 в качестве неочищенного продукта. Неочищенный Ex-01 очищали обращено-фазовой ВЭЖХ с использованием ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота)/воды (0,1% муравьиная кислота) в качестве элюирующих растворителей с получением формы соли муравьиной кислоты Ex-01. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1394,4.

Стадия I: получение Ex-51.

К раствору промежуточного соединения 94 (30 мг, 0,019 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (4 мл, 51,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (2 мл), обрабатывали HCl (4 Н в диоксане) (0,048 мл, 0,194 ммоль) и концентрировали с получением Ex-51 в форме соли HCl. Соединение очищали обращено-фазовой ВЭЖХ с использованием ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота)/воды (0,1% муравьиная кислота) в качестве подвижной фазы с получением формы соли муравьиной кислоты Ex-51. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1392,0.

Следующие схемы и методики использовали для получения промежуточных соединений 76, 86 и 88, использованных в методиках, описанных выше.

Получение промежуточного соединения 68, использованное для получения промежуточного соединения 76.



Стадия А: получение промежуточного соединения 65.

К суспензии (2S,3S)-3-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (5,32 г, 40,6 ммоль) в диоксане (100 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (122 мл, 122 ммоль), а затем капельно добавляли бензилхлорформат (6,50 мл, 44,6 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 5 ч. После удаления летучих веществ водную фазу подкисляли до pH 3, затем распределяли между 30% IPA/DCM (200 мл) и рассолом (50 мл), а затем водную фазу далее экстрагировали 30% IPA/DCM (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (2S,3S)-1-((бензилокси)карбонил)-3-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (65). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 266,1.

Стадия В: получение промежуточного соединения 66.

К раствору 65 (7,48 г, 28,2 ммоль) в MeOH (80 мл) капельно добавляли TMS-диазометан (70,5 мл, 141 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 10 мин, а затем гасили капельным добавлением уксусной кислоты (приблизительно 400 мкл). Раствор концентрировали, и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 66. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 280,1.

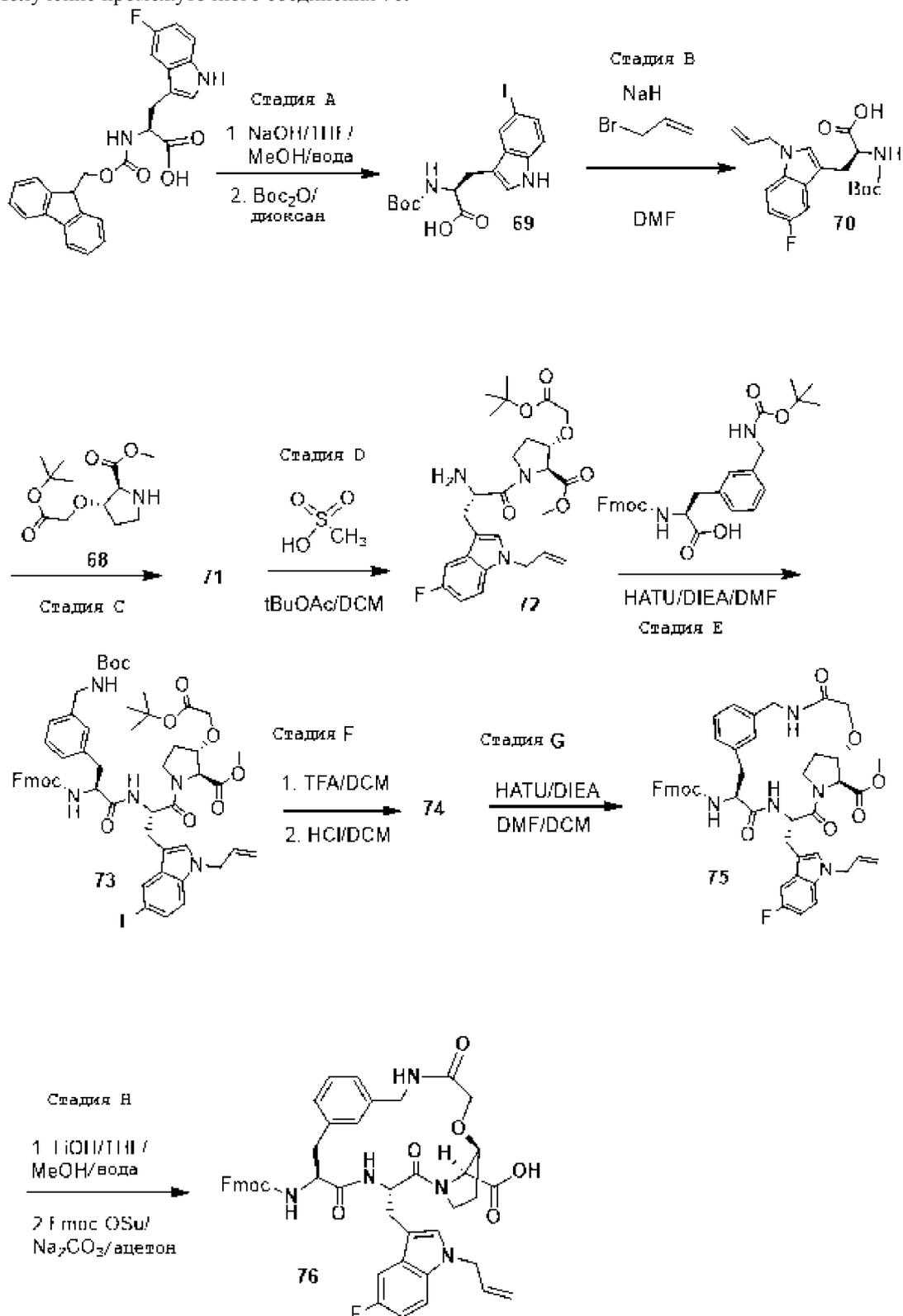
Стадия С: получение промежуточного соединения 67.

Раствор 66 (4,81 г, 17,22 ммоль) в DCM (200 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 мин, а затем добавляли димер ацетата родия(II) (0,761 г, 1,722 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и капельно добавляли трет-бутилдиазоацетат (3,58 мл, 25,8 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл), смесь экстрагировали DCM (3×100 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой MPLC с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 67. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 394,2.

Стадия D: получение промежуточного соединения 68.

К раствору 67 (3,72 г, 9,46 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли 10% Pd/C (0,805 г, 0,756 ммоль) и полученную смесь подвергали гидрогенизации с использованием баллона с H<sub>2</sub> при температуре окружающей среды в течение 2 ч, а затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 68. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 259,9.

Получение промежуточного соединения 76.



Стадия А: получение промежуточного соединения 69.

К раствору (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (3 г, 6,75 ммоль) в THF (20 мл), MeOH (10 мл) и воде (20,00 мл) при 0°C добавляли NaOH (20,25 мл, 20,25 ммоль) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, а затем летучие вещества выпаривали. К водной смеси добавляли диоксан (50 мл) и воду (20 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C и к указанному выше раствору добавляли Voc<sub>2</sub>O (1,881 мл, 8,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч, летучие вещества удаляли и водную фазу экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×40 мл), подкисляли до pH 3, затем экстрагировали DCM

(3×100 мл), а затем 30% IPA/DCM (2×80 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 69. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 322,9.

Стадия В: получение промежуточного соединения 70.

К раствору 69 (2,079 г, 6,45 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли 60% NaN в гексане (0,568 г, 14,19 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 50 мин, а затем капельно добавляли аллилбромид (1,172 мл, 13,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем гасили добавлением 1 Н HCl (приблизительно 3,68 мл). Затем раствор распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием MeOH/DCM в качестве элюирующих растворителей с получением 70. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 363,0.

Стадия С: получение промежуточного соединения 71.

К раствору 70 (2,239 г, 6,18 ммоль) и 68 (1,842 г, 7,11 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли HATU (2,82 г, 7,41 ммоль) и DIEA (2,59 мл, 14,83 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (3×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 71. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 604,2.

Стадия D: получение промежуточного соединения 72.

К раствору 71 (2,83 г, 4,69 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и tBuOAc (30 мл) при 0°C добавляли метансульфоную кислоту (1,218 мл, 18,75 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 16,5 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Раствор (72) использовали непосредственно на следующей стадии. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 504,2.

Стадия Е: получение промежуточного соединения 73.

К раствору (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пропионовой кислоты (2,66 г, 5,16 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,961 г, 5,16 ммоль) и DIEA (5,32 мл, 30,5 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем добавляли к раствору 72, полученного как описано выше, на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали на роторном испарителе, и остаток очищали обращено-фазовой MPLC с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей. Собранные фракции концентрировали на роторном испарителе с получением 73. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1002,1.

Стадия F: получение промежуточного соединения 74.

К раствору 73 (3,235 г, 3,23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (7,46 мл, 97 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл), обрабатывали 4 Н HCl в диоксане (3,23 мл, 12,91 ммоль), затем концентрировали и остаток растворяли в ацетонитриле (100 мл)/воде (50 мл) и лиофилизировали с получением 74. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 846,1.

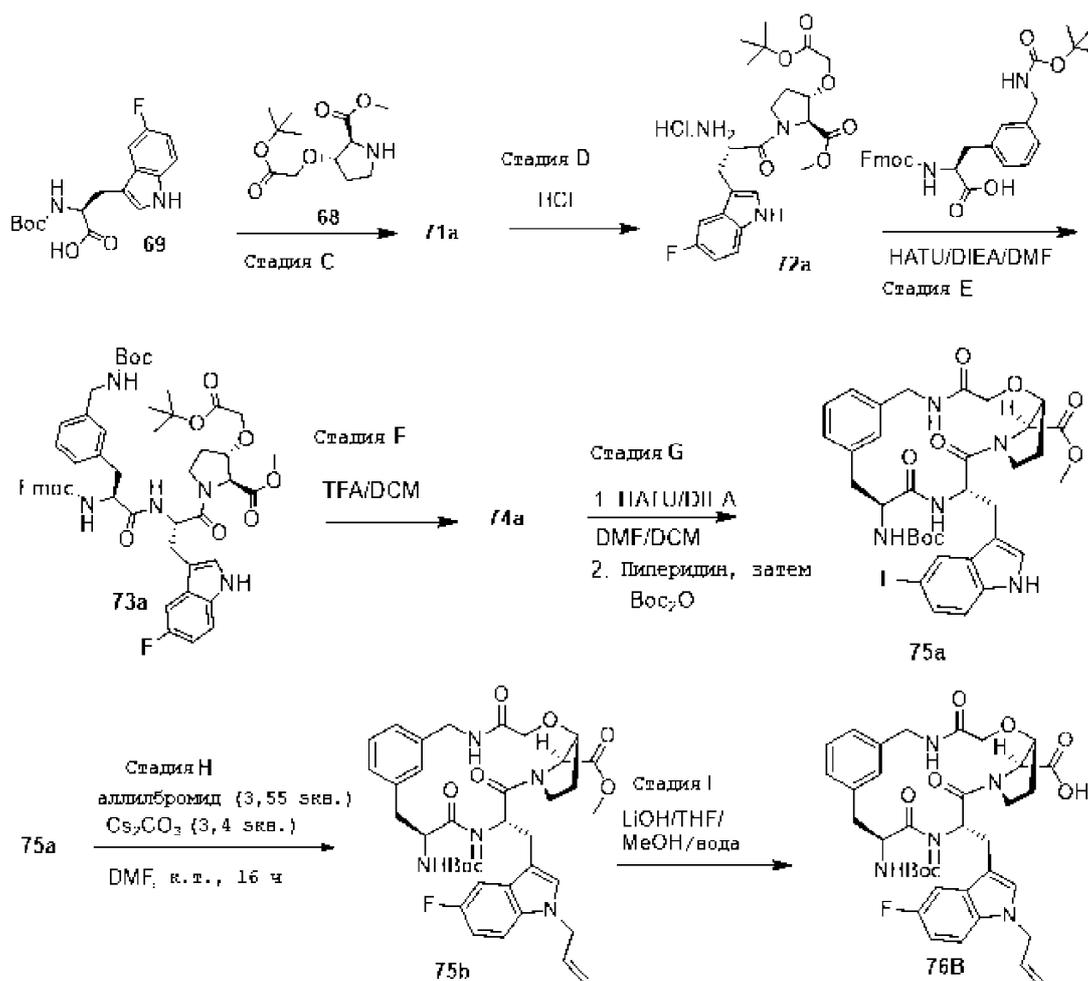
Стадия G: получение промежуточного соединения 75.

К раствору 74 (2,85 г, 3,23 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли HATU (1,474 г, 3,88 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем разбавляли DCM (600 мл), а затем капельно добавляли DIEA (1,692 мл, 9,69 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали обращено-фазовой MPLC на колонке C18 с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей. Фракции, содержавшие продукт, концентрировали, и водный слой распределяли между DCM (200 мл) и насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл) и объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 75. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 828,1.

Стадия H: получение промежуточного соединения 76.

К раствору 75 (1,93 г, 2,331 ммоль) в THF (60 мл), MeOH (30 мл) и воде (20 мл) при 0°C капельно добавляли 1 Н водный LiOH (9,9 мл, 9,90 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 16 ч, а затем гасили добавлением HCl (1 Н, 9,9 мл). Летучие вещества выпаривали на роторном испарителе и к указанному выше раствору при 0°C добавляли ацетон (60 мл), карбонат натрия (0,371 г, 3,50 ммоль) и Fmoc-Osu (0,802 г, 2,378 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 6 ч, летучие вещества выпаривали на роторном испарителе, водную фазу подкисляли до pH 4, а затем экстрагировали 30% IPA/DCM (3×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием MeOH/DCM в качестве элюирующих растворителей с получением 76. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 814,2.

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 75b и промежуточного соединения 76B из него:



Следовали в основном общей методике, описанной выше для получения промежуточного соединения 75, за исключением того, что стадию В исключали, а также включали конечную стадию G, заменяющую защитную группу Fmoc защитной группой Boc, таким образом, получая промежуточное соединение 75а. Методики для 75а и 76В описаны ниже.

Стадия С: получение промежуточного соединения 71а.

К раствору 69 (5,00 г, 15,5 ммоль) в DMF (40,0 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$  добавляли 68, HATU (5,90 г, 15,5 ммоль) и DIEA (4,01 г, 31,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Конечный раствор гасили водой (5 мл), концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на C18 (элюирование градиентом ацетонитрил/вода+0,01% бикарбонат аммония) с получением 71а. LCMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 564,3, найдено 564,2.

Стадия D: получение промежуточного соединения 72а.

К раствору 2 Н HCl в диоксане (100 мл) и THF (100 мл) при к.т. добавляли 71а (8,40 г, 14,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Конечный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 72а. LCMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_6$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ : 464,2, найдено 464,3.

Стадия E: получение промежуточного соединения 73а.

К раствору 72а (800 мг, 1,60 ммоль) в DMF (10,0 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$  добавляли (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пропионовую кислоту (827 мг, 1,60 ммоль), HATU (608 мг, 1,60 ммоль) и DIEA (620 мг, 4,80 ммоль) и смесь перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом 1%-60% EtOAc в PE) с получением 73а. LCMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{FN}_5\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 962,4, найдено 962,6.

Стадия F: получение промежуточного соединения 74а.

К раствору 73а (3,00 г, 3,12 ммоль) в DCM (15,0 мл) при к.т. добавляли TFA (15,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, а затем совместно упаривали с толуолом и DCM с получением 74а. LCMS (ESI): вычислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_{11}$   $[\text{M}-\text{TFA}+\text{H}]^+$ : 806,3,

найдено 806,7.

Стадия G: получение промежуточного соединения 75a.

К раствору 74a (4,00 г, 4,35 ммоль) в DMF (150 мл) при к.т. добавляли HATU (1,65 г, 4,35 ммоль) и реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. Раствор разбавляли DCM (450 мл) и DIEA (1,69 г, 13,1 ммоль), а затем перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный раствор гасили водой (5 мл), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали обращено-фазовой колоночной хроматографией на C18 (элюирование градиентом ацетонитрил/вода+0,05% TFA) с получением Fmoc-защищенного промежуточного соединения. LCMS (ESI): вычислено для  $C_{44}H_{42}FN_5O_8$   $[M+H]^+$ : 788,3, найдено 788,9.

К раствору Fmoc-защищенного промежуточного соединения, описанного непосредственно выше (200 мг, 0,250 ммоль), в DCM (5,00 мл) при к.т. добавляли пиперидин (1,25 мл) и реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. Конечный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом 0-5% MeOH в DCM) с получением промежуточного соединения в виде амина. LCMS (ESI): вычислено для  $C_{29}H_{32}FN_5O_6$   $[M+H]^+$ : 566,2, найдено 566,3.

К раствору промежуточного соединения в виде амина, описанного непосредственно выше (2,86 г, 5,06 ммоль) в THF (30,0 мл) и воде (30,0 мл) при к.т. добавляли  $Woc_2O$  (2,21 г, 10,1 ммоль) и бикарбонат натрия (1,70 г, 20,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Конечный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали рассолом ( $3 \times 100$  мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом 0%-5% MeOH в DCM) с получением 75a. LCMS (ESI): вычислено для  $C_{34}H_{40}FN_5O_8$   $[M+H]^+$ : 666,3, найдено 666,5;  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,35-7,08 (м, 6H), 6,95-6,79 (м, 2H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,72-4,56 (м, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 5H), 3,69 (с, 3H), 3,32-2,92 (м, 5H), 2,14-1,82 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

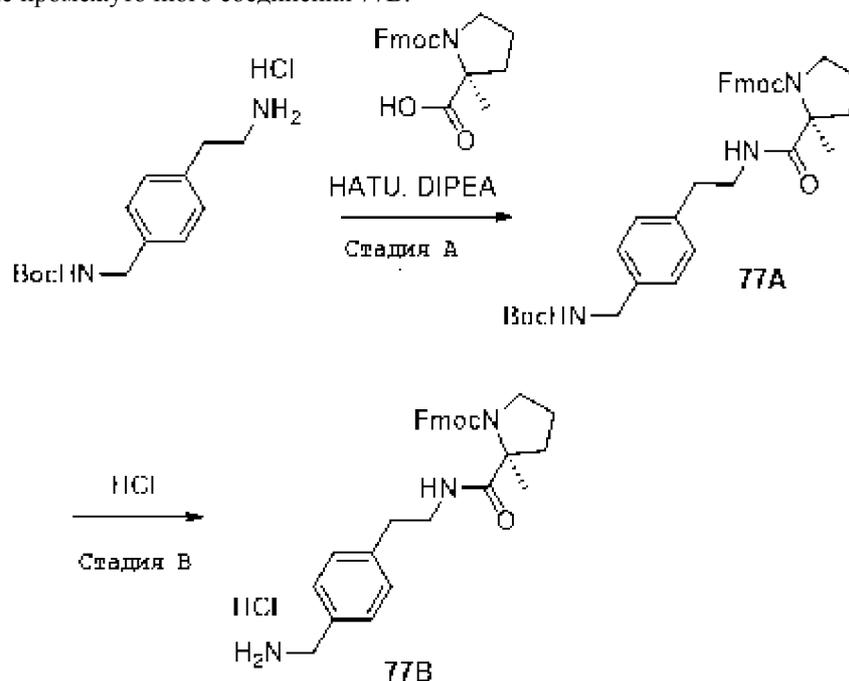
Стадия H: получение промежуточного соединения 75b.

К раствору 75a (0,665 г, 0,99 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (1,11 г, 3,40 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (0,43 г, 3,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и переливали в 5 мл раствора 50% насыщ. рассол/10% лимонная кислота, а затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Органический слой промывали рассолом ( $3 \times 20$  мл), сушили над безводным  $MgSO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 1%-5% MeOH в DCM. Фракции, содержавшие промежуточное соединение 75b, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI): вычислено для  $C_{37}H_{44}FN_5O_8$   $[M+H]^+$ : 706,3, найдено 706,3.

Стадия I: получение промежуточного соединения 76B.

Гидролиз 75b посредством LiOH соответствовал условиям, сходным с условиями, описанными для получения промежуточного соединения 93, с получением 76B.

Получение промежуточного соединения 77B.



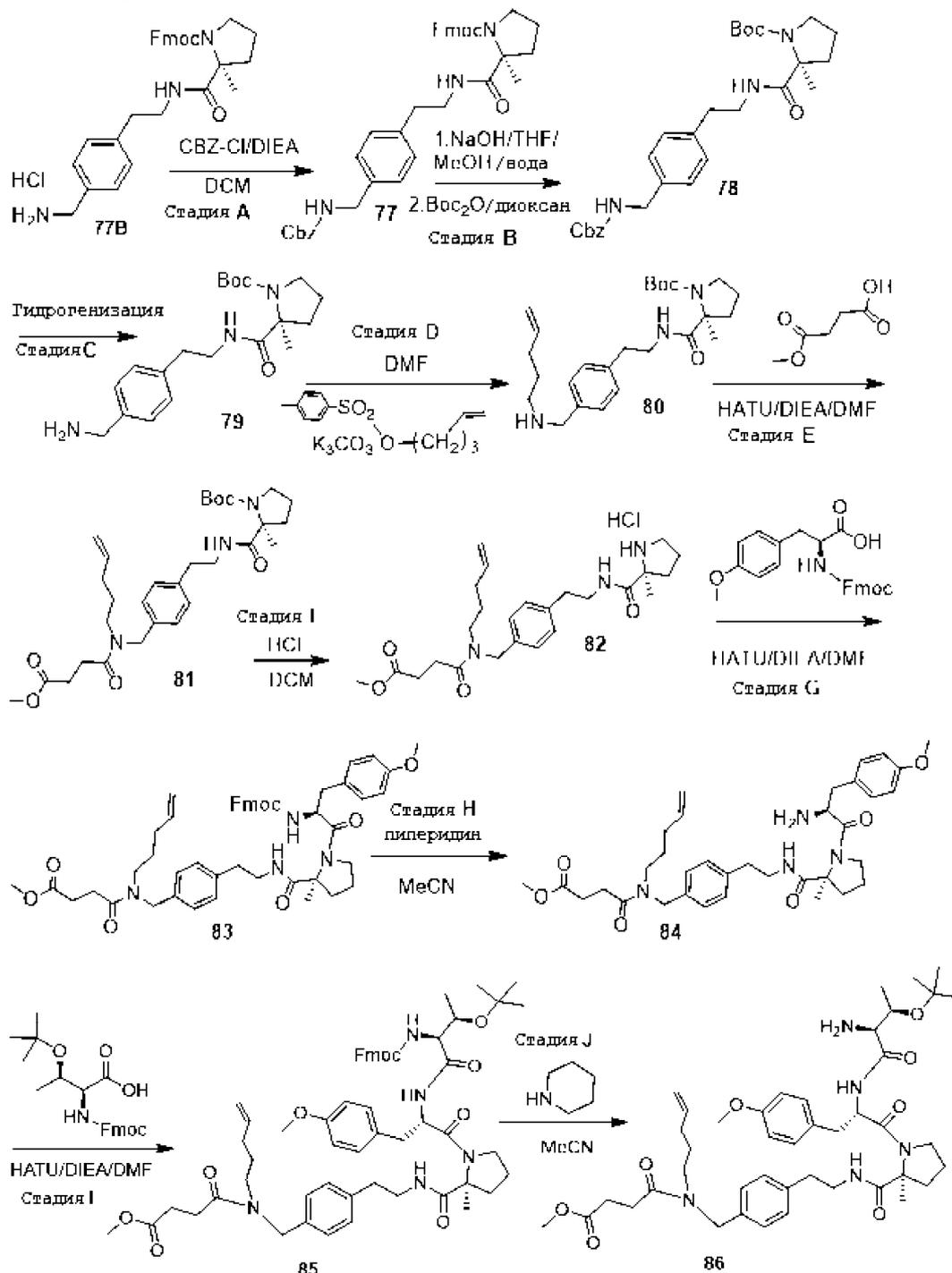
Стадия А: получение промежуточного соединения 77А.

К раствору (S)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (6,16 г, 17,54 ммоль) и гидрохлорида трет-бутил 4-(2-аминоэтил)бензилкарбата (5,03 г, 17,54 ммоль) в DMF (140 мл) при 0°C добавляли HATU (8,00 г, 21,05 ммоль) и DIPEA (9,16 мл, 52,6 ммоль), а затем реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Конечную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-60% EtOAc в гексане) с получением 77А. MS (ESI): m/z (M+H)<sup>+</sup> 584,5.

Стадия В: получение промежуточного соединения 77В.

К раствору 77А (8,92 г, 15,28 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли 4 Н HCl в диоксане (15,28 мл, 61,1 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали с получением 77В. MS (ESI): m/z (M+H)<sup>+</sup> 484,3.

Получение промежуточного соединения 86.



Стадия А: получение промежуточного соединения 77.

К раствору гидрохлорида (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 2-((4-(аминометил)фенэтил)карбамоил)-2-

метилпирролидин-1-карбоксилата (77В) (5,87 г, 11,29 ммоль) в DCM (140 мл) при 0°C капельно добавляли DIEA (5,91 мл, 33,9 ммоль) и CBZ-Cl (1,726 мл, 11,85 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч.

Реакционный раствор распределяли между водой (200 мл) и DCM (200 мл), водную фазу экстрагировали DCM (100 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 77. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 618,3.

Стадия В: получение промежуточного соединения 78.

К раствору 77 (5,56 г, 9,00 ммоль) в THF (100 мл), воде (50 мл) и MeOH (30 мл) добавляли 1 Н водный раствор NaOH (45,0 мл, 45,0 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и к водному раствору добавляли диоксан (200 мл) и Вос<sub>2</sub>O (2,508 мл, 10,80 ммоль) в диоксане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре от 0°C до к.т. в течение ночи. Летучие вещества выпаривали на роторном испарителе, и водную фазу экстрагировали DCM (3×150 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексан в качестве элюирующих растворителей с получением 78. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 496,2.

Стадия С: получение промежуточного соединения 79.

К раствору 78 (4,04 г, 8,15 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,867 г, 0,815 ммоль), и полученную смесь подвергали гидрогенизации через баллон с H<sub>2</sub> при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 79. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 362,2.

Стадия D: получение промежуточного соединения 80.

К раствору 79 (2,58 г, 7,14 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли пент-4-ен-1-ил 4-метилбензолсульфонат (0,858 г, 3,57 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,973 г, 14,27 ммоль), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали и фильтрат очищали обращено-фазовой MPLC с использованием ацетонитрила (0,05% TFA)/воды (0,05% TFA) в качестве элюирующих растворителей с получением продукта в виде соли TFA, который далее распределяли между DCM (100 мл) и 1 Н водным раствором NaOH (50 мл). Водную фазу далее экстрагировали DCM (2×50 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали с получением 80. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 430,3.

Стадия E: получение промежуточного соединения 81.

К раствору 80 (0,95 г, 2,211 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 4-метокси-4-оксобутановую кислоту (0,321 г, 2,433 ммоль), NATU (1,009 г, 2,65 ммоль) и DIEA (0,927 мл, 5,31 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Раствор распределяли между EtOAc (200 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 81. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 544,2.

Стадия F: получение промежуточного соединения 82.

К раствору 81 (1,165 г, 2,143 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли HCl (4 Н в диоксане) (5,36 мл, 21,43 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч и смесь концентрировали с получением 82. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 444,2.

Стадия G: получение промежуточного соединения 83.

К раствору 82 (1,003 г, 2,089 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли Fmoc-L-Tyr(Me)-OH (0,959 г, 2,298 ммоль), NATU (0,914 г, 2,403 ммоль) и DIEA (1,095 мл, 6,27 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 50 мин. Раствор распределяли между EtOAc (200 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 83. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 843,4.

Стадия H: получение промежуточного соединения 84.

К раствору 83 (1,63 г, 1,934 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли пиперидин (0,574 мл, 5,80 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток ресуспендировали в ацетонитриле (20 мл) и вновь концентрировали, цикл повторяли один раз, и остаток далее сушили в высоком вакууме с получением 84. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 621,3.

Стадия I: получение промежуточного соединения 85.

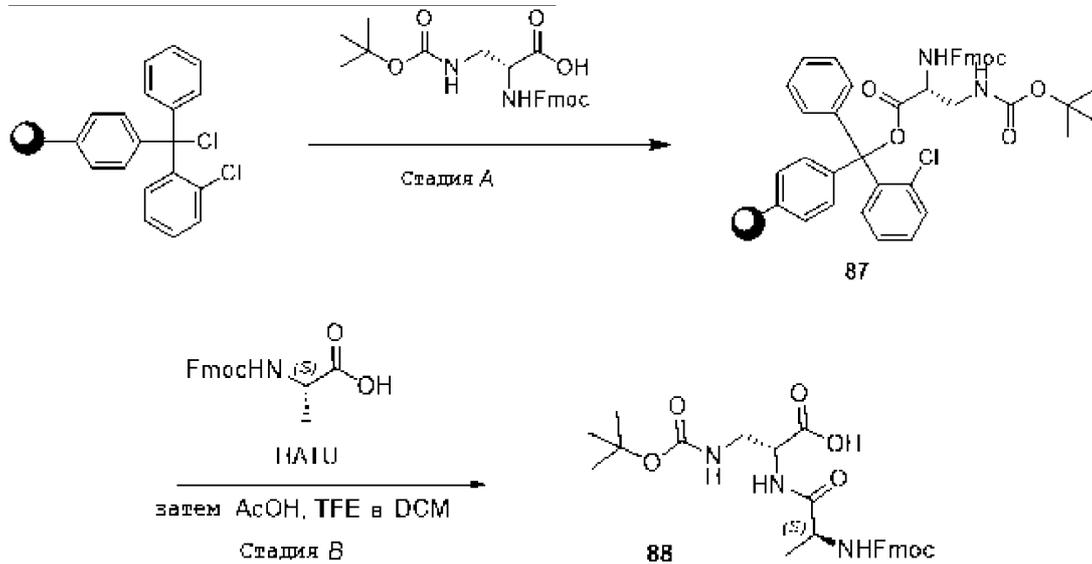
К раствору 84 (1,2 г, 1,933 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Fmoc-L-Thr(tBu)-OH (0,922 г, 2,320 ммоль), NATU (0,919 г, 2,416 ммоль) и DIEA (0,844 мл, 4,83 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Раствор распределяли между EtOAc (200 мл) и рассолом (100 мл), органическую фазу промывали рассолом (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле с использованием EtOAc/гексана в качестве элюирующих растворителей с получением 85. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>: 1000,2.

Стадия J: получение промежуточного соединения 86.

К раствору 85, полученному на предыдущей стадии (1,94 г, 1,940 ммоль) в ацетонитриле (20 мл)

добавляли пиперидин (0,960 мл, 9,70 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток перерастворяли в DCM/ацетонитриле (1:1, 20 мл), затем вновь концентрировали, цикл повторяли один раз, и остаток сушили в высоком вакууме с получением 86. LC/MS: (M+)<sup>+</sup>: 778,3.

Получение промежуточного соединения 88.



Стадия А - синтез промежуточного соединения 87.

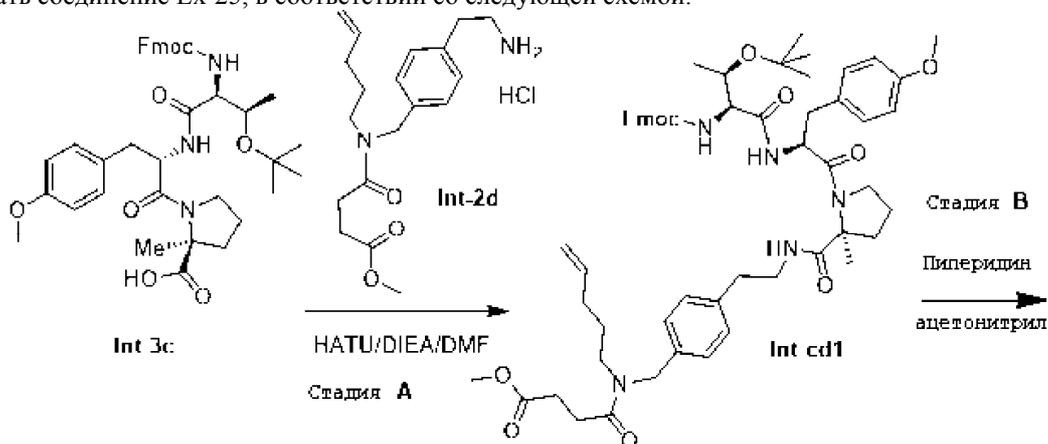
К 2-хлор-2-хлортритилсмоле 1-1,5 ммоль/г (7,0 г, 1-1,5 ммоль/г) добавляли сухой DCM (45 мл). Смолу встряхивали в течение 20 мин, а затем добавляли половину 0,17 Н DIPEA в DCM (3,67 мл, 21,00 ммоль), Fmoc-D-Dap(OH)-OH (3,28 г, 7,70 ммоль), а затем остальную часть 0,17 Н DIPEA в DCM (3,67 мл, 21,00 ммоль). Смолу встряхивали при комнатной температуре в течение ночи, ополаскивали DCM и сушили. Затем смолу гасили 5% DIPEA и 10% MeOH в DCM (80 мл), встряхивали в течение 2 ч, затем фильтровали, ополаскивая DCM (3×), DMF (3×) и DCM (3×), а затем сушили в вакууме с получением смолы 87, которую использовали как есть на следующей стадии.

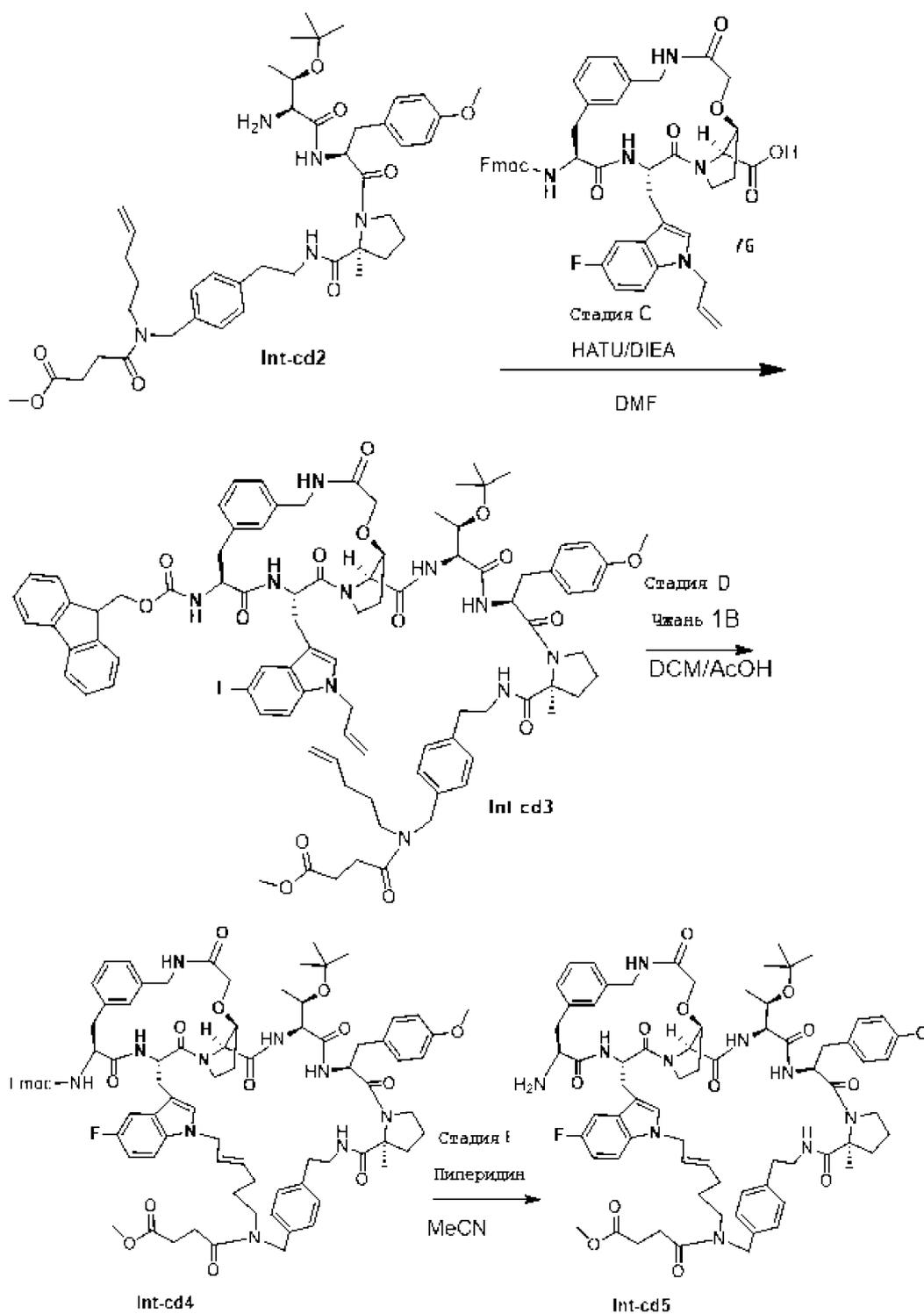
Стадия В - синтез промежуточного соединения 88.

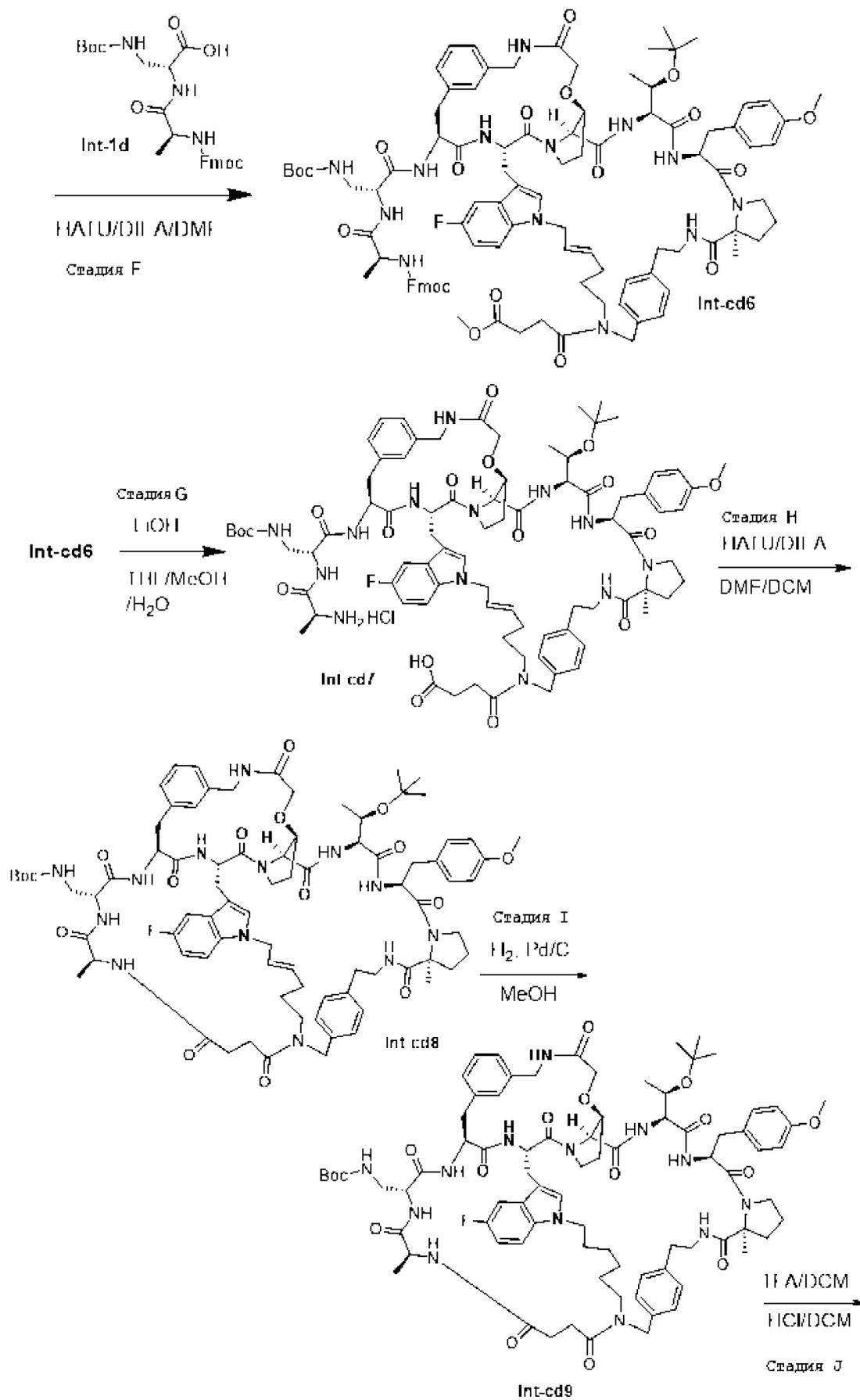
Из смолы 87 (4,5 г, 2,475 ммоль) вручную удаляли защитную группу с использованием 5% пиперидина в DMF (30 мл) в течение 30 мин, фильтровали, повторно обрабатывали 5% пиперидином в DMF (30 мл) в течение дополнительных 30 мин, фильтровали, а затем ополаскивали DMF и DCM и сушили. Затем к смоле вручную присоединяли Fmoc-Ala-OH (1,541 г, 4,95 ммоль), HATU (1,694 г, 4,46 ммоль) и DIPEA (1,729 мл, 9,90 ммоль) в DMF (30 мл) в течение 2 ч, затем фильтровали, ополаскивая DMF и DCM, а затем сушили. Затем смолу обрабатывали 10% AcOH и TFE в DCM (60 мл) в течение 90 мин, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 88. LC/MS: [2M+H]<sup>+</sup>=995,01.

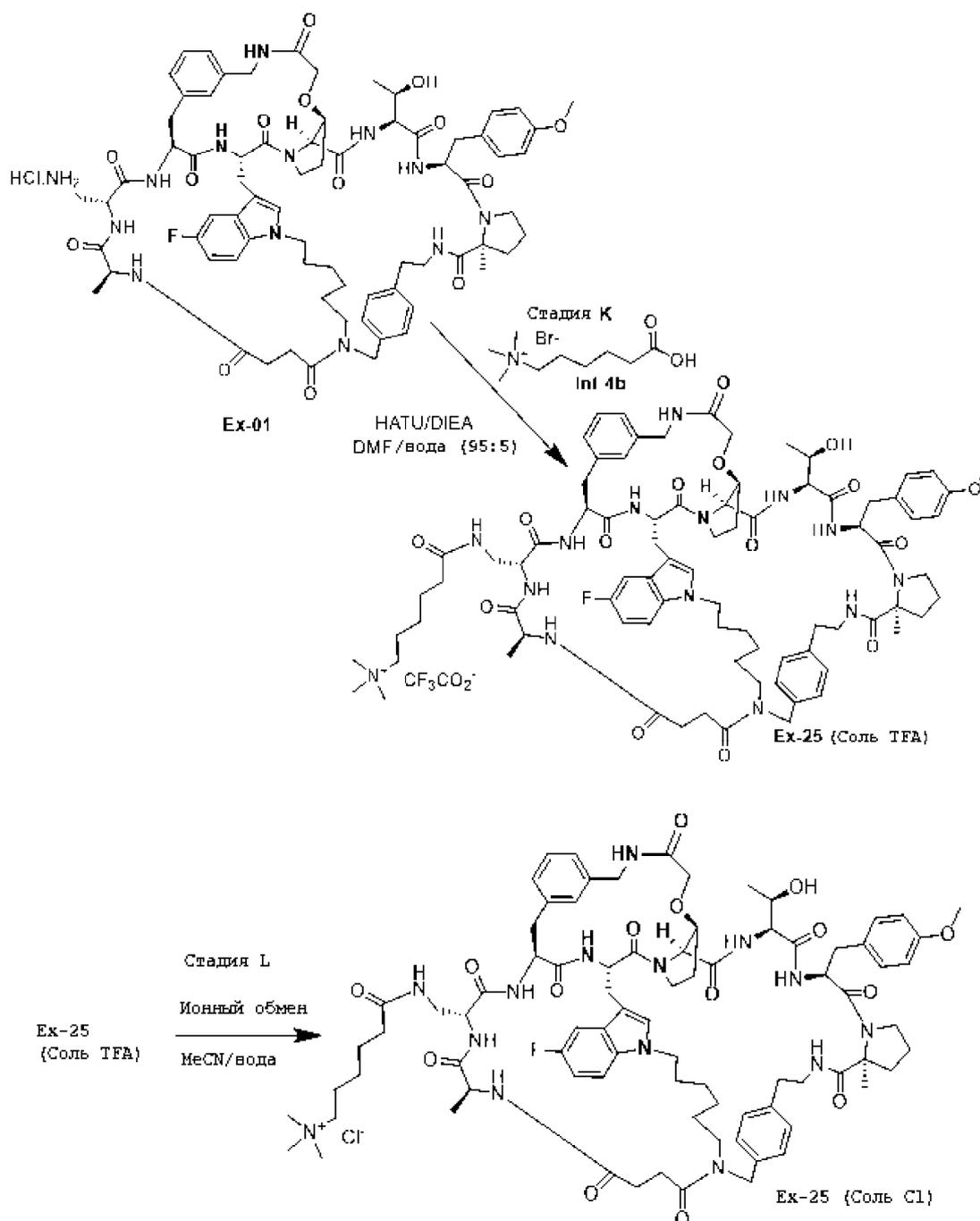
Пример 1А. Альтернативный синтез Ex-01 и получение Ex-25 из него.

Соединение Ex-01, указанное выше, можно получать альтернативным способом, и из Ex-01 можно получать соединение Ex-25, в соответствии со следующей схемой:









Стадия А - синтез промежуточного соединения Int-cd1.

К раствору Int-3c (синтез из промежуточного соединения 107, описанного ниже) (7,09 г, 10,33 ммоль) в DMF (45 мл) при 0°C добавляли Int-2d (3,63 г, 9,84 ммоль, получение описано ниже) и HATU (3,74 г, 9,84 ммоль), а затем DIPEA в DMF (6,87 мл, 39,4 ммоль), и смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили при 0°C рассолом и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом от 1% до 80% этилацетата в петролейном эфире) с получением Int-cd1. LC/MS: [M+]<sup>+</sup>=1000,5.

Стадия В - синтез промежуточного соединения Int-cd2.

К раствору Int-cd1 (3,48 г, 3,48 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли пиперидин (1,72 мл, 17,40 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали, остаток перерастворяли в DCM/ацетонитриле (1:1, 20 мл), вновь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением Int-cd2 в качестве неочищенного продукта. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=778,5.

Стадия С - синтез промежуточного соединения Int-cd3.

К раствору 76 (получение представлено в примере 1, выше) (2,45 г, 3,01 ммоль) и Int-cd2 (2,69 г, 3,46 ммоль) в DMF (70 мл) при 0°C добавляли HATU (1,37 г, 3,61 ммоль), а затем DIEA (1,05 мл, 6,02 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 50 мин, затем распределяли между

EtOAc (500 мл) и рассолом (200 мл). Органическую фазу промывали рассолом (2×200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-5% MeOH в DCM) с получением Int-cd3. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1574,7.

Стадия D - синтез промежуточного соединения Int-cd4.

Раствор Int-cd3 (1,91 г, 1,21 ммоль) в DCM (1500 мл) и уксусной кислоте (30 мл) комнатной температуры барботировали с N<sub>2</sub> в течение 30 мин, а затем добавляли катализатор Чжань-1В (0,445 г, 0,607 ммоль). Полученную смесь далее барботировали при комнатной температуре N<sub>2</sub> в течение 30 мин, а затем нагревали при 55°C в течение 5 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1-5% MeOH в DCM) с получением Int-cd4 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1546,8.

Стадия E - синтез промежуточного соединения Int-cd5.

К раствору Int-cd4 (смесь цис- и транс-олефинов) (5,49 г, 3,55 ммоль) в DCM (20 мл) и ацетонитриле (50 мл) добавляли пиперидин (1,76 мл, 17,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали и остаток суспендировали в ацетонитриле (20 мл) и вновь концентрировали. Затем остаток сушили в вакууме с получением Int-cd5 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов) в виде неочищенной смеси. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1323,8.

Стадия F - синтез промежуточного соединения Int-cd6.

К раствору Int-cd5 (смесь цис- и транс-олефинов) (4,70 г, 3,55 ммоль) и Int-1d (2,21 г, 4,44 ммоль, получение описано ниже) в DMF (70 мл) при 0°C добавляли HATU (1,76 г, 4,62 ммоль) и DIEA (1,55 мл, 8,88 ммоль). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, а затем распределяли между EtOAc (300 мл) и рассолом (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл), фазу EtOAc объединяли и промывали рассолом (3×200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-5% MeOH в DCM) с получением Int-cd6 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1802,8.

Стадия G - синтез промежуточного соединения Int-cd7.

К раствору Int-cd6 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов) (5,41 г, 3,00 ммоль) в THF (100 мл), MeOH (30 мл) и воде (30 мл) при 0°C капельно добавляли 1 Н водный раствор LiOH (24,0 мл, 24,0 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь нейтрализовывали при 0°C добавлением 1 Н HCl, летучие вещества выпаривали, и водный слой нейтрализовывали до pH 5 посредством 1 Н HCl. Затем смесь замораживали и лиофилизировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (элюируя градиентом ацетонитрил (0,05% TFA)/вода (0,05% TFA)) с получением Int-cd7 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов) в форме соли TFA. К полученному таким образом Int-cd7, соль TFA, (в качестве смеси цис- и транс-олефинов) в ацетонитриле (750 мл) и воде (450 мл) капельно добавляли при 0°C 0,1 Н водный раствор HCl (150 мл, 15,00 ммоль), затем полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин, замораживали и лиофилизировали с получением Int-cd7 в форме соли HCl (в качестве смеси цис- и транс-олефинов). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1566,6.

Стадия H - синтез промежуточного соединения Int-cd8.

К раствору Int-cd7, соль HCl, полученного на предыдущей стадии, (1,01 г, 0,630 ммоль) в DMF (50 мл) и DCM (1300 мл) добавляли DIEA (0,330 мл, 1,890 ммоль) и HATU (0,287 г, 0,756 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, летучие вещества выпаривали, и остаток распределяли между EtOAc (400 мл) и рассолом (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (300 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-10% MeOH в DCM) с получением Int-cd8 (в качестве смеси цис- и транс-олефинов). LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1548,8.

Стадия I - синтез промежуточного соединения Int-cd9.

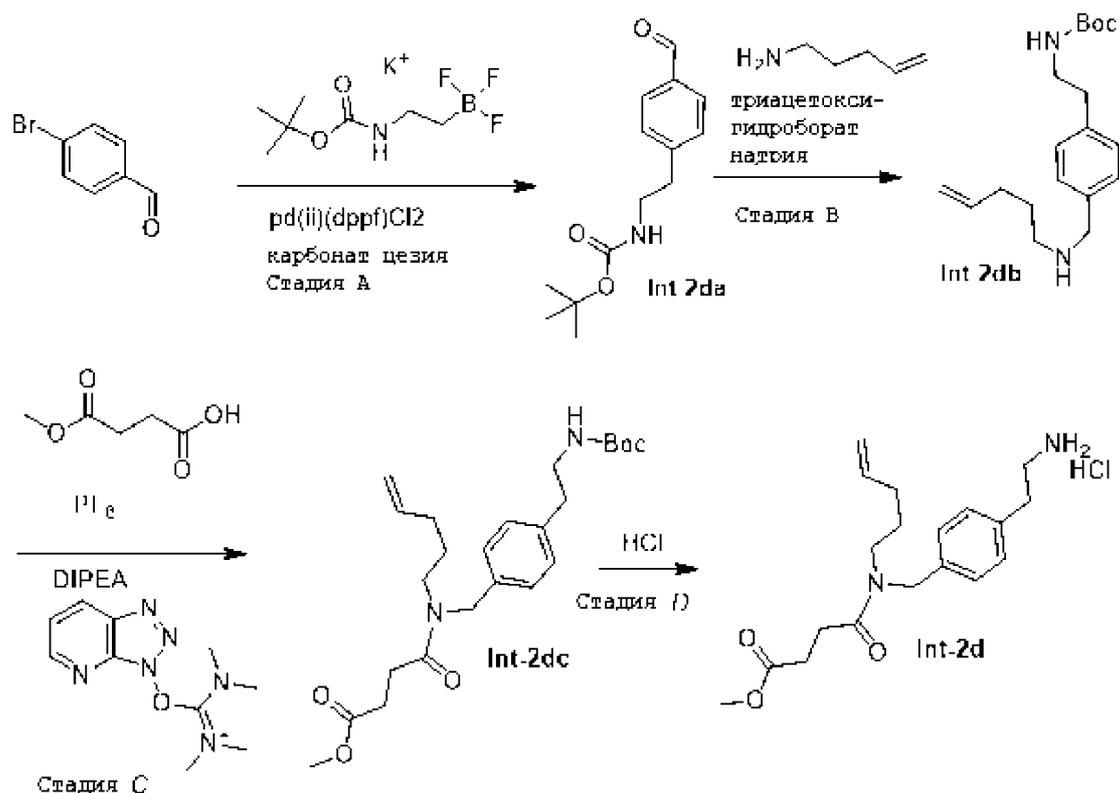
К раствору Int-cd8, полученному на предыдущей стадии (1,22 г, 0,788 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,645 г, 0,607 ммоль), и полученную смесь гидрогенизировали при температуре окружающей среды с использованием баллона с H<sub>2</sub> в течение 7 ч. Через 7 ч реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-10% MeOH в DCM) с получением Int-cd9. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1550,9.

Стадия J - синтез соединения Ex-01 в форме соли HCl.

К раствору Int-cd9 (1,14 г, 0,735 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (12 мл, 156 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM (20 мл) и толуол (20 мл). Полученную смесь концентрировали, и остаток перерастворяли в DCM (20 мл) и обрабатывали HCl (4 Н в диоксане) (0,919 мл, 3,68 ммоль). Полученную смесь концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества. Этот твердый продукт перерастворяли в ацетонитриле (200 мл) и воде (100 мл), и к описанному выше раствору при 0°C капельно добавляли 1 Н водный раствор HCl (3,68 мл, 3,68 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 мин, затем замораживали и лиофилизировали с получением Ex-01 в форме соли HCl. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=1394,7.

Стадия K - синтез соединения примера Ex-25 в форме соли TFA.





Стадия А - синтез Int-2da.

Раствор 4-бромбензальдегида (15,00 г, 81 ммоль), трет-бутил N-[2-(трифторборануидил)этил]карбамат калия (20,97 г, 84 ммоль), карбонат цезия (52,8 г, 162 ммоль) и комплекс дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан (Pd(II)(dppf)Cl<sub>2</sub>, 1,99 г, 2,43 ммоль) в дегазированном толуоле (250 мл) и воде (85 мл) нагревали до 76°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили при комнатной температуре полунасыщенным водным хлоридом аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом DCM/EtOAc) с получением Int-2da. LC/MS: (M-56+1)<sup>+</sup>=193,0.

Стадия В - синтез Int-2db.

К раствору Int-2da (12,9 г, 51,7 ммоль) и пент-4-ен-1-амин (6,61 г, 78 ммоль) в DCM (120 мл) и AcOH (3 мл) при комнатной температуре на водяной бане порционно добавляли триацетоксигидроборат натрия (32,9 г, 155 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно гасили при 0°C 3 мл воды, переливали в 1 Н NaOH (500 мл), перемешивали в течение 15 мин, а затем экстрагировали DCM, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом DCM/MeOH) с получением Int-2db. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=319,2.

Стадия С - синтез Int-2dc.

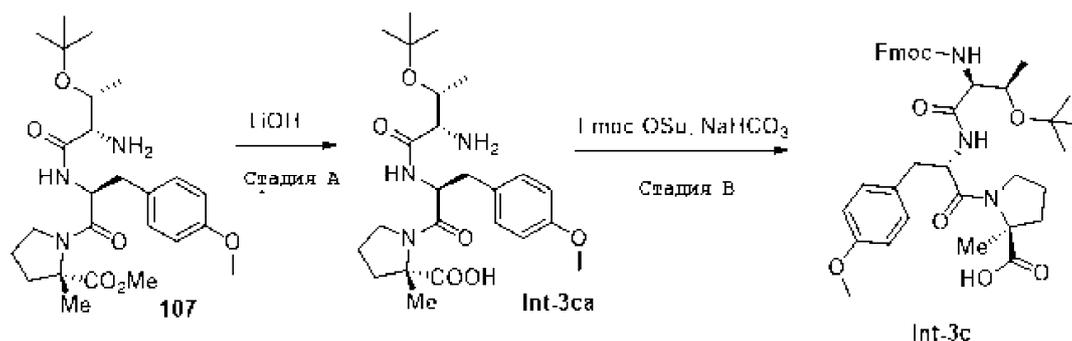
К раствору Int-2db (8,48 г, 20,77 ммоль) и 4-метокси-4-оксобутановой кислоты (3,02 г, 22,85 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли HATU (9,48 г, 24,92 ммоль) и DIPEA (8,71 мл, 49,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь распределяли между EtOAc (500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), органическую фазу промывали рассолом (3×200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и остаток очищали на колонке на силикагеле (элюируя градиентом гексан/EtOAc) с получением Int-2dc. LC/MS: (M+1)<sup>+</sup>=433,4.

Стадия D - синтез Int-2d.

К раствору Int-2dc (2,9 г, 6,70 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида метил 4-((4-(2-аминоэтил)бензил)(пент-4-ен-1-ил)амино)-4-оксобутаноата (Int-2d). LC/MS [M-HCl+H]<sup>+</sup>=333,3.

Получение Int-3c из 107, использованного для синтеза Ex-01 и Ex-25, описанных выше.

Промежуточное соединение Int-3c получали по следующей схеме:



Стадия А - синтез Int-3ca.

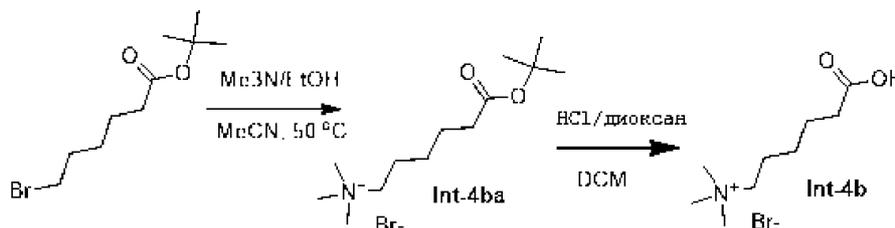
К раствору 107 (получение которого описано в описании синтеза 109 и которое далее использовалось для промежуточного соединения 116, которое использовали в синтезе Ex-53, Ex-54 и Ex-55 в примере 3 ниже) (10,34 г, 21,65 ммоль) в THF (100 мл) при комнатной температуре, добавляли 2 Н моногидрат гидроксида лития (43,3 мл, 87 ммоль) и смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение ночи с получением Int-3ca в качестве неочищенного раствора. LC/MS:  $(M+1)^+ = 464,3$ . Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали 1 М HCl (40 мл). Смесь непосредственно использовали для следующей стадии.

Стадия В - синтез Int-3c.

К неочищенному Int-3ca, полученному на предыдущей стадии, добавляли NaHCO<sub>3</sub> (1,725 г, 20,54 ммоль) и Fmoc-OSu (3,81 г, 11,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, обрабатывали 1 М HCl (20,5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 2%-5% MeOH в DCM, с получением Int-3c. LC/MS:  $(M+1)^+ = 686,4$ .

Получение промежуточного соединения Int-4b.

Промежуточное соединение Int-4b получали по следующей схеме:



Стадия А - синтез Int-4ba из трет-бутил-3-(2-гидроксиэтокси)пропаноата.

К раствору трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)пропаноата (500,0 мг, 2,63 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли CBr<sub>4</sub> (1395 мг, 4,21 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (965 мг, 3,68 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 1%-15% этилацетата в петролейном эфире. Фракции, содержавшие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил 6-бромгексаноата. Полученный таким образом раствор трет-бутил 6-бромгексаноата (5 г, 19,91 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали триметиламином (13,56 мл, 59,7 ммоль) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение ночи. Раствор концентрировали с получением Int-4ba. LC/MS:  $M^+ = 230,3$ .

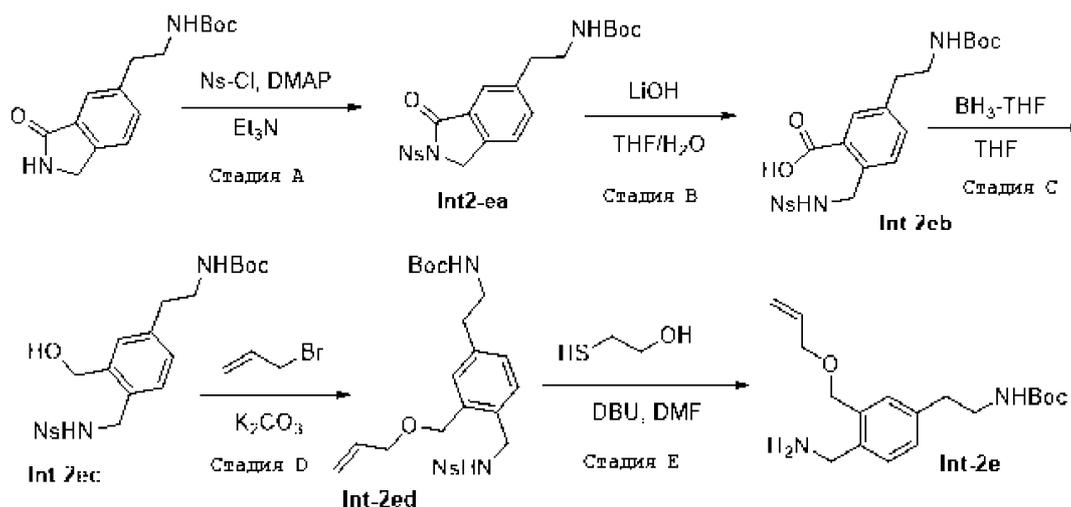
Стадия В - синтез Int-4b.

К раствору Int-4ba (6,8 г, 21,92 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли 4 Н HCl в диоксане (27,4 мл, 110 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали с получением Int-4b. LC/MS:  $M^+ = 174,3$ .

Получение промежуточного соединения Int-2d описано выше для получения Ex-01 и Ex-25. Эта часть молекулы может быть описана как "линкер", который циклизует низшее пептидное кольцо, имеющее заместители R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>8</sup>. Вместо Int-2d можно использовать другие сходные "линкеры". Ниже приведено описание других "линкеров", которые могут быть использованы для получения соединений примеров по изобретению, описанных в настоящем описании.

Получение промежуточного соединения Int-2e.

Промежуточное соединение Int-2e, пригодное в качестве "линкера" для получения соединений по изобретению, получали по следующей схеме:



Стадия А - синтез промежуточного соединения Int-2ea.

К раствору трет-бутил (2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)этил)карбамата (1,60 г, 5,79 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли NsCl (1,93 г, 8,69 ммоль), триэтиламин (1,76 г, 17,4 ммоль) и DMAP (0,141 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя 1%-40% градиентом EtOAc в PE) с получением Int-2ea. LC/MS: (M+Na)<sup>+</sup>: =484,4.

Стадия В - синтез промежуточного соединения Int-2eb.

К раствору Int-2ea (11,3 г, 24,5 ммоль) в THF (100 мл) и воде (100 мл) добавляли LiOH (1,76 г, 73,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 25°C, затем полученный раствор доводили до pH 4~5 посредством HCl (1 М). Раствор экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-6% MeOH в DCM) с получением Int-2eb. LC/MS: (M+Na)<sup>+</sup>: =502,2.

Стадия С - синтез промежуточного соединения Int-2ec.

К раствору Int-2eb (1,70 г, 3,55 ммоль) в THF (8 мл) добавляли боргидрид (0,147 г, 10,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 25°C, затем полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-50% EtOAc в PE) с получением Int-2ec. LC/MS: (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: =483,2.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-2ed

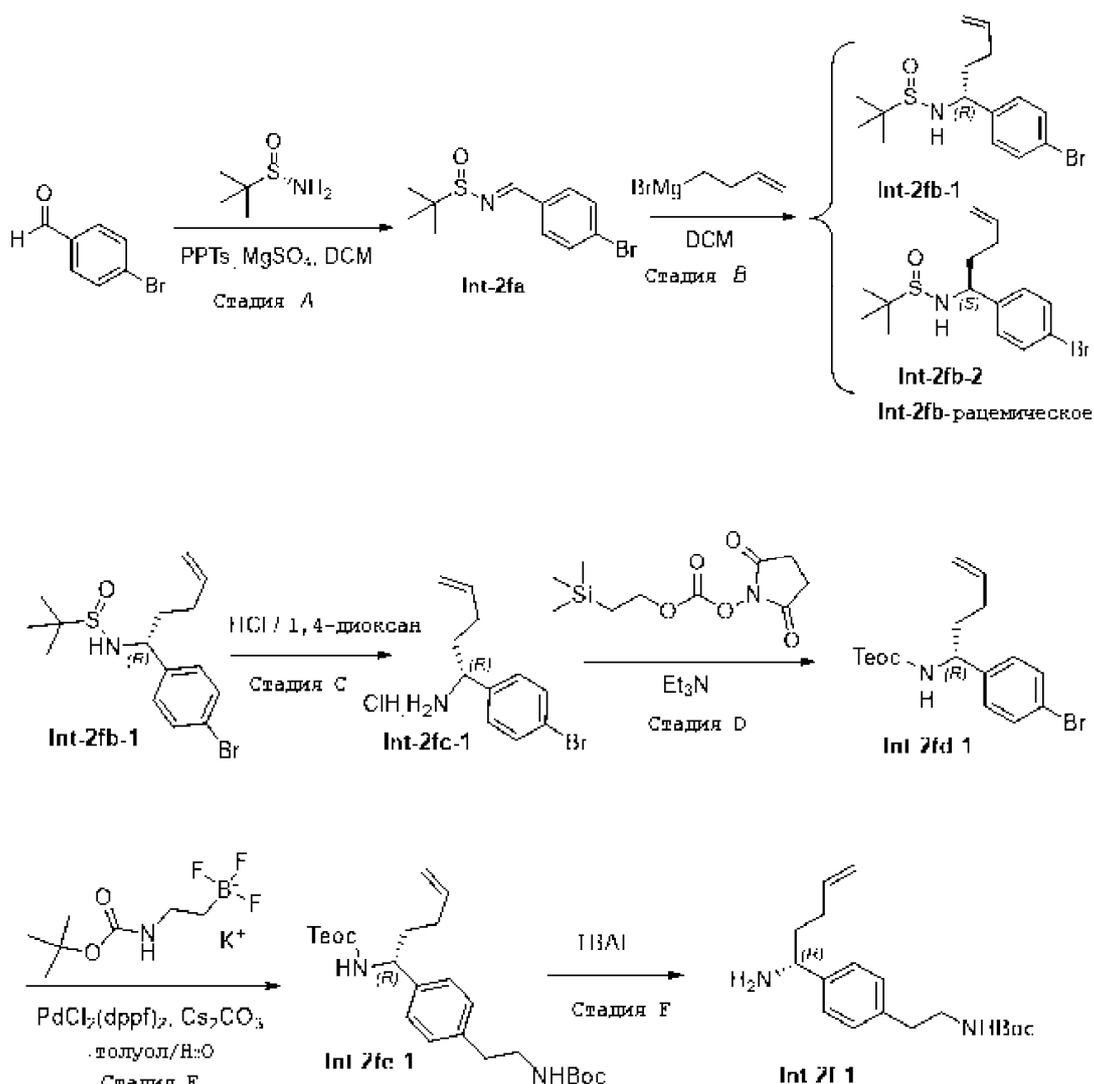
К раствору Int-2ec (4,50 г, 9,67 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,01 г, 14,5 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (1,41 г, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-50% EtOAc в PE) с получением Int-2ed. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>: =506,2.

Стадия E - синтез промежуточного соединения Int-2e.

К раствору Int-2ed (4,50 г, 8,90 ммоль) в DMF (35 мл) добавляли DBU (1,35 г, 8,90 ммоль) и 2-меркаптоэтанол (2,08 г, 26,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре, а затем очищали колоночной хроматографией на C18 (колонка: 330 г; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 85 мл/мин; градиент: от 10% В до 20% В в течение 15 мин, от 20% В до 45% В в течение 15 мин, детектор: УФ 210 нм; Rt=20 мин) с получением Int-2e. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>: =321,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,13 (м, 2H), 7,10-7,01 (м, 1H), 5,96-5,79 (м, 1H), 5,30-5,09 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,43-3,19 (м, 4H), 2,76 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Получение промежуточного соединения Int-2f-1.

Промежуточное соединение Int-2f-1, пригодное в качестве "линкер" для получения соединений по изобретению, получали в соответствии со следующей схемой:



Стадия А - синтез промежуточного соединения Int-2fa.

К раствору 4-бромбензальдегида (20,0 г, 108 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,5 г, 103 ммоль), MgSO<sub>4</sub> (130 г, 1081 ммоль) в DCM (225 мл) добавляли пиридин 4-метилбензолсульфонат (1,35 г, 5,40 ммоль) под защитой азота. Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 72 ч, затем полученный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-15% EtOAc в PE) с получением Int-2fa. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=287,9, 289,9.

Стадия В - синтез промежуточного соединения Int-2fb (рацемат) и разделение на энантиомеры Int-2fb-1 и Int-2fb-2.

К раствору Int-2fa (20,0 г, 65,9 ммоль) в сухом DCM (200 мл) медленно добавляли бромид бут-3-ен-1-илмагния (15,7 г, 99 ммоль) при -48°C под защитой азота. Смесь перемешивали при -48°C в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (400 мл) и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток (содержащий рацемическую смесь Int-2fb) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-35% EtOAc в PE) с получением Int-2fb-1 и Int-2fb-2. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=344,0, 346,0.

Стадия С - синтез промежуточного соединения Int-2fc-1.

К раствору HCl (100 мл, 4 Н в 1,4-диоксане) при комнатной температуре добавляли Int-2fb-1 (17,0 г, 46,9 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-2fc-1. LC/MS: (M+H-HCl)<sup>+</sup>=240,0, 242,0.

Стадия D - синтез промежуточного соединения Int-2fd-1.

К раствору Int-2fc-1 (8,20 г, 28,2 ммоль) и Теос-OSu (8,03 г, 31,0 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли TEA (8,55 г, 84 ммоль) при 25°C. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч, затем гасили водой и экстрагировали петролейным эфиром (PE). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 1%-10% EtOAc в PE) с получением Int-2fd-1. LC/MS: (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>=447,3, 449,3.

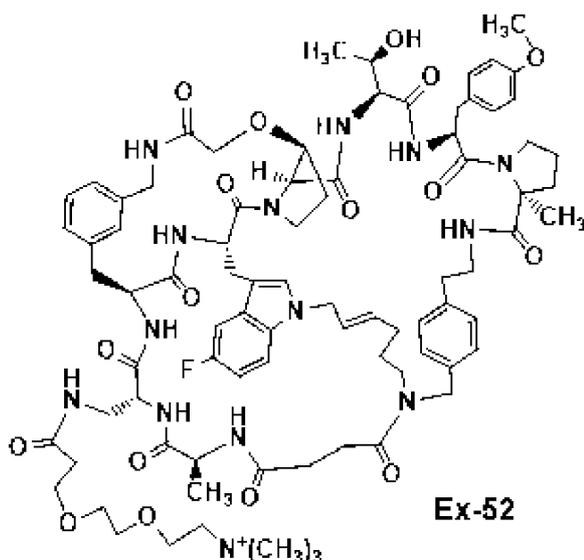
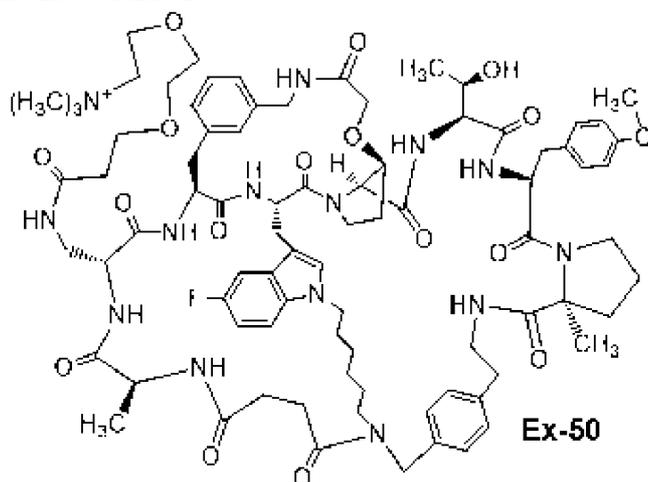
Стадия E - синтез промежуточного соединения Int-2fe-1.

К раствору Int-2fd-1 (15,1 г, 37,3 ммоль), (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (18,7 г, 74,6 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,5 г, 112 ммоль) в толуоле (285 мл) и воде (95 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,37 г, 1,87 ммоль) под защитой азотом. Смесь перемешивали при 80°C в течение 40 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией над силикагелем (элюируя градиентом 1%-40% EtOAc в PE) с получением Int-2fe-1. LC/MS: (M+Na)<sup>+</sup>=471,4.

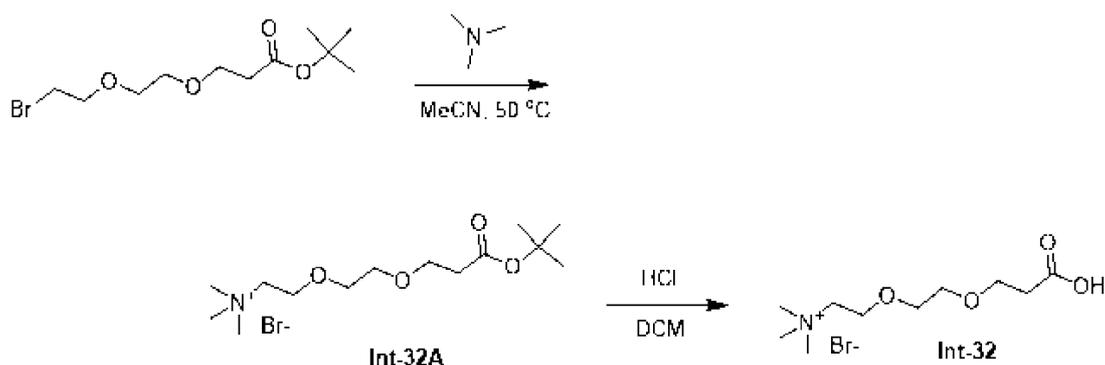
Стадия F - синтез промежуточного соединения Int-2f-1.

К раствору Int-2fe-1 (10,6 г, 22,4 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 1 Н TBAF в THF (44,9 мл, 44,9 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (колонка: 330 г; подвижная фаза А: вода (10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В в течение 10 мин, от 20% В до 45% В в течение 10 мин, от 45% В до 70% В в течение 20 мин, детектор: УФ 210 нм; Rt=25 мин) с получением Int-2f-1. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=305,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27-7,16 (м, 4H), 5,85-5,75 (м, 1H), 5,00-4,85 (м, 2H), 3,79 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,75 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,98-1,72 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

Пример 2. Получение Ex-50 и Ex-52.



Соединение Ex-50 получали в соответствии со схемой, приведенной ниже, из соединения Ex-01, получение которого описано в настоящем описании в примере 1, посредством реакции его в соответствующих условиях с промежуточным соединением Int 32, полученным по следующей схеме:



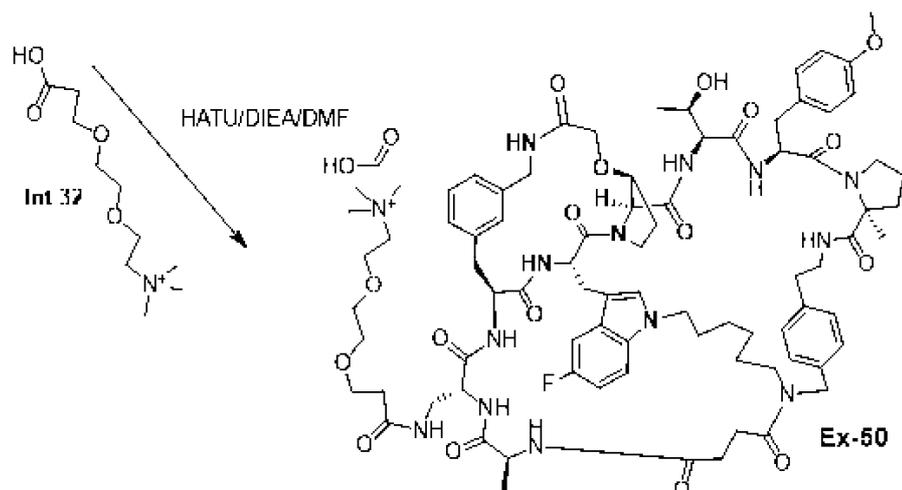
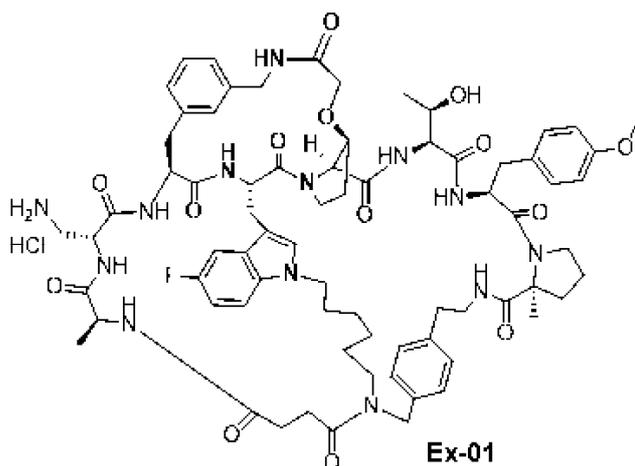
Стадия А: получение промежуточного соединения Int-32A.

К раствору трет-бутил 3-(2-(2-бромэтокси)этокси)пропаноата (5 г, 16,82 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триметиламин (33% в этаноле, 11,46 мл, 50,5 ммоль) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение ночи. Раствор концентрировали с получением бромида 2-(2-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропокси)этокси)-N,N,N-тримилэтанаминия (Int 32A). LC/MS: (M)<sup>+</sup>: 276,5.

Стадия В: получение промежуточного соединения Int-32.

К раствору бромида 2-(2-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропокси)этокси)-N,N,N-тримилэтанаминия (Int-32A) (5,99 г, 16,81 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 Н в диоксане) (21,01 мл, 84 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор концентрировали с получением бромида 2-(2-(2-карбоксииэтокси)этокси)-N,N,N-тримилэтанаминия (Int-32). LC/MS: (M)<sup>+</sup>: 220,1.

Получение соединения примера Ex-50.

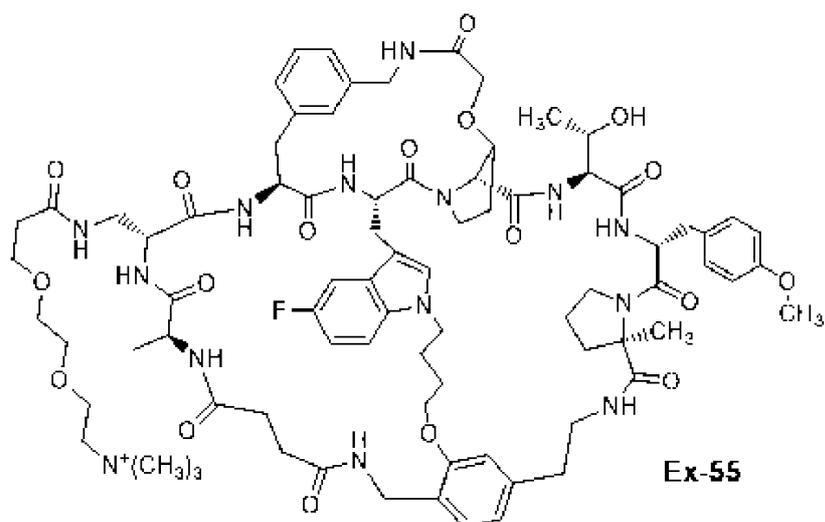
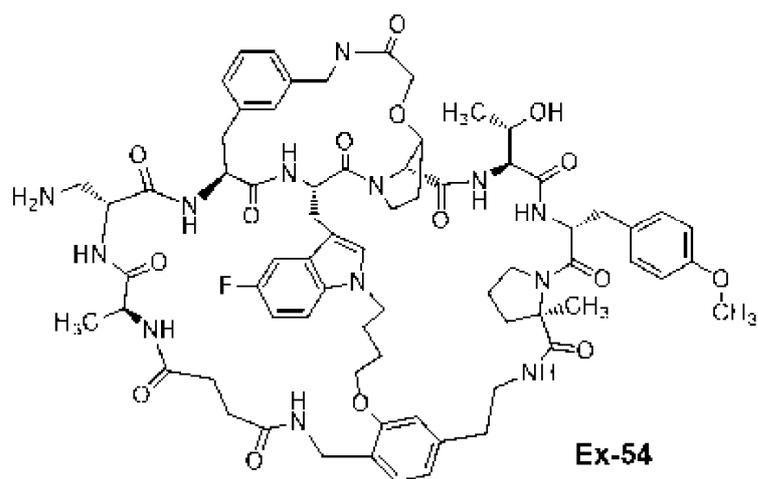
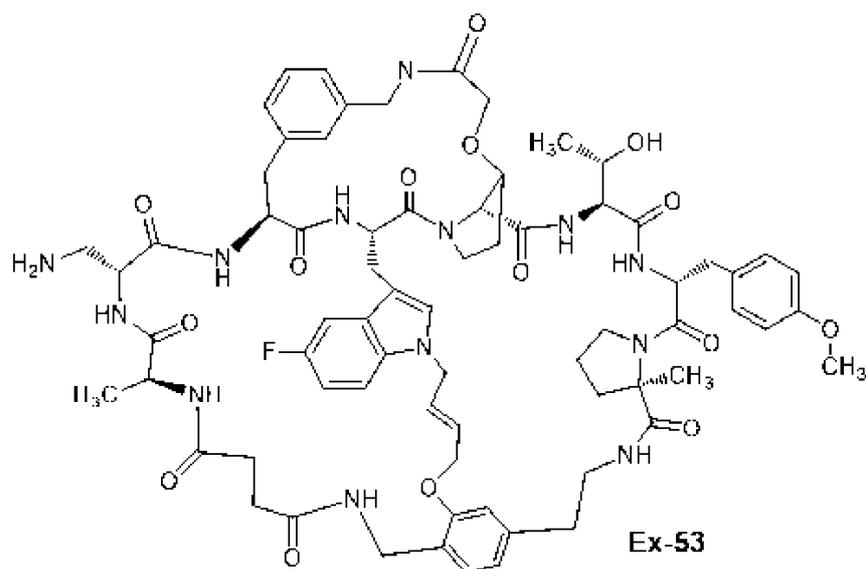


К раствору Ex-01 (неочищенный) (17,4 мг, 0,012 ммоль) и бромида 2-(2-(2-карбоксииэтокси)этокси)-N,N,N-тримилэтанаминия (Int-32) (4,49 мг, 0,015 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (5,69 мг, 0,015 ммоль) и DIEA (6,54 мкл, 0,037 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 50 мин, а затем очищали обращено-фазовой ВЭЖХ с использованием ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота)/вода (0,1% муравьиная кислота) в качестве подвижной фазы с получением Ex-50. LC/MS: M<sup>+</sup>=1596,3.

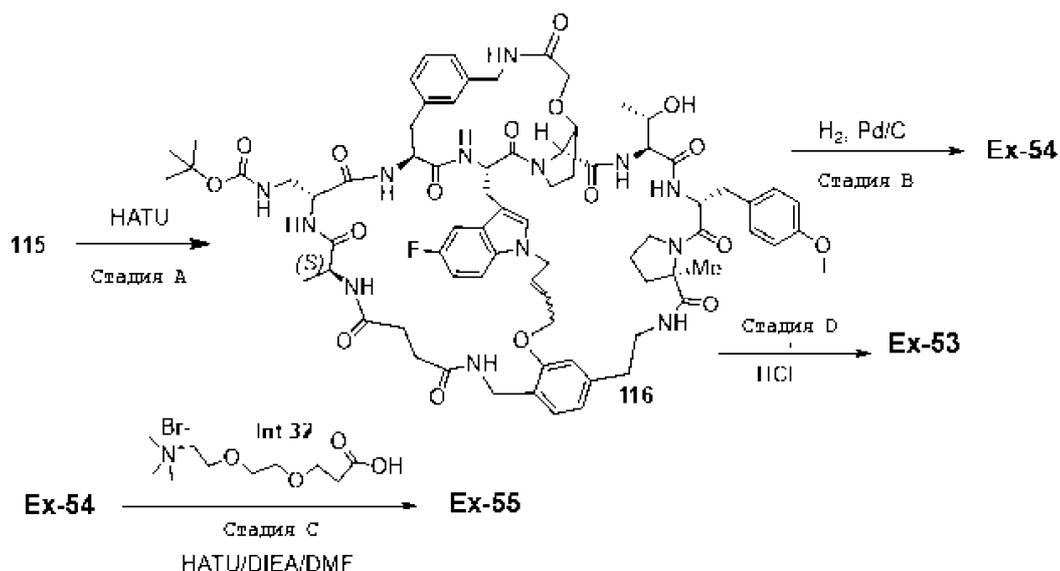
Получение соединения примера Ex-52.

Соединение Ex-52 получали аналогично получению соединения Ex-50, но с использованием Ex-51 вместо Ex-01. Ex-52 очищали с использованием обращено-фазовой ВЭЖХ в соответствии со способами, описанными в настоящем описании. LC/MS:  $M^+$ =1593,8.

Пример 3. Получение Ex-53, Ex-54 и Ex-55.



Соединения Ex-53, Ex-54 и Ex-55 получали аналогично получению соединений, описанных выше, из промежуточного соединения 115 (получение описано ниже), в соответствии со следующими схемами и описанием синтеза:



Стадия А - синтез промежуточного соединения 116.

К раствору 115 (66,3 мг, 0,044 ммоль) в DMF (1,5 мл), DCM (10 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,030 мл, 0,173 ммоль), а затем HATU (18,50 мг, 0,049 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме и непосредственно очищали колоночной хроматографией на C18 (30 г, элюируя ацетонитрилом+0,05% TFA/вода+0,05% TFA от 90:10 до 40:60) с получением 116 в качестве смеси E- и Z-изомеров, а также 116 в качестве очищенных фракций E- или Z-изомеров. LC/MS (основной изомер) LC/MS: M<sup>+</sup>=1481,19; LC/MS (минорный изомер): LC/MS: M<sup>+</sup>=1480.

Стадия В - синтез соединения Ex-54.

Раствор 116 (25,1 мг, 0,017 ммоль) и Pd-C 10% (3,61 мг, 3,39 мкмоль) в MeOH (10 мл) гидрогенизировали при 1 атм. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток обрабатывали DCM/TFA 1:1 в течение 30 мин, затем концентрировали, обрабатывали 4 Н HCl в дioxане (100 мкл), а затем концентрировали с получением Ex-54 в форме соли HCl. LC/MS: M<sup>+</sup>=1383,44.

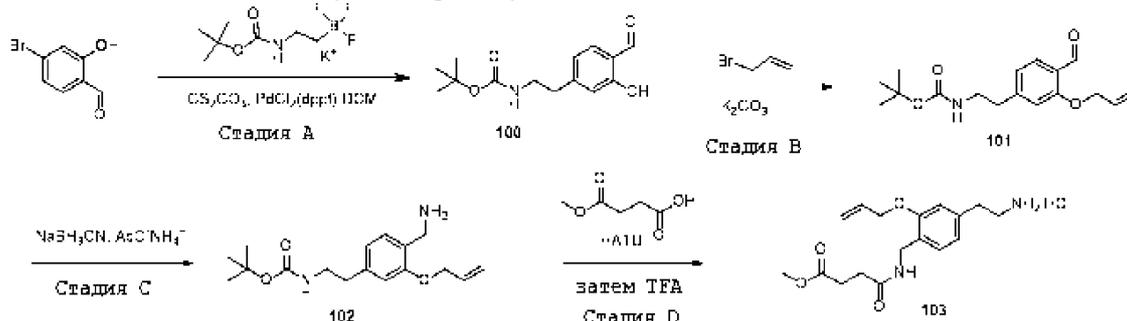
Стадия С - синтез соединения Ex-55.

Соединение примера Ex-55 получали в форме формиата из Ex-54 способом, идентичным способу, описанному в примере 2 для синтеза соединения Ex-50. LC/MS: M<sup>+</sup>=1583,69.

Стадия D - синтез соединения Ex-53.

Соединение примера Ex-53 получали в форме соли HCl из промежуточного соединения 116 способом, идентичным способу, описанному в примере 1 для синтеза соединения Ex-51. LC/MS: M<sup>+</sup>=1381,33.

Получение промежуточных соединений, необходимых для предоставления промежуточного соединения 115, из которого в конечном итоге получают соединения Ex-53, Ex-54 и Ex-55, описано на схемах и способах синтеза ниже для получения промежуточного соединения 103.



Стадия А - синтез промежуточного соединения 100.

Раствор 4-бром-2-гидроксибензальдегида (3,00 г, 14,92 ммоль), трет-бутил N-[2-трифторбораниудил]этил]карбамата калия (3,82 г, 15,22 ммоль), карбоната цезия (17,02 г, 52,2 ммоль) и комплекса дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)-дихлорметан (0,611 г, 0,746 ммоль) в дегазированном толуоле (45 мл) и воде (15 мл) нагревали до 75°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили при комнатной температуре полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/EtOAc от 99:1 до 60:40) с получением 100. LC/MS: (M-55)<sup>+</sup>=210,25.

Стадия В - синтез промежуточного соединения 101.

К раствору 100 (1,70 г, 6,41 ммоль) и аллилбромида (0,832 мл, 9,61 ммоль) в DMF (10 мл) при ком-

натной температуре добавляли карбонат калия (1,328 г, 9,61 ммоль) и смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили при комнатной температуре полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/EtOAc от 99:1 до 70:30) с получением 101. LC/MS: (M-55)<sup>+</sup>=250,29.

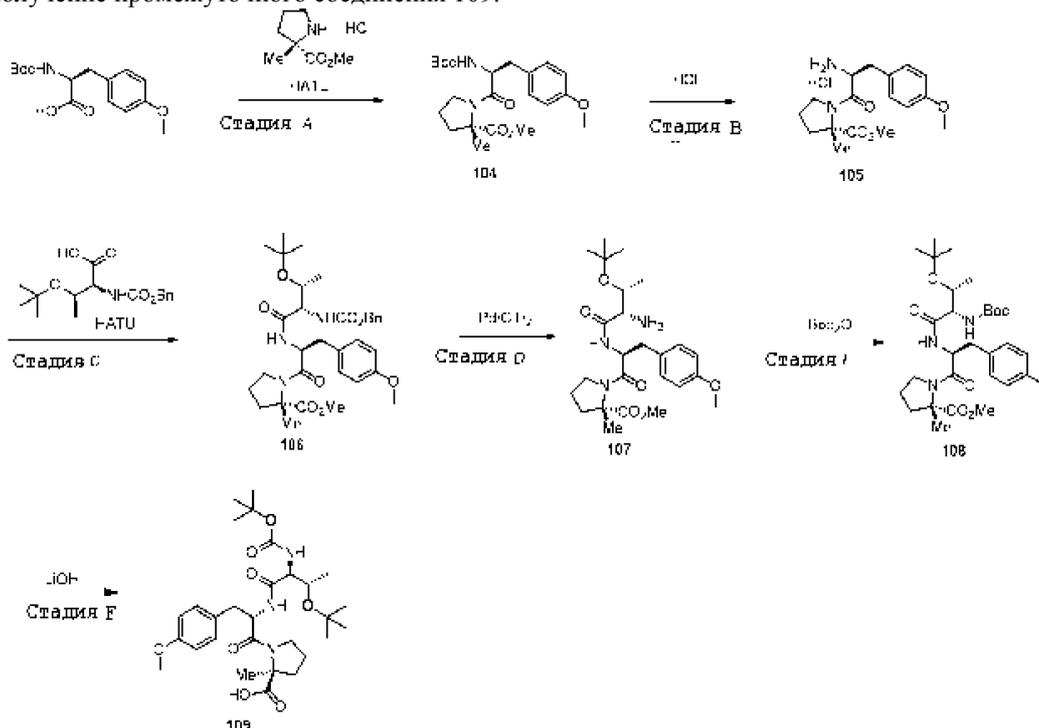
Стадия С - синтез промежуточного соединения 102.

К раствору 101, полученного на предыдущей стадии (1,76 г, 5,76 ммоль), молекулярных сит 4Å (2 г) и ацетата аммония (4,44 г, 57,6 ммоль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (0,380 г, 6,05 ммоль) и смесь встряхивали в течение ночи. Смесь концентрировали, гасили при комнатной температуре водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя DCM/MeOH от 99:1 до 30:70) с получением 102. LC/MS: (2M+H)<sup>+</sup>=613,56.

Стадия D - синтез промежуточного соединения 103.

К раствору 102 (220 мг, 0,718 ммоль) и монометилового эфира янтарной кислоты (114 мг, 0,862 ммоль) в DMF (4 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (300 мг, 0,790 ммоль) и DIPEA (0,314 мл, 1,795 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь гасили при комнатной температуре насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/EtOAc от 99:1 до 30:70) с получением промежуточного соединения, которое обрабатывали 20% TFA в DCM в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем обрабатывали 4 Н HCl (1,5 мл) и концентрировали с получением 103. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=321,29.

Получение промежуточного соединения 109.



Стадия А - синтез промежуточного соединения 104.

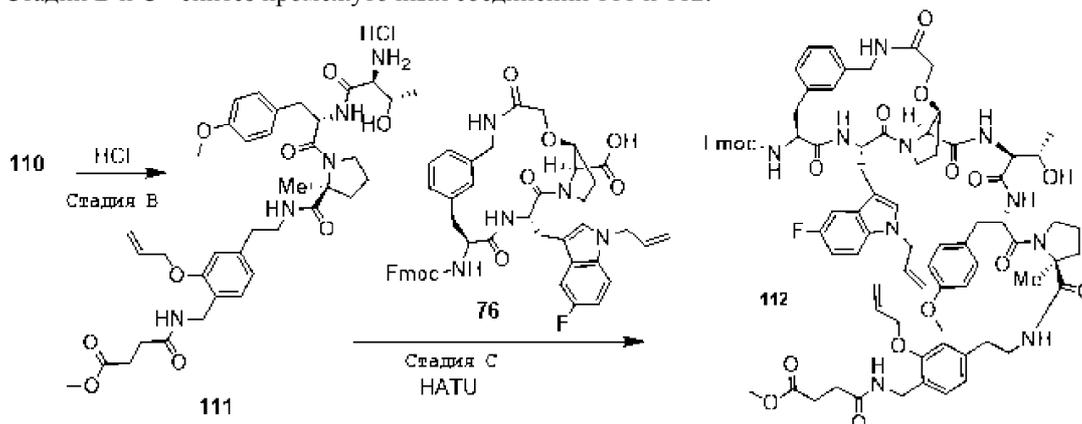
К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил (S)-2-метилпирролидин-2-карбоксилата (7,00 г, 39 ммоль) и (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (12,08 г, 40,9 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли DIPEA (17,01 мл, 97,0 ммоль), а затем HATU (19,26 г, 50,7 ммоль). Полученной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором LiCl и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали 10% водным раствором LiCl и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/EtOAc от 80:20 до 40:60) с получением 104.

Стадия В - синтез промежуточного соединения 105.

К раствору 104 (16,4 г, 39,0 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли 4 Н HCl в диоксане (48,8 мл, 195 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 105, которое использовали на следующей стадии без



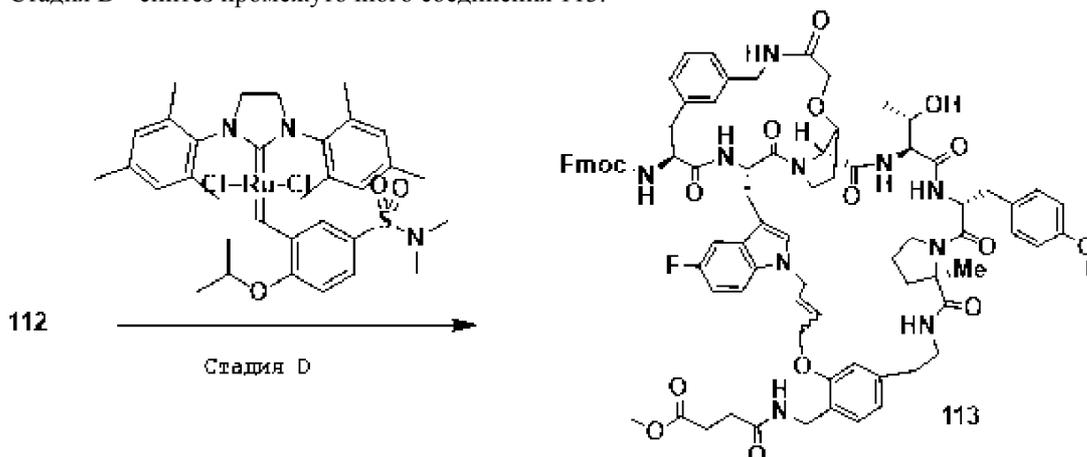
Стадии В и С - синтез промежуточных соединений 111 и 112.



К раствору 110 (249 мг, 0,288 ммоль) в DCM (1 мл) при комнатной температуре добавляли 4 Н HCl в диоксане (0,359 мл, 1,438 ммоль) и смесь перемешивали в течение 6 ч, а затем концентрировали с получением 111. LC/MS:  $(M+H)^+=710,19$ .

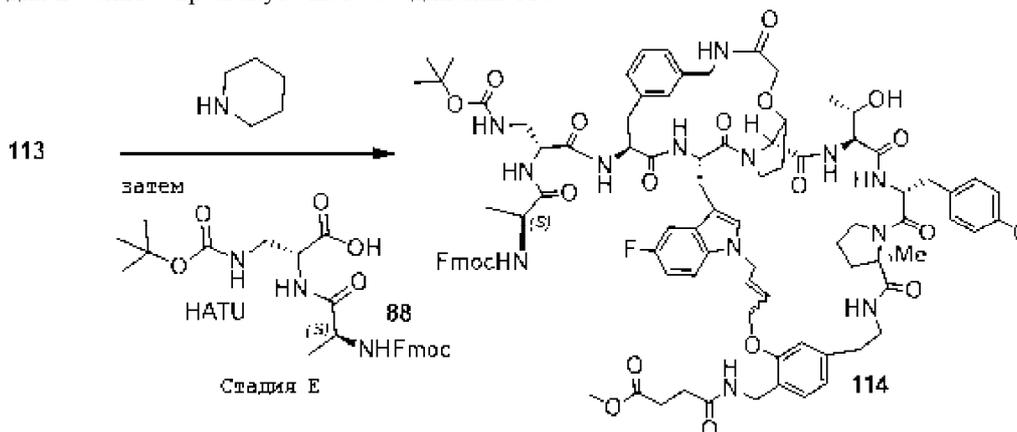
К раствору 111 (219 мг, 0,293 ммоль) и 76 (232 мг, 0,285 ммоль) в DMF (3 мл) и воде (0,15 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,128 мл, 0,734 ммоль) и HATU (123 мг, 0,323 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь гасили при 0°C рассолом и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/EtOAc-EtOH 3-1 от 99:1 до 30:70, а затем DCM/MeOH от 99:1 до 70:30) с получением 112. LC/MS:  $(M+H)^+=1506,11$ .

Стадия D - синтез промежуточного соединения 113.



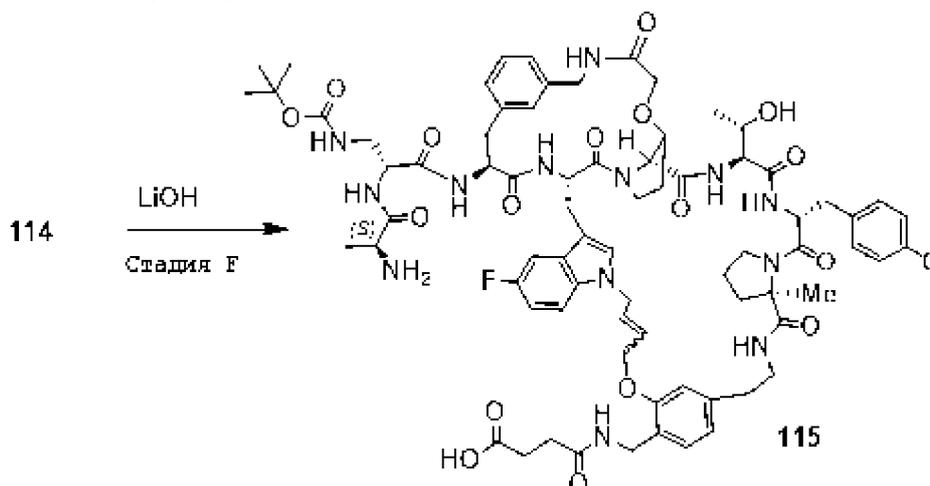
К раствору 112 (173 мг, 0,115 ммоль) в DCM (180 мл) и AcOH (15 мл), дегазированному азотом в течение 30 мин, добавляли катализатор Чжань (59,0 мг, 0,080 ммоль), и смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали DCM, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя DCM/MeOH от 99:1 до 80:20) с получением 113 в качестве смеси E- и Z-изомеров. LC/MS (основной изомер):  $(M)^+=1477,80$ ; LC/MS (минорный изомер):  $(M)^+=1478,28$ .

Стадия E - синтез промежуточного соединения 114.



К раствору 113 (141 мг, 0,095 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли пиперидин (0,066 мл, 0,668 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Смесь концентрировали в вакууме, совместно упаривали с ацетонитрилом три раза с получением неочищенного материала. К взвеси того неочищенного материала (119 мг, 0,095 ммоль) и промежуточного соединения 88 (52,0 мг, 0,105 ммоль) в DMF (2 мл) и воде (0,1 мл) при 0°C добавляли HATU (39,7 мг, 0,105 ммоль) и DIPEA (0,037 мл, 0,209 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь очищали колоночной хроматографией на C18 (элюируя ацетонитрилом+0,05% TFA/вода +0,05% TFA от 90:10 до 30:70) с получением 114 в качестве смеси E- и Z-изомеров. Основной изомер LC/MS: (M)<sup>+</sup>=1735,28; LC/MS (минорный изомер): (M)<sup>+</sup>=1735,25.

Стадия F - синтез промежуточного соединения 115.



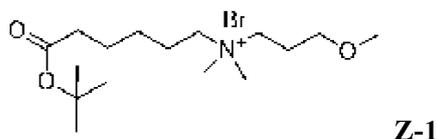
К раствору 114 (134 мг, 0,077 ммоль) в THF (1,5 мл) и MeOH (1,5 мл) при 0°C капельно добавляли 1 Н водный LiOH (0,386 мл, 0,386 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь капельно обрабатывали при 0°C 0,5 Н HCl до pH~7, концентрировали из органических растворителей, а затем взвес растворили ~1 мл DMF и прямо очищали колоночной хроматографией на C18 (элюируя ацетонитрилом+0,05% TFA/вода+0,05% TFA от 90:10 до 50:50) с получением 115 в качестве смеси E- и Z-изомеров. Основной изомер LC/MS: (M)<sup>+</sup>=1498,71; LC/MS (минорный изомер): (M)<sup>+</sup>=1499,48.

Как описано выше для получения Ex-50 из Ex-01, и Ex-55 из Ex-54 посредством реакции их амида R<sup>2</sup> в соответствующих исходных соединениях с кислотным предшественником заместителя, можно использовать следующие промежуточные соединения в аналогичных реакциях с получением пригодных соединений по изобретению.

Синтез предшественников заместителей R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>.

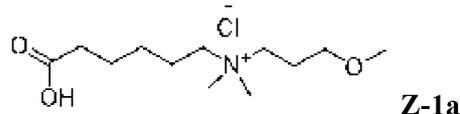
Получение хлорида 5-карбокси-N-(3-метоксипропил)-N,N-диметилпентан-1-аминия (промежуточное соединение Z-1a).

Стадия А: получение промежуточного соединения Z-1.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-(диметиламино)гексаноата (300 мг, 1,393 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 1-бром-3-метоксипропан (853 мг, 5,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Z-1. LC/MS: (M-Br)<sup>+</sup>=288,4. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76-3,47 (м, 6H), 3,38 (д, J=28,9 Гц, 9H), 2,25 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,87-1,55 (м, 4H), 1,45 (с, 11H).

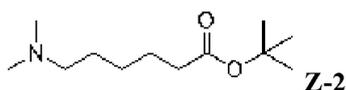
Стадия В: синтез промежуточного соединения Z-1a.



К перемешиваемому раствору Z-1 (460 мг, 1,249 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворили в DCM (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения Z-1a. LC/MS: (M-Cl)<sup>+</sup>=232,3.

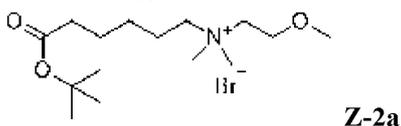
Получение промежуточного соединения Z-2b.

Стадия А: получение промежуточного соединения Z-2.



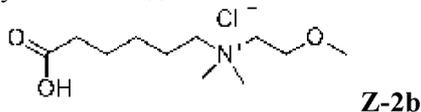
К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-бромгексаноата (1,0 г, 3,98 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диметиламин (2М в THF) (7,96 мл, 15,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 1%-15% MeOH в DCM. Фракции, содержавшие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением Z-2. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=216,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35-2,17 (м, J=8,5, 6,5 Гц, 10H), 1,67-1,47 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,42 -1,23 (м, 2H).

Стадия В: получение промежуточного соединения Z-2a.



К перемешиваемому раствору Z-2 (250 мг, 1,161 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (645 мг, 4,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Z-2a. LC/MS: (M-Br)<sup>+</sup>=274,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,02-3,80 (м, 4H), 3,70-3,54 (м, 2H), 3,42 (д, J=13,0 Гц, 9H), 2,24 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H), 1,44 (с, 11H).

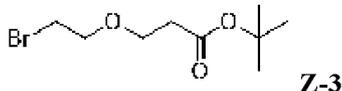
Стадия С: получение промежуточного соединения Z-2b.



К перемешиваемому раствору Z-2a (450 мг, 1,270 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в DCM (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением Z-2b. LC/MS: (M-Cl)<sup>+</sup>=218,3.

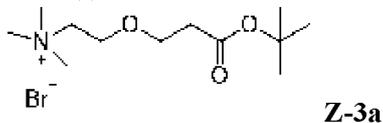
Получение промежуточного соединения Z-3b.

Стадия А: получение промежуточного соединения Z-3.



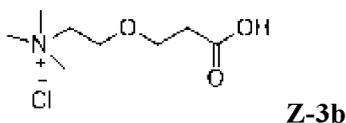
К раствору трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)пропаноата (500,0 мг, 2,63 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли CBr<sub>4</sub> (1395 мг, 4,21 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (965 мг, 3,68 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 1%-15% EA в PE. Фракции, содержавшие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением Z-3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,78 (дт, J=11,1, 6,3 Гц, 4H), 3,47 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,53 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия В: синтез промежуточного соединения Z-3a.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(2-бромэтокси)пропаноата Z-3 (450 мг, 1,778 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли триметиламин (955 мг, 5,33 ммоль) (33%Wt, в EtOH). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Z-3a. LC/MS: (M-Br)<sup>+</sup>=232,3. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,32 (с, 1H), 4,04-3,94 (м, 4H), 3,73 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,50 (с, 10H), 2,50 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

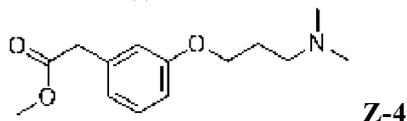
Стадия С: синтез промежуточного соединения Z-3b.



К раствору Z-3a (550 мг, 1,761 ммоль) в DCM (0,6 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток перерастворяли в DCM (3 мл) и толуоле (3 мл). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Z-3b. LC/MS: (M-Cl)<sup>+</sup>=176,2.

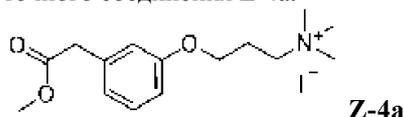
Получение промежуточного соединения Z-4b.

Стадия А: получение промежуточного соединения Z-4.



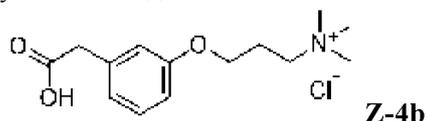
К раствору DIAD (1,755 мл, 9,03 ммоль) в THF (30 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P (2,368 г, 9,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем к раствору добавляли метил 2-(3-гидроксифенил)ацетат (1,0 г, 6,02 ммоль) и 3-(диметиламино)пропан-1-ол (0,931 г, 9,03 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 1%-10% MeOH в DCM. Фракции, содержавшие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением Z-4. LC/MS: (M+H)<sup>+</sup>=252,2. <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,18 (м, 1H), 6,82 (тд, J=8,7, 4,1 Гц, 3H), 4,01 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,46 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,97 (дт, J=7,9, 6,5 Гц, 2H).

Стадия В: получение промежуточного соединения Z-4а.



К раствору Z-4 (600 мг, 2,268 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли MeI (1,288 г, 9,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением Z-4а. LC/MS: (M-I)<sup>+</sup>=266,2.

Стадия С: получение промежуточного соединения Z-4b.



К раствору Z-4а (800 мг, 1,729 ммоль) в THF (12 мл) добавляли 2 М LiOH (1,729 мл, 3,46 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Величину pH раствора доводили до 4 посредством HCl (1 М) и раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращено-фазовой хроматографией на C18 (подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 1% В до 25% В в течение 25 мин; от 25% В до 95% В в течение 15 мин; от 95% В до 95% В в течение 10 мин) с получением Z-4b. LC/MS: (M-C1)<sup>+</sup>=252,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,21 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,95-6,75 (м, 3H), 4,12 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,63-3,50 (м, 4H), 3,18 (с, 9H), 2,35-2,20 (м, 2H).

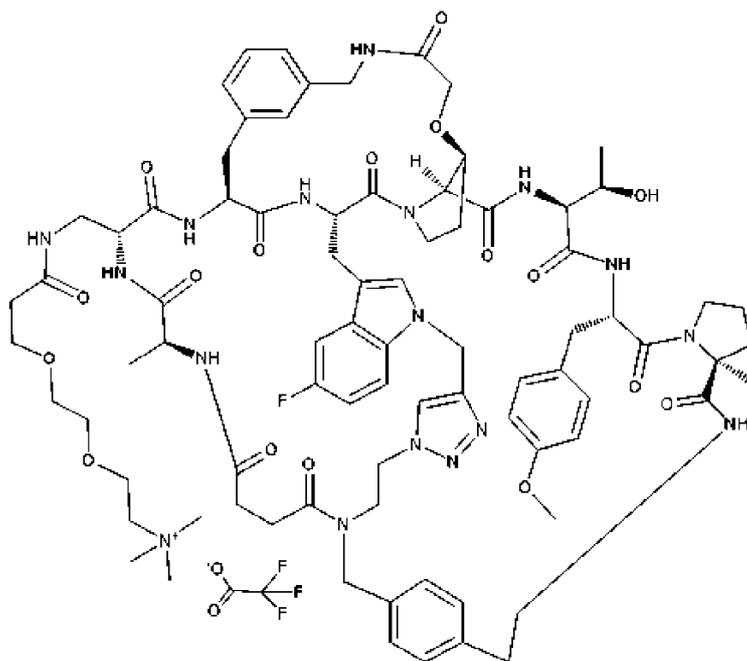


(ESI):  $m/z$   $(M+H)^+$  448,1.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,48 (д,  $J=9,04$  Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,24 (т,  $J=8,93$  Гц, 1H), 5,07-5,17 (м, 2H), 4,08-4,18 (м, 2H), 4,04 (кв,  $J=6,69$  Гц, 1H), 2,72-2,84 (м, 1H), 2,58-2,69 (м, 2H), 2,43-2,53 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,04 (с, 4H), 2,00 (с, 3H).

Стадия Е: получение Ex-23.

К раствору Ex-01 (300 мг, 0,215 ммоль) и S-1e (115 мг, 0,258 ммоль) в DMF (8 мл) и воде (0,4 мл) добавляли DIEA (0,150 мл, 0,860 ммоль) и HATU (98 мг, 0,258 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь капельно гасили 1 Н LiOH (2,58 мл, 2,58 ммоль), полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем фильтровали и фильтрат очищали на колонке C18 обращено-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента 29-34% ацетонитрила (0,05% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением Ex-23. LC/MS:  $[M+1]^+=1657,1$ .

Пример 5. Получение Ex-14.

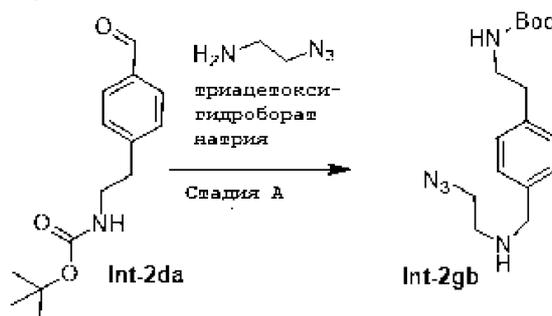


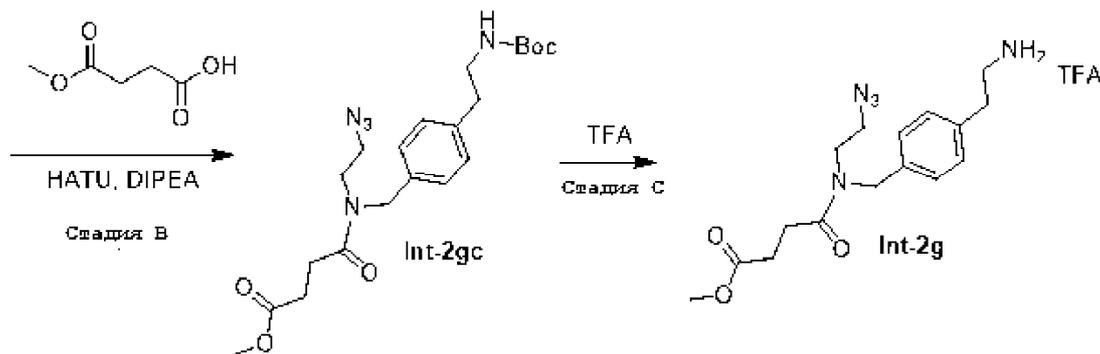
#### Ex-14

Соединение Ex-14 получали способом, аналогичным способам, описанным в примере 1, но с использованием различных "линкеров" и альтернативных стадий синтеза. Синтез этих "линкеров", альтернативные стадии и основная сборка описаны ниже.

Получение промежуточного соединения Int-2g.

Промежуточное соединение Int-2g, пригодное в качестве "линкера" для получения соединений по изобретению, получали по следующей схеме:





Стадия А - синтез Int-2gb.

К раствору Int-2da (0,5 г, 2 ммоль) и 2-азидоэтанамина, HCl (0,246 г, 2 ммоль) в THF (16 мл) при комнатной температуре на водяной бане порционно добавляли триацетоксигидроборат натрия (1,06 г, 5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем экстрагировали DCM и промывали рассолом. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали с получением Int-2gb. LC/MS:  $(\text{M}+1)^+=320,3$ .

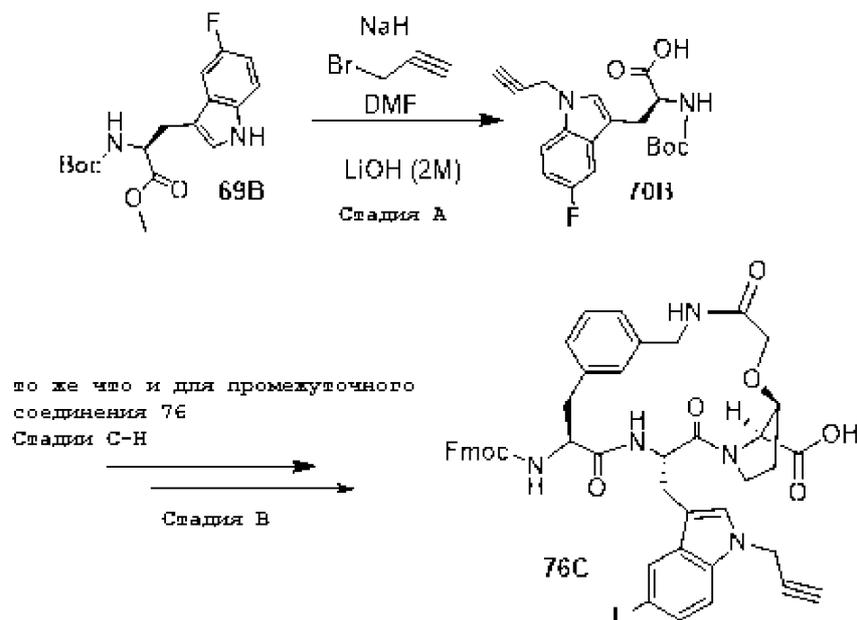
Стадия В - синтез Int-2gc.

К раствору Int-2gb (0,64 г, 2 ммоль) и монометилсукцината (0,3 г, 2,3 ммоль) в DMF (4 мл) и DCM (8 мл) добавляли HATU (0,914 г, 2,4 ммоль) и DIPEA (0,7 мл, 4,01 ммоль) при  $-15^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали при  $-15^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, затем гасили водой и концентрировали. Остаток очищали обращено-фазовой хроматографией на C18 (элюируя смесью ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением Int-2gc. LC/MS:  $(\text{M}+1)^+=434,3$ .

Стадия С - синтез Int-2g.

К раствору Int-2gc (0,52 г, 1,2 ммоль) в DCM (9 мл) добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Int-2g. LC/MS:  $(\text{M}+1)^+=334,3$ .

Получение промежуточных соединений 70В и 76С.



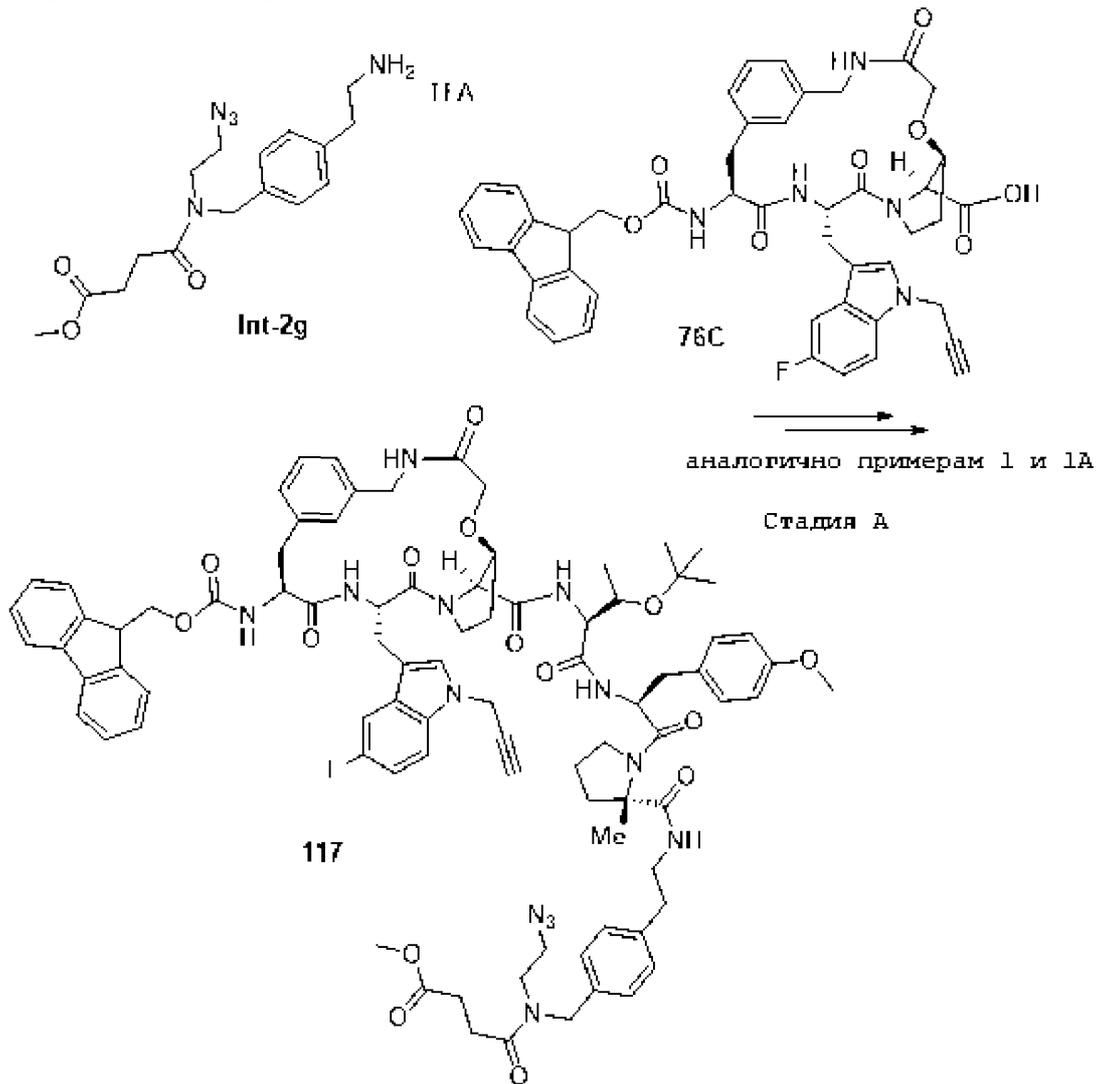
Стадия А - синтез промежуточного соединения 70В.

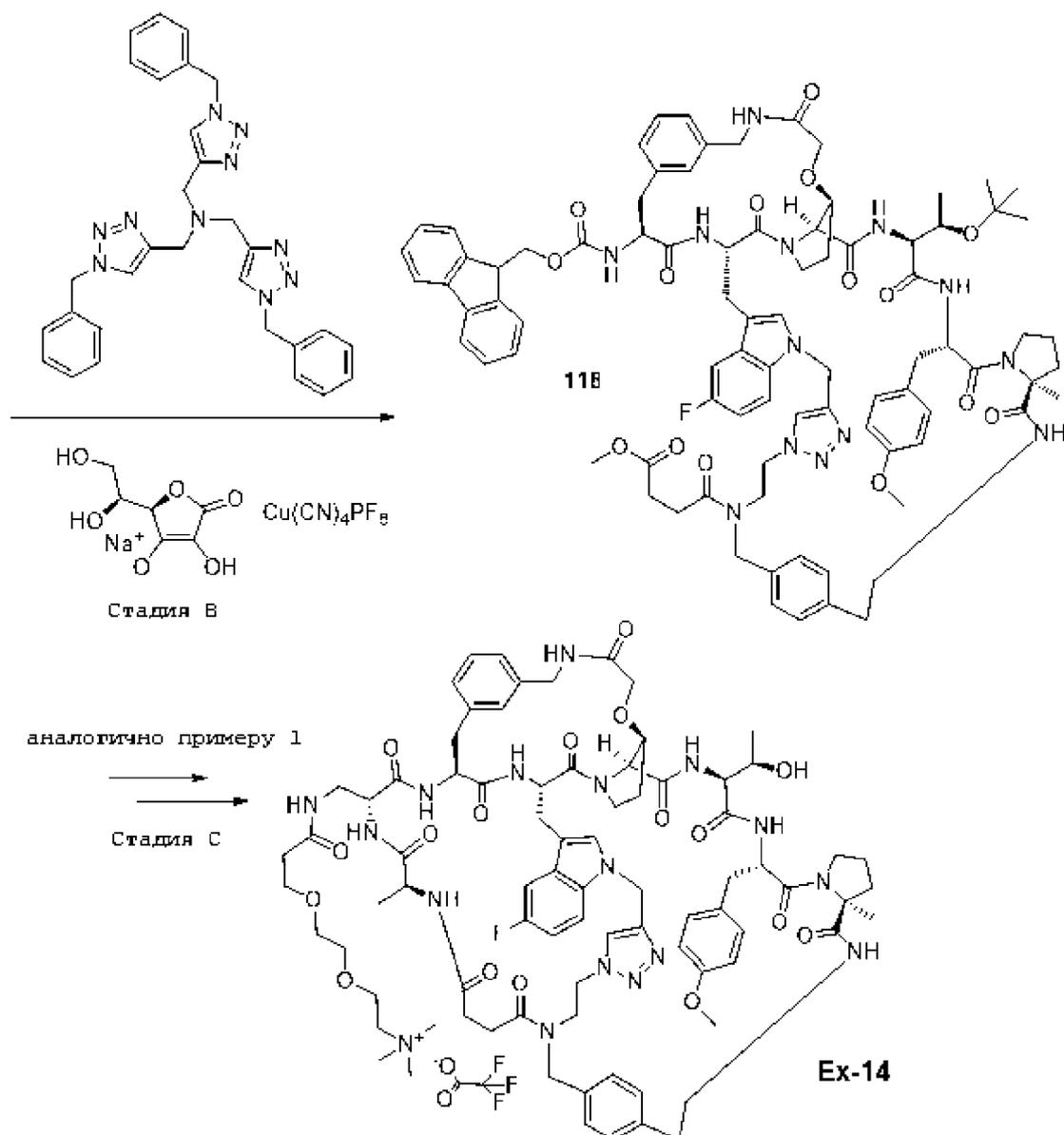
К раствору 69В (1,5 г, 4,46 ммоль) в DMF (17,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 95% NaH (0,141 г, 5,56 ммоль), и полученный раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин, а затем капельно добавляли 3-бромпроп-1-ин (80% в толуоле) (0,596 мл, 5,35 ммоль). К полученному раствору капельно добавляли водный раствор гидроксида лития (2 М) (3345 мкл, 6,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали и очищали обращено-фазовой ВЭЖХ (элюируя смесью ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением 70В. LC/MS:  $(\text{M}+1)^+ : 361,0$ ,  $(\text{M}+\text{Na})^+ : 383,0$ .

Стадия В - синтез промежуточного соединения 76С.

Конвертирование 70В в промежуточное соединение 76С проводили по методикам, аналогичным методикам, описанным для получения промежуточного соединения 76, стадии С-Н. LC/MS:  $[\text{M}+1]^+=812,16$ .

Сборка в соединение примера Ex-14:





Стадия А - синтез промежуточного соединения 117.

Промежуточное соединение 117 получали из промежуточных соединений Int-2g и 76С в соответствии с методиками, аналогичными методикам, описанным в примере 1 и 1А. Более конкретно, Int-2g функционализировали посредством тех же реагентов и методик, что и для получения промежуточного соединения 77В, стадии А-В, далее разрабатывали следующие методики для получения промежуточного соединения 86, стадии G-J, а затем в конце проводили связывание с промежуточным соединением 76С в соответствии с методиками получения соединения примера 1А, стадии В-С, с получением 117. LC/MS:  $(M+1)^+$ : 1573,36.

Стадия В - синтез промежуточного соединения 118.

Гексафторфосфат тетраakis(ацетонитрил)меди(I) (51,6 мг, 0,138 ммоль), трис[(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (73,4 мг, 0,138 ммоль) и аскорбат натрия (137 мг, 0,692 ммоль) в смеси BuOH (185,00 мл)/вода (93 мл) барботировали азотом, а затем нагревали до 50°C. В реакционную смесь добавляли промежуточное соединение 117 (435,3 мг, 0,277 ммоль) в качестве твердого вещества. Через 1 ч реакционную смесь обрабатывали водным буфером при pH 4 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои упаривали и остаток очищали обращено-фазовой хроматографией (элюируя градиентом из ацетонитрила/воды +0,1% муравьиная кислота) с получением промежуточного соединения 118. LC/MS:  $(M+1)^+$ : 1573,2.

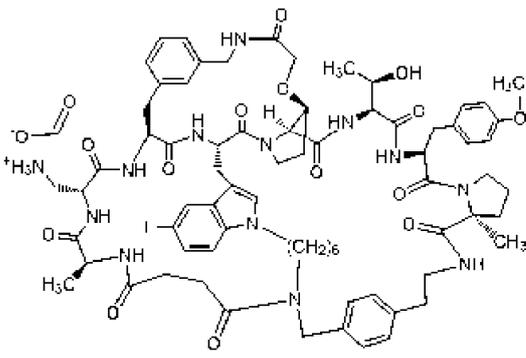
Стадия С - синтез Ex-14.

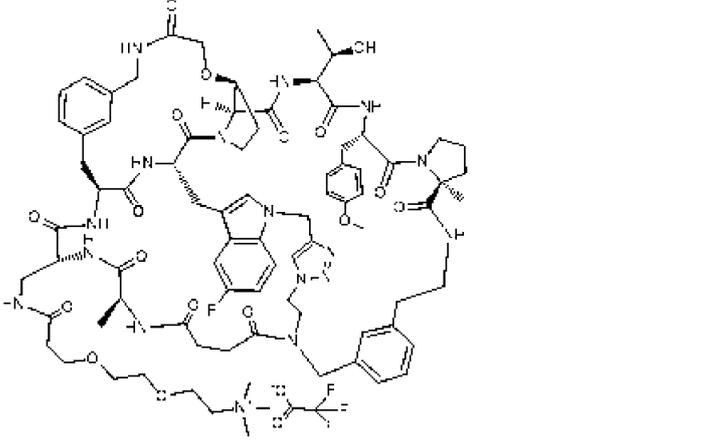
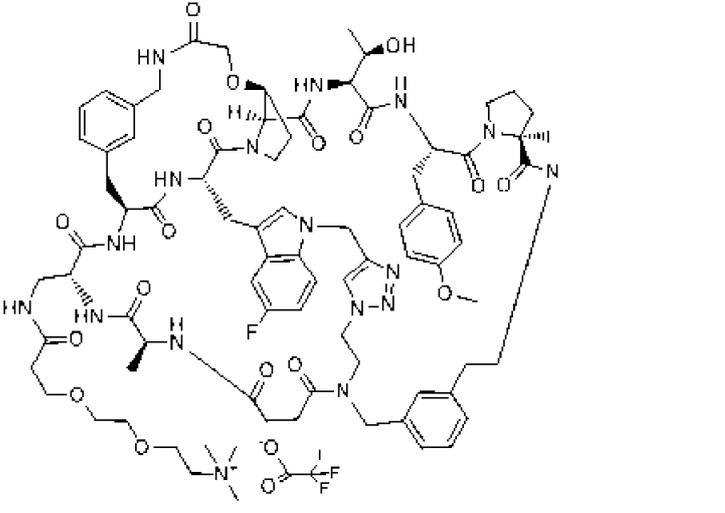
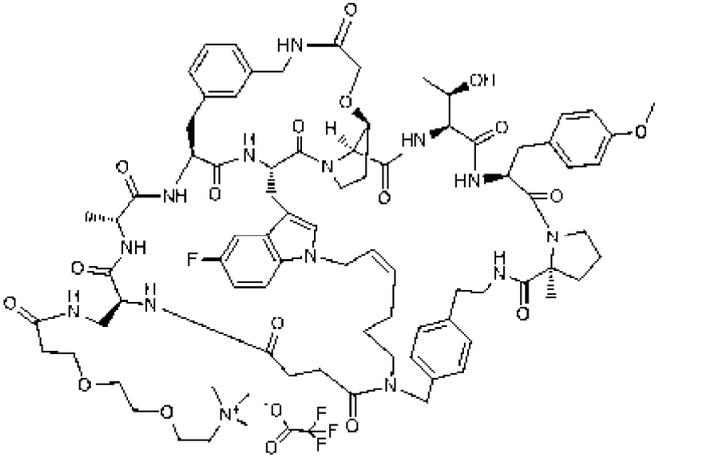
Синтез соединения примера Ex-14 проводили из промежуточного соединения 118 в соответствии с методиками, аналогичными методикам, описанным в примере 1, включая использование альтернативных спейсеров для сборки. LC/MS:  $[M+1]^+$ =1621,01.

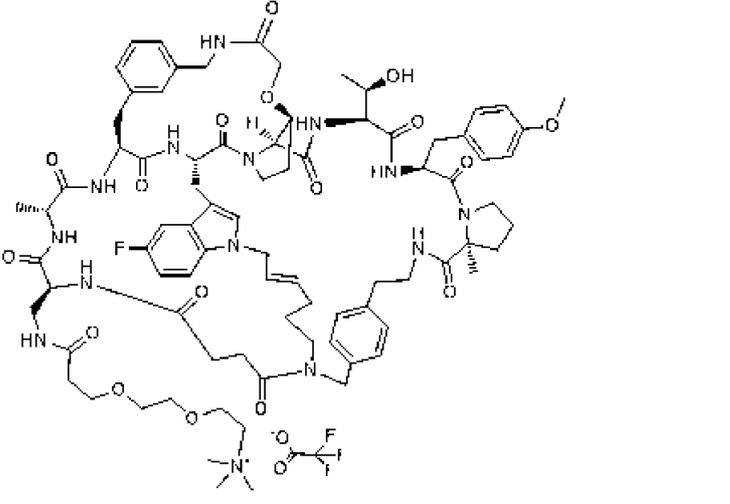
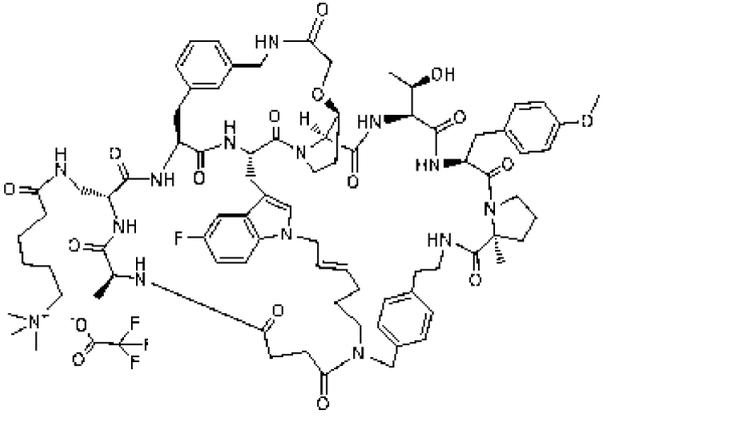
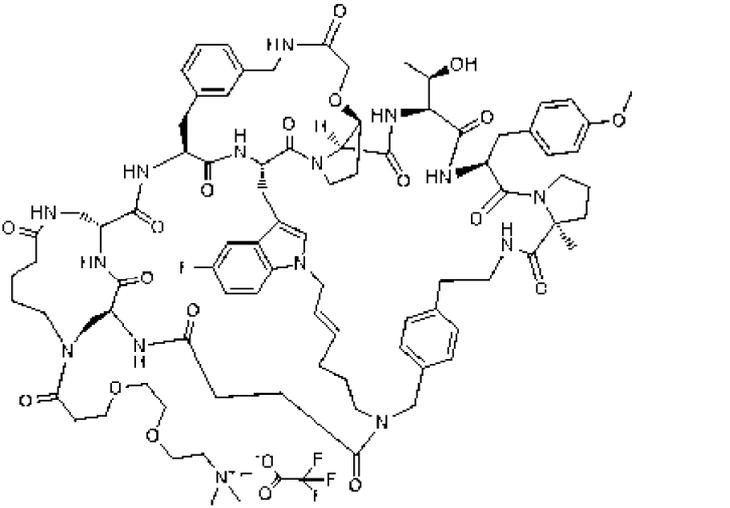
С использованием схем синтеза, описанных выше, и как будет понятно, в некоторых случаях с со-

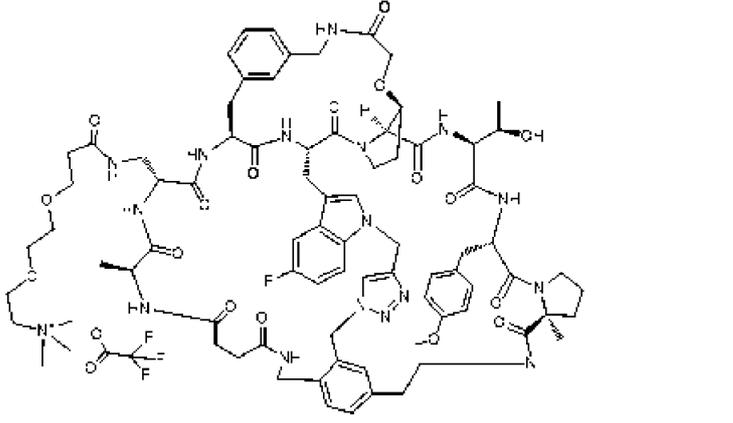
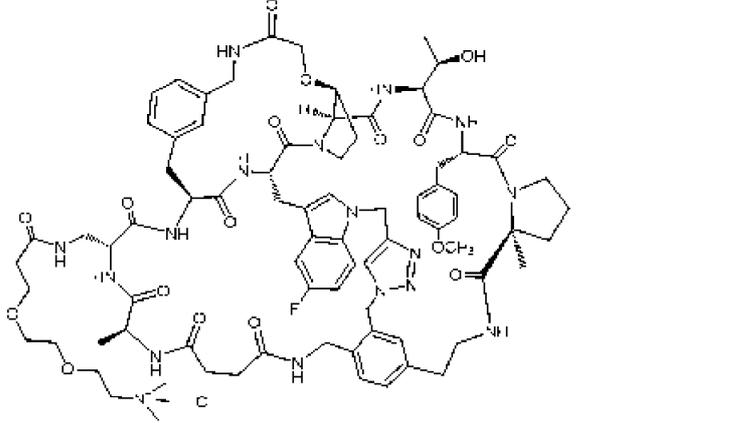
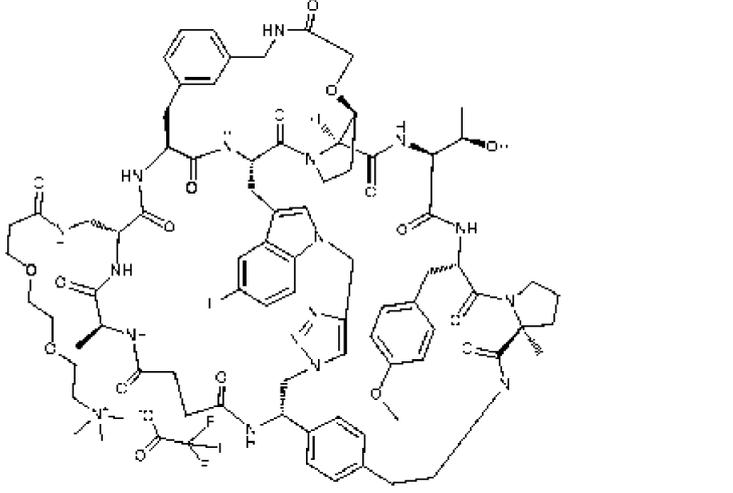
ответствующим замещением определенных промежуточных соединений, включая использование альтернативных спейсеров, известных специалистам в данной области, получение которых может быть описано выше, получали следующие соединения по изобретению, приведенные в табл. 2 ниже. Кроме того, также в настоящей заявке могут быть описаны альтернативные солевые формы соединений по настоящему изобретению.

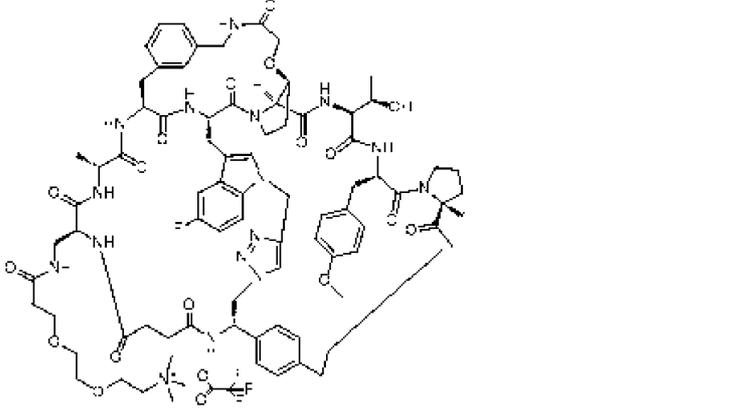
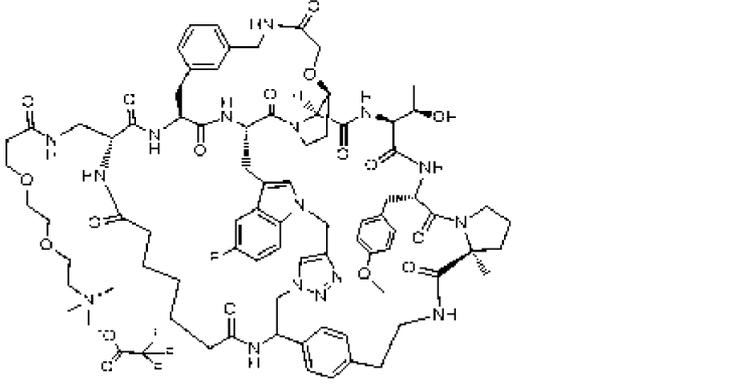
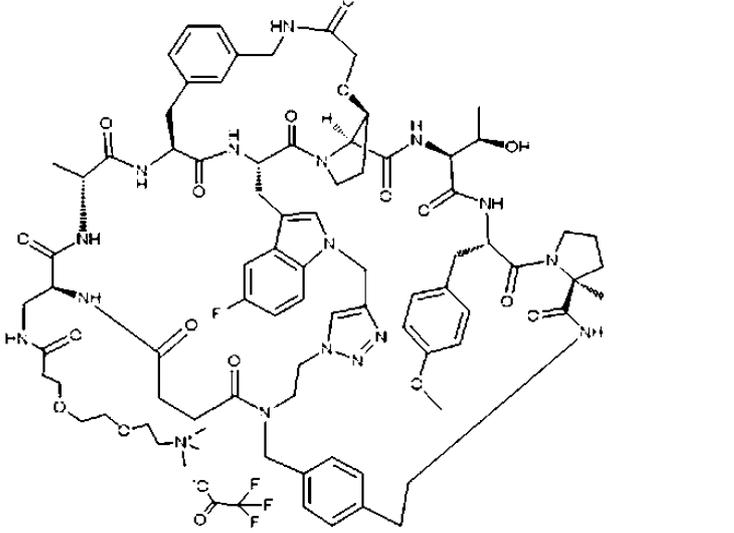
Таблица 2

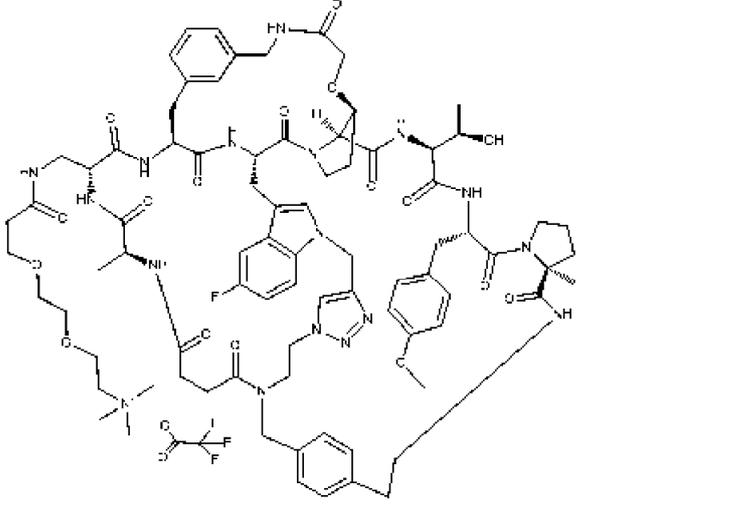
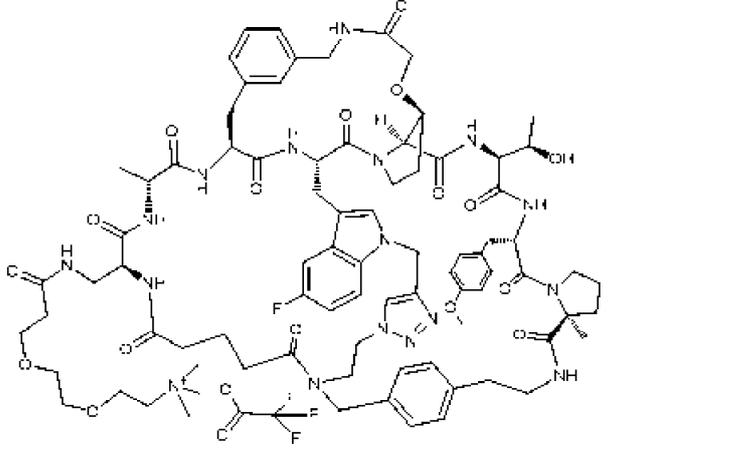
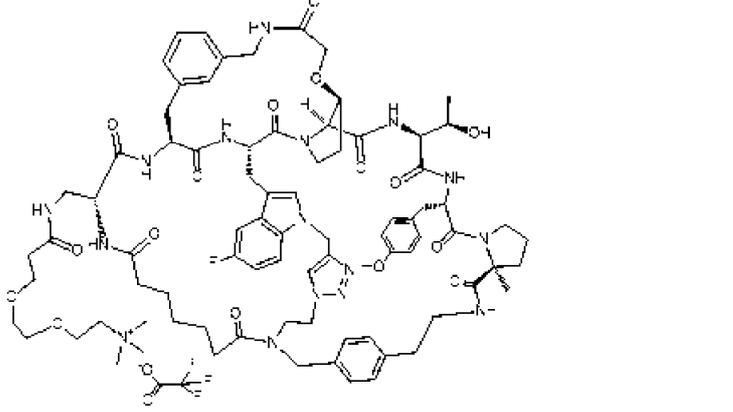
| Ex- №                  | Структура   | LC/MS: (M) <sup>+</sup> |
|------------------------|---|-------------------------|
| Ex-01,<br>Соль<br>АСОН |  | 1394,4                  |

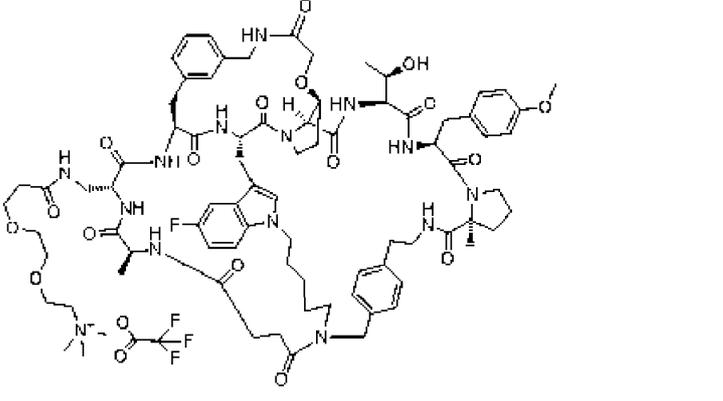
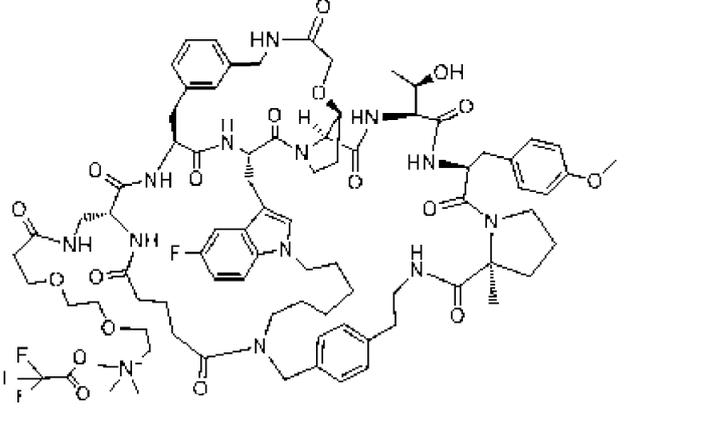
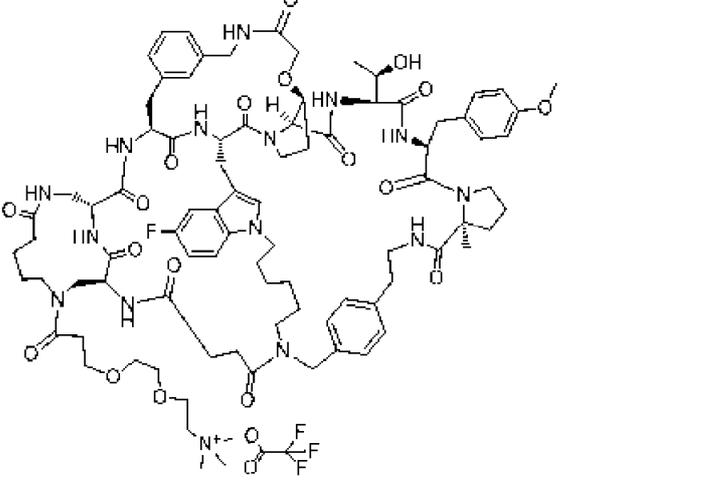
|                       |  |         |
|-----------------------|--|---------|
| Ех-02,<br>соЛЬ<br>ТФА |  <p>The chemical structure of Ex-02 is a complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole core. Attached to this core are several side chains, including a piperidine ring, a morpholine ring, and a long chain ending in a quaternary ammonium salt with a trifluoromethanesulfonate (TfO<sup>-</sup>) counterion. There are also amide and ether linkages throughout the structure.</p> | 1622,12 |
| Ех-03,<br>соЛЬ<br>ТФА |  <p>The chemical structure of Ex-03 is similar to Ex-02 but includes a hydroxyl group (-OH) on one of the side chains. It also features a quaternary ammonium salt with a trifluoromethanesulfonate (TfO<sup>-</sup>) counterion.</p>   | 1622,06 |
| Ех-04,<br>соЛЬ<br>ТФА |  <p>The chemical structure of Ex-04 is the most complex of the three, featuring a central benzimidazole core with multiple side chains. It includes a piperidine ring, a morpholine ring, and a long chain ending in a quaternary ammonium salt with a trifluoromethanesulfonate (TfO<sup>-</sup>) counterion. There are also amide and ether linkages throughout the structure.</p>                   | 1595,04 |

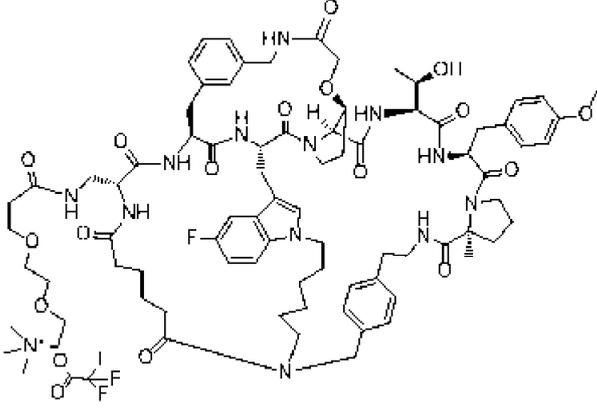
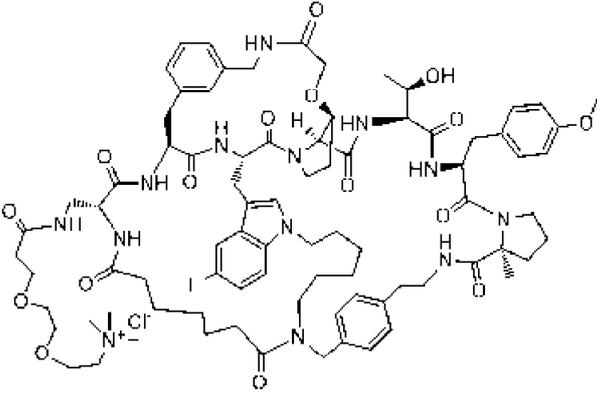
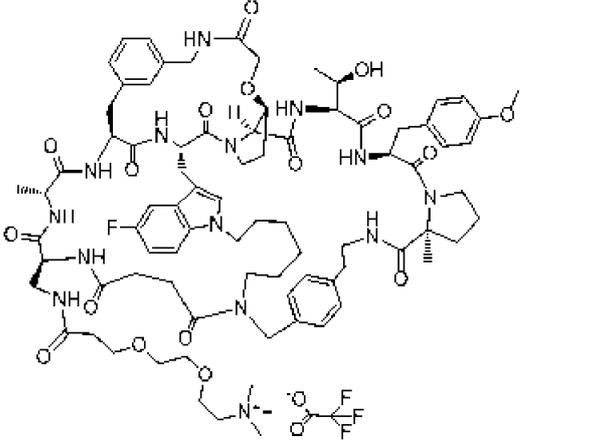
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-05,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-05 is a large, complex molecule. It features a central macrocyclic ring system with multiple nitrogen atoms. Attached to this core are several side chains, including a piperidine ring, a piperazine ring, and a morpholine ring. There are also several amide and ester groups, as well as a hydroxyl group. The molecule is shown as a salt with a trifluoroacetate (TFA) counterion, represented as <math>\text{N}^+ \text{C}(\text{F})_3 \text{O}^-</math>.</p> | 1594,54 |
| Ex-06,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-06 is very similar to Ex-05, but it contains a deuterium atom (<math>\text{D}</math>) on one of the amide groups. It also features the same macrocyclic core and various side chains as Ex-05, and is shown as a salt with a trifluoroacetate (TFA) counterion.</p>   | 1549,44 |
| Ex-07,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-07 is similar to Ex-05 and Ex-06, but it has a different configuration of the side chains, particularly the piperidine and piperazine rings. It also features the same macrocyclic core and is shown as a salt with a trifluoroacetate (TFA) counterion.</p>   | 1692,66 |

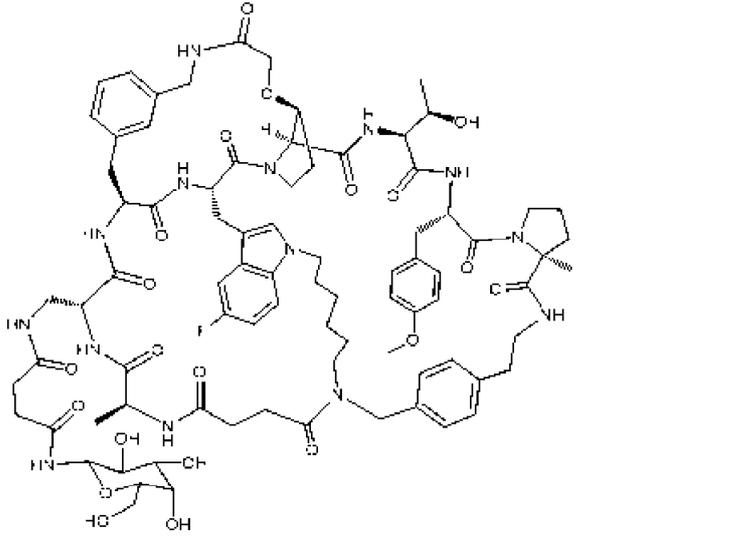
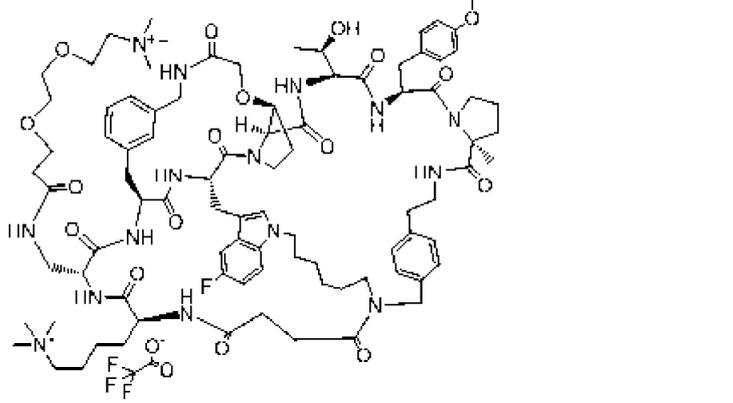
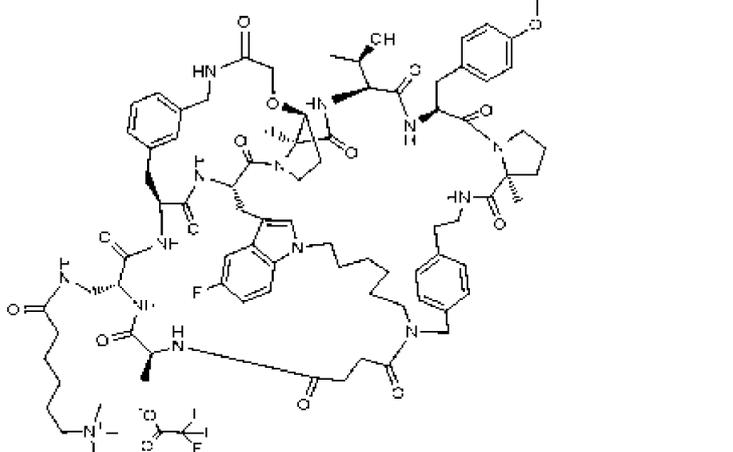
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-08,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-08 is a large, complex macrocyclic molecule. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperazine and a pyrrolidine. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a trifluoroacetate (TFA) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p>   | 1608,46 |
| Ex-09,<br>соль Cl     |  <p>The chemical structure of Ex-09 is a large, complex macrocyclic molecule, similar in complexity to Ex-08. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperazine and a pyrrolidine. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a chloride (Cl) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p>                     | 1608,30 |
| Ex-10,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-10 is a large, complex macrocyclic molecule, similar in complexity to Ex-08 and Ex-09. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperazine and a pyrrolidine. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a trifluoroacetate (TFA) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p> | 1608,40 |

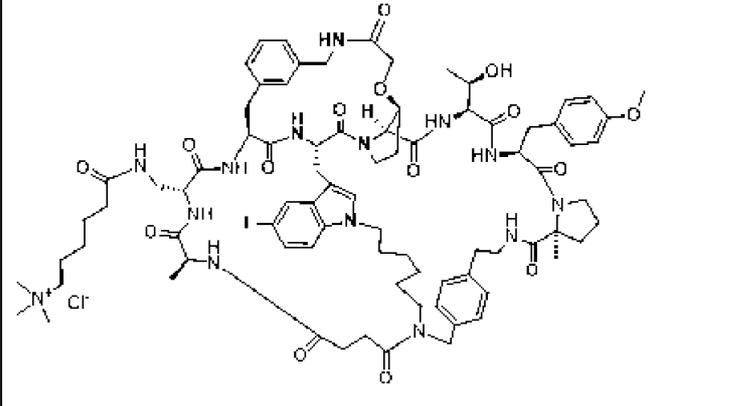
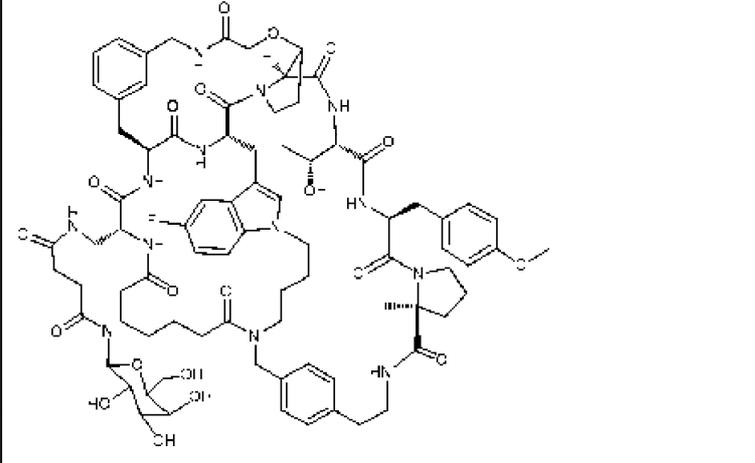
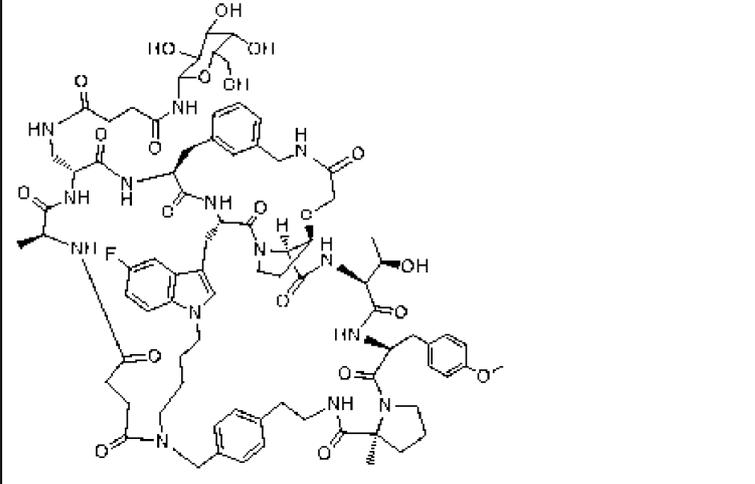
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-11,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-11 is a large, complex molecule. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperidine ring and a pyrrolidine ring. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a trifluoroacetate (TFA) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p>                               | 1608,84 |
| Ex-12,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-12 is a large, complex molecule, similar to Ex-11. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperidine ring and a pyrrolidine ring. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a trifluoroacetate (TFA) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p>            | 1579,54 |
| Ex-13,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-13 is a large, complex molecule, similar to Ex-11 and Ex-12. It features a central core with multiple nitrogen-containing rings, including a piperidine ring and a pyrrolidine ring. The structure is highly substituted with various functional groups, including amide bonds, ether linkages, and a trifluoroacetate (TFA) salt group. The molecule is shown in a perspective view, highlighting its three-dimensional nature.</p> | 1621,74 |

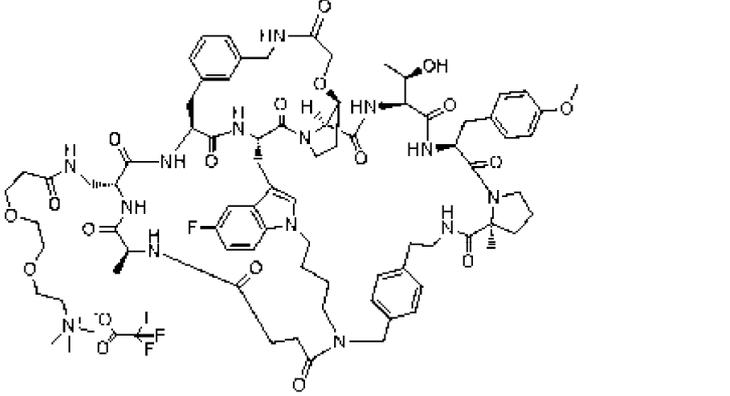
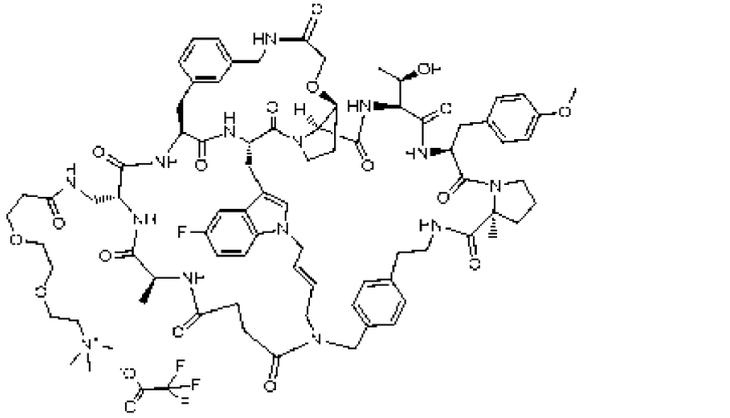
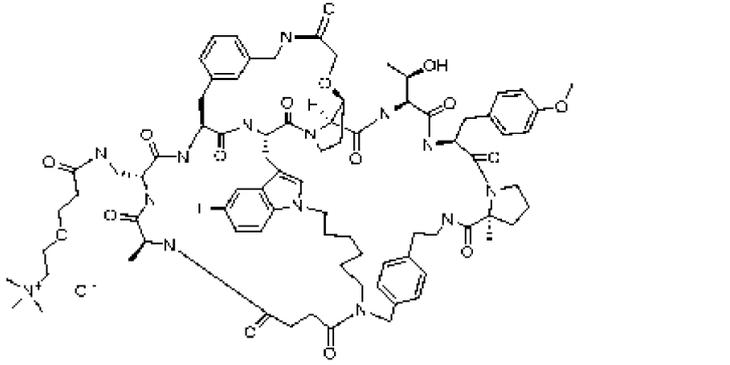
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-14,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-14 is a highly complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole core substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2-(2-phenylacetamido)ethyl group. This core is linked via amide bonds to a long, flexible chain containing a morpholine ring, a piperazine ring, and a quaternary ammonium salt (N,N,N-trimethylammonium). The chain also includes a 2-hydroxypropanamide moiety and a 2-phenylacetamide moiety. A trifluoroacetate (TFA) counterion is shown as a separate structure at the bottom.</p> | 1622,28 |
| Ex-15,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-15 is very similar to Ex-14, sharing the same central benzimidazole core and amide linkages. However, it differs in the configuration of the amide bonds and the specific substituents on the flexible chain, particularly in the arrangement of the morpholine and piperazine rings and the quaternary ammonium group. A trifluoroacetate (TFA) counterion is also present.</p>  | 1636,54 |
| Ex-16,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-16 is another variation of the complex molecule, featuring the same core and amide linkages as Ex-14 and Ex-15. It shows a different stereochemical arrangement of the amide bonds and the flexible chain components, including the morpholine, piperazine, and quaternary ammonium groups. A trifluoroacetate (TFA) counterion is included.</p>   | 1592,52 |

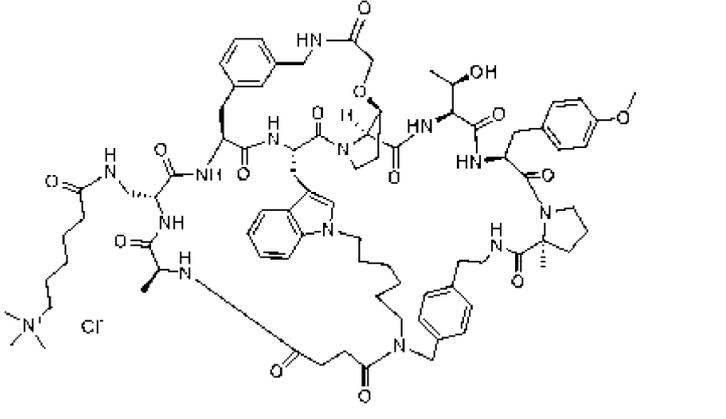
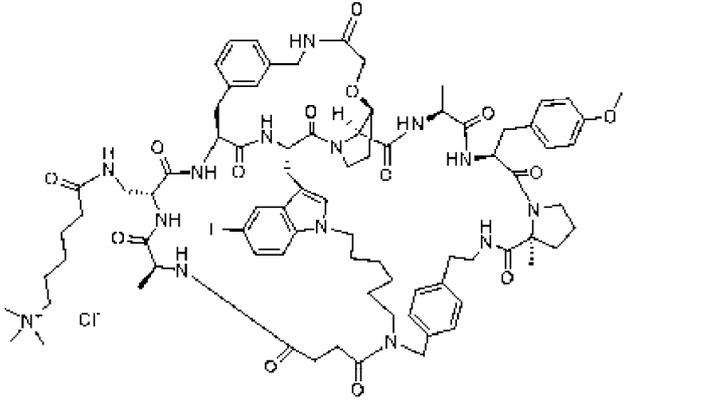
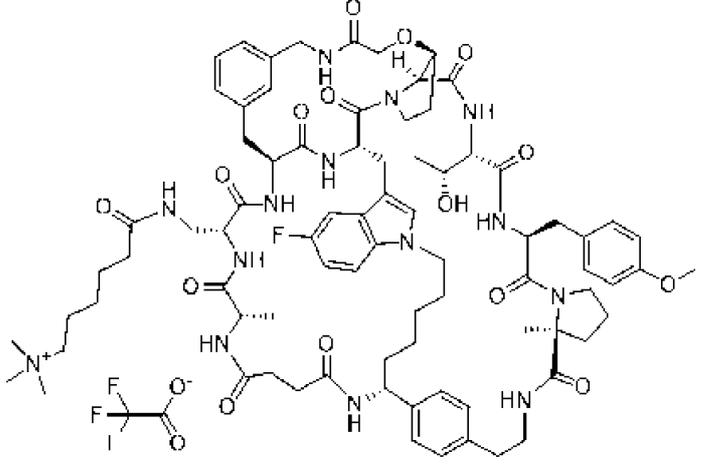
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-17,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-17 is a complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole core substituted with a fluorine atom. This core is linked to a large macrocyclic ring system. Various side chains are attached, including a piperidine ring, a piperazine ring, and a 4-methoxyphenyl group. A chiral center with a hydroxyl group is also present. The molecule is shown as a salt with a trifluoroacetate counterion (TFA).</p> | 1582,68 |
| Ex-18,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-18 is very similar to Ex-17, sharing the same core and most substituents. However, it differs in the stereochemistry of the piperidine ring and the hydroxyl group. It is also shown as a salt with a trifluoroacetate counterion (TFA).</p>  | 1539,75 |
| Ex-19,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-19 is another derivative of the same core, with distinct stereochemistry compared to Ex-17 and Ex-18. It features the same complex ring system and substituents, including the trifluoroacetate counterion (TFA).</p>  | 1692,91 |

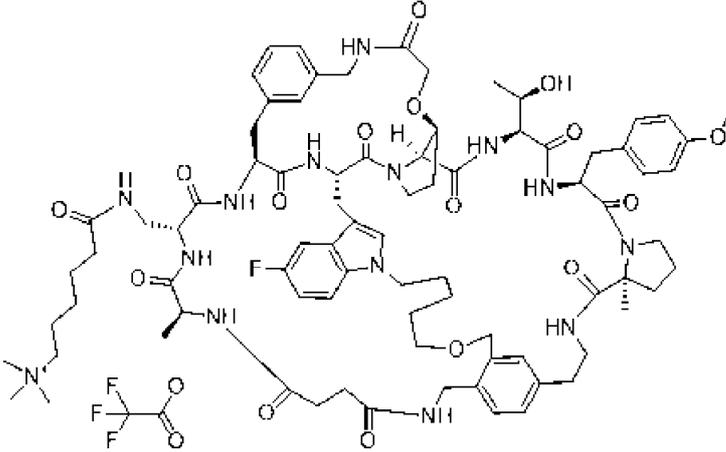
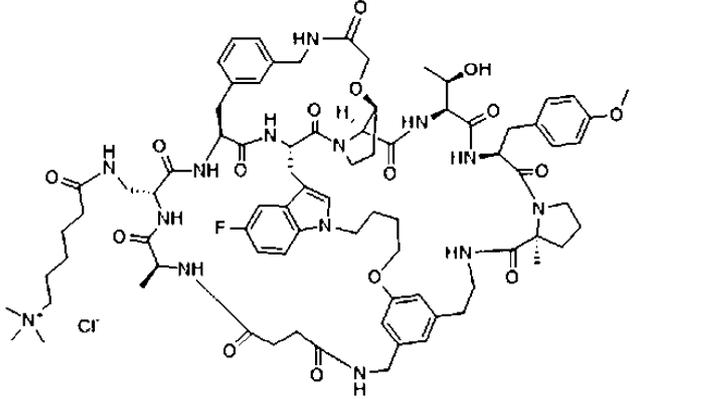
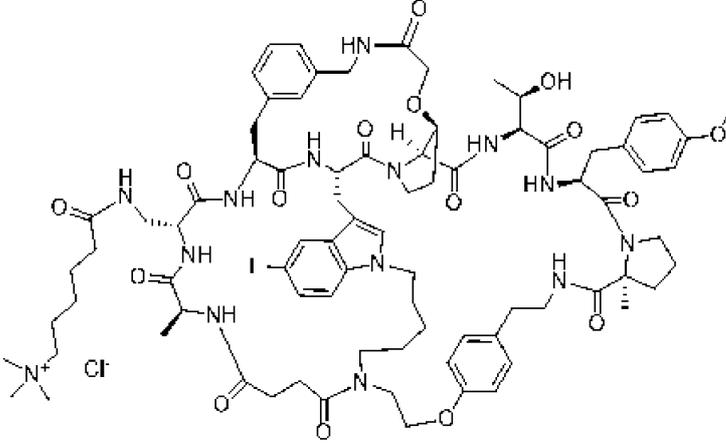
|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-20,<br>соль<br>TFA |    | 1553,62 |
| Ex-21,<br>соль Cl     |   | 1566,91 |
| Ex-22,<br>соль<br>TFA |  | 1596,66 |

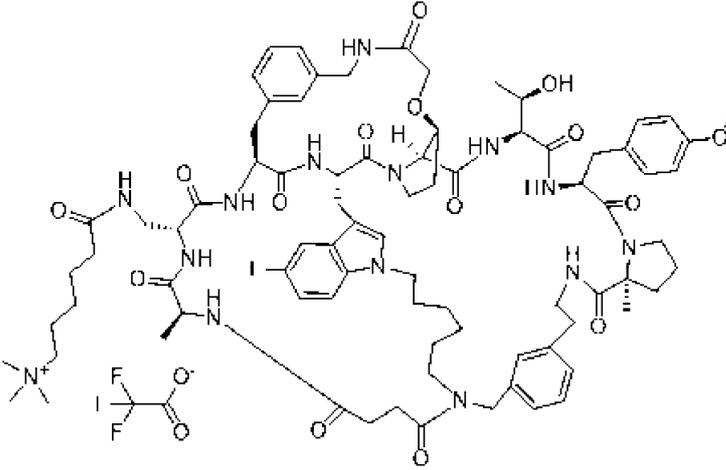
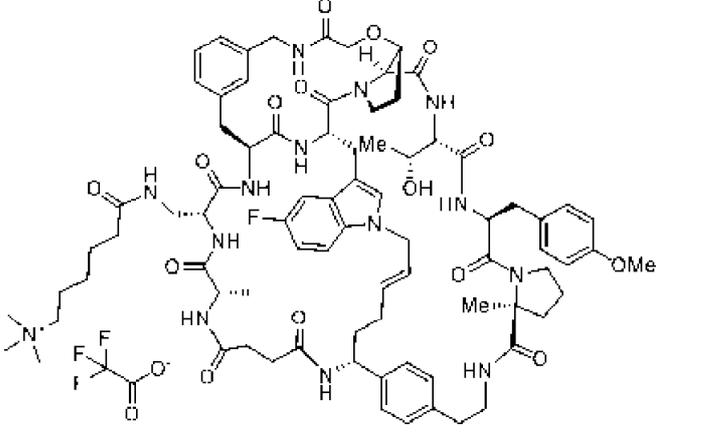
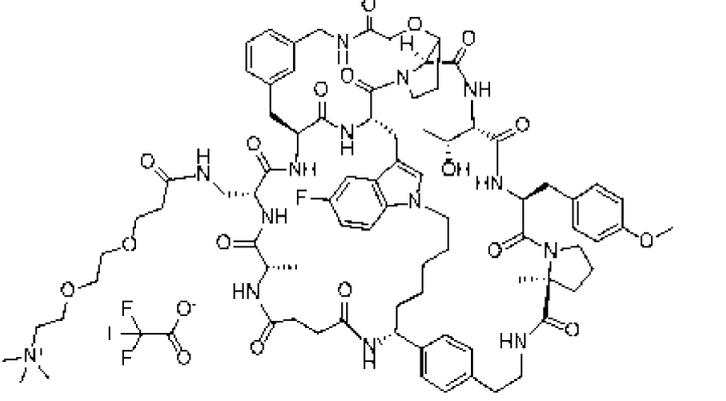
|                       |  |   |
|-----------------------|--|---|
| Ex-23                 |    | 1656,57                                 |
| Ex-24,<br>соль<br>TFA |   | 1810,06<br>(половинная<br>масса 848,64) |
| Ex-25,<br>соль<br>TFA |  | 1550,6                                  |

|                   |  |         |
|-------------------|--|---------|
| Ex-25,<br>соль Cl |  <p>The chemical structure of Ex-25 is a complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole ring system. Attached to this are several side chains, including a long chain ending in a tertiary amine with a chloride counterion, a chain with a hydroxyl group, and a chain with a methoxy group. There are also several amide and carbonyl groups integrated into the structure.</p>   | 1550,6  |
| Ex-26             |  <p>The chemical structure of Ex-26 is a complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole ring system. Attached to this are several side chains, including a long chain ending in a tertiary amine with a chloride counterion, a chain with a hydroxyl group, and a chain with a methoxy group. There are also several amide and carbonyl groups integrated into the structure.</p>  | 1599,19 |
| Ex-27             |  <p>The chemical structure of Ex-27 is a complex, multi-ring system. It features a central benzimidazole ring system. Attached to this are several side chains, including a long chain ending in a tertiary amine with a chloride counterion, a chain with a hydroxyl group, and a chain with a methoxy group. There are also several amide and carbonyl groups integrated into the structure.</p> | 1628,74 |

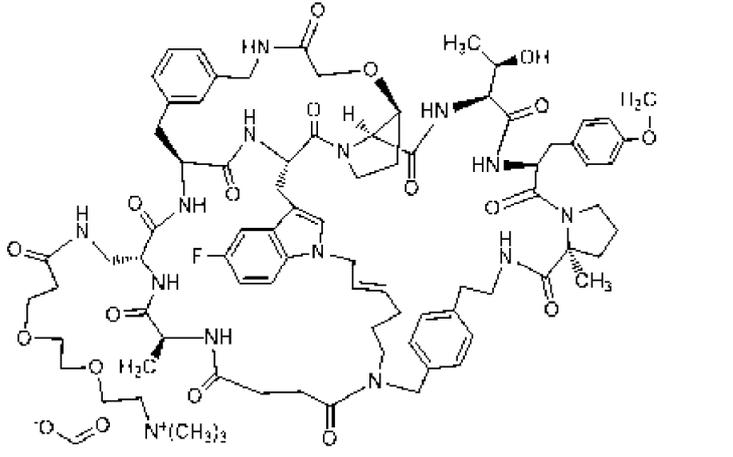
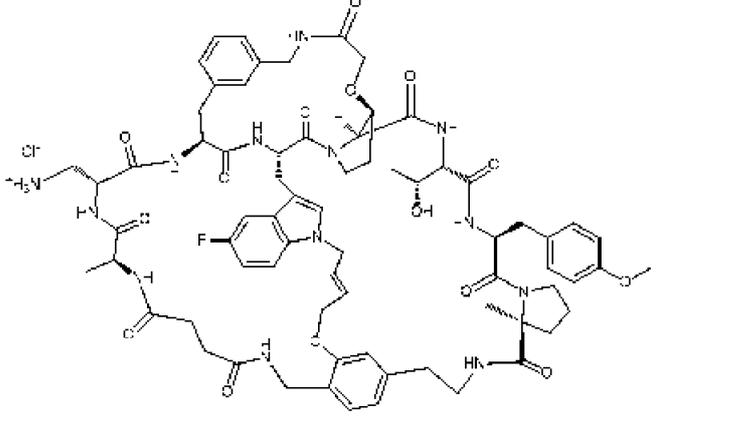
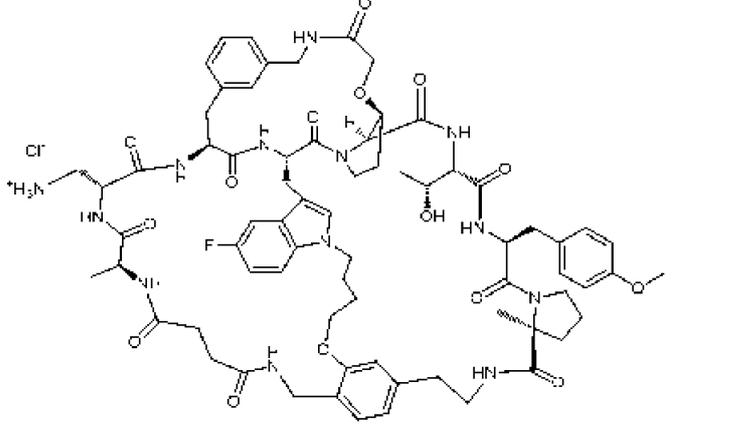
|                       |  |         |
|-----------------------|--|---------|
| Ex-28,<br>соль<br>TFA |    | 1568,63 |
| Ex-29,<br>соль<br>TFA |   | 1566,60 |
| Ex-31,<br>соль Cl     |  | 1552,85 |

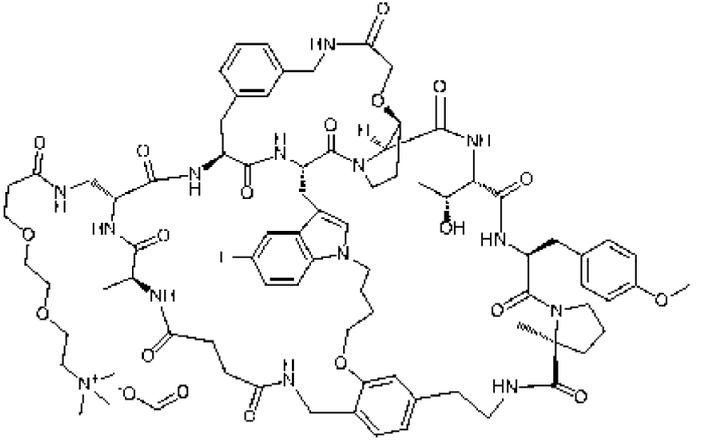
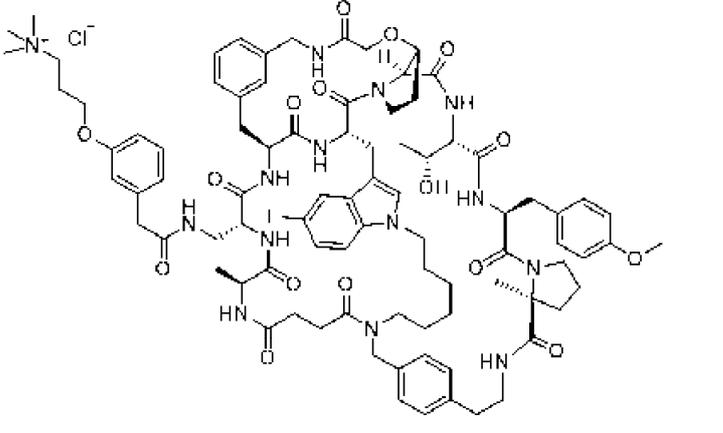
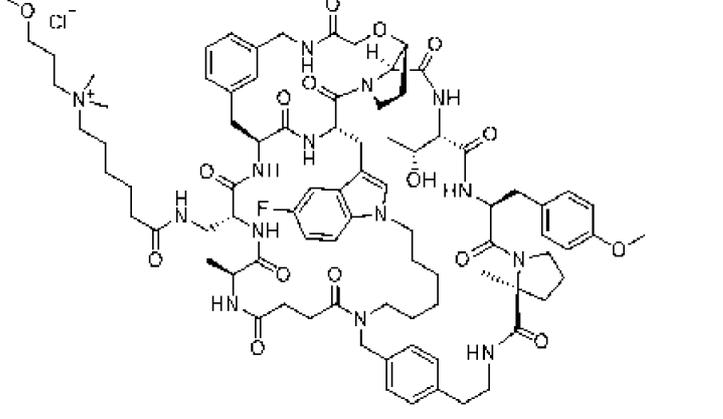
|                       |  |         |
|-----------------------|--|---------|
| Ех-35,<br>соль Cl     |    | 1533,40 |
| Ех-36,<br>соль Cl     |   | 1520,60 |
| Ех-38,<br>соль<br>TFA |  | 1536,21 |

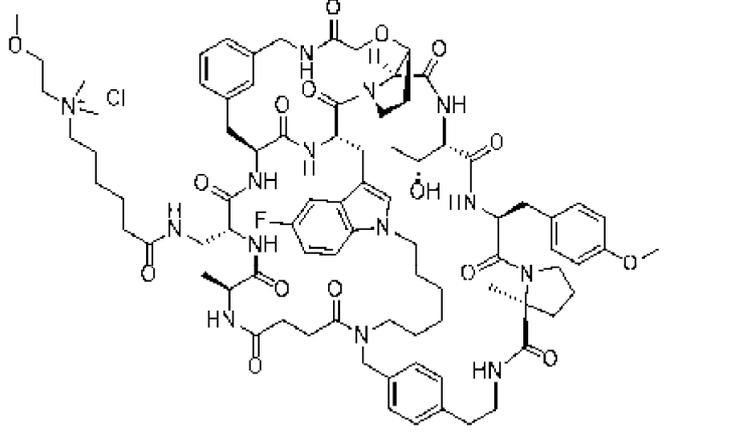
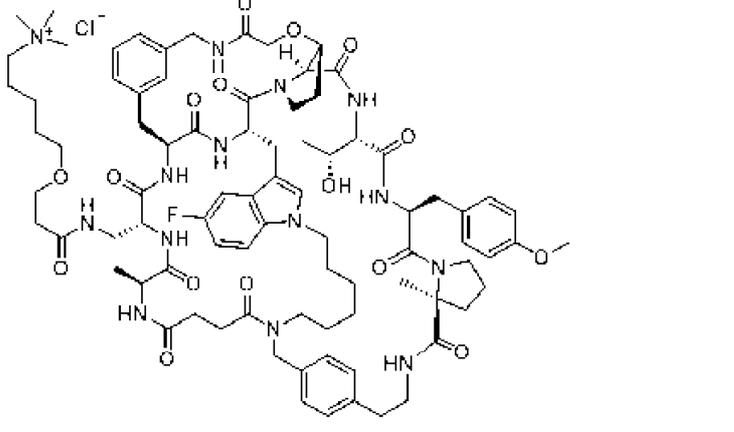
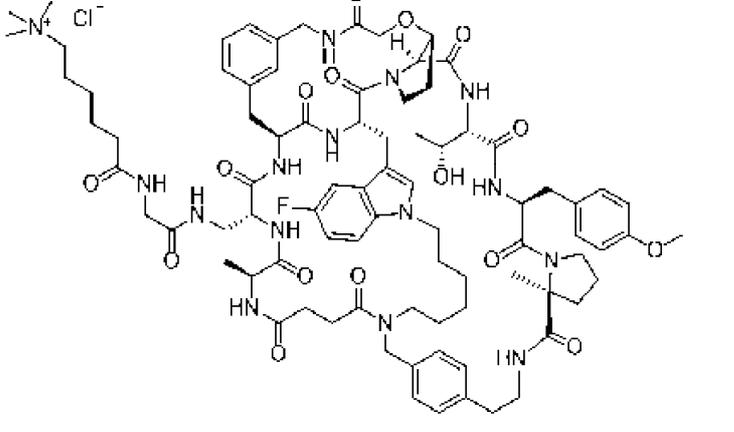
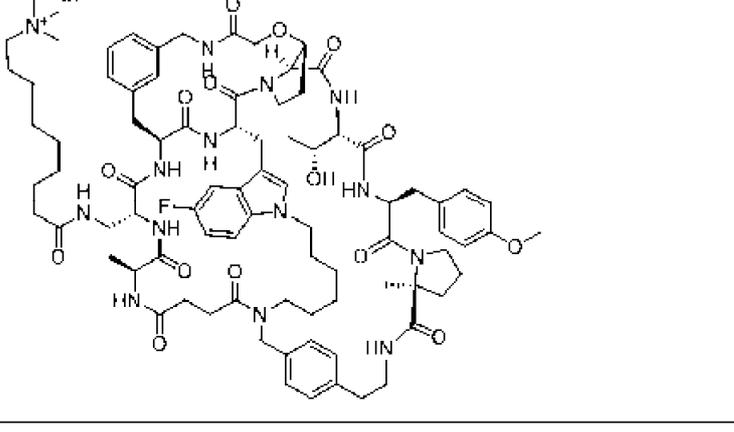
|                                |  |         |
|--------------------------------|--|---------|
| <p>Ex-39,<br/>соль<br/>TFA</p> |    | 1551,21 |
| <p>Ex-40,<br/>соль Cl</p>      |   | 1538,60 |
| <p>Ex-41,<br/>соль Cl</p>      |  | 1566,40 |

|                       |   |         |
|-----------------------|---|---------|
| Ex-44,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-44 is a complex macrocyclic molecule. It features a central macrocyclic ring system with multiple amide and ether linkages. The structure includes a quaternary ammonium cation (N<sup>+</sup>) and a trifluoroacetate anion (TFA<sup>-</sup>). Key substituents include a benzyl group, a hydroxyl group, a methoxy group, and a fluorinated aromatic ring. The molecule is highly branched and contains several nitrogen-containing functional groups.</p>                               | 1549,49 |
| Ex-47,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-47 is a complex macrocyclic molecule, similar to Ex-44. It features a central macrocyclic ring system with multiple amide and ether linkages. The structure includes a quaternary ammonium cation (N<sup>+</sup>) and a trifluoroacetate anion (TFA<sup>-</sup>). Key substituents include a benzyl group, a hydroxyl group, a methoxy group, and a fluorinated aromatic ring. The molecule is highly branched and contains several nitrogen-containing functional groups.</p>            | 1534,27 |
| Ex-48,<br>соль<br>TFA |  <p>The chemical structure of Ex-48 is a complex macrocyclic molecule, similar to Ex-44 and Ex-47. It features a central macrocyclic ring system with multiple amide and ether linkages. The structure includes a quaternary ammonium cation (N<sup>+</sup>) and a trifluoroacetate anion (TFA<sup>-</sup>). Key substituents include a benzyl group, a hydroxyl group, a methoxy group, and a fluorinated aromatic ring. The molecule is highly branched and contains several nitrogen-containing functional groups.</p> | 1582,20 |



|                                 |  |         |
|---------------------------------|--|---------|
| <p>Ex-52,<br/>соль<br/>АСОН</p> |    | 1593,8  |
| <p>Ex-53,<br/>соль Cl</p>       |   | 1381,33 |
| <p>Ex-54,<br/>соль Cl</p>       |  | 1383,44 |

|                        |  |         |
|------------------------|--|---------|
| Ех-55,<br>соль<br>АСОН |    | 1583,69 |
| Ех-56,<br>соль Cl      |   | 1628,95 |
| Ех-57,<br>соль Cl      |  | 1608,95 |

|                           |  |         |
|---------------------------|--|---------|
| <p>Ex-58,<br/>соль Cl</p> |    | 1594,93 |
| <p>Ex-59,<br/>соль Cl</p> |   | 1593,7  |
| <p>Ex-60,<br/>соль Cl</p> |  | 1607,4  |
| <p>Ex-61,<br/>соль Cl</p> |  | 1592,4  |

Определение активности.

Отдельные соединения по изобретению подвергали одной или нескольким методикам для анализа

их активности в отношении антагонизма активности PCSK9.

Ниже приводится описание способов анализа, используемых для определения активности соединений по изобретению и любых описанных сравниваемых соединений, в отношении антагонизма PCSK9. Биотинилированный PCSK9 получали из коммерческого источника.

#### TR-FRET для LDLR.

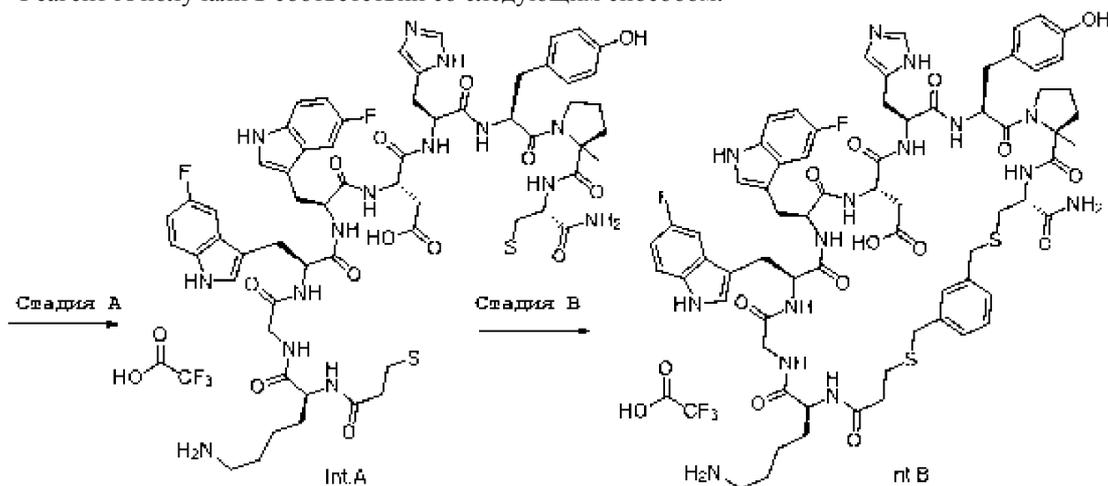
Анализ TR-FRET для PCSK9 измеряет взаимодействие между PCSK9 и LDLR. Раствор, содержащий 40 нМ биотинилированный PCSK9+10 нМ Lance ULight Streptavidin приготавливают в 50 мМ HEPES, pH 7,4, с 0,15 М NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA, и 0,01% поверхностно-активным веществом P20. Отдельный раствор, содержащий 40 нМ rhLDLR-6xHis+10 нМ Eu-W1024 анти-6xHis приготавливают в той же буферной системе. Echo используют для переноса 0,750 мл соединения в планшеты для анализа с последующим добавлением 15 мкл PCSK9+Ulight и 15 мкл LDLR+Eu. Конечный объем анализа составляет 30,750 мкл, содержащие 20 нМ PCSK9, 5 нМ Ulight, 20 нМ LDLR и 5 нМ Eu. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух часов, а затем проводят измерение флуоресценции с использованием Envision Multilabel Reader. Величины IC<sub>50</sub> определяют путем аппроксимации данных к сигмовидной кривой доза-ответ с использованием нелинейной регрессии. Количество импульсов (количество импульсов В) меченого европием LDLR определяют для определения того, влияют ли соединения неблагоприятным образом на LDLR. Снижение количества импульсов В, вероятно, указывает на ложноположительное ингибирование.

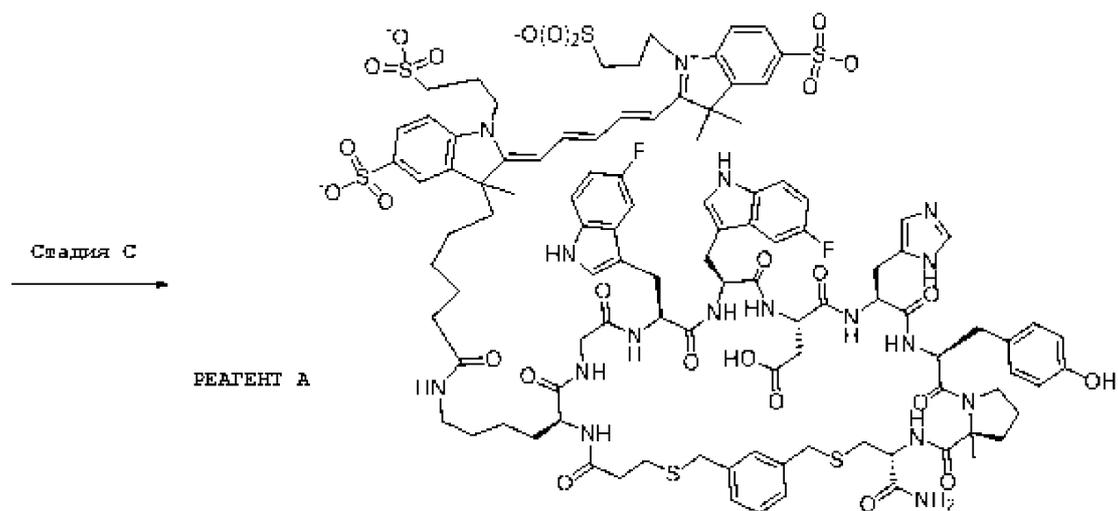
#### TR-FRET со стандартом Alexa FRET.

Стандартный анализ Alexa FRET для PCSK9 измеряет взаимодействие между PCSK9 и меченым AlexaFluor647 (AF) циклическим пептидом, реагентом А (K<sub>D</sub>=83 нМ).

Раствор, содержащий 1 нМ биотинилированный PCSK9+2,5 нМ Lance Streptavidin Europium (Strep-Eu) приготавливают в 50 мМ HEPES pH 7,4, с 0,15 М NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA и 0,01% поверхностно-активным веществом P20. Отдельный раствор, содержащий 40 нМ меченого AlexaFluor циклического пептида, приготавливают в той же буферной системе. Echo используют для переноса 0,750 мл соединения в планшеты для анализа с последующим добавлением 15 мкл PCSK9+Strep-Eu и 15 мкл пептида AF. Конечный объем анализа составляет 30,750 мкл, содержащие 0,5 нМ PCSK9, 1,25 нМ Strep-Eu и 20 нМ циклический пептид AF. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух часов, а затем проводят измерение флуоресценции с использованием Envision Multilabel Reader. Величины IC<sub>50</sub> определяют путем аппроксимации данных к сигмовидной кривой доза-ответ с использованием нелинейной регрессии. Затем вычисляют K<sub>i</sub> из IC<sub>50</sub> и K<sub>D</sub> циклического пептида AF. Количество импульсов (количество импульсов В) меченого европием PCSK9 определяют для определения того, влияют ли соединения неблагоприятным образом на PCSK9. Снижение количества импульсов В, вероятно, указывает на ложноположительное ингибирование. Данные этой процедуры описываются как "А=числовая величина (наномолярная)"

Реагент А получали в соответствии со следующим способом.





Стадия А - синтез промежуточного соединения Int-A.

Пептид синтезировали в масштабе 0,250 ммоль на микроволновом устройстве для синтеза CEM Liberty Blue с использованием химии Fmoc/tBu на амидной смоле PS Ринка MBHA, 0,32 ммоль г<sup>-1</sup>. Сборка проводилась с использованием однократных присоединений с использованием 4 экв. 0,2 М Fmoc-защитенной аминокислоты в DMF, 4 экв. 0,5 М HATU в DMF, 4 экв. 2 М DIPEA (двойное присоединение для Tug). Циклы удаления защитной группы Fmoc проводили с использованием 20% об./об. пиперидина в DMF.

Последовательность использованных Fmoc-защитенных аминокислот и структурных элементов представляет собой следующее.

1. N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-S-тримитил-L-цистеин.
2. (S)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота.
3. (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-тирозин.
4. N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N-тримитил-L-гистидин.
5. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутоксигруппа)-4-оксобутановая кислота.
6. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропионовая кислота.
7. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропионовая кислота.
8. (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)глицин.
9. N<sup>2</sup>-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-лизин.
10. 3-(тримитилтио)пропионовая кислота.

В конце сборки смолу промывали DMF, MeOH, DCM, Et<sub>2</sub>O. Пептид отщепляли от твердой подложки с использованием 50 мл раствора TFA (об./об.) (91% TFA, 5% H<sub>2</sub>O, 4% TIPS) в течение приблизительно 1,5 ч при комнатной температуре. Смолу фильтровали, промывали TFA и раствором, концентрировали до сухого состояния и лиофилизировали. Лиофилизация обеспечивала промежуточное соединение Int. A (399 мг), которое использовали в качестве неочищенного материала на следующей стадии. LCMS, аналитически вычислено для C<sub>61</sub>H<sub>75</sub>F<sub>2</sub>N<sub>15</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub>: 1328,48, найдено: 1328,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В - синтез промежуточного соединения Int-B: как описано для реагента В.

Очистку проводили посредством ОФ-ВЭЖХ (Waters Deltapak C4, двойная кассета, 40×100 мм, 15 мкм, 300А; от 15% до 35% АСN/вода+модификатор 0,1% TFA в течение 20 мин). Собранные фракции лиофилизировали с получением 35 мг промежуточного соединения Int-B. LCMS аналитически вычислено для C<sub>69</sub>H<sub>81</sub>F<sub>2</sub>N<sub>15</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub>: 1430,62; найдено: 1430,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С - синтез соединения реагента А: как описано для реагента В.

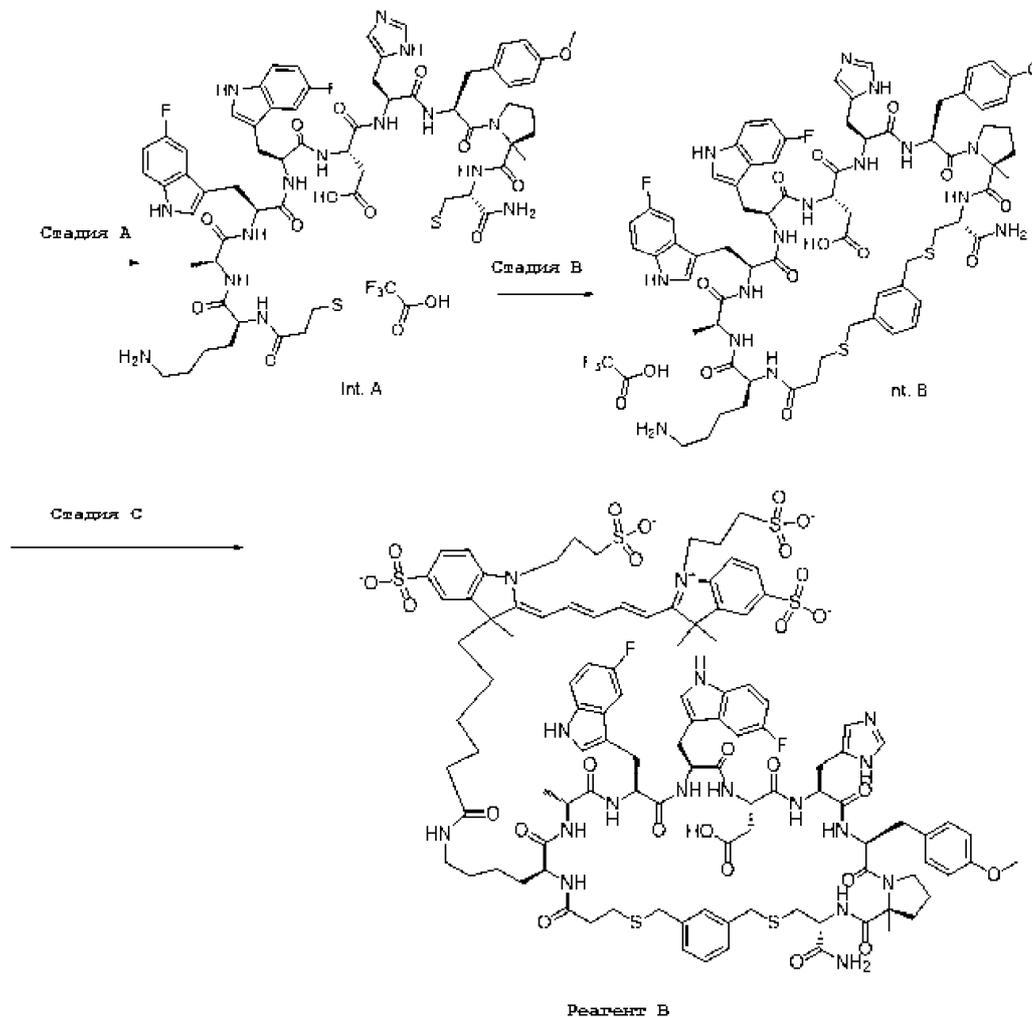
LCMS аналитически вычислено для C<sub>105</sub>H<sub>122</sub>F<sub>2</sub>N<sub>17</sub>O<sub>26</sub>S<sub>6</sub><sup>3-</sup>: 2268,58; 1135,8 (M+2)<sup>2+</sup>.

Alexa FRET Plus TR-FRET.

Анализ Alexa FRET Plus для PCSK9 определяет взаимодействие между PCSK9 и меченым AlexaFluor647 (AF) циклическим пептидом, реагентом В (K<sub>D</sub>=35 нМ). Раствор, содержащий 1 нМ биотинилированный PCSK9+2,5 нМ Lance Streptavidin Europium (Strep-Eu) приготавливают в 50 мМ HEPES pH 7,4, с 0,15 М NaCl, 5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA и 0,01% поверхностно-активным веществом P20. Отдельный раствор, содержащий 1920 нМ меченый AlexaFluor циклический пептид, приготавливают в той же буферной системе. Echo используют для переноса 0,075 мкл соединения плюс 0,675 мкл DMSO в каждую лунку планшета для анализа с последующим добавлением 15 мкл PCSK9+Strep-Eu и 15 мкл пептида AF. Конечный объем анализа составляет 30,750 мкл, содержащие 0,5 нМ PCSK9, 1,25 нМ Strep-Eu и 960 нМ циклический пептид AF. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух часов, а затем проводят измерение флуоресценции с использованием Envision Multi-label Reader. Величины IC<sub>50</sub> определяют путем аппроксимации данных к сигмовидной кривой доза-ответ

с использованием нелинейной регрессии. Величины  $IC_{50}$  определяют путем аппроксимации данных к сигмовидной кривой доза-ответ с использованием нелинейной регрессии. Затем вычисляют  $K_i$  из  $IC_{50}$  и  $K_D$  циклического пептида AF. Количество импульсов (количество импульсов В) меченного европием PCSK9 определяют для определения того, влияют ли соединения неблагоприятным образом на PCSK9. Снижение количества импульсов В, вероятно, указывает на ложноположительное ингибирование. Данные этой процедуры описываются как "Р=числовая величина (наномолярная)"

Реагент В получали по следующей методике.



Стадия А - синтез промежуточного соединения Int.А.

Пептид синтезировали в масштабе 0,250 ммоль на микроволновом устройстве для синтеза СЕМ Liberty Blue с использованием химии Fmoc/tBu на амидной смоле PS Ринка MBHA, 0,32 ммоль  $г^{-1}$ . Сборку проводили с использованием единичного присоединения с использованием 4 экв. 0,2 М Fmoc-защитенной аминокислоты в DMF, 4 экв. 1 М оксима в DMF, 4 экв. 0,5 N,N-диизопропилкарбодиимида (DIC) (двойное присоединение для Y01). Циклы удаления защитной группы Fmoc проводили с использованием 20% об./об. пиперидина в DMF.

Последовательность использованных Fmoc-защитенных аминокислоты и структурных элементов представляет собой следующее.

1. N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-S-тритил-L-цистеин.
2. (S)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-метилпирролидин-2-карбоновая кислота.
3. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-метоксифенил)пропионовая кислота.
4. N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N-тритил-L-гистидин.
5. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановая кислота
6. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропионовая кислота.
7. (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропионовая кислота.
8. (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-аланин.
9. N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N<sup>6</sup>-(трет-бутоксикарбонил)-L-лизин.
10. 3-(тритилтио)пропионовая кислота.

В конце сборки смолу промывали DMF, MeOH, DCM, Et<sub>2</sub>O. Пептид отщепляли от твердой подложки с использованием 50 мл раствора TFA (об./об.) (91% TFA, 5% H<sub>2</sub>O, 4% TIPS) в течение приблизительно

но 1,5 ч при комнатной температуре. Смолу фильтровали, промывали TFA и раствором, концентрировали до сухого состояния и лиофилизировали. Лиофилизация обеспечивала промежуточное соединение Int-A (300 мг), которое использовали в качестве неочищенного материала на следующей стадии. LCMS, аналитически вычислено для  $C_{63}H_{79}F_2N_{15}O_{13}S_2$ : 1356,53, найдено: 1356,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В - синтез промежуточного соединения Int-B.

Неочищенное соединение Int-A (0,22 ммоль) перерастворили в 24 мл DMF. Добавляли 6 мл 1 М водный раствор бикарбоната натрия для повышения pH до 7. Затем капельно добавляли 0,26 ммоль 1,3-бис(бромметил)бензола (0,1 М в DMF). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 мин, гасили TFA (pH до 3-4), а затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного Int-B, которое очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (Waters XBridge, C18, 50×150 мм, 5 мкм, 130А; от 25% до 40% ACN/вода+модификатор 0,1% TFA в течение 20 мин). Собранные фракции лиофилизировали с получением 35 мг промежуточного соединения Int-B. LCMS аналитически вычислено для  $C_{71}H_{85}F_2N_{15}O_{13}S_2$ : 1458,67; найдено: 1458,8 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С - синтез соединения реагента В.

Промежуточное соединение Int-B (15 мг) растворяли в 0,2 мл сухого DMSO. Затем добавляли 15 мг ALEXAFLUOR 647NHS Ester (A37566, Life technology), растворенного в 1,5 мл сухого DMSO. Добавляли 20 мкл сухого DIPEA. Реакционную смесь оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 12ч в атмосфере азота в темноте. Ее гасили TFA (pH до 3-4) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (Dr Maish, Reprosil Gold C18, 250×20 мм, 120А, 10 мкм; от 20% до 35% 0,1% TFA в ACN/0,1% TFA в H<sub>2</sub>O, в течение 20 мин, затем от 35% до 40% в течение 5 мин при скорости потока 20 мл/мин). Собранные фракции лиофилизировали с получением 16,1 мг соединения реагента В. LCMS аналитически вычислено для  $C_{107}H_{126}F_2N_{17}O_{26}S_6^{3-}$ : 2296,64; найдено: 1150,6 (M+2)<sup>2+</sup>.

Данные активности, полученные посредством одной или обеих из описанных выше методик, описаны для отдельных иллюстративных соединений по изобретению в следующем формате.

Пример №: А (стандарт TR Fret)="числовая величина"; Р (Alexa Fret плюс стандарт TR Fret)="числовая величина"/следует отметить, что все указанные величины являются наномолярными.

Alexa FRET Ultra TR-FRET.

Анализ Alexa FRET Ultra для PCSK9 измеряет взаимодействие между PCSK9 и меченым AlexaFluor647 (AF) циклическим пептидом, реагентом В ( $K_D=0,99$  нМ). Раствор, содержащий 1 нМ биотинилированный PCSK9+2,5 нМ Lance Streptavidin Europium (Strep-Eu) приготавливают в 50 mM HEPES pH 7,4, с 0,15 М NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,01% BSA и 0,01% поверхностно-активным веществом P20. Отдельный раствор, содержащий 1920 нМ меченный AlexaFluor циклический пептид, приготавливают в той же буферной системе. Echo используют для переноса 0,015 мкл соединения плюс 0,735 мкл DMSO в каждую лунку планшета для анализа с последующим добавлением 15 мкл PCSK9+Strep-Eu и 15 мкл пептида AF. Конечный объем анализа составляет 30,750 мкл, содержащие 0,5 нМ PCSK9, 1,25 нМ Strep-Eu и 960 нМ циклический пептид AF. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение по меньшей мере двух часов, а затем проводят измерение флуоресценции с использованием Envision Multi-label Reader. Величины IC<sub>50</sub> определяют путем аппроксимации данных к сигмовидной кривой доза-ответ с использованием нелинейной регрессии. Затем вычисляют Ki из IC<sub>50</sub> и  $K_D$  циклического пептида AF. Количество импульсов (количество импульсов В) меченого европием PCSK9 определяют для определения того, влияют ли соединения неблагоприятным образом на PCSK9. Снижение количества импульсов В, вероятно, указывает на ложноположительное ингибирование. Данные этой процедуры описываются как "Ki Ultra=числовая величина (представленные данные являются наномолярными)".

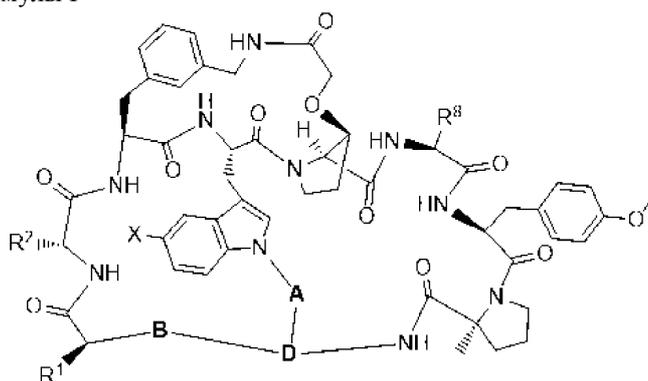
Следующие соединения оценивали, как показано в табл. 2, с использованием протокола, описанного выше, с представленными результатами:

**Ex-01** Ki Plus = < 0,00558, Ki Ultra=0,0046/**Ex-02** Ki Plus=0,00558, Ki Ultra=0,005933/**Ex-03** Ki Plus=0,02535, Ki Ultra=0,06803/**Ex-04** Ki Plus ≤ 0,00558, Ki Ultra=0,004711/**Ex-05** Ki Plus=0,009621, Ki Ultra=0,03296/**Ex-06** Ki Plus=0,00568, Ki Ultra=0,003424/**Ex-07** Ki Plus=0,05914, Ki Ultra=0,06753/**Ex-08** Ki Plus=0,01574, Ki Ultra=0,06832/**Ex-09** Ki Plus=0,09189, Ki Ultra=0,247/**Ex-10** Ki Plus=0,005743, Ki Ultra=0,02489/**Ex-11** Ki Plus=0,04334, Ki Ultra=0,2067/**Ex-12** Ki Plus=0,01448, Ki Ultra=0,02247/**Ex-13** Ki Plus=0,1454, Ki Ultra=0,4772/**Ex-14** Ki Plus=0,01605, Ki Ultra=0,02099/**Ex-15** Ki Plus=0,1027, Ki Ultra=0,2601/**Ex-16** Ki Plus=0,01423, Ki Ultra=0,05141/**Ex-17** Ki Plus ≤ 0,00558, Ki Ultra=0,0028/**Ex-18** Ki Plus=0,03356, Ki Ultra=0,1183/**Ex-19** Ki Plus=0,01662, Ki Ultra=0,01204/**Ex-20** Ki Plus=0,01303, Ki Ultra=0,01711/**Ex-21** Ki Plus=0,005692, Ki Ultra=0,001264/**Ex-22** Ki Plus=0,00926, Ki

Ultra=0,01519/ **Ex-23** Ki Plus=0,00938, Ki Ultra=0,00239/ **Ex-24** Ki Plus=0,00812, Ki Ultra=0,00767/ **Ex-25** Ki Plus=0,01127, Ki Ultra=0,00463/ **Ex-26** Ki Plus  $\leq$  0,00558, Ki Ultra=0,002754/ **Ex-27** Ki Plus  $\leq$  0,00558, Ki Ultra=0,00301/ **Ex-28** Ki Plus  $\leq$  0,00558, Ki Ultra=0,00078/ **Ex-29** Ki Plus=0,00981, Ki Ultra=0,00614/ **Ex-31** Ki Plus  $<$  0,00558, Ki Ultra=0,00074/ **Ex-35** Ki Plus=0,04652, Ki Ultra=0,08434/ **Ex-36** Ki Plus=0,00762, Ki Ultra=0,00507/ **Ex-38** Ki Plus=0,00904, Ki Ultra=0,01416/ **Ex-39** Ki Plus=0,00716, Ki Ultra=0,00414/ **Ex-40** Ki Plus=0,30800, Ki Ultra=0,86010/ **Ex-41** Ki Plus=0,00697, Ki Ultra=0,00628/ **Ex-44** Ki Plus=0,01445, Ki Ultra=0,02194/ **Ex-47** Ki Plus=0,01474, Ki Ultra=0,01193/ **Ex-48** Ki Plus=0,01169, Ki Ultra=0,01545/ **Ex-49** Ki Plus=0,00716, Ki Ultra=0,00414/ **Ex-50** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus=0,01052, Ki Ultra=0,00443/ **Ex-51** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus  $<$  0,00558, Ki Ultra=0,00597/ **Ex-52** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus  $<$  0,00558, Ki Ultra=0,00359/ **Ex-53** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus=0,09629, Ki Ultra=0,21500/ **Ex-54** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus=0,36720, Ki Ultra=0,48390/ **Ex-55** Ki Standard  $<$ 1,26, Ki Plus=0,07240, Ki Ultra=0,23800/ **Ex-56** Ki Standard  $<$ 1,257, Ki Plus=0,02237, Ki Ultra=0,00481/ **Ex-57** Ki Standard  $<$ 1,257, Ki Plus  $<$  0,00558, Ki Ultra=0,00162/ **Ex-58** Ki Standard  $<$ 1,257, Ki Plus=0,00773, Ki Ultra=0,00196/ **Ex-59** Ki Plus=0,00788, Ki Ultra=0,004959/ **Ex-60** Ki Plus=0,006515, Ki Ultra=0,005312/ **Ex-61** Ki Plus=0,00747, Ki Ultra=0,006543.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы I



Формула I,

где

X представляет собой H, F, Cl или Br;

R<sup>1</sup> выбран из

(a) -H; или

(b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6 и R<sup>14A</sup> представляет собой

(i) -H;

(ii) -NH<sub>2</sub>;

(iii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;

(iv) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;

(v) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vi) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y12</sub>-O]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y13</sub>R<sup>14B</sup>, где

y<sub>12</sub> и y<sub>13</sub> не равны оба 2 и независимо равны от 2 до 4; и

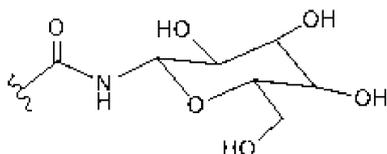
R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(vii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3,4</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; и

(viii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой

(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; или



(a<sup>iii</sup>) часть формулы

$R^2$  выбран из

(a) -H; и

(b)  $-(CH_2)_z-R^{14A}$ , где  $z$  равен 1-6 и  $R^{14A}$  выбран из

(i) -H;

(ii)  $-NH_2$ ;

(iii)  $-N^+H_3$ ;

(iv)  $-N^+(H_3C)_3$ ;

(v)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_2-O]_2-(CH_2)_2R^{14B}$ , где  $R^{14B}$  представляет собой  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vi)  $-NH-C(O)-[(CH_2)_{y12}-O]_2-(CH_2)_{y13}R^{14B}$ , где

$y12$  и  $y13$  не равны оба 2 и независимо равны от 2 до 4; и

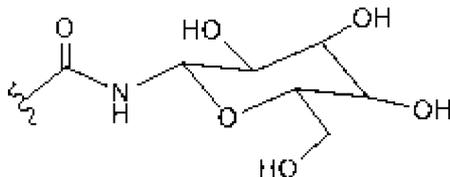
$R^{14B}$  представляет собой  $-NH_2$ ;  $-N^+H_3$ ;  $-N(CH_3)_2$  или  $-N^+(CH_3)_3$ ;

(vii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой  $-O-(CH_2)_{3,4}-N^+(CH_3)_3$ ; и

(viii)  $-NH-C(O)-(CH_2)_yR^{14C}$ , где  $y=1-6$  и  $R^{14C}$  представляет собой

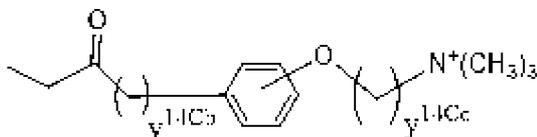
(ai)  $-O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$ ;

(a<sup>ii</sup>)  $-N^+(CH_3)_2R^{14ca}$ , где  $R^{14ca}$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-(CH_2)_{1,4}-OCH_3$ ;



(a<sup>iii</sup>) часть формулы

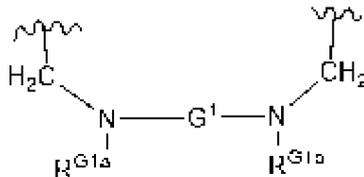
; или



(a<sup>iv</sup>) часть формулы

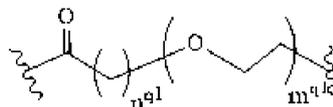
где  $y^{14Cb}$  и  $y^{14Cc}$  равны от 1 до 4; или

$R^1$  и  $R^2$  могут быть связаны вместе с образованием части формулы



где

$G^1$ ,  $R^{G1a}$  и  $R^{G1b}$  определяются следующим образом:

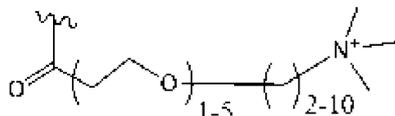


(a)  $G^1$  представляет собой линкерную часть формулы:

где  $n^{q1}$  равен от 1 до 6,  $m^{q1}$  равен 0, 1 или 2 и вместе величины  $n^{q1}$  и  $m^{q1}$  выбраны так, чтобы длина линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;

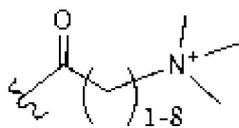
$R^{G1a}$  выбран из (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода; и

$R^{G1b}$  выбран из

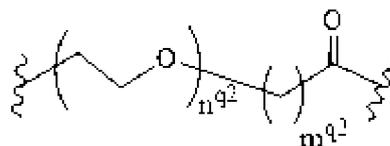


(i) части формулы

; и

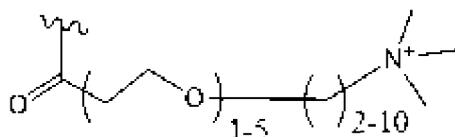


(i) части формулы ; или

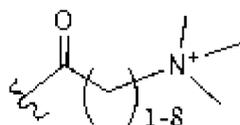


(b)  $G^1$  представляет собой линкерную часть формулы , где  $n^{q2}$  равен 0, 1 или 2,  $m^{q1}$  равен от 1 до 6, и вместе величины  $n^{q2}$  и  $m^{q1}$  выбраны так, чтобы длина линкерной части, которую они определяют, не превышала всего 8 атомов углерода и/или кислорода, составляющих цепь, включающую атом углерода в цепи, который образует карбонильную часть;

$R^{G1a}$  выбран из

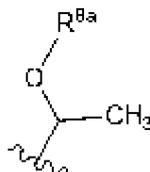


(i) части формулы ; и



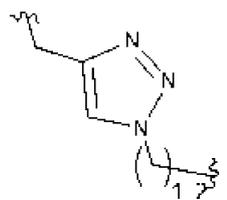
(ii) части формулы: ; и

$R^{G1b}$  выбран из (i) -H; и (ii) алкила из вплоть до 4 атомов углерода;



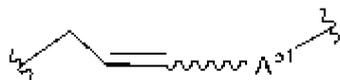
$R^8$  представляет собой  $-CH_3$  или часть формулы , где  $R^{8a}$  представляет собой -H или линейный, разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода;

A выбран из



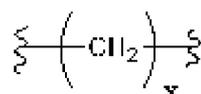
(a) части формулы ;

(b)  $-CH_2-(CH_2)_y-CH_2-$ , где y равен от 1 до 6;



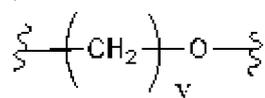
(c) части формулы ,

где  $A^{b1}$  представляет собой



(i) часть формулы ,

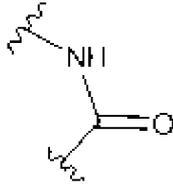
где x равен от 1 до 6; или



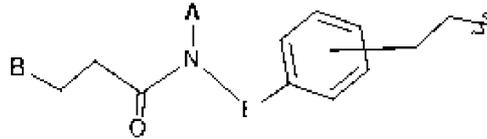
(ii) часть формулы ,

где y равен от 1 до 5;

- (d) части формулы:  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ , где  $m=1-5$  и  $n=0$  или  $1-4$ ;  
 В представляет собой  
 (a) связь;  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ ; или

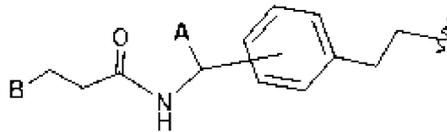


- (c) часть формулы  
 D представляет собой



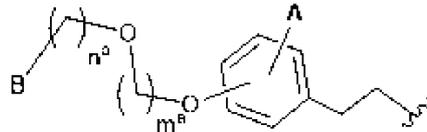
- (a) часть формулы  
 или  $-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{O}-$ , и А и В являются такими, как определено выше;

где E представляет собой  $-\text{CH}_2-$



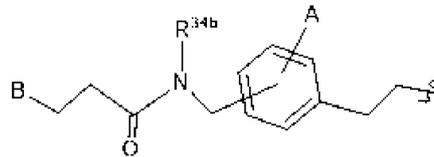
- (b) часть формулы  
 делено выше;

где А и В являются такими, как опре-



- (c) часть формулы  
 4, и  $n^a+m^a$  равно  $\geq 3$ , и где А и В являются такими, как определено выше;

где  $n^a$  равен 1, 2 или 3,  $m^a$  равен 2, 3 или



- (d) часть формулы  
 такими, как определено выше,

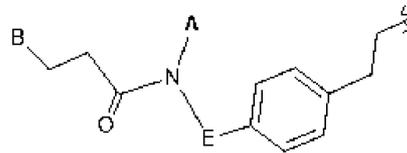
где  $R^{34b}$  представляет собой -H или ли-

нейный разветвленный или циклический алкил из вплоть до четырех атомов углерода, и А и В являются

или его фармацевтически приемлемая соль.

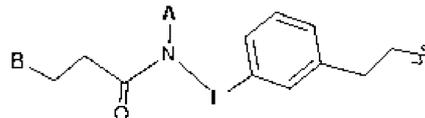
2. Соединение по п.1, где X представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, где D представляет собой часть формулы



где E представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

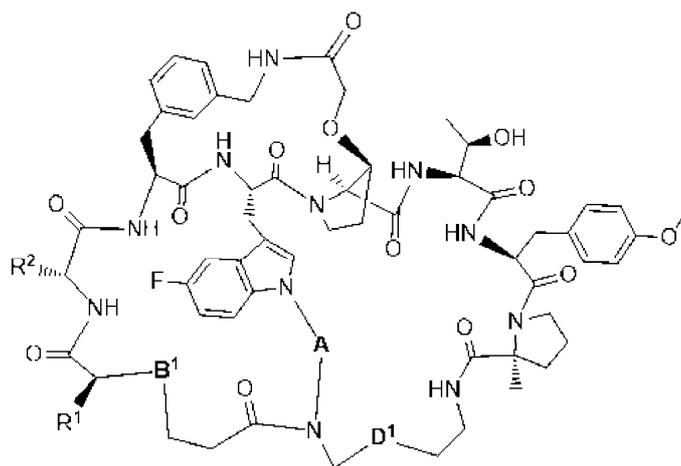
4. Соединение по п.2 где D представляет собой часть формулы



где E представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

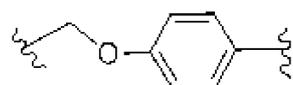
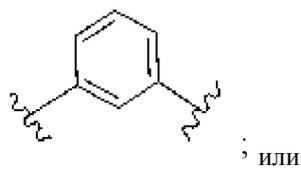
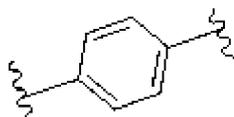
5. Соединение по п.2, где D представляет собой часть формулы



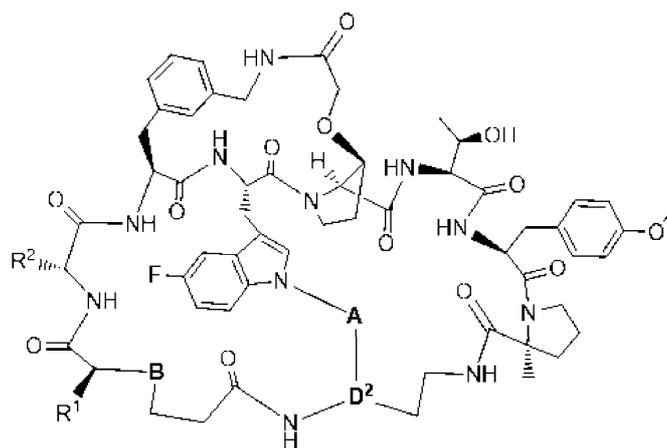


Формула IIb,

B<sup>1</sup> представляет собой  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-$ ; и  
D<sup>1</sup> представляет собой

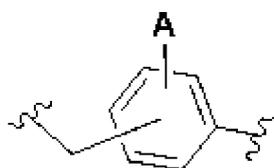


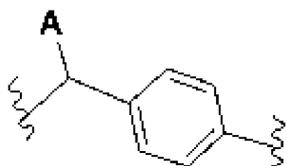
13. Соединение по п.2, имеющее структуру формулы IIc, или его фармацевтически приемлемая соль



Формула IIc

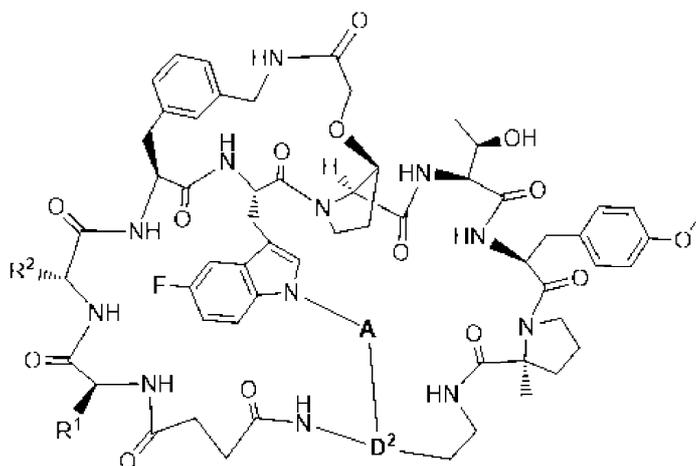
где  
D<sup>2</sup> представляет собой





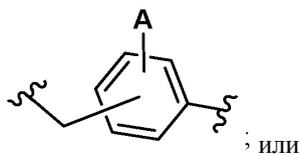
(b) часть формулы

14. Соединение по п.2, имеющее структуру формулы IID, или его фармацевтически приемлемая соль



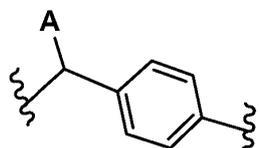
Формула IID

где  $D^2$  представляет собой



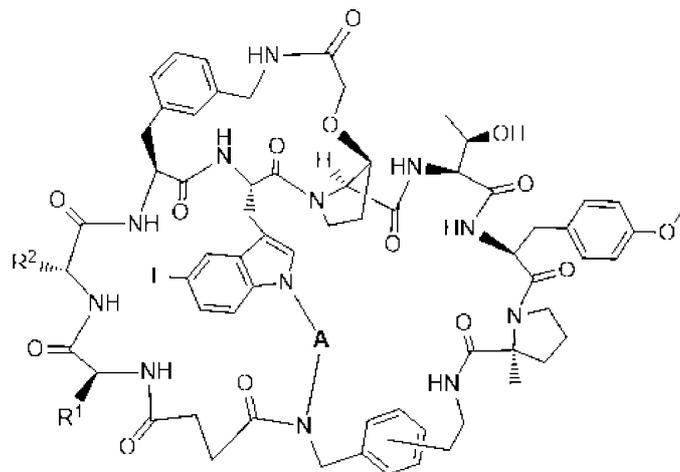
(a) часть формулы

; или



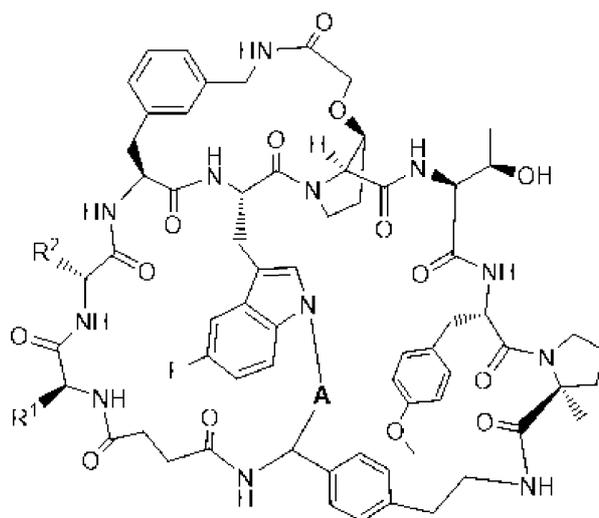
(b) часть формулы

15. Соединение по п.2, имеющее структуру формулы IIE, или его фармацевтически приемлемая соль



Формула IIE.

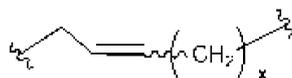
16. Соединение по п.2, имеющее структуру формулы IIF, или его фармацевтически приемлемая соль



Формула III.

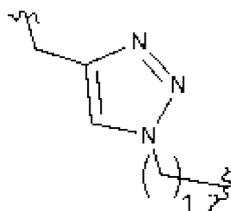
17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой

(a)  $-(\text{CH}_2)_6$ ;



(b) часть формулы

, где x равен от 1 до 3; или



(c) часть формулы

18. Соединение по любому из пп.1-10 и 12-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^2$  представляет собой

(a)  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6, и  $\text{R}^{14\text{A}}$  представляет собой

(a) -H;

(b)  $-\text{NH}_2$ ;

(c)  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;

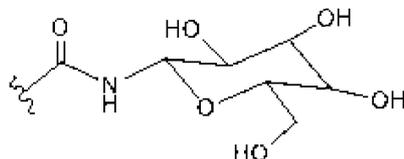
(d)  $-\text{N}^+(\text{H}_3\text{C})_3$ ;

(e)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{O}-]_2-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;

(f)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}]$ , где y=1-6 и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой

(ai)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2,4}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;

(aii)  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ; или



(aiii) часть формулы

19. Соединение по любому из пп.1-10 и 12-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1$  выбран из

(a) -H;

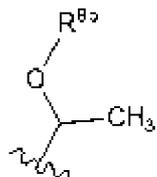
(b)  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6, и  $\text{R}^{14\text{A}}$  представляет собой

(i) -H;

(ii)  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ; или

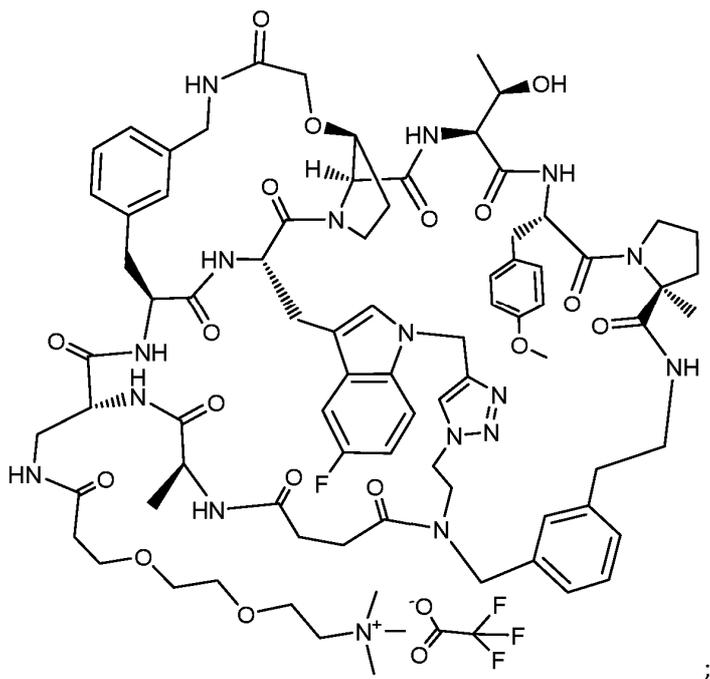
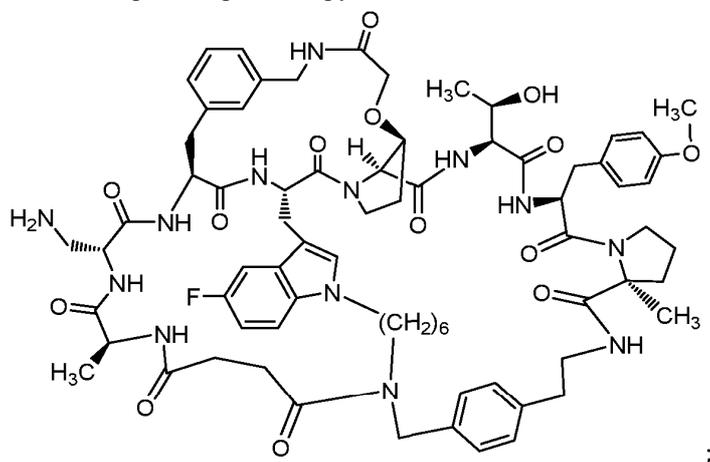
(iii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_2-\text{O}-]_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ .

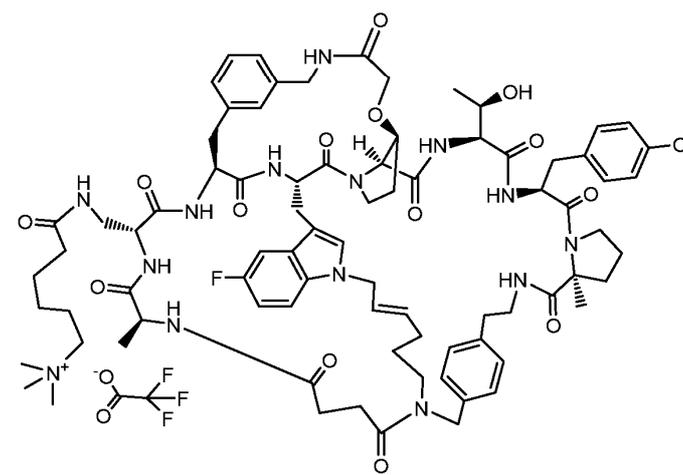
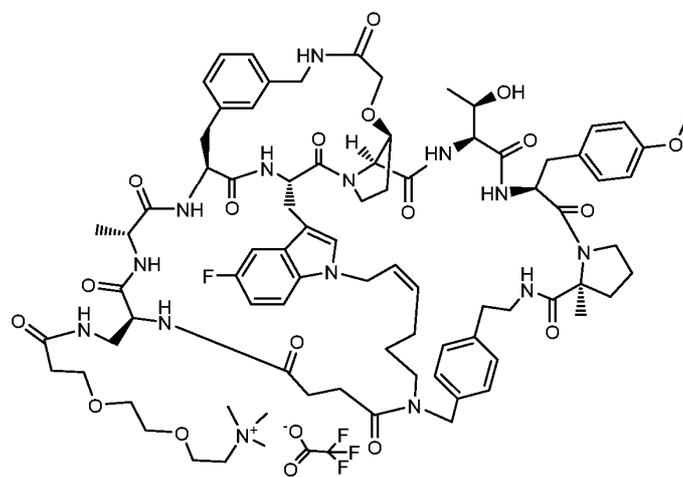
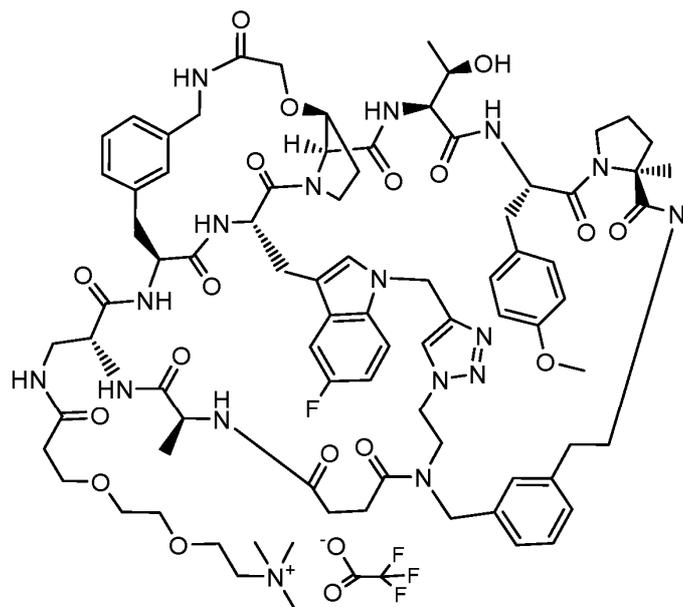
20. Соединение по любому из пп.1-11 и 17-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^8$

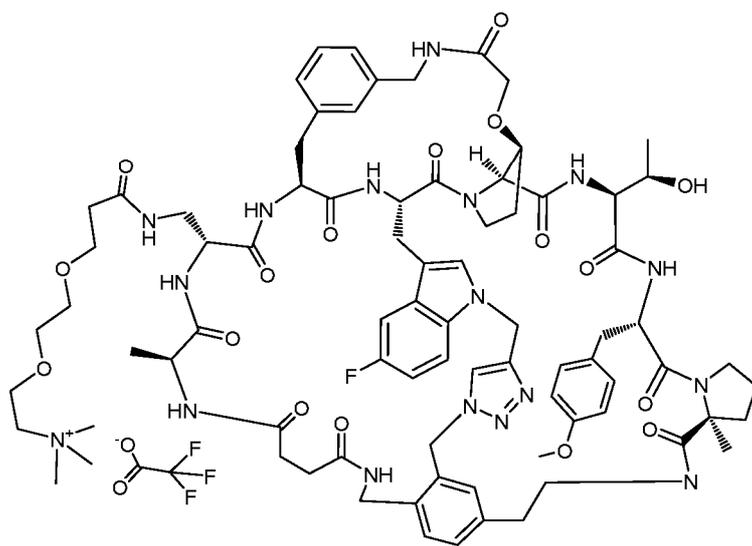
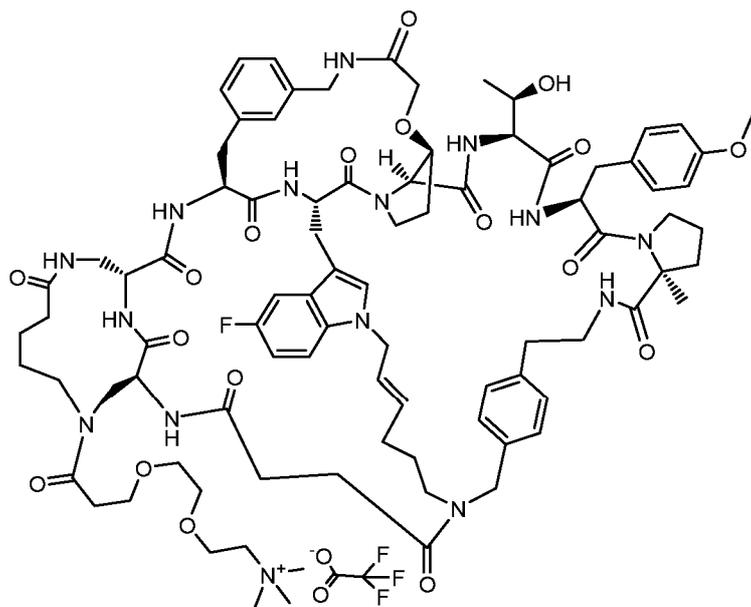


представляет собой часть формулы , где  $R^{Bb}$  представляет собой -H,  $-CH_3$  или  $-C(CH_3)_3$ .

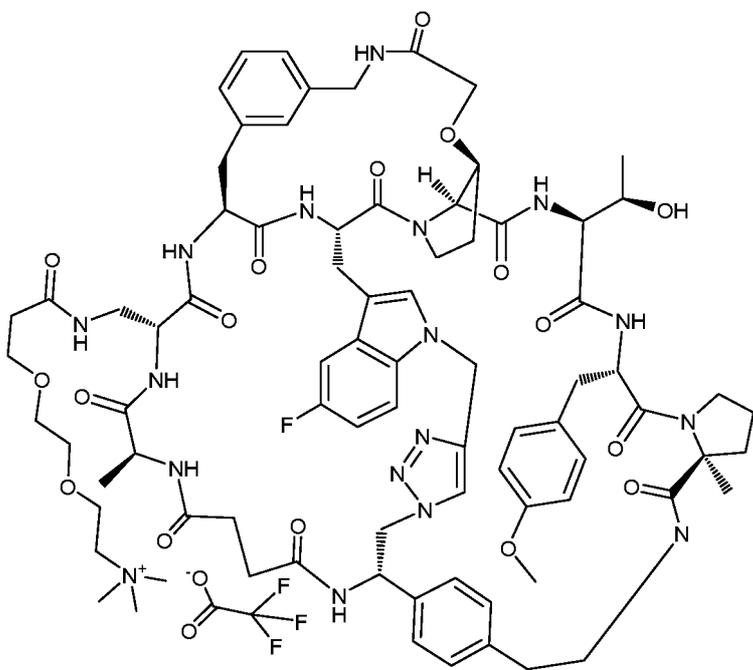
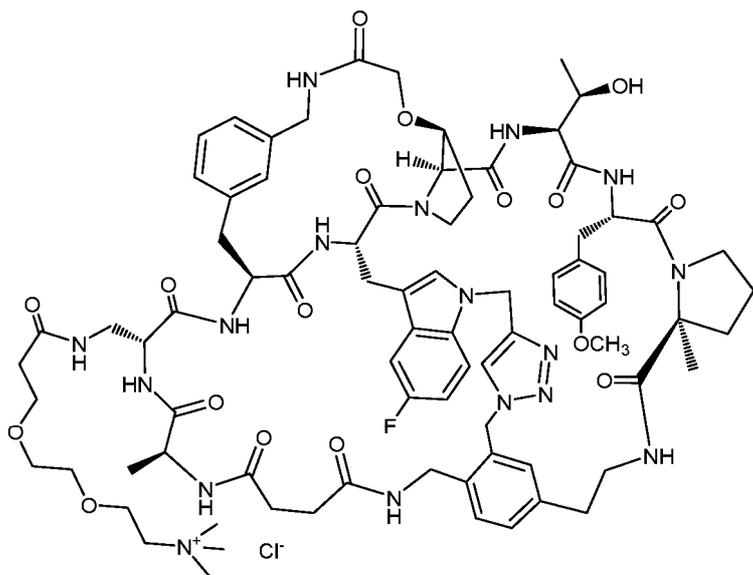
21. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из



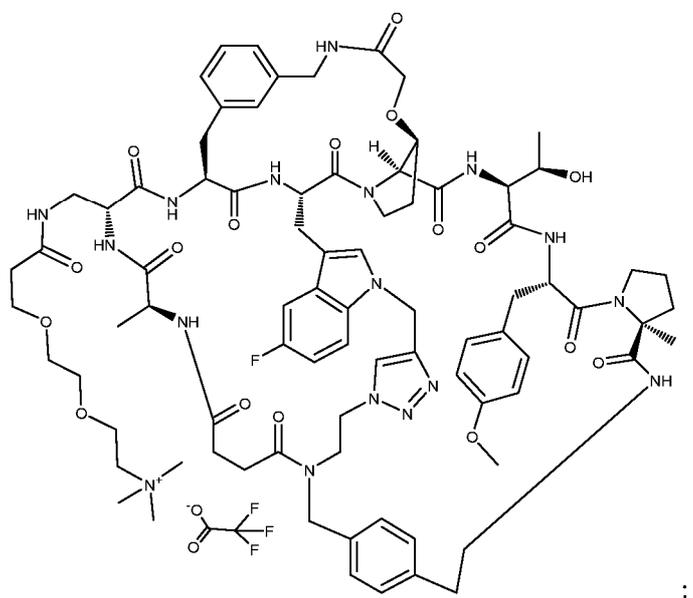
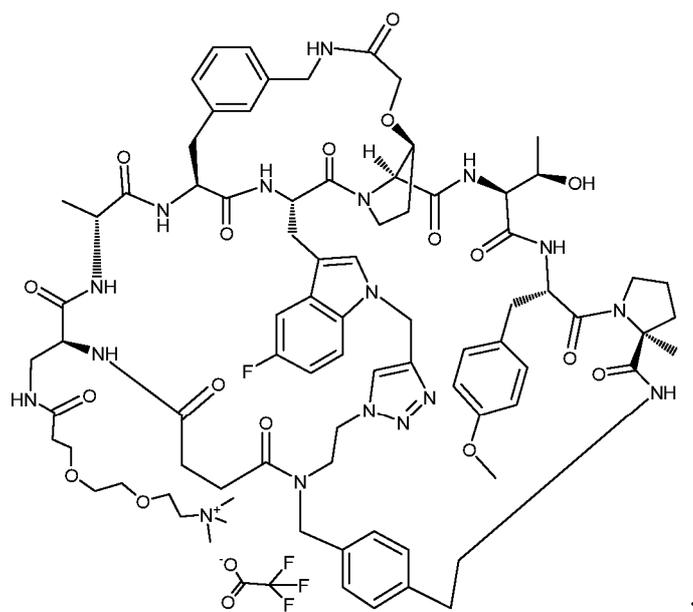


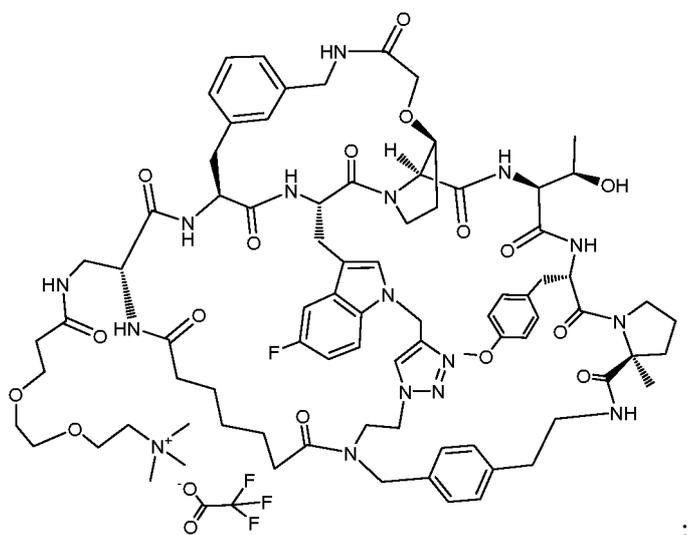
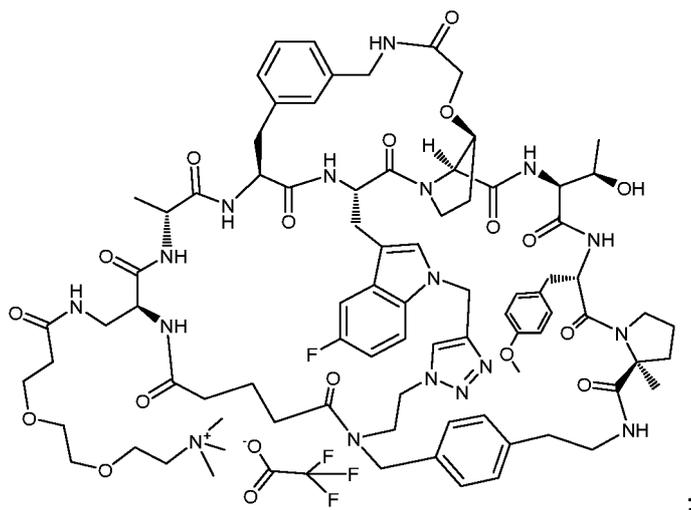


043952

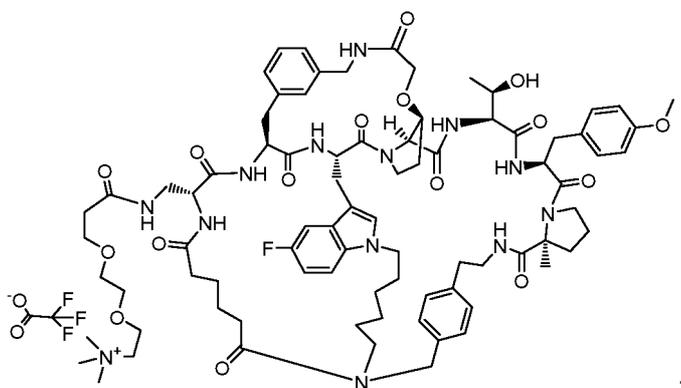
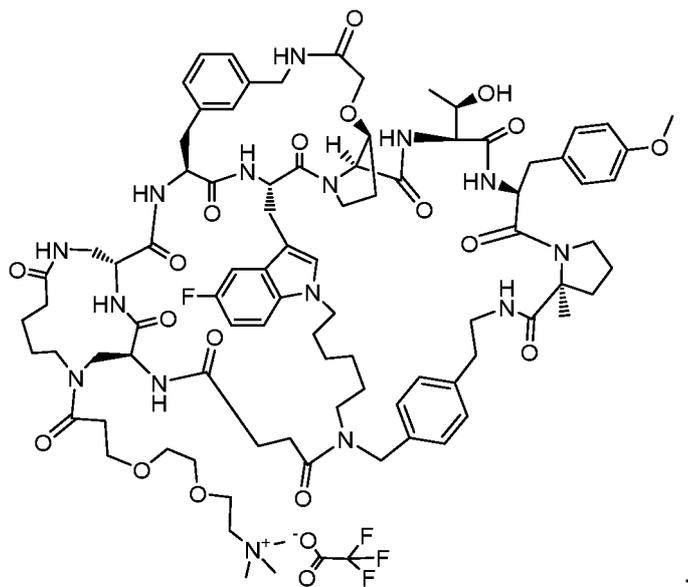


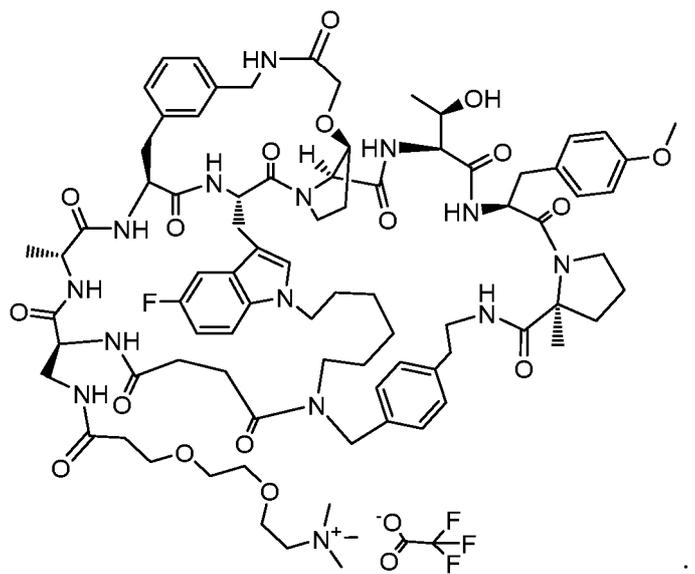
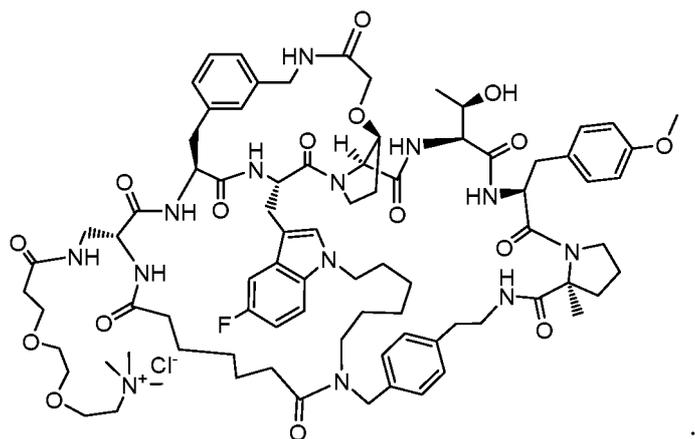


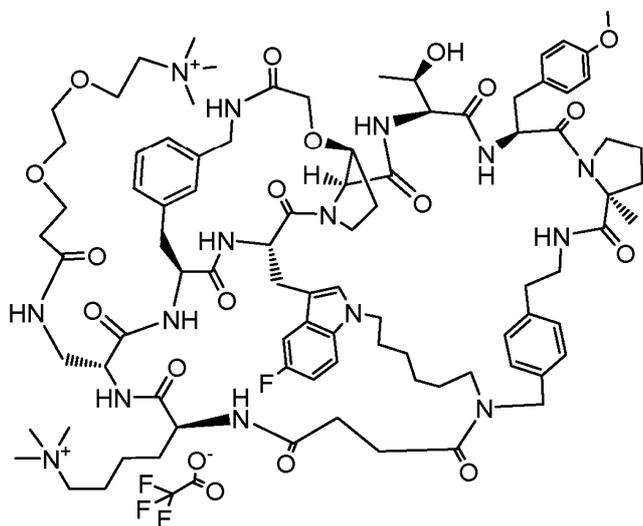
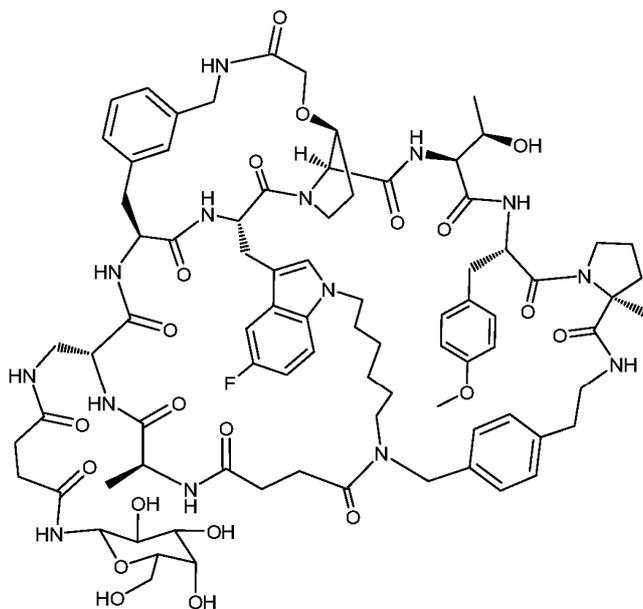


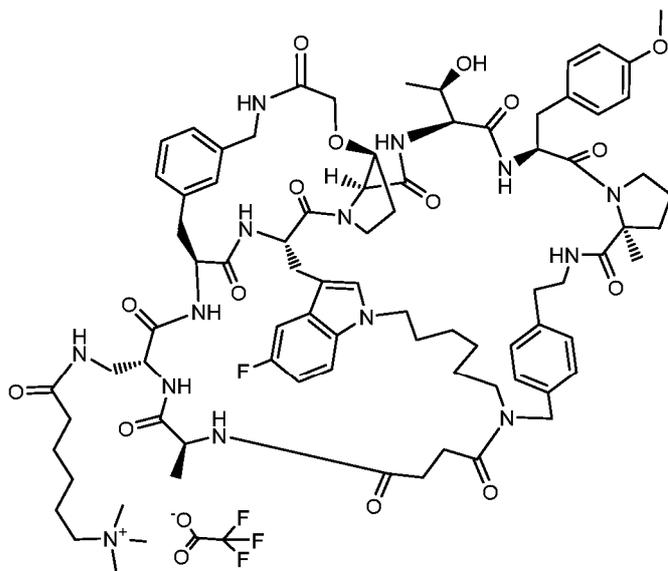




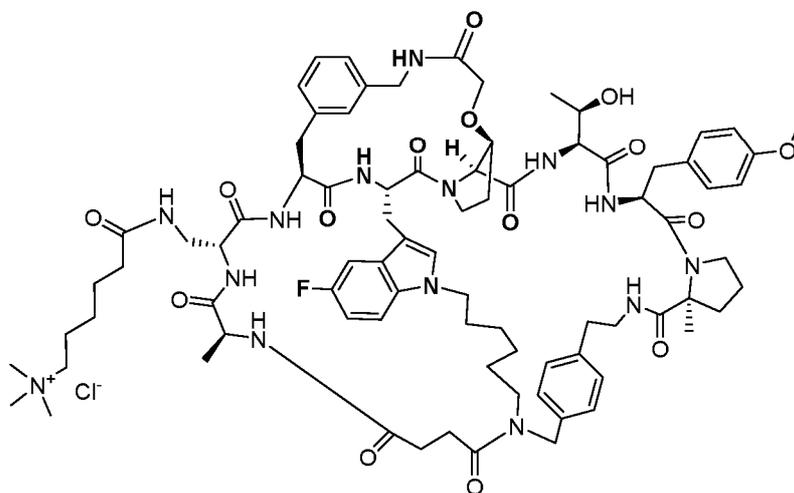




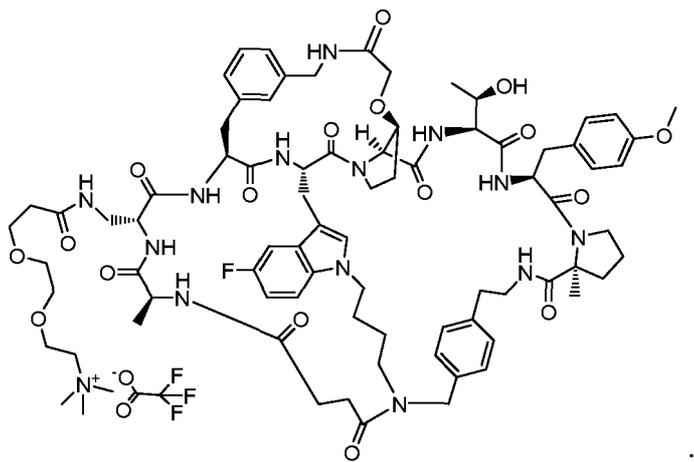




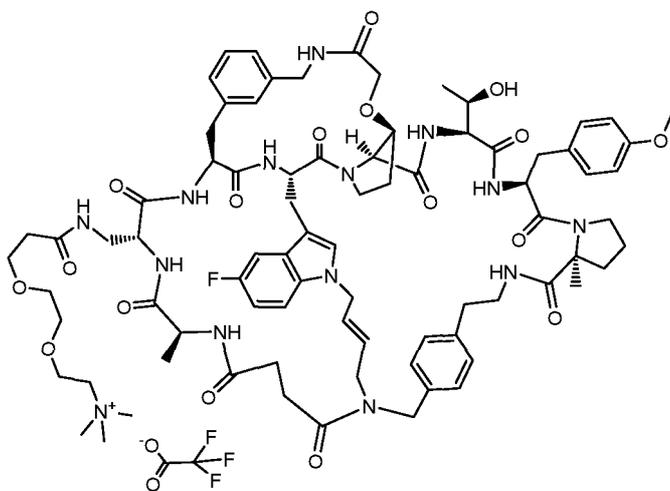
;



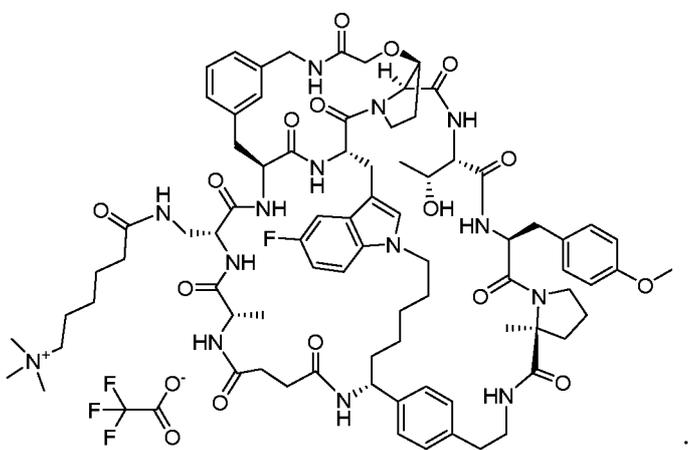
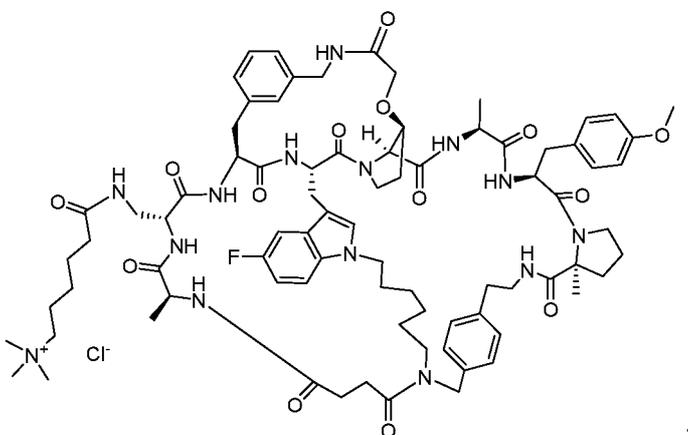
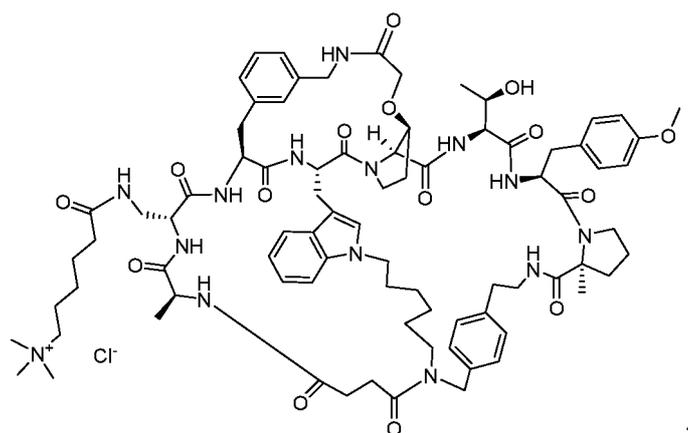
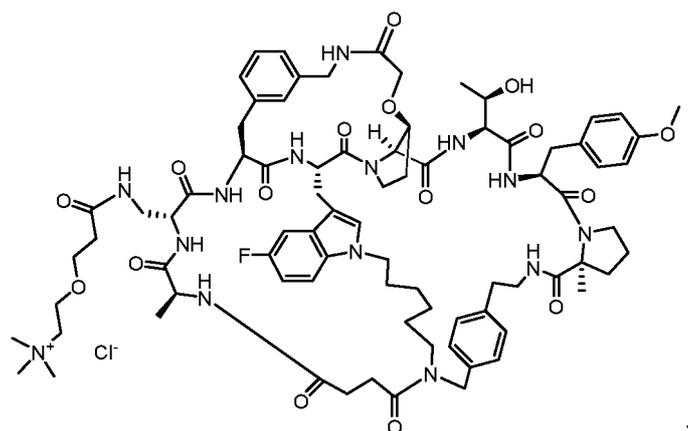


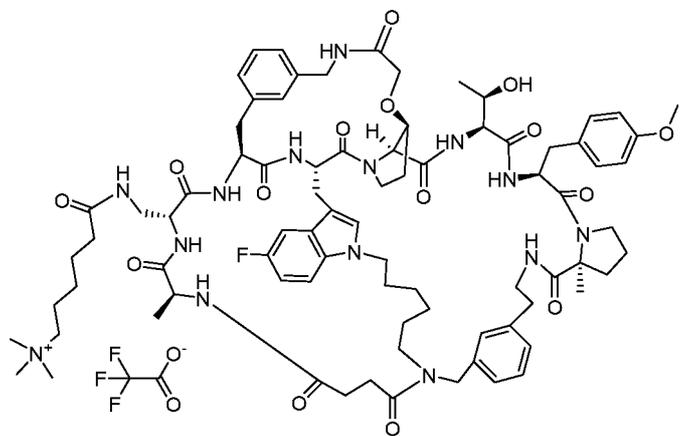
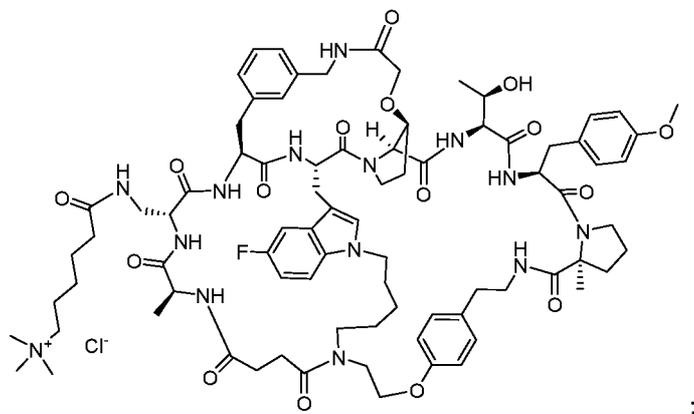
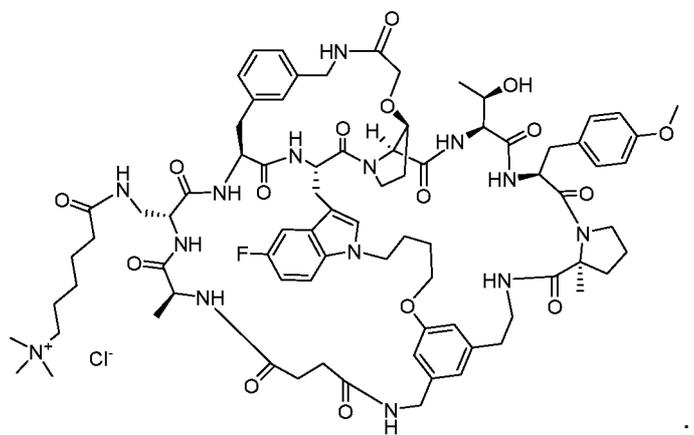
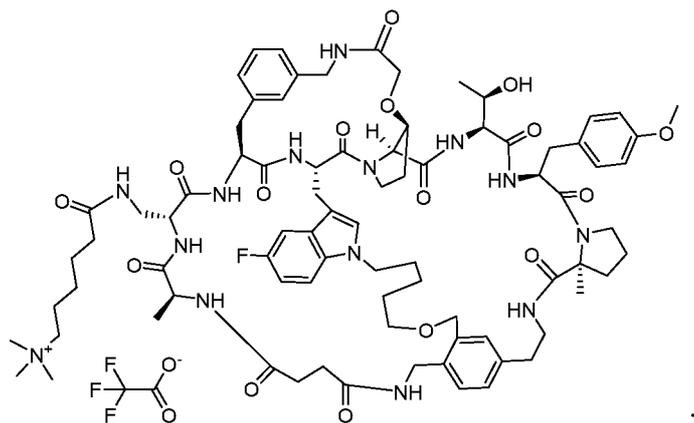


;



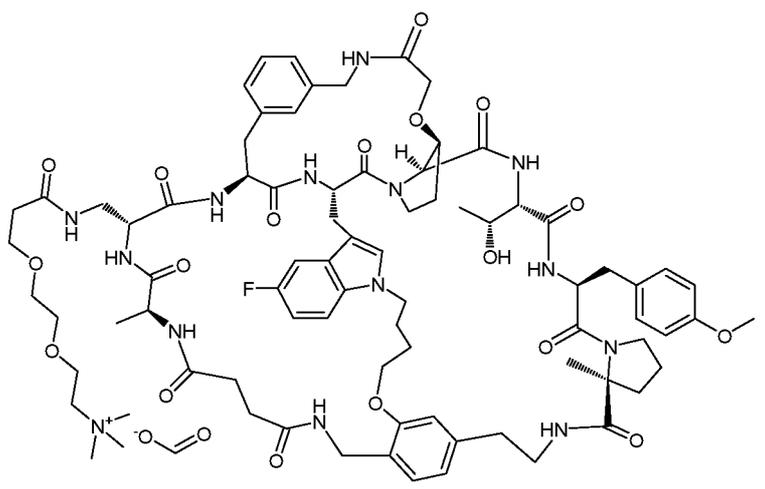
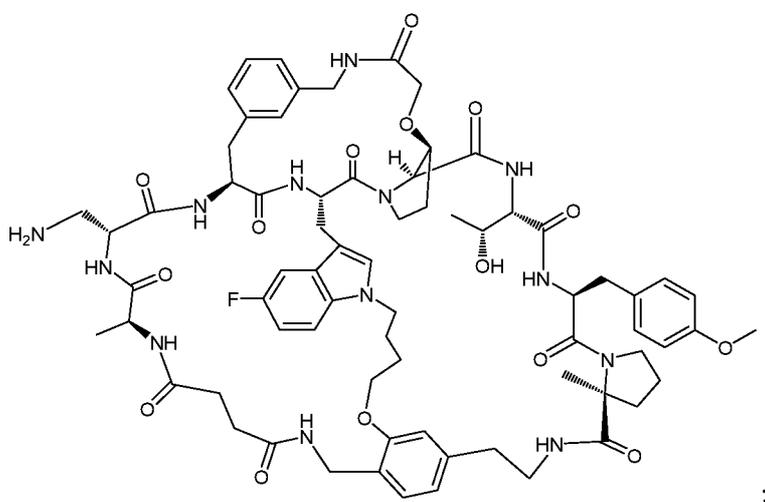
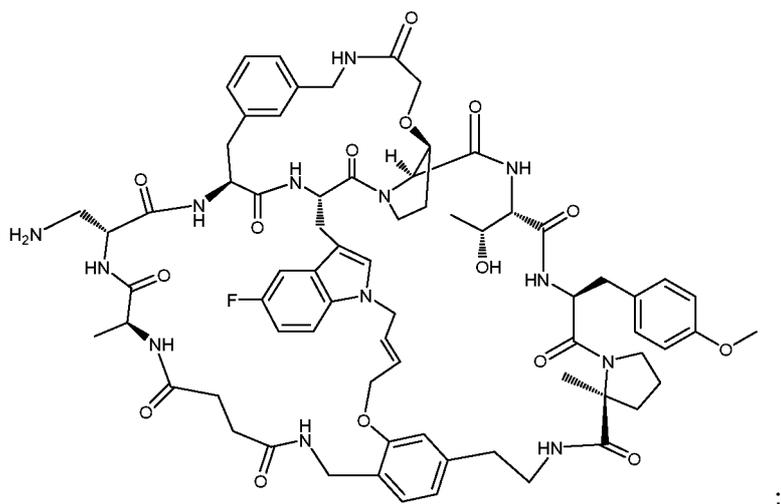
;

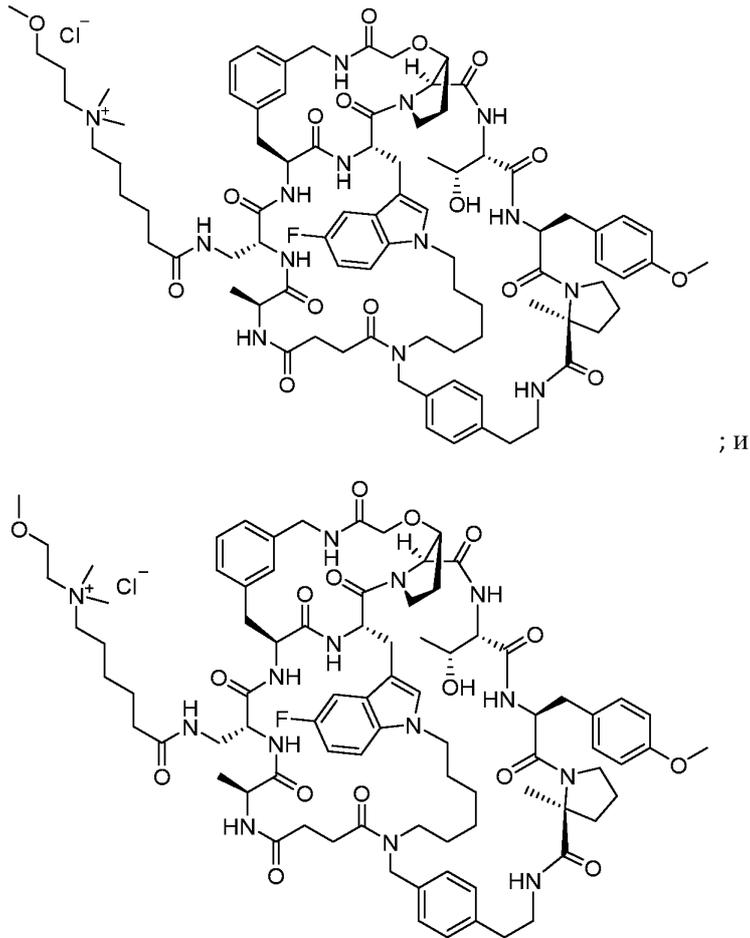












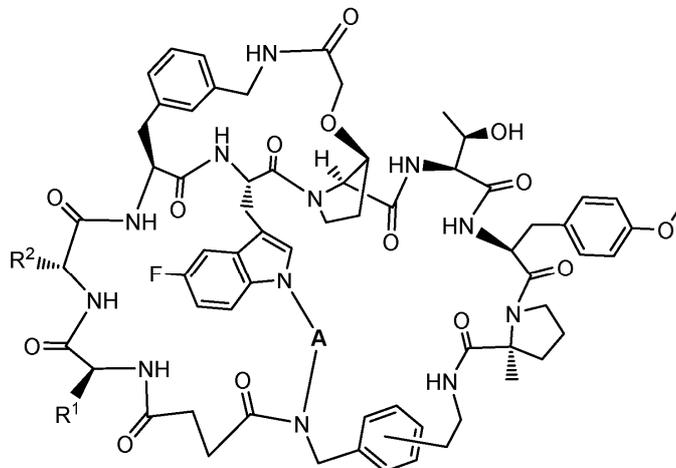
или любая другая их фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-21, или форму его фармацевтически приемлемой соли, или свободного основания, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

23. Способ лечения гиперхолестеринемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п.22.

24. Способ лечения гиперхолестеринемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-21.

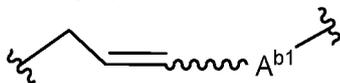
25. Соединение по п.15, имеющее структуру формулы III, или его фармацевтически приемлемая соль



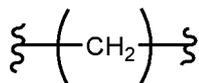
Формула III

где  
R<sup>1</sup> выбирают из

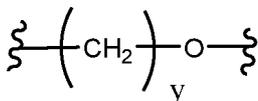
- (a) -H; или  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6 и  $\text{R}^{14\text{A}}$  представляет собой  
 (i) -H;  
 (ii)  $-\text{NH}_2$ ;  
 (iii)  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  
 (iv)  $-\text{N}^+(\text{H}_3\text{C})_3$ ;  
 (v)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_2-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vi)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_{y12}-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_{y13}\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $y12$  и  $y13$  оба не представляют собой 2 и независимо представляют собой 2-4; и  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой:  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ; и  
 (viii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  
 (ai)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (aii)  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 $\text{R}^2$  выбирают из  
 (a) -H; и  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6, и  $\text{R}^{14\text{A}}$  выбирают из  
 (i) -H;  
 (ii)  $-\text{NH}_2$ ;  
 (iii)  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  
 (iv)  $-\text{N}^+(\text{H}_3\text{C})_3$ ;  
 (v)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_2-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vi)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_{y12}-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_{y13}\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $y12$  и  $y13$  оба не представляют собой 2 и независимо представляют собой от 2 до 4; и  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ; и  
 (viii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  
 (ai)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (aii)  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{R}^{14\text{ca}}$ , где  $\text{R}^{14\text{ca}}$  представляет собой  $-\text{CH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OCH}_3$ ;  
 A выбирают из  
 (a)  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_y-\text{CH}_2-$ , где y представляет собой 1-6;



- (b) часть формулы , где  $\text{A}^{\text{b1}}$  представляет собой



- (i) часть формулы , где x представляет собой 1-6; или



- (ii) часть формулы , где y представляет собой 1-5; и  
 (c) часть формулы  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ , где  $m=1-5$  и  $n=0$  или 1-4.

26. Соединение по п.25, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6, и  $\text{R}^{14\text{A}}$  представляет собой

- (i) -H;  
 (ii)  $-\text{NH}_2$ ;  
 (iii)  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  
 (iv)  $-\text{N}^+(\text{H}_3\text{C})_3$ ;  
 (v)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_2-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_2\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vi)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-[(\text{CH}_2)_{y12}-\text{O}]_2-(\text{CH}_2)_{y13}\text{R}^{14\text{B}}$ , где  $y12$  и  $y13$  оба не представляют собой 2 и независимо представляют собой 2-4; и  $\text{R}^{14\text{B}}$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{N}^+\text{H}_3$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; или  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (vii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ; и  
 (viii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_y\text{R}^{14\text{C}}$ , где  $y=1-6$  и  $\text{R}^{14\text{C}}$  представляет собой  
 (ai)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 (aii)  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ;  
 $\text{R}^2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_z-\text{R}^{14\text{A}}$ , где z равен 1-6, и  $\text{R}^{14\text{A}}$  выбирают из

- (i) -H;  
(ii) -NH<sub>2</sub>;  
(iii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;  
(iv) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;  
(v) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(vi) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y12</sub>-O-]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y13</sub>R<sup>14B</sup>, где  
y12 и y13 оба не представляют собой 2 и независимо представляют собой от 2 до 4; и  
R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(vii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3,4</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; и  
(viii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой  
(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14ca</sup>, где R<sup>14ca</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,4</sub>-OCH<sub>3</sub>;  
A представляет собой -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CH<sub>2</sub>-, где y представляет собой 1-6.

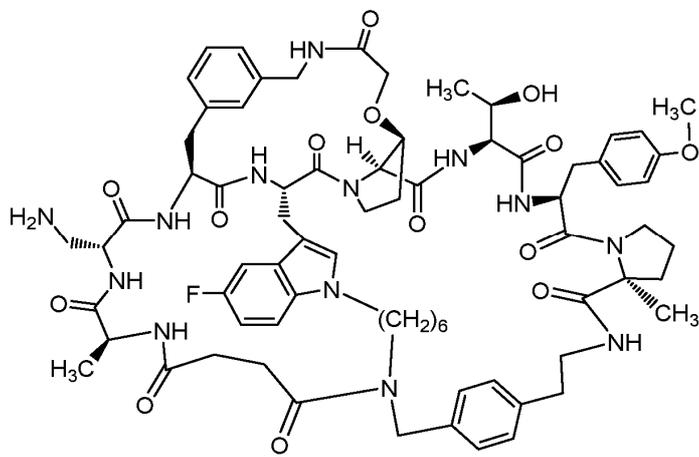
27. Соединение по п.26, или его фармацевтически приемлемая соль, где

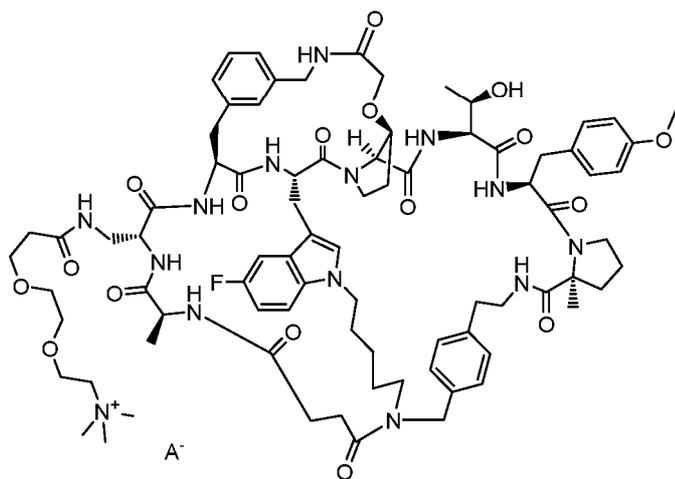
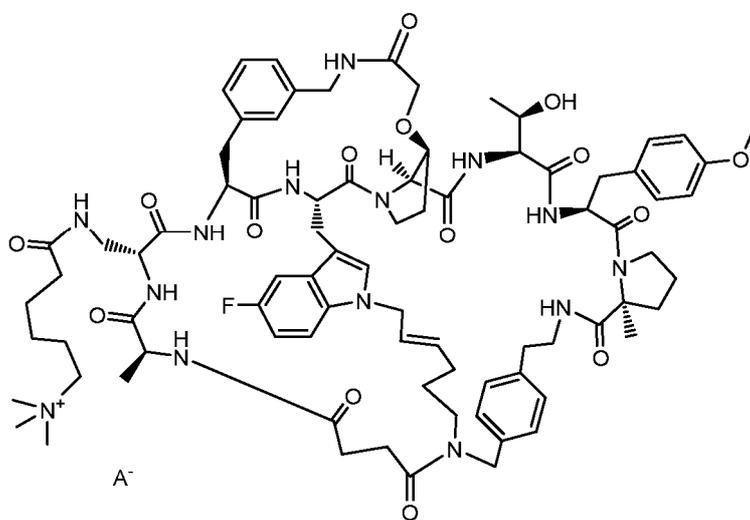
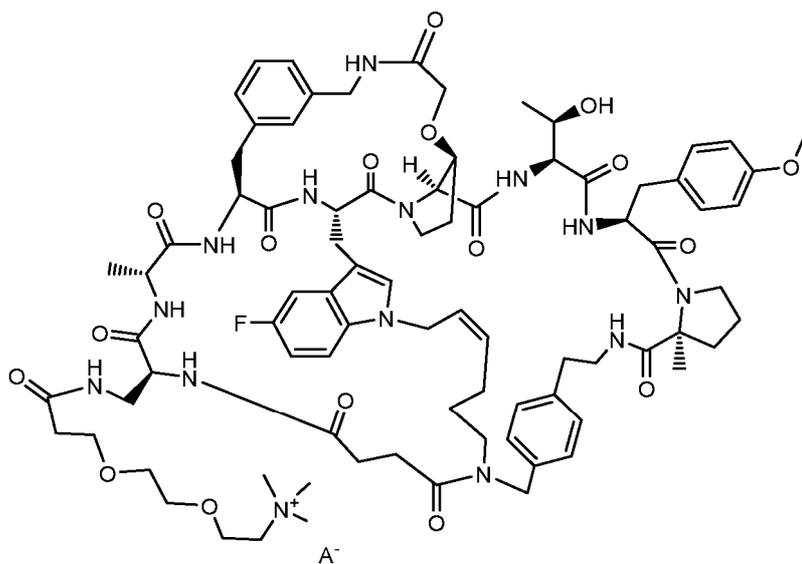
R<sup>1</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> представляет собой

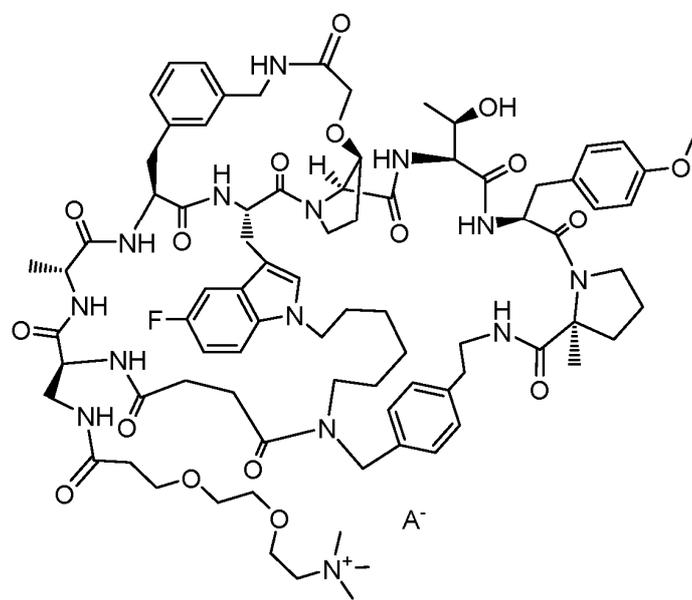
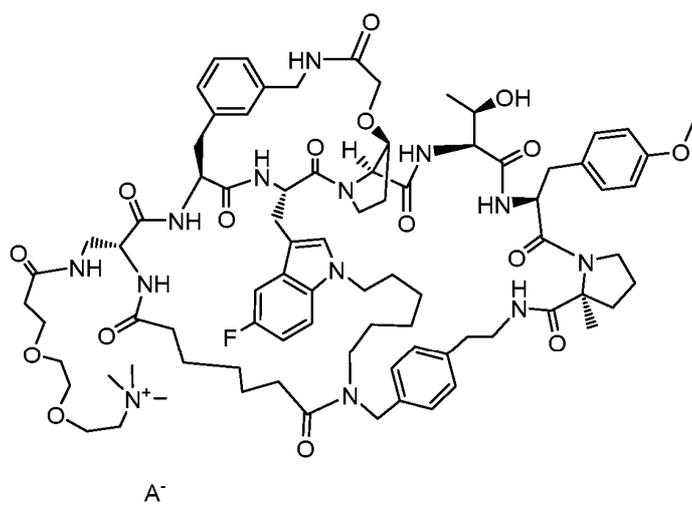
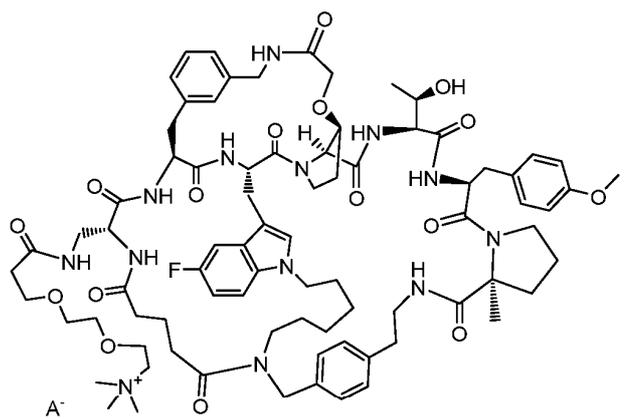
- (i) -H;  
R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sup>14A</sup>, где z равен 1-6, и R<sup>14A</sup> выбирают из

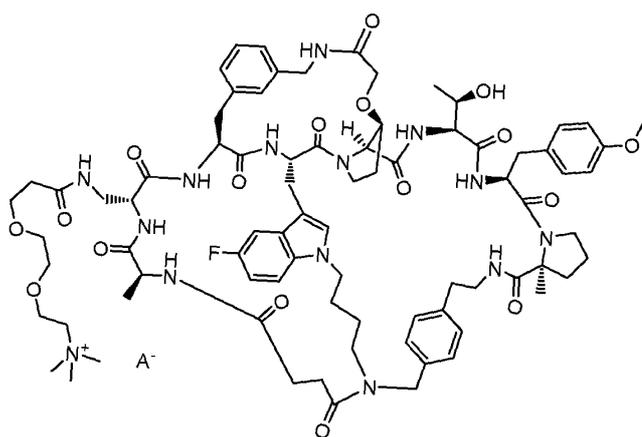
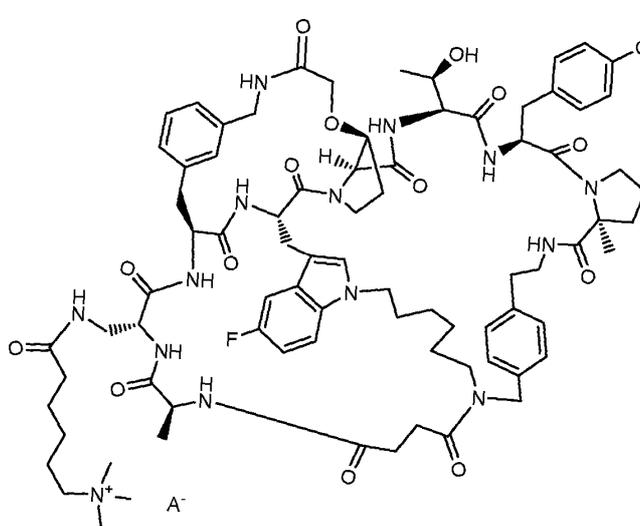
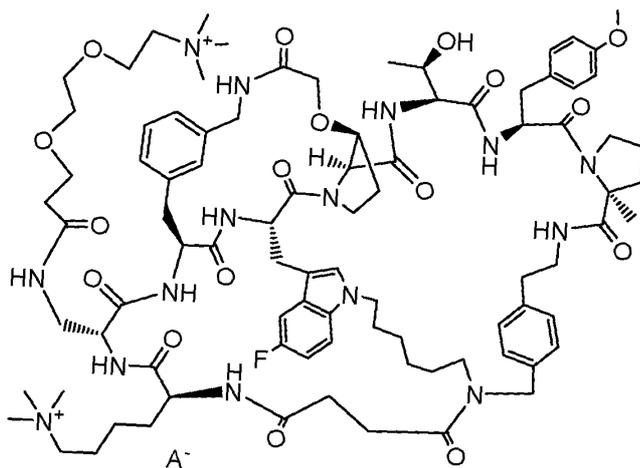
- (i) -H;  
(ii) -NH<sub>2</sub>;  
(iii) -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>;  
(iv) -N<sup>+</sup>(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>;  
(v) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14B</sup>, где R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или  
-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(vi) -NH-C(O)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>y12</sub>-O-]<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y13</sub>R<sup>14B</sup>, где  
y12 и y13 оба не представляют собой 2 и независимо представляют собой от 2 до 4; и  
R<sup>14B</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(vii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3,4</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; и  
(viii) -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>R<sup>14C</sup>, где y=1-6 и R<sup>14C</sup> представляет собой  
(ai) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;  
(aii) -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>14ca</sup>, где R<sup>14ca</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>1,4</sub>-OCH<sub>3</sub>;  
A представляет собой -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-CH<sub>2</sub>-, где y представляет собой 1-6.

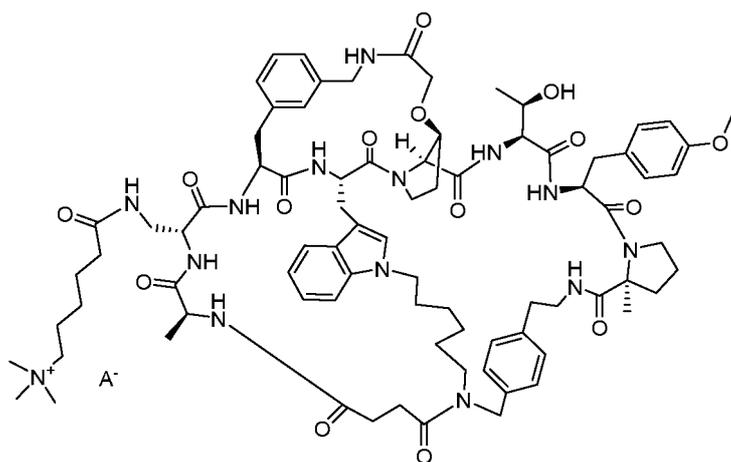
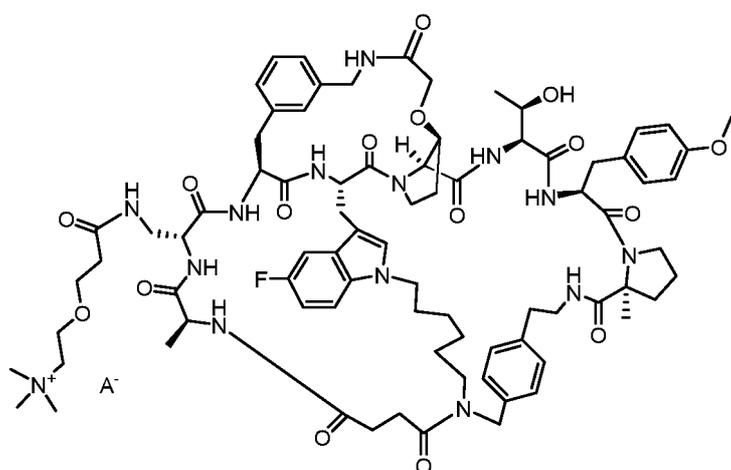
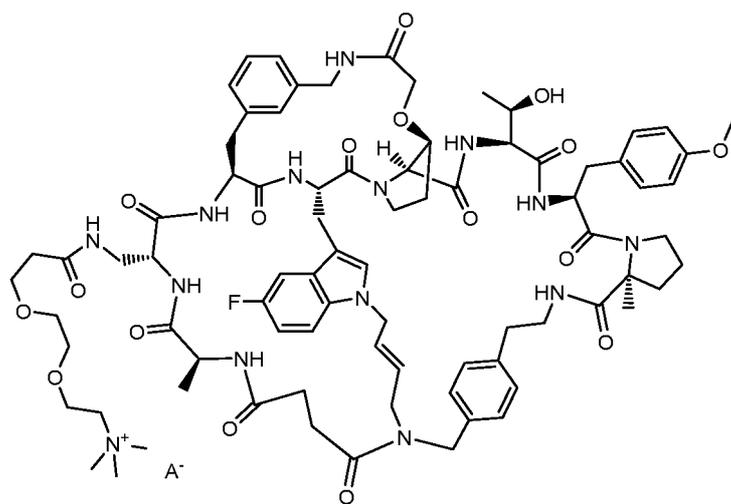
28. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

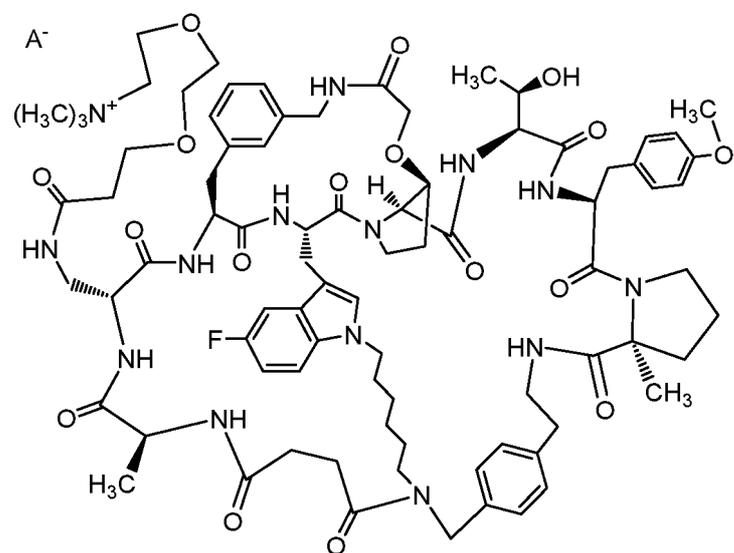
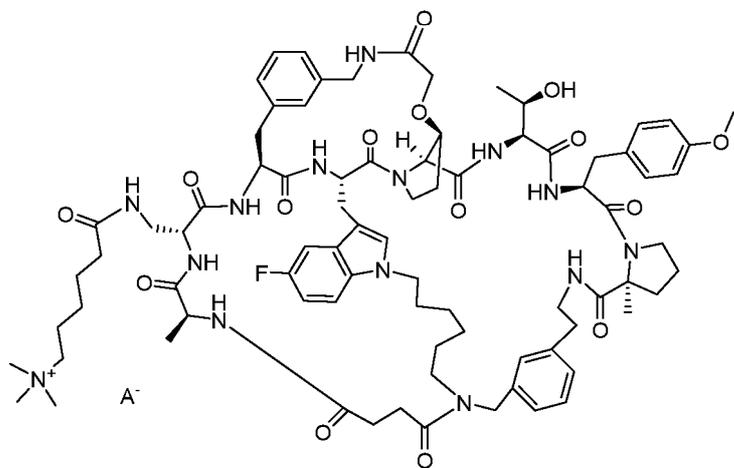
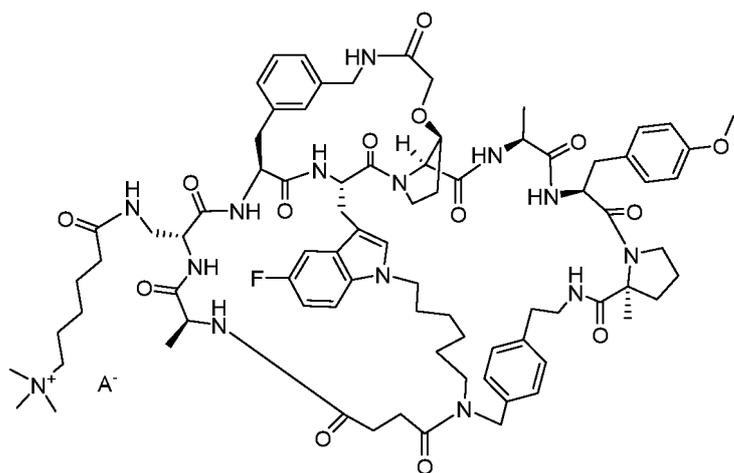


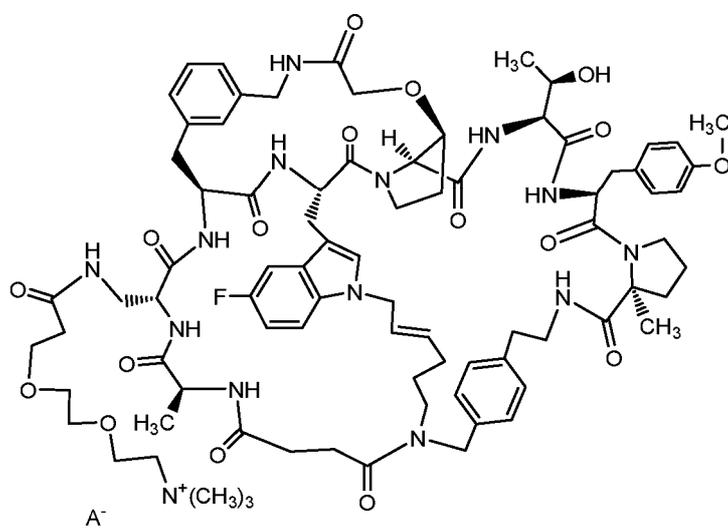
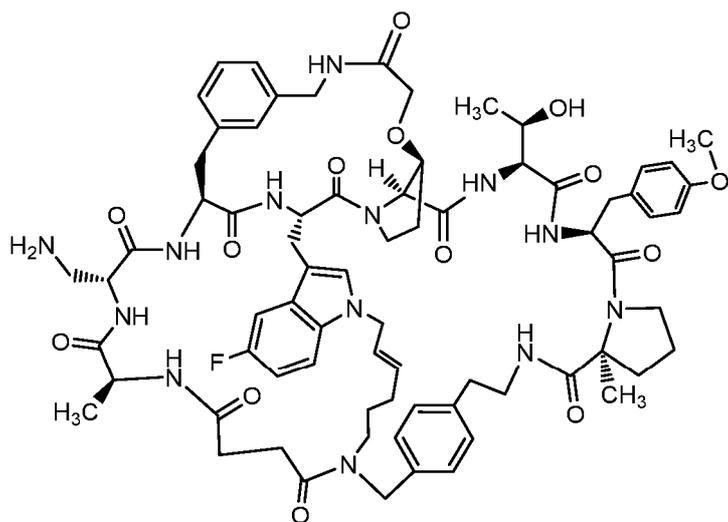


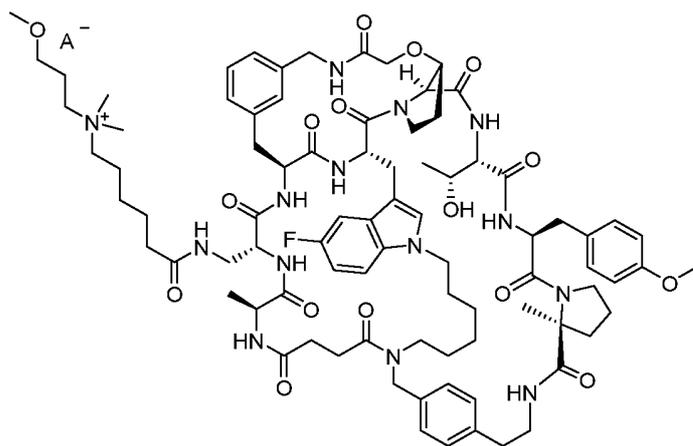




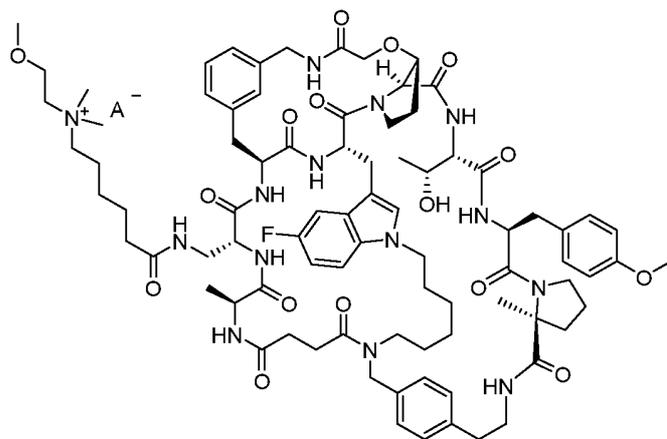




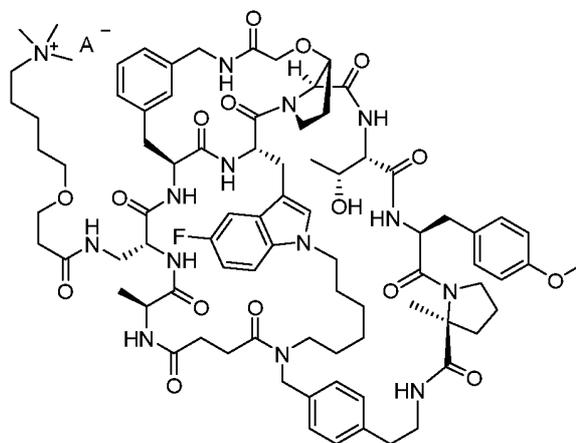




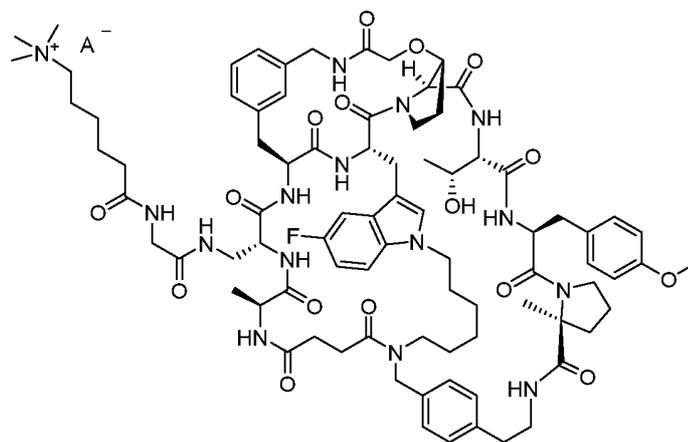
;



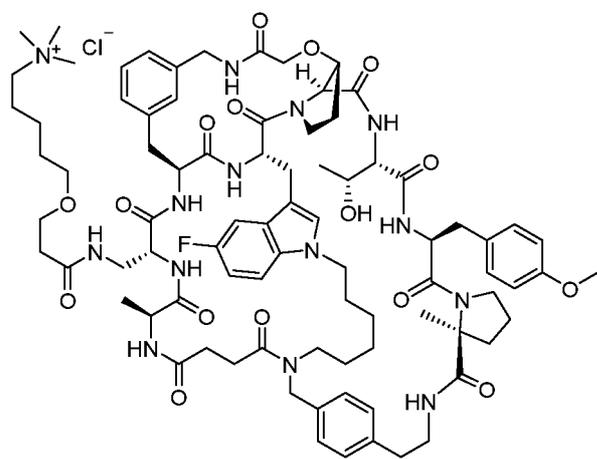
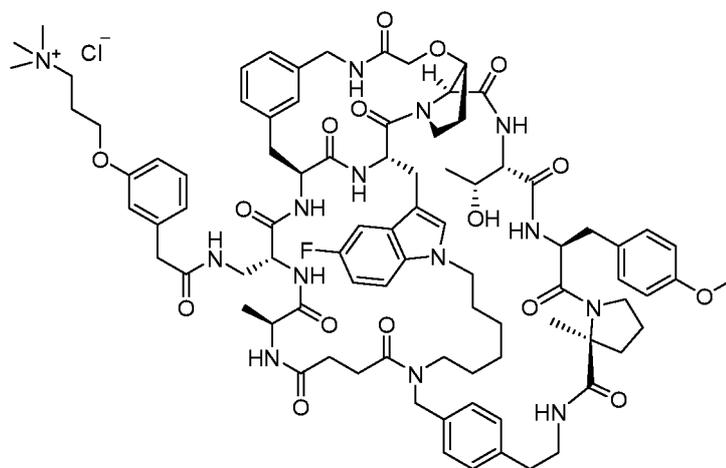
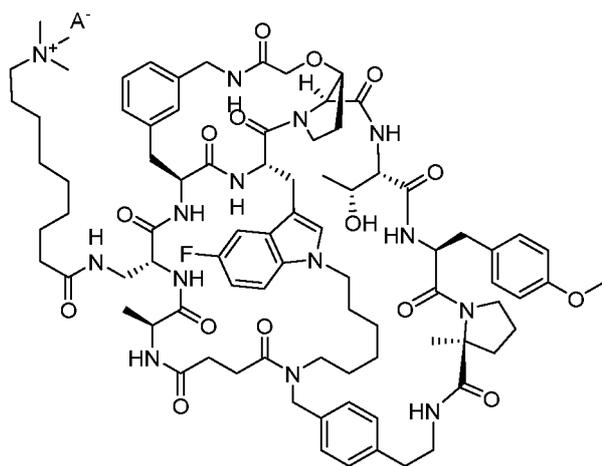
;

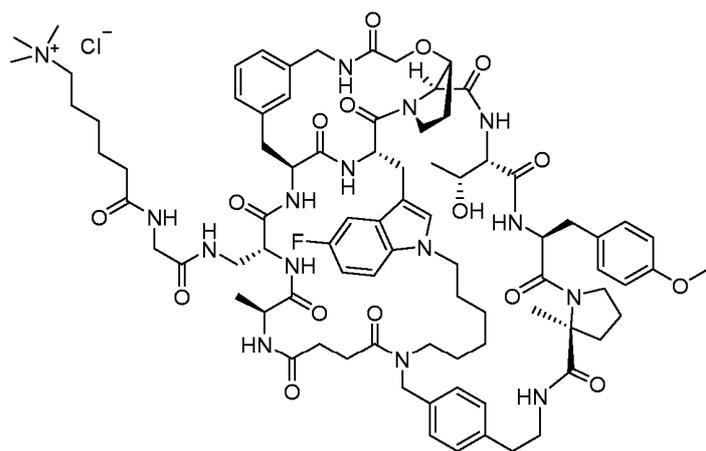


;



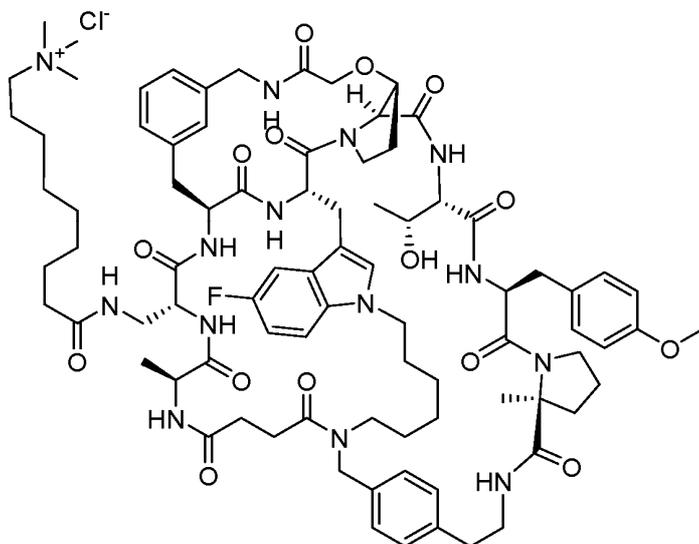
;





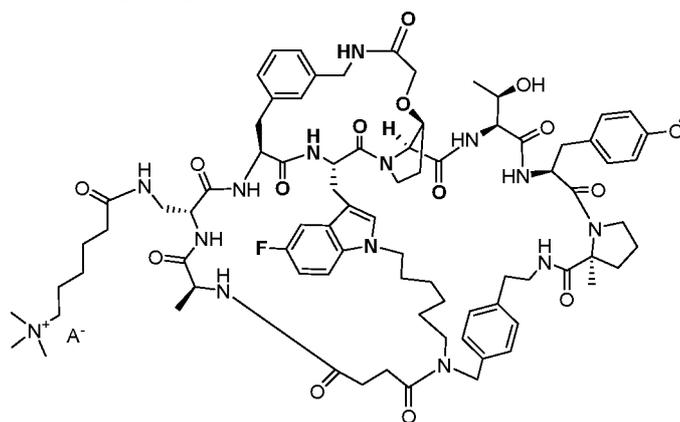
;

и



где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

29. Соединение, имеющее структуру

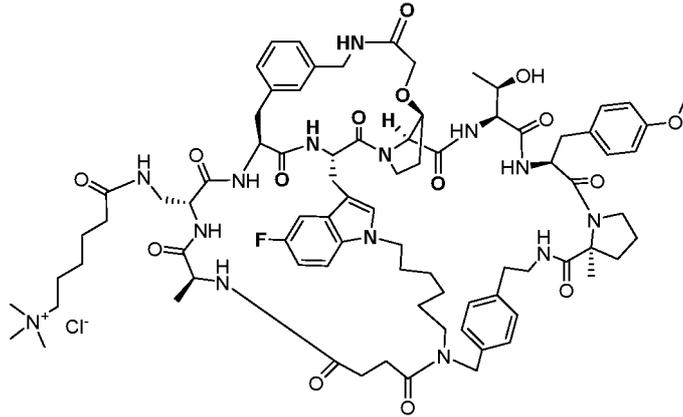


где  $A^-$  представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.29 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

31. Способ лечения гиперхолестеринемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п.30.

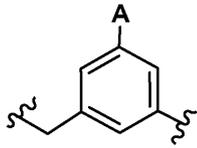
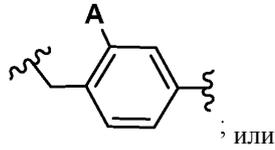
32. Соединение по п.29, где соединение представляет собой



33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.32 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

34. Способ лечения гиперхолестеринемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п.33.

35. Соединение по п.13, где  $D^2$  представляет собой



36. Соединение по п.14, где  $D^2$  представляет собой

