

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025151**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.11.30

(51) Int. Cl. *A01N 43/16* (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

(21) Номер заявки
201390433

(22) Дата подачи заявки
2011.10.21

(54) **ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С**

(31) **61/406,972; 61/438,429; 61/524,220**

(56) WO-A1-2010099166
WO-A1-2004099241

(32) **2010.10.26; 2011.02.01; 2011.08.16**

(33) **US**

(43) **2013.10.30**

(86) **PCT/US2011/057398**

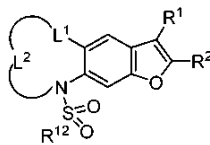
(87) **WO 2012/058125 2012.05.03**

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

(72) Изобретатель:
Чжун Минь, Ли Лепин (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описан класс соединений, имеющих структуру



ингибирующих вирус гепатита С (HCV), вместе с композициями, содержащими эти соединения, а также способы применения этих композиций для лечения индивидуумов, инфицированных HCV.

B1

025151

025151

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, полезным для ингибирования репликации вируса гепатита С ("HCV"), в частности функций неструктурного белка 5В HCV ("NS5В").

Уровень техники

HCV является одноцепочечным РНК-вирусом, который является членом семейства Flaviviridae. Этот вирус демонстрирует большую генетическую гетерогенность, поскольку в настоящее время существует семь идентифицированных генотипов и более 50 идентифицированных подтипов. В инфицированных HCV клетках вирусная РНК транслируется в полипротеин, который расщепляется на десять отдельных белков. На N-конце находятся структурные белки: капсидный (С) белок и оболочечные гликопротеины, E1 и E2. p7, интегральный мембранный белок, следует за E1 и E2. Кроме того, существует шесть неструктурных белков, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B, которые играют функциональную роль в жизненном цикле HCV (смотри, например, публикацию B.D. Lindenbach and C.M. Rice, Nature. 436:933-938, 2005). NS5B является РНК полимеразой или репликазой этого вируса и отвечает за репликацию плюс- и минус-цепи геномной РНК во время репликативного цикла вируса. NS5B играет жизненно важную и решающую роль в репликации вируса, и функциональная репликаза NS5B необходима для репликации и инфицирования HCV. Следовательно, ингибирование активности NS5B РНК-зависимой полимеразы, предположительно, является эффективным способом лечения инфекции HCV.

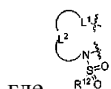
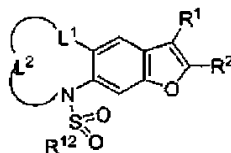
Инфекция HCV является серьезной проблемой здравоохранения. По имеющимся оценкам 170 млн людей во всем мире хронически инфицированы HCV. Инфекция HCV может приводить к хроническому гепатиту, циррозу, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме. Поэтому хроническая инфекция HCV является самой распространенной в мире причиной преждевременной смерти из-за заболеваний печени. В настоящее время стандартная схема лечения инфекции HCV включает интерферон-альфа, самостоятельно или в комбинации с рибавирином и ингибитором протеазы. Это лечение является трудоемким и иногда оказывает подрывающие здоровье серьезные побочные эффекты, и у многих пациентов не наблюдается устойчивой реакции на лечение. Существует острая необходимость в новых и эффективных способах лечения инфекции HCV.

Сущность изобретения

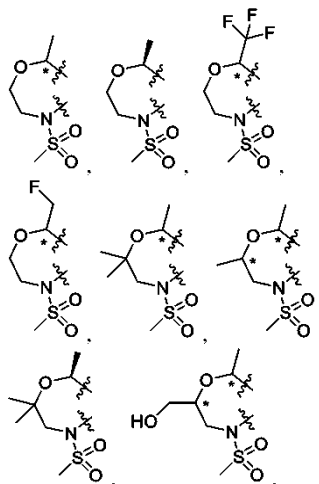
Жизненно важные функции белка NS5B в репликации HCV делают его привлекательной мишенью для воздействия при лечении инфекции HCV. В настоящем изобретении описан класс соединений, воздействующих на белок NS5B, и способы их применения для лечения инфекции HCV у людей.

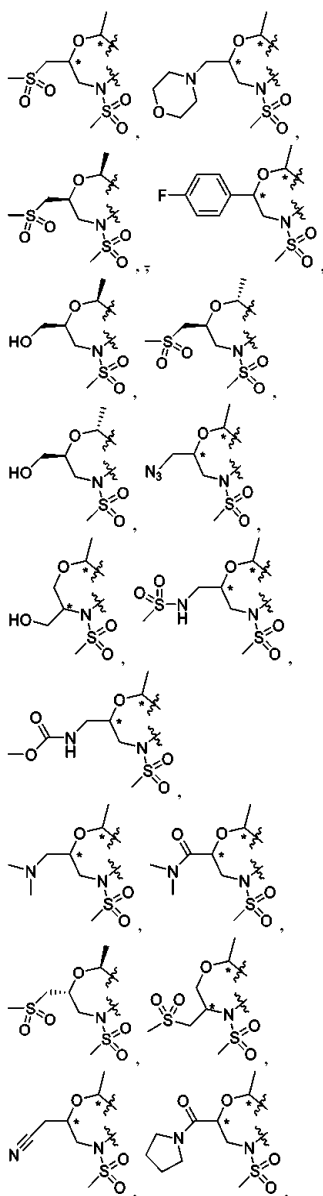
В настоящем изобретении описан класс гетероциклических соединений, воздействующих на NS5B полимеразу HCV, и способы их применения для лечения инфекции HCV у людей.

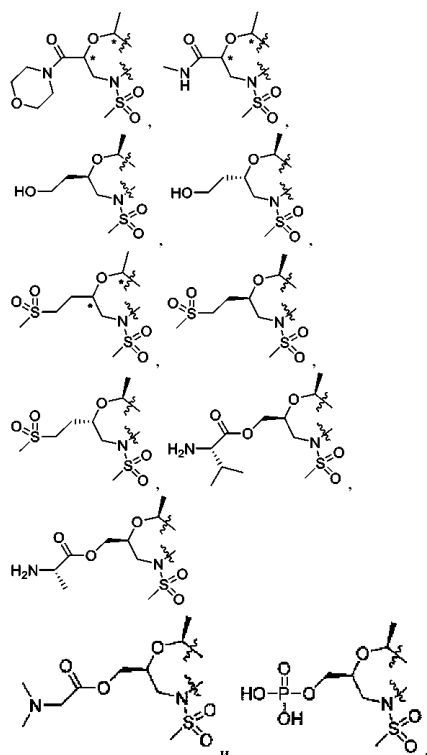
В первом аспекте настоящего изобретения представлено соединение, которое имеет структуру



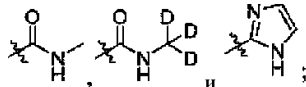
где  является одним из



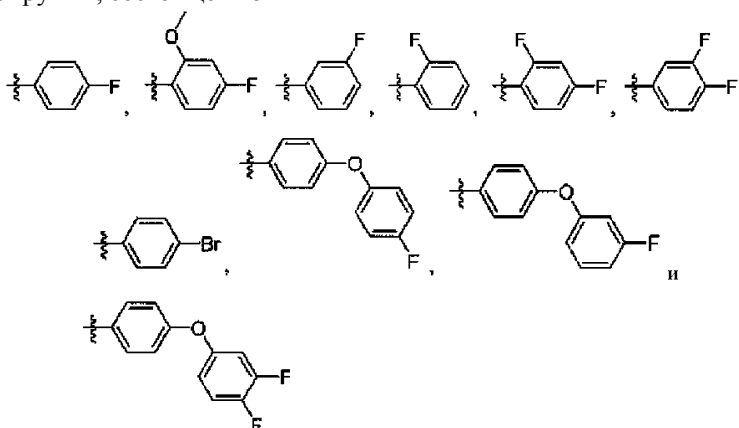




R¹ выбран из группы, состоящей из



и R² выбран из группы, состоящей из



Соединение в этом варианте воплощения изобретения может быть выбрано из группы, состоящей из соединений: B45, B118, B148, B168, B190, B191, B192, B196, B197, B207, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, (S,S)-35-5d, B238, (S,S)-35-5c, B239, (S,S)-35-3b, B240, B22, B116, B119, B153, B167, B176, B183, B184, B195, B202, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235, B241, D40 и (S,S)-35-5a.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединения настоящего изобретения, в том числе иллюстративные соединения. Эта композиция может быть составлена для пероральной доставки и может включать второе и/или третье анти-HCV средство.

Также описан способ лечения инфекции HCV у пациента поэтапным введением этому пациенту фармацевтически приемлемой дозы представленного выше соединения и продолжением этого введения до достижения заданного снижения титра HCV в организме пациента.

Вводимыми соединениями может быть одно или несколько иллюстративных соединений. Способ может включать введение пациенту, путем одновременного или раздельного введения, второго анти-HCV средства, выбранного из группы, состоящей из интерферона-альфа, рибавирина или их обоих. Введение может осуществляться пероральным путем.

Также описано представленное выше соединение для применения при лечении инфекции HCV у

инфицированного пациента. Соединением может быть одно из соединений, представленных выше.

Дополнительно описывается применение представленного выше соединения, для приготовления лекарственных средств для лечения HCV у HCV-инфицированного пациента.

Некоторые соединения настоящего изобретения имеют хиральные атомы углерода. Настоящее изобретение содержит все стереоизомерные формы, включая энантимеры и диастереомеры, а также смеси стереомеров, такие как рацематы. Стереомеры или их предшественники могут быть либо асимметрично синтезированы, либо получены разделением рацематов по способам, общеизвестным в данной области. Настоящее изобретение включает все аналоги соединений настоящего изобретения с изотопными метками. Изотопы включают атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разную массу. Например, изотопы водорода содержат $^2\text{H(D)}$ и $^3\text{H(T)}$, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Соединения настоящего изобретения с изотопными метками могут быть получены по способам, общеизвестным в данной области. Такие соединения могут иметь различные потенциальные области применения, такие как, но не ограничиваясь этим, эталоны и реагенты при определении биологической/фармакологической активности. Устойчивые соединения настоящего изобретения с изотопной меткой могут обладать способностью благоприятно модулировать биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

Подробное описание

Если не указано иное, то следующие термины, используемые в настоящей заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, данные ниже. Необходимо отметить, что при использовании в настоящем описании и приложенной формуле изобретения, единственные формы включают множественные ссылки, если из контекста очевидно не следует иное. Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных работах, включая Carey and Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5th Ed.", тома А и В, Springer Science+Business Media LLC, Нью-Йорк. При практическом применении настоящего изобретения, если не указано иное, используются обычные способы синтетической органической химии, масс-спектрологии, препаративные и аналитические методы хроматографии, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

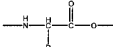
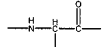
Термин "алканоил" при использовании в настоящем документе подразумевает карбонильную группу с низшей алкиловой группой в качестве заместителя. Термин "алкенил" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенные или незамещенные алкеновые радикалы прямого или разветвленного строения, включая обе E- и Z-формы, содержащие от двух до восьми атомов углерода. Алкениловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, CO₂R, C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, S(O)R, SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

Термин "алкокси" при использовании в настоящем документе подразумевает кислород с низшей алкиловой группой в качестве заместителя и включает метокси, этокси, бутокси, трифторметокси и тому подобное. Он также включает двухвалентные заместители, связанные с двумя различными атомами кислорода, такие как, без ограничений, -O-CF₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂CH₂-O)₁₋₄- и -(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄-. Термин "алкоксикарбонил" при использовании в настоящем документе подразумевает карбонильную группу с алкокси-группой в качестве заместителя. Термин "алкил" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенные или незамещенные алкиловые радикалы прямого или разветвленного строения, содержащие от одного до пятнадцати атомов углерода. Термин "низший алкил" при использовании в настоящем документе подразумевает прямые и разветвленные алкиловые радикалы, содержащие от одного до шести атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и тому подобное. Алкиловая группа может быть необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -NO₂, -C(O)₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила. Термин "алкилен", "алкенилен" и "алкинилен" при использовании в настоящем документе относится к группам "алкил", "алкенил" и "алкинил" соответственно, в случае если они являются двухвалентными, то есть присоединенными к двум атомам. Термин "алкилсульфонил" при использовании в настоящем документе подразумевает сульфониловую группу, которая имеет низшую алкиловую группу в качестве заместителя.

Термин "алкинил" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенную или незамещенную, прямую или разветвленную углеродную цепь, содержащую от двух до восьми атомов углерода, и имеющую по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Термин алкинил включает, например, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 3-метил-1-бутинил и тому подобное. Алкиниловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.


Термин "амино" при использовании в настоящем документе подразумевает группу структуры -NR^N₂.

Термин "аминокислота" при использовании в настоящем документе подразумевает группу структу-

ры  или  в D- или L-конфигурации и включает, но не ограничиваясь этим, двадцать "стандартных" аминокислот: изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аланин, аспарагин, аспаргат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин и гистидин. Настоящее изобретение включает также, без ограничений, аминокислоты в D-конфигурации, бета-аминокислоты, аминокислоты, имеющие боковые цепи, а также все неприродные аминокислоты, известные специалистам в данной области.

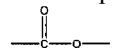
Термин "аралкил" при использовании в настоящем документе подразумевает низшую алкиловую группу, которая имеет в качестве заместителя ароматическую группу, и эта ароматическая группа может быть замещенной или незамещенной. Аралкиловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила. Термины "арил", "ароматическая группа" или "ароматическое кольцо" при использовании в настоящем документе подразумевают замещенные или незамещенные однокольцевые или сложные ароматические группы (например, фенил, пиридил, пиразол и так далее), а также полициклические кольцевые системы (нафтил и хинолил, и так далее). Полициклические кольца могут иметь два кольца или более, в которых два атома являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными"), где по меньшей мере одно из этих колец является ароматическим, например, другие кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, арилами, гетероциклами и/или гетероариллами. Ариловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, алкила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SiR}_3$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

Термин "арилсульфонил" при использовании в настоящем документе подразумевает сульфониловую группу, которая имеет в качестве заместителя ариловую группу. Этот термин включает, без ограничений, одновалентные, а также поливалентные арилы (например, двухвалентные арилы).

Термин "карбамоил" при использовании в настоящем документе подразумевает группу структуры . Термин "карбонил" при использовании в настоящем документе подразумевает группу структуры



Термин "карбоксил" при использовании в настоящем документе подразумевает группу структуры



Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенные или незамещенные циклические алкиловые радикалы, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода, и включает циклопропил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. Термин "циклоалкил" также включает полициклические системы, имеющие два кольца, в которых два атома или более являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными"). Циклоалкиловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, фосфата, фосфоната, алкила, циклоалкенила, арила и гетероарила. Термин "циклоалкенил" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенные или незамещенные циклические алкениловые радикалы, содержащие от четырех до двенадцати атомов углерода, в которых существует по меньшей мере одна двойная связь между двумя из кольцевых атомов углерода, и включает циклопентенил, циклогексенил и тому подобное. Термин "циклоалкенил" также включает полициклические системы, имеющие два кольца, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными"). Циклоалкениловая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, фосфата, фосфоната, алкила, циклоалкенила, арила и гетероарила. Термины "гало" или "галоген" при использовании в настоящем документе включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "гетероалкил" при использовании в настоящем документе подразумевает алкил с одним или несколькими гетероатомами.

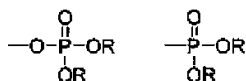
Термин "гетероатом", в частности, в кольцевой системе относится к N, O и S. Термины "гетероциклическая группа", "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" при использовании в настоящем документе подразумевает замещенные или незамещенные ароматические и неароматические циклические радикалы, имеющие по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца. Предпочтительные гетероциклические группы являются группами, содержащими от пяти до шести кольцевых атомов, которые включают по меньшей мере один гетероатом и циклические амины, такие как морфолино, пиперидино, пирролидино и тому подобное, а также циклические простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, тетрагидропирин и тому подобное. Ароматические гетероциклические группы, также называемые "гетероари-

ловыми" группами, подразумевают однокольцевые гетероароматические группы, которые могут включать от одного до трех гетероатомов, например пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, оксодиазол, тиадиазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и тому подобное. Термин гетероарил также включает полициклические гетероароматические системы, имеющие два кольца или более, в которых два атома или более являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными"), где по меньшей мере одно из колец является гетероарилом, например, другие кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, арилами, гетероциклами и/или гетероарилами. Примеры полициклических гетероароматических систем включают хинолин, изохинолин, циннолин, тетрагидроизохинолин, хиноксалин, хиназолин, бензимидазол, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензотиазол, индазол, пурин, бензотриазол, пирролопиридин, пиразолопиридин и тому подобное. Гетероциклическая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, -SiR₃, -P(O)R, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

Термин "оксо" при использовании в настоящем документе подразумевает кислород, присоединенный двойной связью.

Под "фармацевтически приемлемым" или "фармакологически приемлемым" подразумевается материал, который не является биологически или другим образом нежелательным, то есть этот материал может вводиться индивидууму, не вызывая каких-либо нежелательных биологических эффектов или пагубных взаимодействий с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.


"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения настоящего изобретения, которая получена с противоионами, известными в данной области, и, в общем, является приемлемой для фармацевтического применения и обладает заданной фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, металлом иона, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, N-метилглюкамин, морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин и подобными. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты и тому подобное, а также соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты, и тому подобное (смотри, например, Verge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19). Термины "фосфат" и "фосфонат" при использовании в настоящем документе относятся к фрагментам, имеющим следующие структуры соответственно:




Термины "соли" и "гидраты" относятся к гидратированным формам соединения, которые благотворно влияют на физические или фармакокинетические свойства этого соединения, такие как растворимость, вкусовые качества, абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция. Другие факторы, более практические по своей природе, которые специалисты в данной области могут учитывать, делая выбор, включают стоимость исходных материалов, простоту кристаллизации, выход, устойчивость, растворимость, гигроскопичность, текучесть и технологичность получающейся нерасфасованной лекарственной формы.

Термин "сульфонамид" при использовании в настоящем документе подразумевает группу, имеющую структуру $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---NH}_2 \\ \parallel \\ \text{---} \end{array}$.

Термин "сульфонат" при использовании в настоящем документе подразумевает $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---OR} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array}$ группу, имеющую структуру, где R^s выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₁₀ алкила, C₁-C₁₀ алкенила, C₁-C₁₀ алкинила, C₁-C₁₀ алканоида или C₁-C₁₀ алкоксикарбонила.

Термин "сульфонил" при использовании в настоящем документе подразумевает группу, имеющую структуру .

"Замещенный сульфони́л" при использовании в настоящем документе подразумевает группу, имеющую структуру , включая, но не ограничиваясь этим, алкилсульфонил и арилсульфонил.

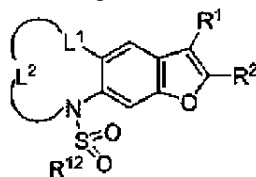
Термин "тиокарбонил" при использовании в настоящем документе обозначает карбонил, в котором атом кислорода заменен атомом серы.


Каждый R независимо выбран из водорода, -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида, amino и оксо.

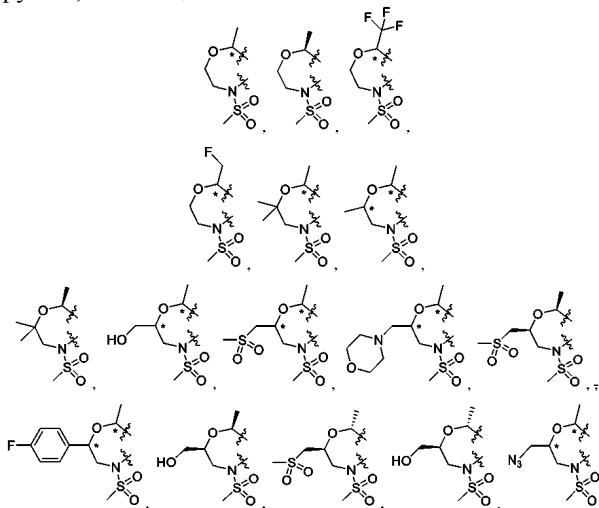
Каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида. Два R^N могут быть взяты вместе с C, O, N или S, к которому они присоединены, с образованием пяти-семичленного кольца, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом.

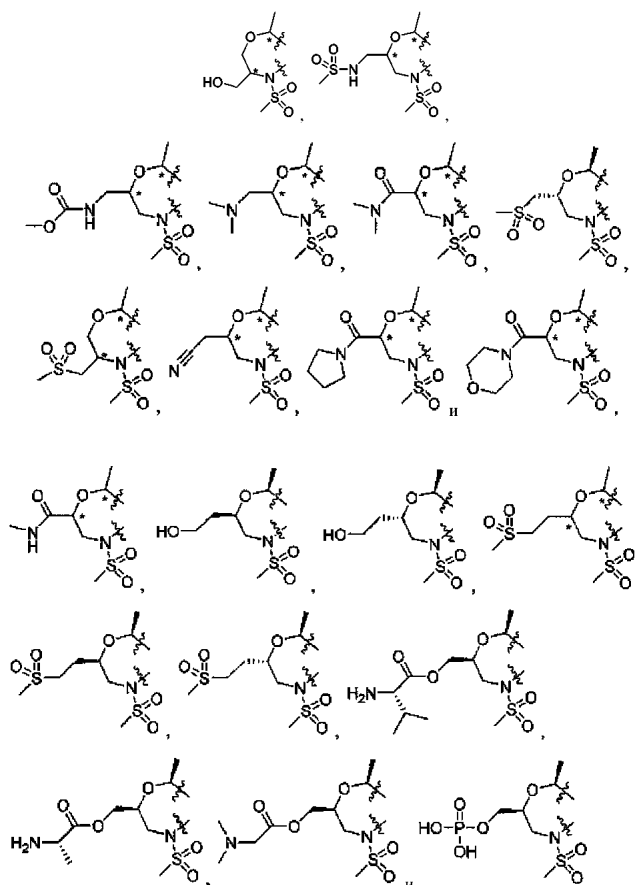
Соединения настоящего изобретения могут использоваться для ингибирования или снижения активности HCV, в частности белка NS5B HCV. В этом контексте ингибирование и снижение активности белка NS5B относится к более низкому уровню измеренной активности по сравнению с контрольным экспериментом, в котором клетки или организмы пациентов не обработаны испытуемым соединением. В конкретных аспектах ингибирование или снижение измеренной активности составляет по меньшей мере 10% снижение или ингибирование. Специалисту в данной области понятно, что снижение или ингибирование измеренной активности, составляющее по меньшей мере 20, 50, 75, 90 или 100%, или любое промежуточное значение может быть предпочтительным для конкретных применений.

В первом аспекте настоящего изобретения представлено соединение, которое имеет структуру

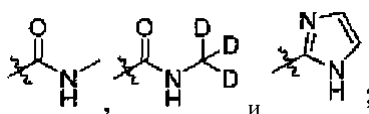


где  выбран из группы, состоящей из

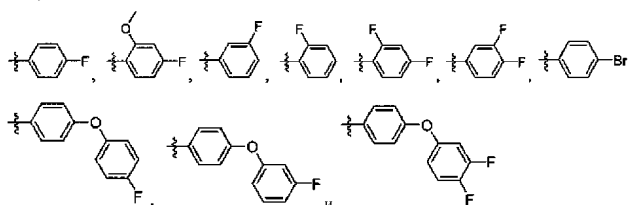







R^1 выбран из группы, состоящей из



и R^2 выбран из группы, состоящей из



R^1 может быть , а R^2 может быть  или .

Одна группа иллюстративных высокоактивных соединений идентифицируется ID номерами B45, B118, B148, B168, B190, B191, B192, B196, B197, B207, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 и B240 в приложении А, а вторая группа высокоактивных соединений идентифицируется ID номерами B22, B116, B119, B153, B167, B176, B183, B184, B195, B202, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235 и B241.

Во втором аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединения настоящего изобретения.

В третьем аспекте настоящего изобретения представлено применение соединений настоящего изобретения для производства лекарственных средств.

В первом варианте третьего аспекта лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.

В четвертом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения гепатита С, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Общие способы синтеза

Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными синтетическими путями, примеры которых проиллюстрированы схемами синтеза, представленными ниже. В общем, синтез начинается с создания центральной структуры, такой как бензофуран, бензотиофен, имидазопиридин или пирозолопиридин, с использованием различных методик синтеза, известных специалистам в данной области (например, описанных в книге *Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule and K. Mills, J Wiley and Sons, 2010). После создания соответствующих замещенных центральных структур выполняются последующие действия с функциональными группами, включая, но не ограничиваясь этим, удлинение цепи, амидирование, эстерификацию, циклизацию, необходимые для получения заданных молекул. Если это химически возможно, а в некоторых случаях необходимо, центральные структуры могут быть предпочтительно встроены в конце синтеза. Зачастую для выполнения заданных преобразований необходима стратегия установки и снятия защиты, а в некоторых случаях независимой установки и снятия защиты. Более полное описание таких методик и способов синтеза можно найти в нижеприведенных и других ссылках: *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock Ed., Wiley-RCH, 1999. *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd ed. J Wiley and Sons, 1999.

В настоящей заявке используются следующие аббревиатуры:

ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
aq	Водный
Boc	<i>tert</i> -Бутоксикарбонил
Bu	Бутил
Cbz	Бензоксилкарбоноил
Конц.	Концентрированный
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодимид
ДХМ	Дихлорметан
ДЭАД	Диэтил азодикарбоксилат
ДИЭА (ДИПЭА)	Днизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -Диметилацетамид
DMB	2,4-Диметоксибензил
ДМАП	<i>N,N</i> -Диметил-4-аминопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан

ДМФ	<i>N,N</i> -Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
DPRA	Дифенилфосфорил азид
dprr	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
dprrf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
DCI	1-Этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодимида гидрохлорид
EC ₅₀	Эффективная концентрация, обеспечивающая 50% от максимального эффекта
ESI	Электрораспылительная ионизация
Et ₃ N, ТЭА	Триэтиламин
EtOAc, EtAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
г	Грамм(-ы)
ч	Час(-ы)
HATU	2-(7-Аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония гексафторфосфат
Hex	Гексаны
HOBT	1-Гидроксисбензотриазол
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IC ₅₀	Концентрация ингибитора, которая вызывает 50% снижение измеренной активности
ЖХ-МС	Жидкостная хромато-масс-спектрокопия
мкМ	Микромолярный(-ые)
MeI	Метилйодид
MeOH	Метанол
мин	Минута(-ы)
мМ	Миллимолярный(-ые)
ммоль	Миллимоль

MaNP	2-Метокси-2-(1-нафтил)пропионовая кислота
Ms	Мезил, метилсульфонил
MSH	O-(мезитилсульфонил)гидроксиамин
<i>mw</i>	Микроволновой
NBS	N-Бромсукцинимид
NIS	N-Йодсукцинимид
nM	Наномолярный(-ые)
NMO	N-метилморфолин-N-оксид
NMP	N-метилпирролидинон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
PE	Петролейный эфир
PG	Защитная группа
PPA	Полифосфорная кислота
PPh ₃	Трифенилфосфин
Pу, Pуг	Пиридин
кт	Комнатная температура
SEMCl	2-(Триметилсилил)этоксиметил хлорид
ТБАФ	Тетра-н-бутиламмония фторид
ТЭА	Триэтиламин
TfOH	Трифторметансульфоная кислота
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMSOTf	Триметилсилил трифторметансульфонат
<i>t_R</i>	Время удерживания
Ts	Тозил, метилфенилсульфонил
вес/вес	Вес/вес
об/об	Объем/объем

Реагенты и растворители, используемые ниже, могут быть приобретены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин, США). Спектры ¹H ЯМР были записаны на ЯМР-спектрометре Bruker 400 МГц или 500 МГц. Значимые пики записаны в следующем порядке: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; t, мультиплет; br s, широкий синглет), константа(-ы) взаимодействия в Герцах (Гц) и количество протонов. Масс-спектрометрический анализ электрораспылительной ионизации (ESI) был выполнен на электрораспылительном масс-спектрометре Hewlett-Packard 1100 MSD с использованием ВЭЖХ HP1 100 для доставки образцов. Результаты масс-спектрометрии записаны как отношение массы к заряду с последующей относительной распространенностью каждого иона (в скобках), или только значение m/z для M+H (или, если указано, M-H) иона, содержащего наиболее распространенные атомные изотопы. Изотопные характеристики во всех случаях соответствуют ожидаемой формуле. Обычно аналит растворяли в метаноле в концентрации 0,1 мг/мл, и 5 мкл вливали с растворителем-носителем в масс-спектрометр, сканирующий от 100 до 1500 Да. Все соединения можно анализировать в положительном ESI режиме, используя градиент ацетонитрил/вода (10-

90%) ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты в качестве растворителя-носителя. Соединения, представленные ниже, можно анализировать в отрицательном ESI режиме, с использованием 2 mM NH₄OAc в ацетонитриле/воде в качестве растворителя-носителя. Энантиомерную чистоту определили с использованием системы Hewlett-Packard серии 1050, оснащенной хиральной ВЭЖХ колонкой (ChiralPak AD, 4,6×150 мм), и изократического элюирования с использованием смеси 5:95 изопропанола-гексана в качестве подвижной фазы.

Названия соединений были созданы при помощи программы ChemDraw производства Cambridge Soft Inc.

На схеме А описан общий подход к созданию конденсированных колец различных размеров, которые присоединяются к бензасольным фрагментам, а также некоторые химические преобразования этих конденсированных колец. Восстановление NO₂-замещенного бензасола А-1 с последующим сульфонилением дает А-3, на которое устанавливается замещенный концевой алкин с образованием А-5. В результате [Pd]-опосредованной циклизации кольца (реакция Хека) образуется А-6. Альтернативно, А-6 можно получить, используя А-7 в качестве исходного материала для реакции Хека. Гидрогенирование А-6 дает А-8, которое также можно получить гидрогенированием из А-10. А-10 может быть преобразовано из А-6 путем изомеризации. Расщепление двойной связи А-6 с использованием определенных условий, таких как озонлиз, дает А-9, которое может быть легко преобразовано в соединения от А-11 до А-21 в стандартных условиях восстановления, α-алкилирования, О-алкилирования, элиминирования и/или гидрогенирования.

Схема А

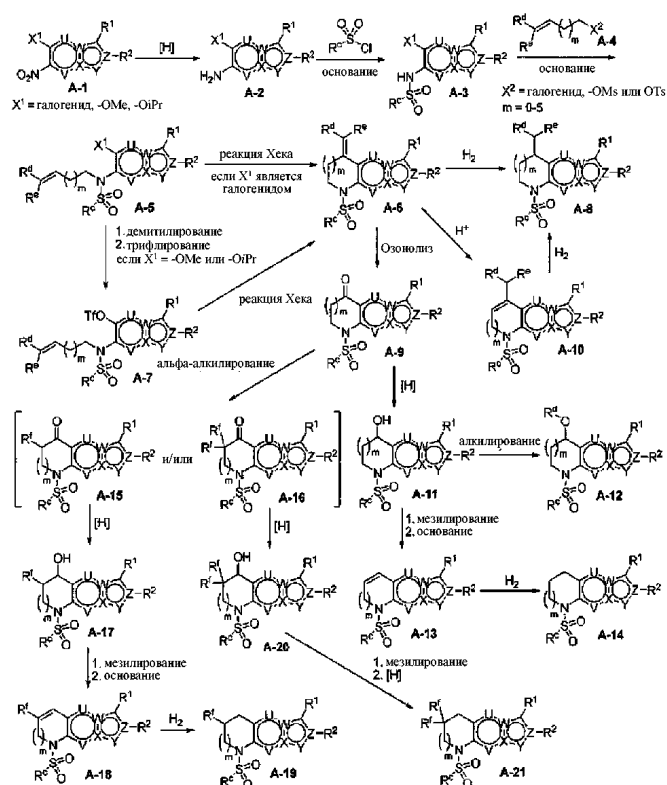
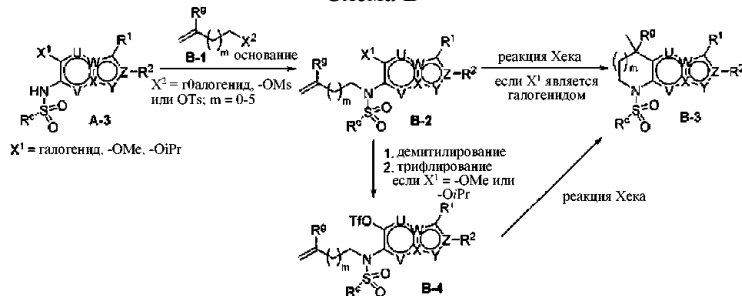
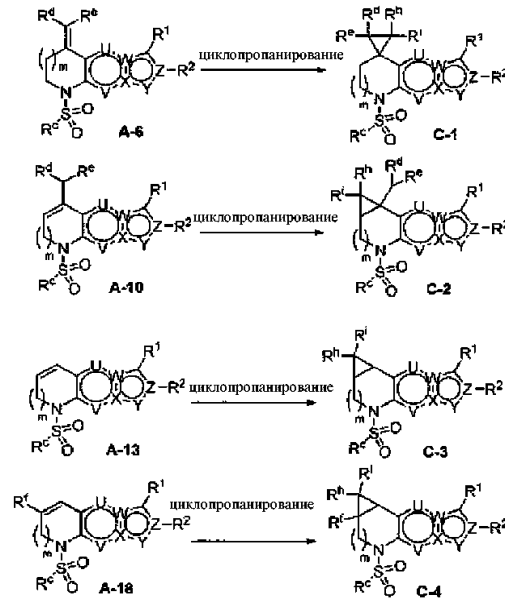


Схема В



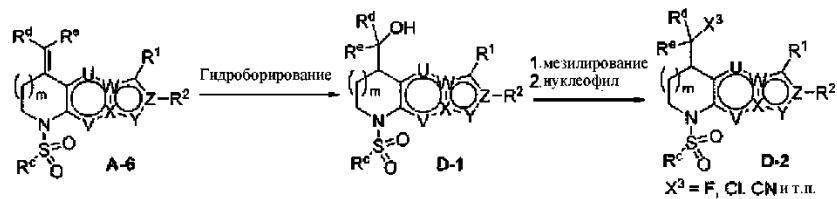
На схеме В описан общий подход к получению В-3 с двумя заместителями у бензильного углерода. N-алкилирование А-3 при помощи В-1 дает В-2, которое легко превращается в В-3 по внутримолекулярной реакции Хека, если X¹ является галогенидом. Если X¹ является -OR (R=H, Me, iPr и так далее), то В-3 может быть получено с использованием В-4 в качестве предшественника.

Схема С



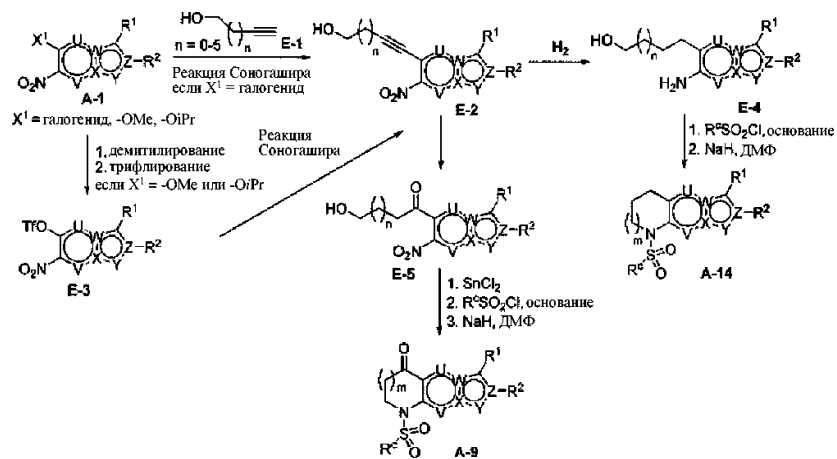
На схеме С описан общий подход к получению циклопропил-замещенных аналогов C-1, C-2, C-3 и C-4 из A-6, A-10, A-13 и A-18 соответственно.

Схема D



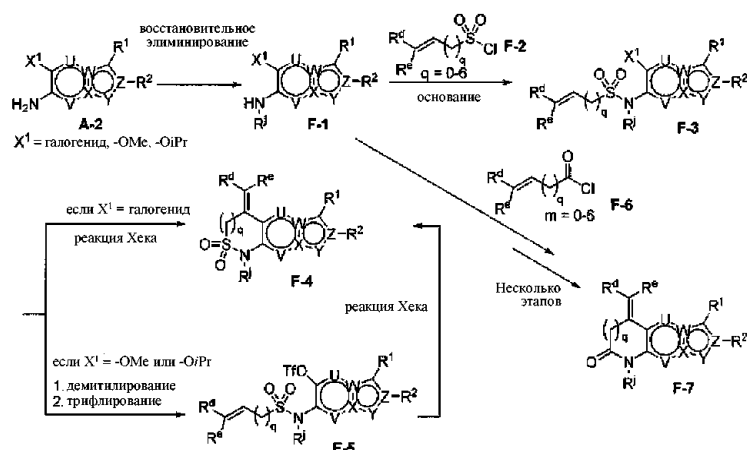
На схеме D описан общий подход к получению аналога D-2 из A-6. Гидроборирование A-6 дает D-1, в котором -ОН может быть легко превращен в его мезитат, тозилат или галогенид. Последующее нуклеофильное замещение нуклеофилом дает D-2.

Схема E



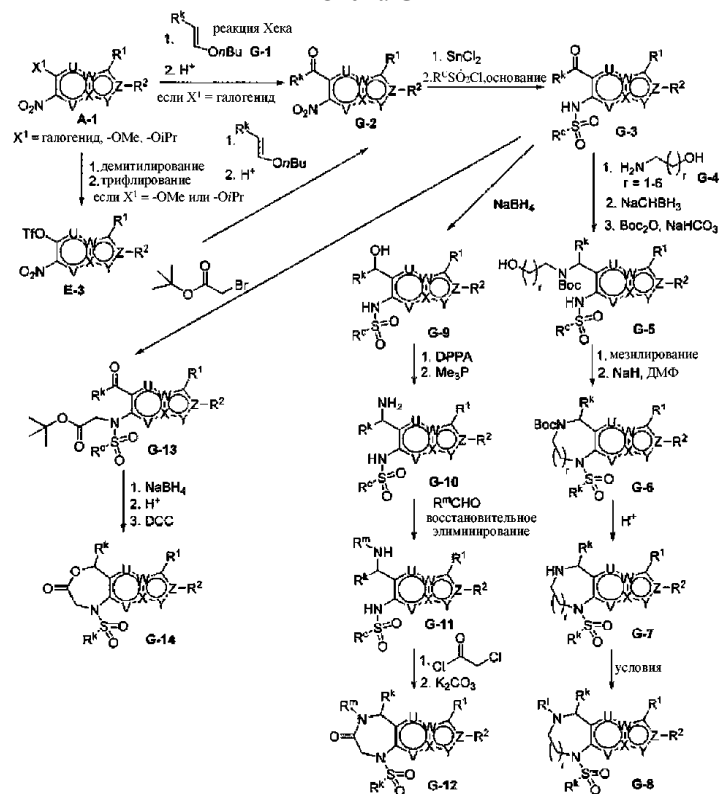
На схеме E описан альтернативный подход к созданию конденсированных колец различных размеров, которые присоединены к бензольным фрагментам. Реакция Соногаширы A-1 или E-3 с E-1 дает E-2, которое гидрогенируется с образованием E-4. Селективное сульфонилирование E-4 с последующим замыканием кольца дает A-14. Преобразование тройной связи E-2 в карбонильную группу, с последующим восстановлением -NO₂, сульфонилированием и замыканием кольца дает A-9.

Схема F



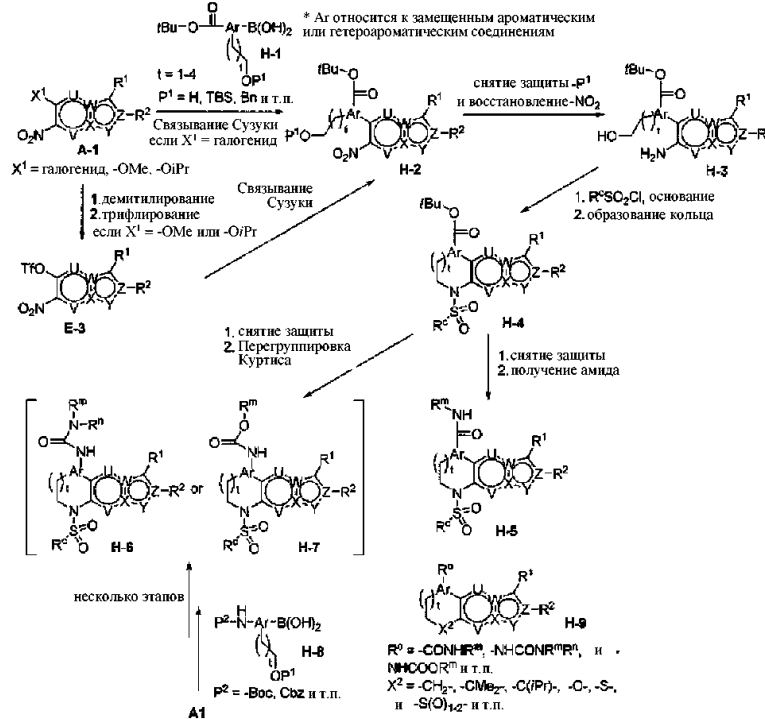
На схеме F описан общий подход к получению аналогов F-4 и F-7 из A-2. Сульфонилирование F-1 при помощи F-2 дает F-3, которое подвергается циклизации с образованием F-4. Точно так же F-7 можно получить, используя для взаимодействия с F-1 F-6 вместо F-2.

Схема G



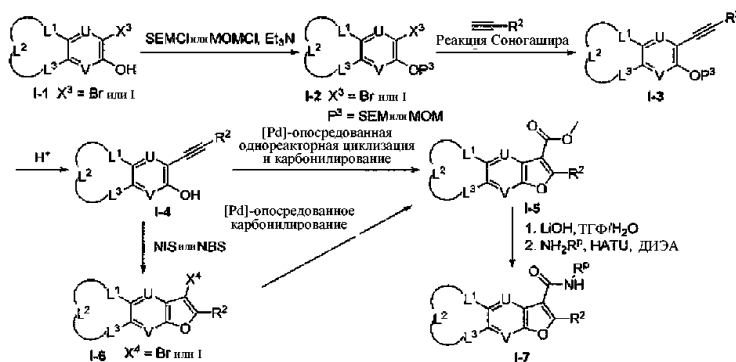
На схеме G описан общий подход к получению конденсированных аналогов G-6, G-7, G-8, G-12 и G-14. Реакция Хека A-1 с G-1 дает G-2, которое может быть также получено из E-2. Восстановление G-2 с последующим сульфонилением дает G-3, которое является основным предшественником для последующих преобразований, которые дают различные конденсированные аналоги G-6, G-7, G-8, G-12 и G-14.

Схема Н



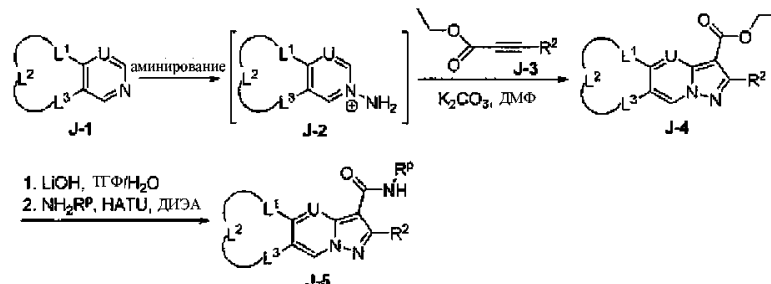
На схеме Н описан общий способ получения H-5, H-6 и H-7. Связывание Сузуки A-1 и H-1 дает H-2, которое превращается в H-4 по такой же последовательности, которая изображена на схеме E. Дальнейшие преобразования H-4 могут легко привести к H-5, H-6 и H-7. Точно так же, можно синтезировать H-9 заменой A-1 на соответствующие исходные материалы.

Схема I



На схеме I описаны общие способы создания функционализированного бензофуранового фрагмента. О-защита I-1 с последующей реакцией Соногашира с замещенным алкином дает I-3, с которого снимается защита в присутствии кислоты с образованием I-4. Это соединение подвергается $[Pd]$ -опосредованной циклизации кольца с образованием I-5, которое можно легко преобразовать в I-7 по двухстадийной последовательности омыления и получения амида. Альтернативно, I-4 может быть преобразовано в I-5 двухстадийным превращением NIS- или NBS-прототированной циклизации и $[Pd]$ -опосредованного карбонилирования.

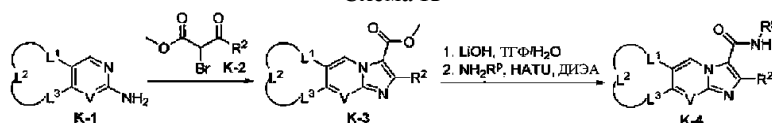
Схема J



На схеме J описан общий способ создания функционализированного пиразолпиридинового фрагмента. N-аминирование J-1 дает соль пиридиния J-2, которая подвергается циклизации кольца с алкин-

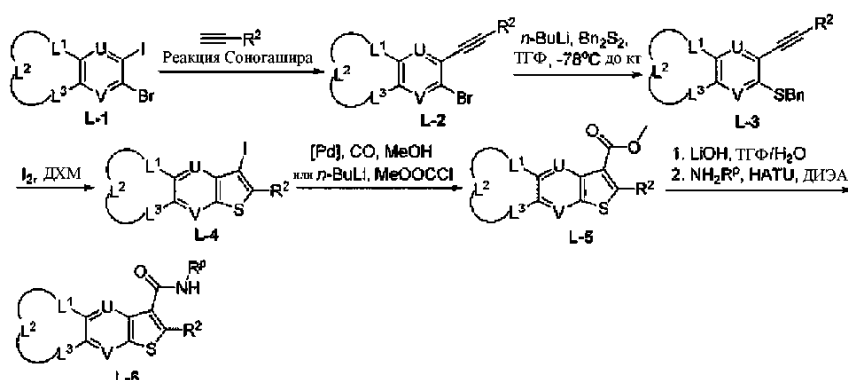
карбоксилатом J-3 с образованием замещенного пиразолпиридина J-4. Омыление J-4 с последующим получением амида дает J-5.

Схема К



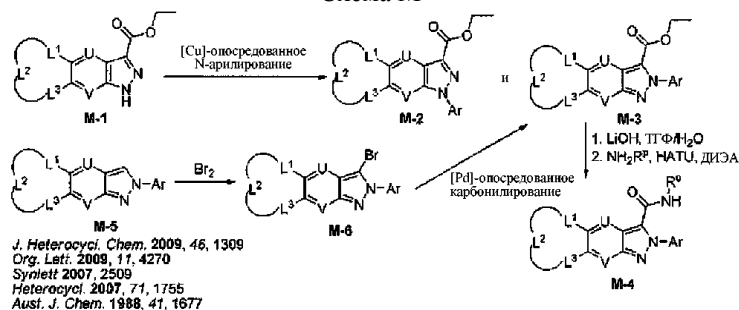
На схеме К описан общий способ создания функционализированного имидазолпиридинового фрагмента. Циклизация замещенного аминопиридина К-1 с бром-кетоефиром К-2 дает циклизированный продукт К-3, который может быть легко преобразован в К-4 по двухстадийной последовательности омыления и амидного связывания.

Схема L



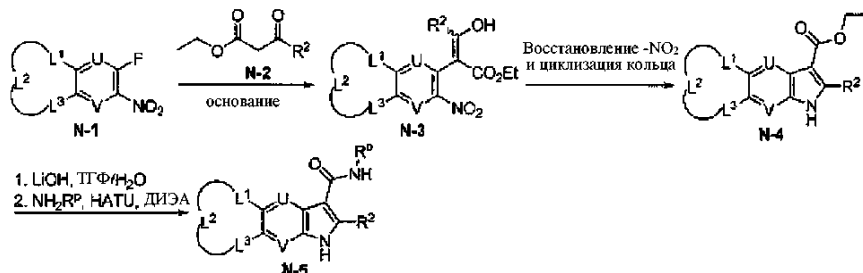
На схеме L описан общий способ создания функционализированного бензотиофенового фрагмента. Реакция Соногашира L-1 с замещенным алкином дает L-2, которое превращается в тиоэфир L-3. I₂-промотированная циклизация кольца L-3 дает бензотиофен L-4. Группа йода может быть легко преобразована в карбоксилат с образованием функционализированного L-5, который подвергается омылению и образованию амида для получения L-6.

Схема М



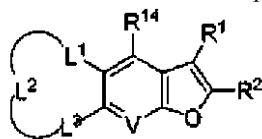
На схеме М описаны общие способы создания функционализированного 2Н-имидазолового фрагмента. Си-опосредованное N-ариллирование дает смесь 1Н-индазола М-2 и заданного 2Н-индазола М-3. Последний может быть легко превращен в М-4 по двухстадийной последовательности омыления и получения амида. Альтернативно, 2Н-индазол М-5 можно бромировать в положении С-3 для получения М-6, которое подвергается [Pd]-опосредованному карбонилированию с образованием М-3.

Схема N



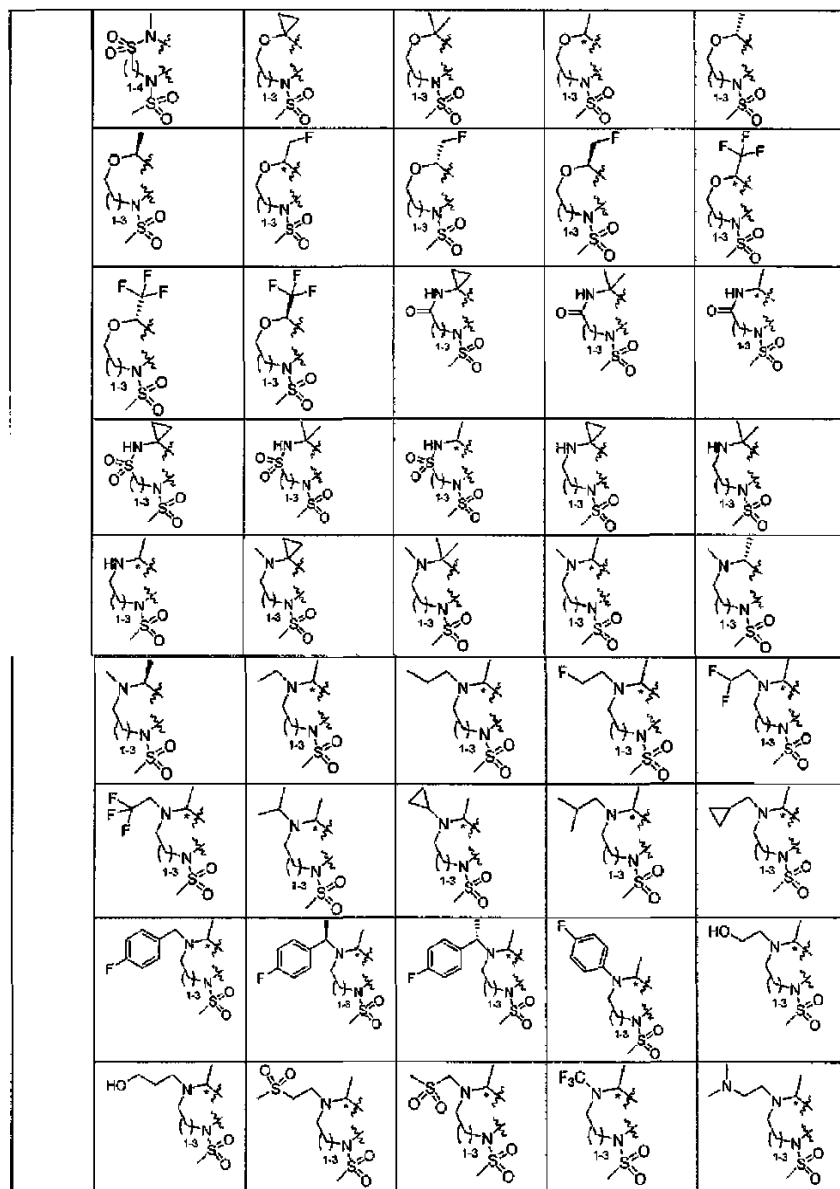
На схеме N описан общий способ создания функционализированного индолового фрагмента. Конденсация N-1 со сложным кетоефиром N-2 дает N-3. Восстановление N-3 с последующим образованием кольца приводит к замещенному индолу N-4, который может быть легко превращен в N-5 по двухстадийной последовательности омыления и получения амида.

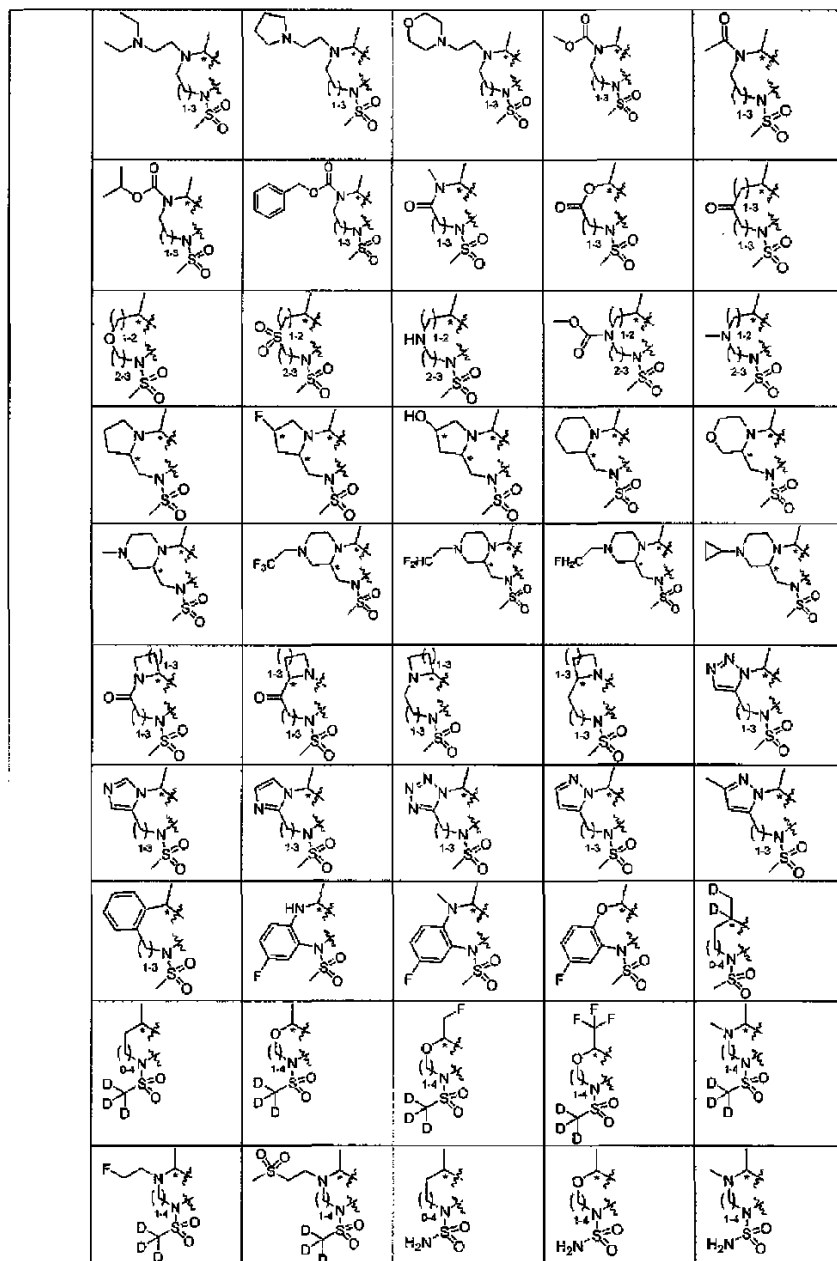
Замещенные аналоги бензофурана

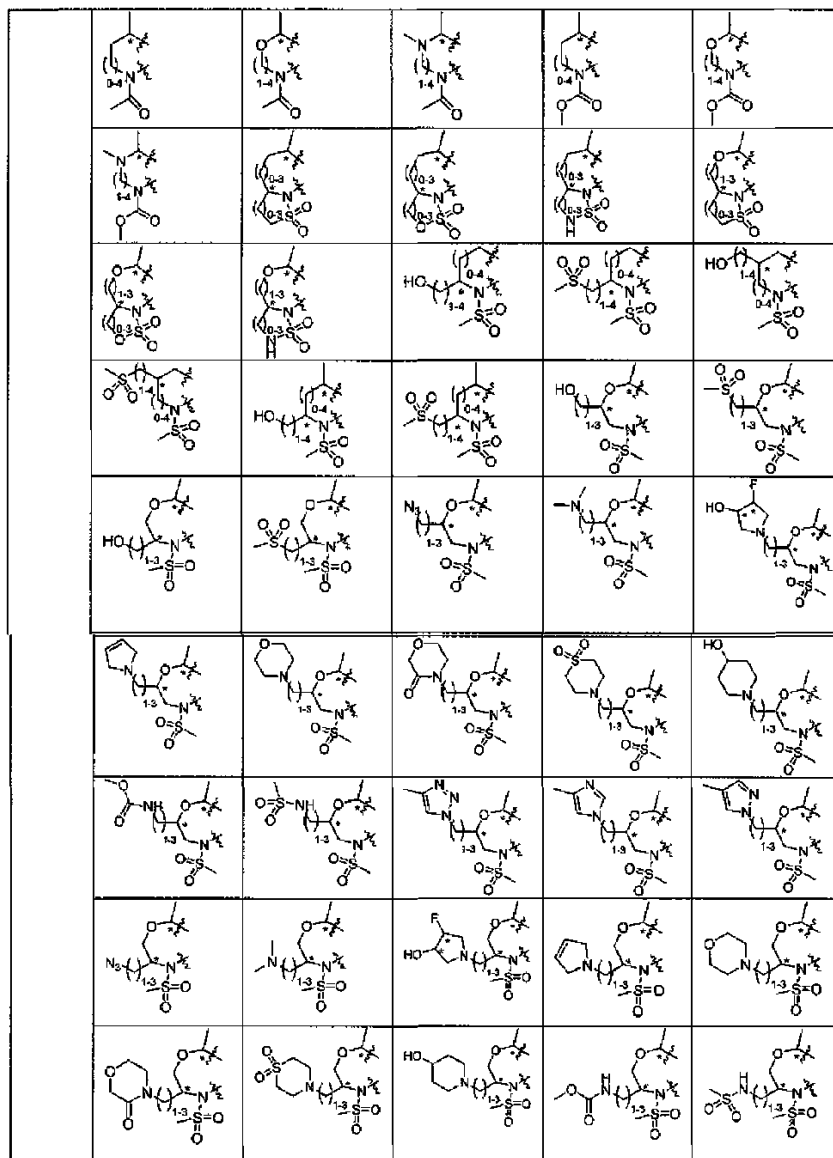


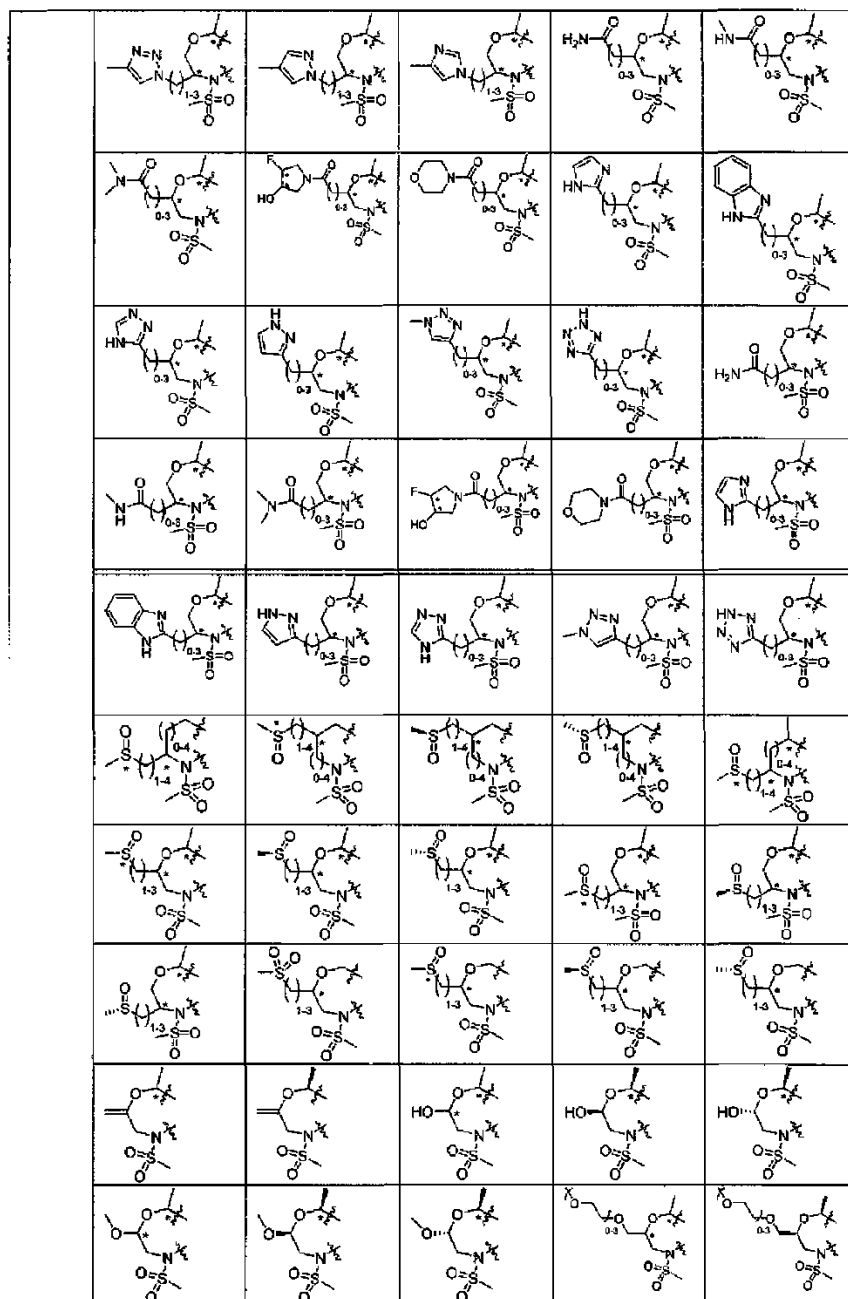
R ¹					
R ²					

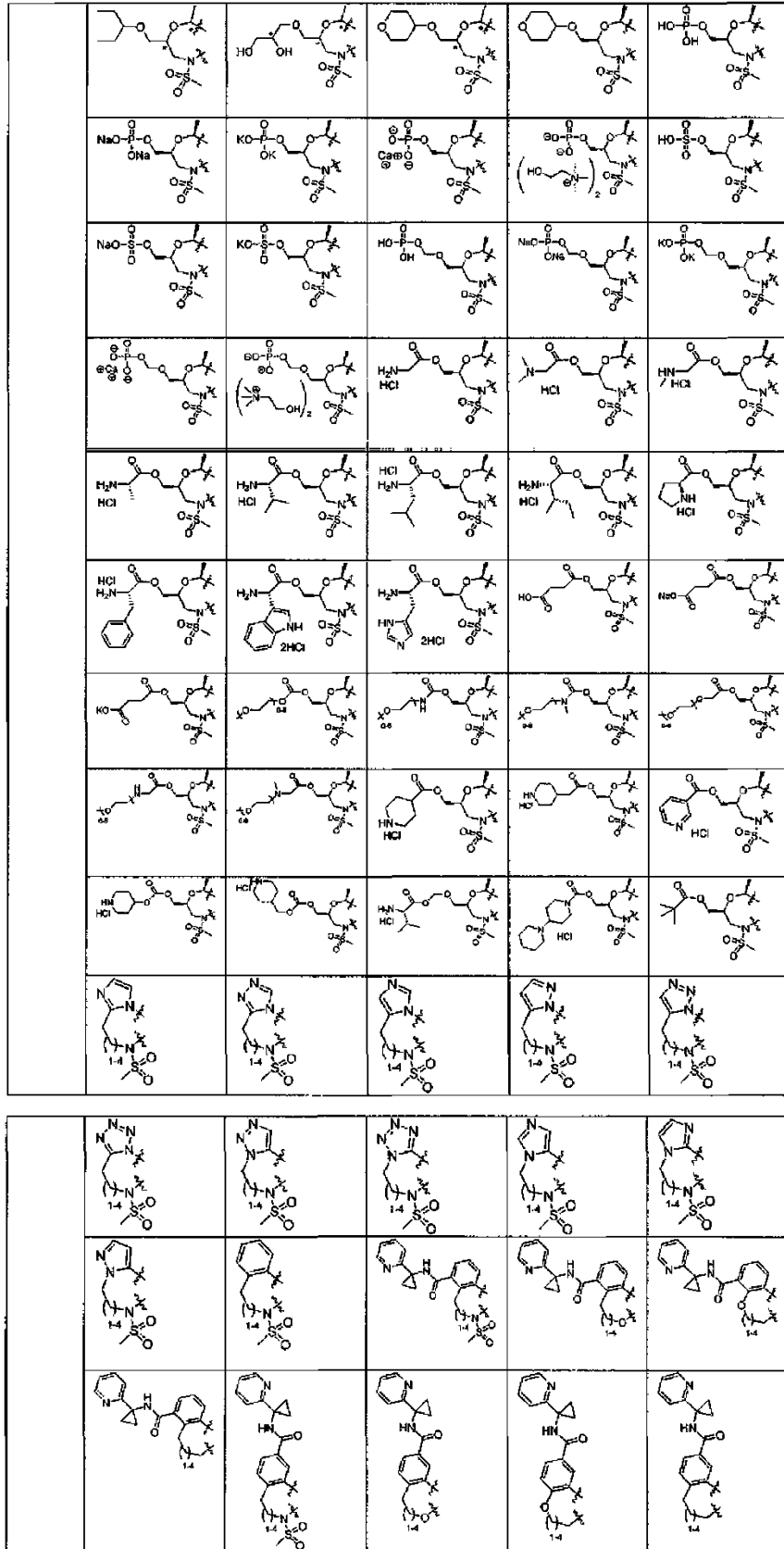
R ^{1a}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl



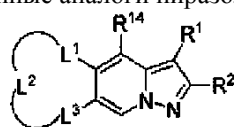






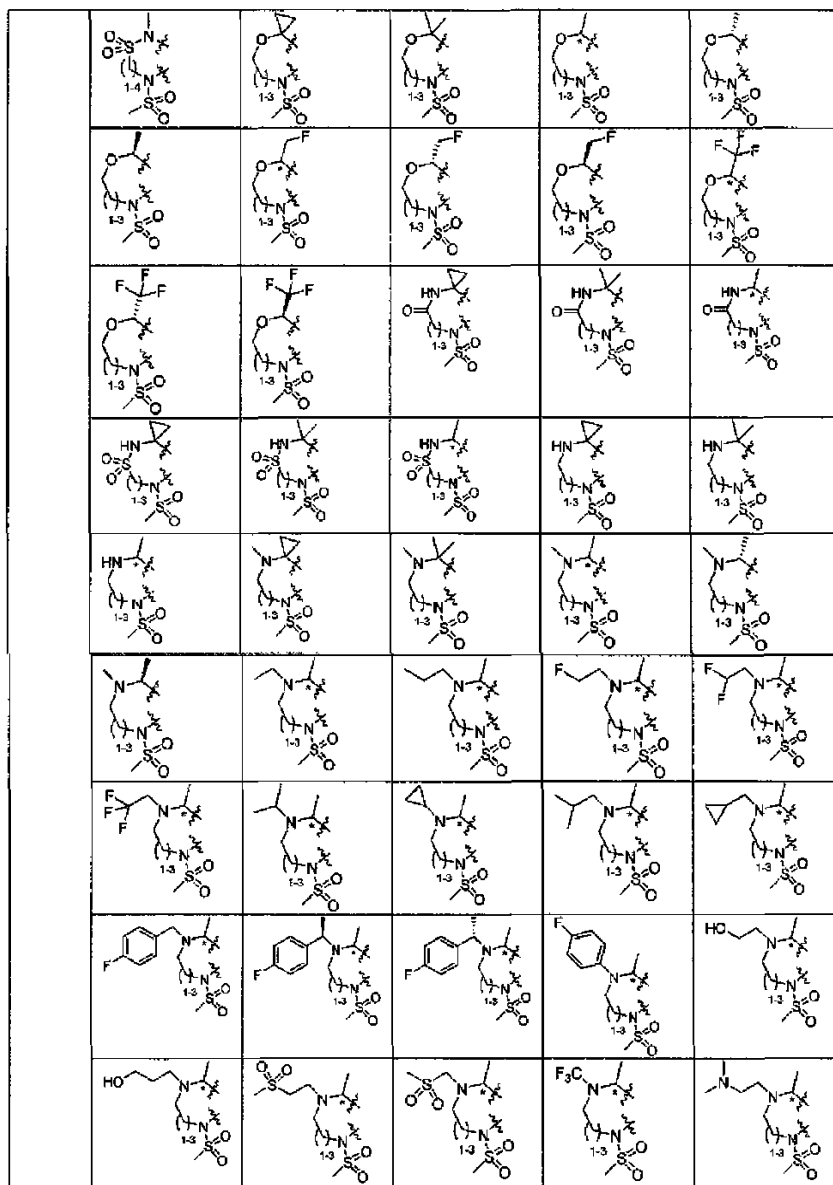


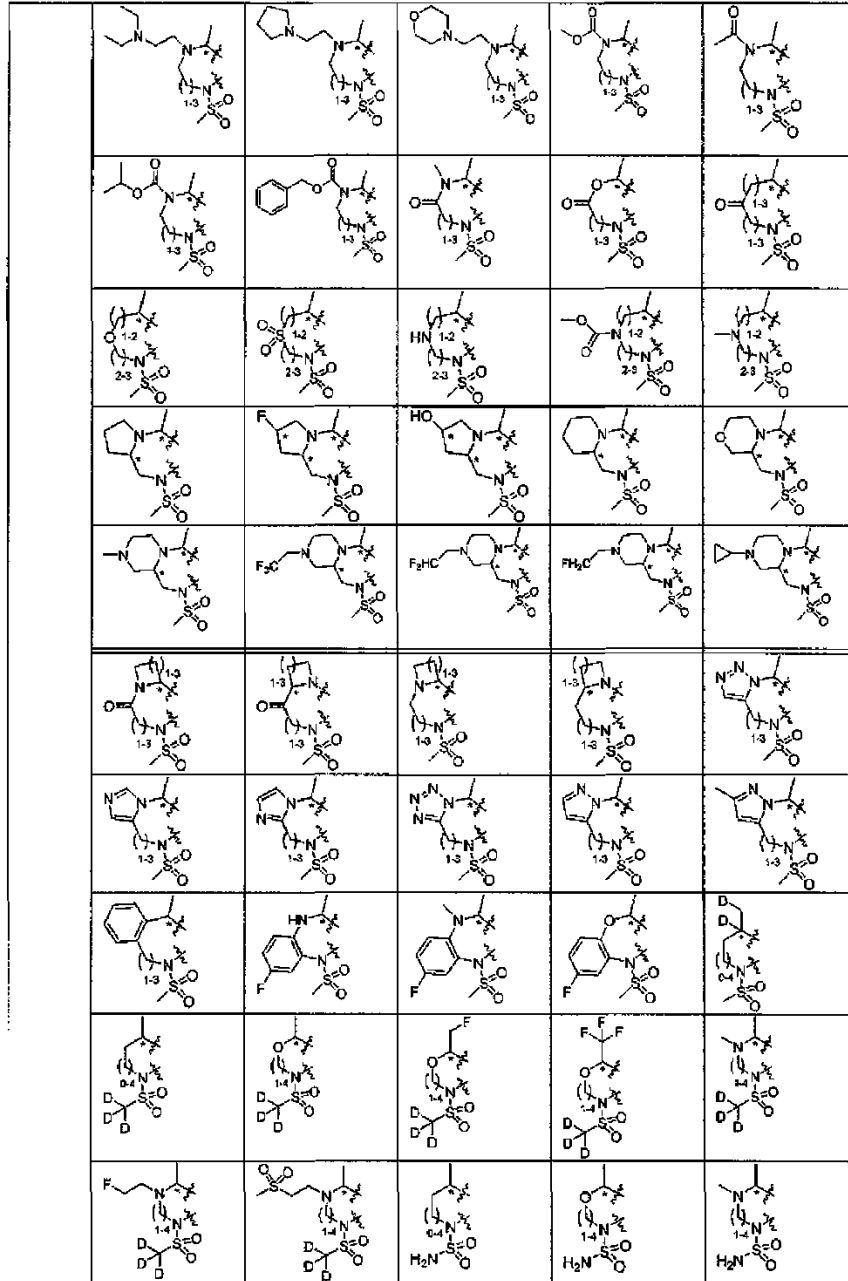
Замещенные аналоги пиразолпиридина

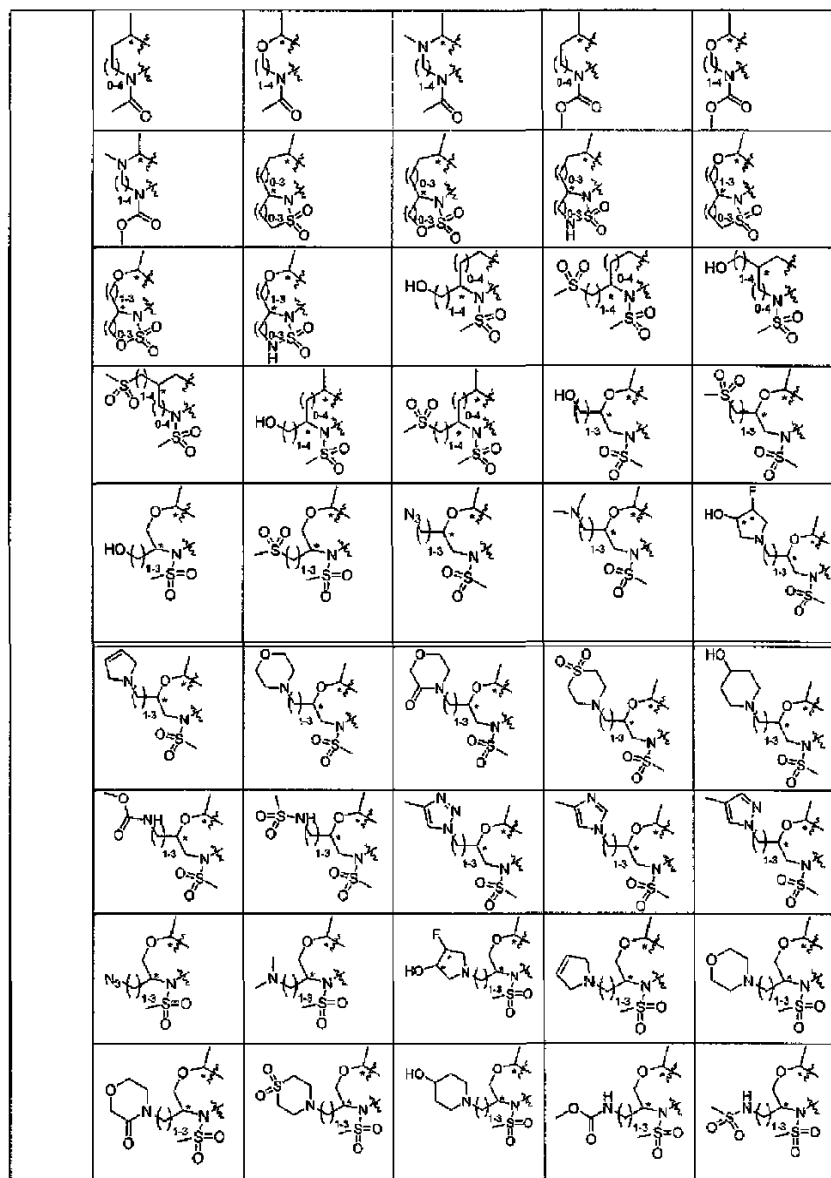


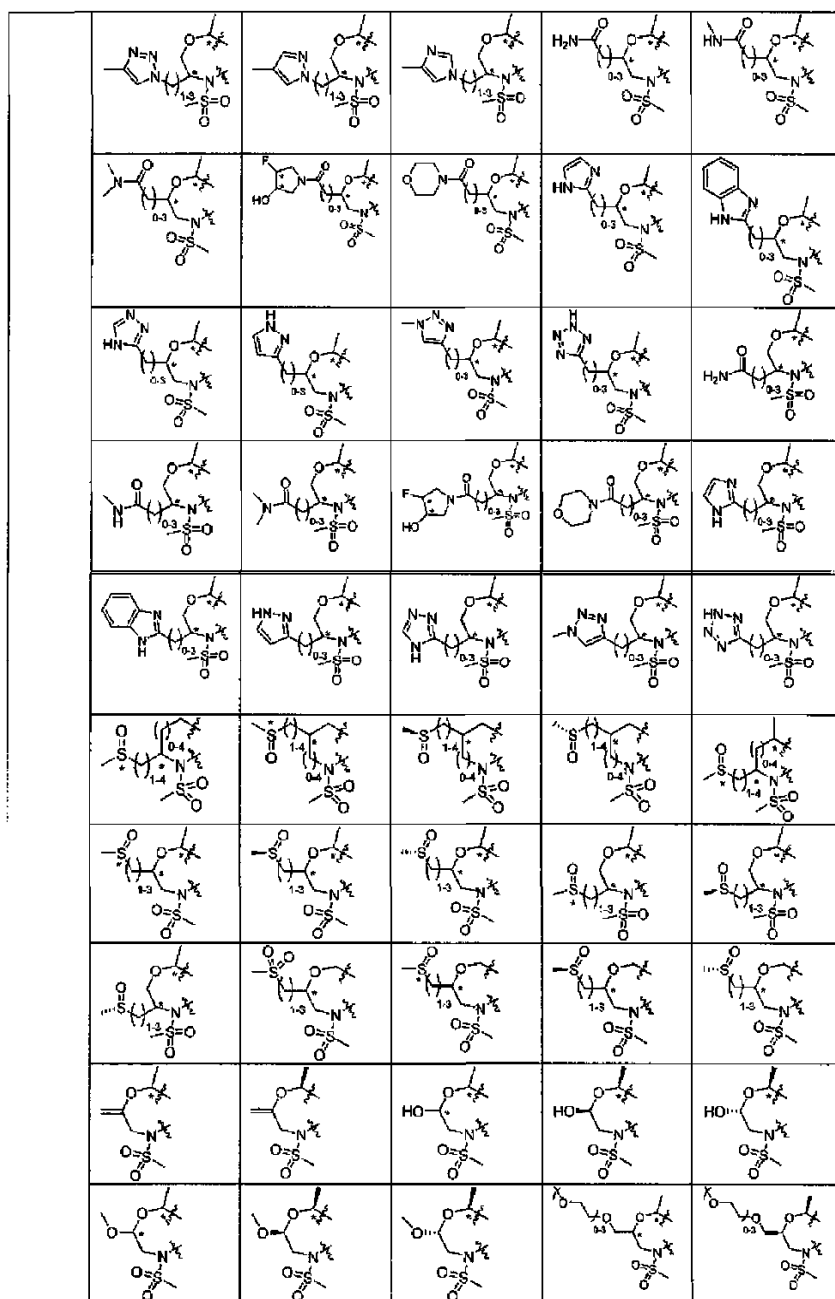
R ¹					
R ²					

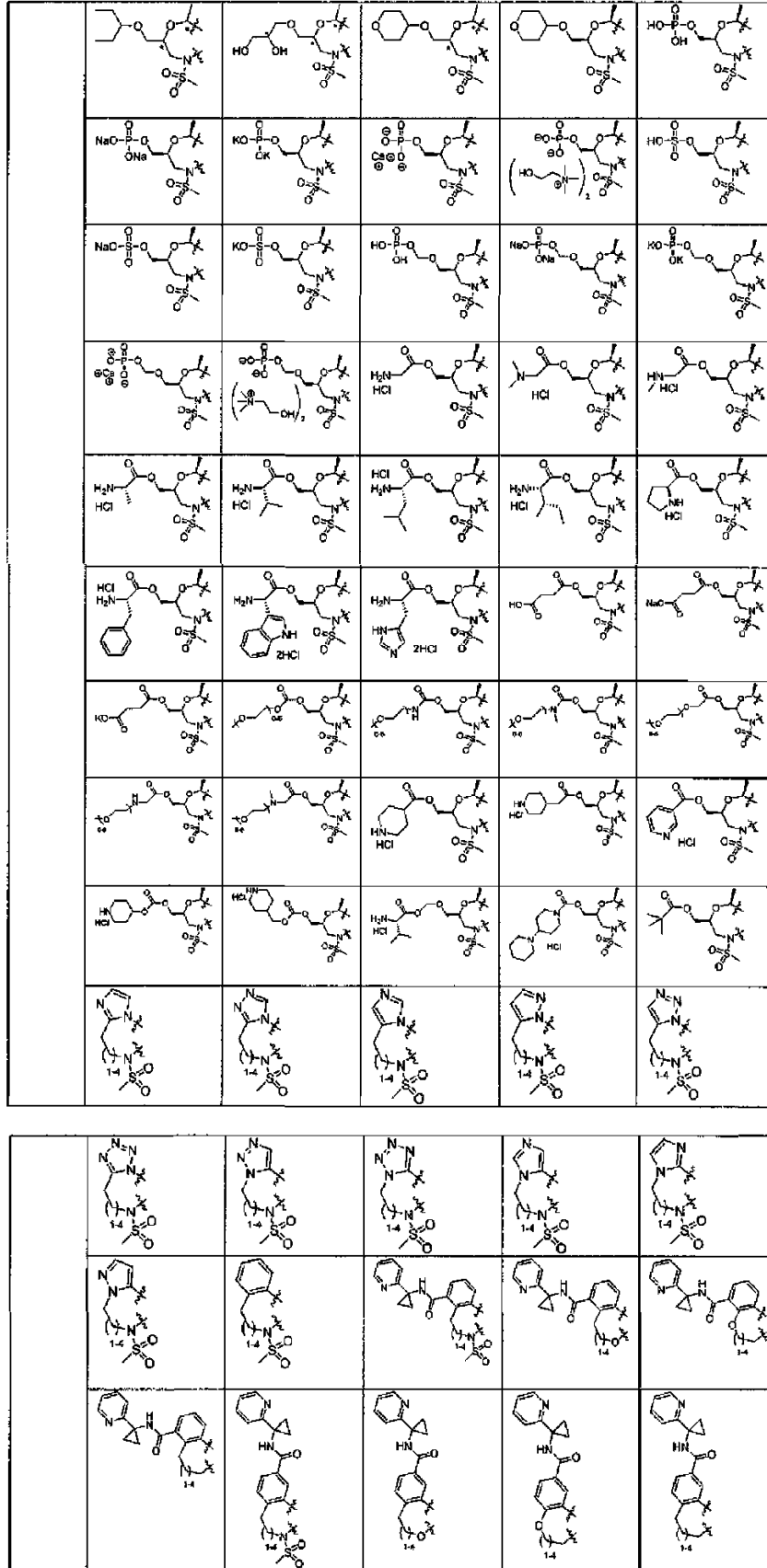
R ¹⁶	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl



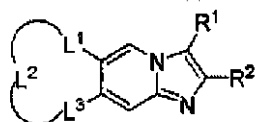






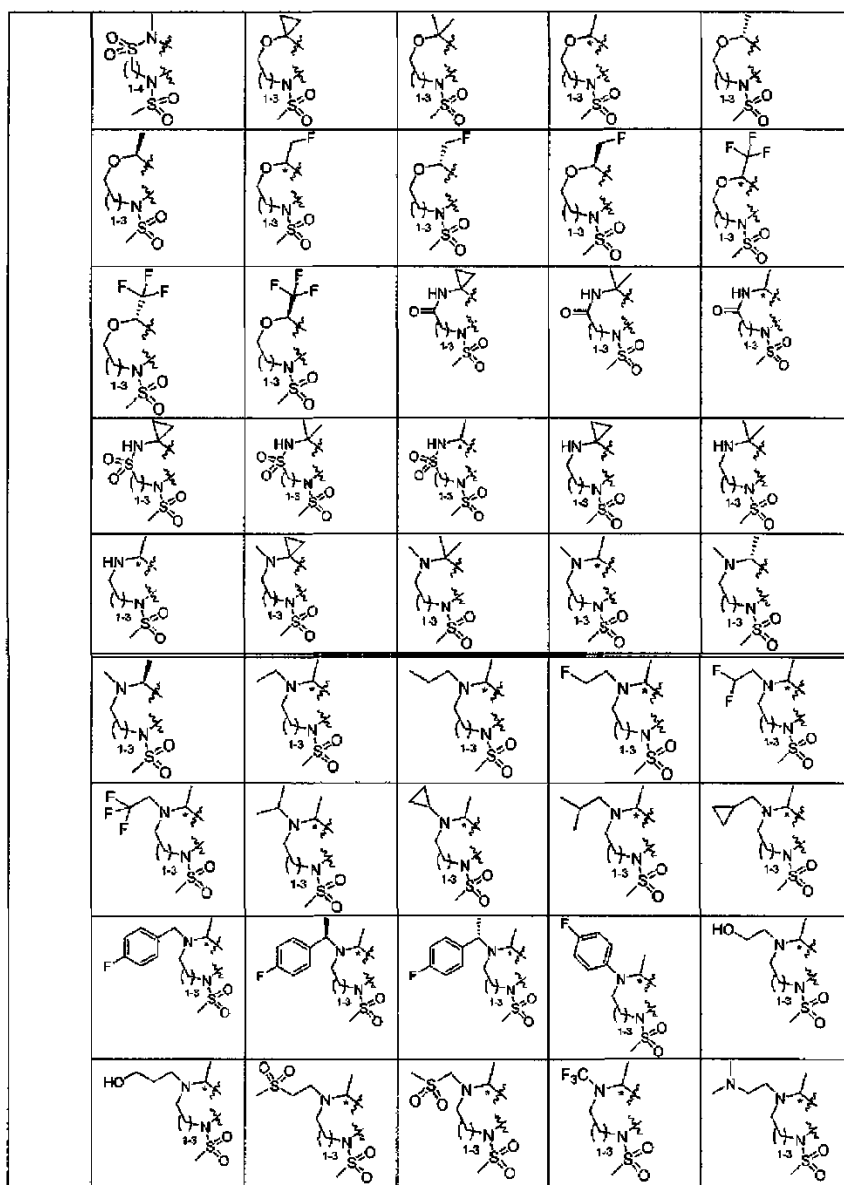


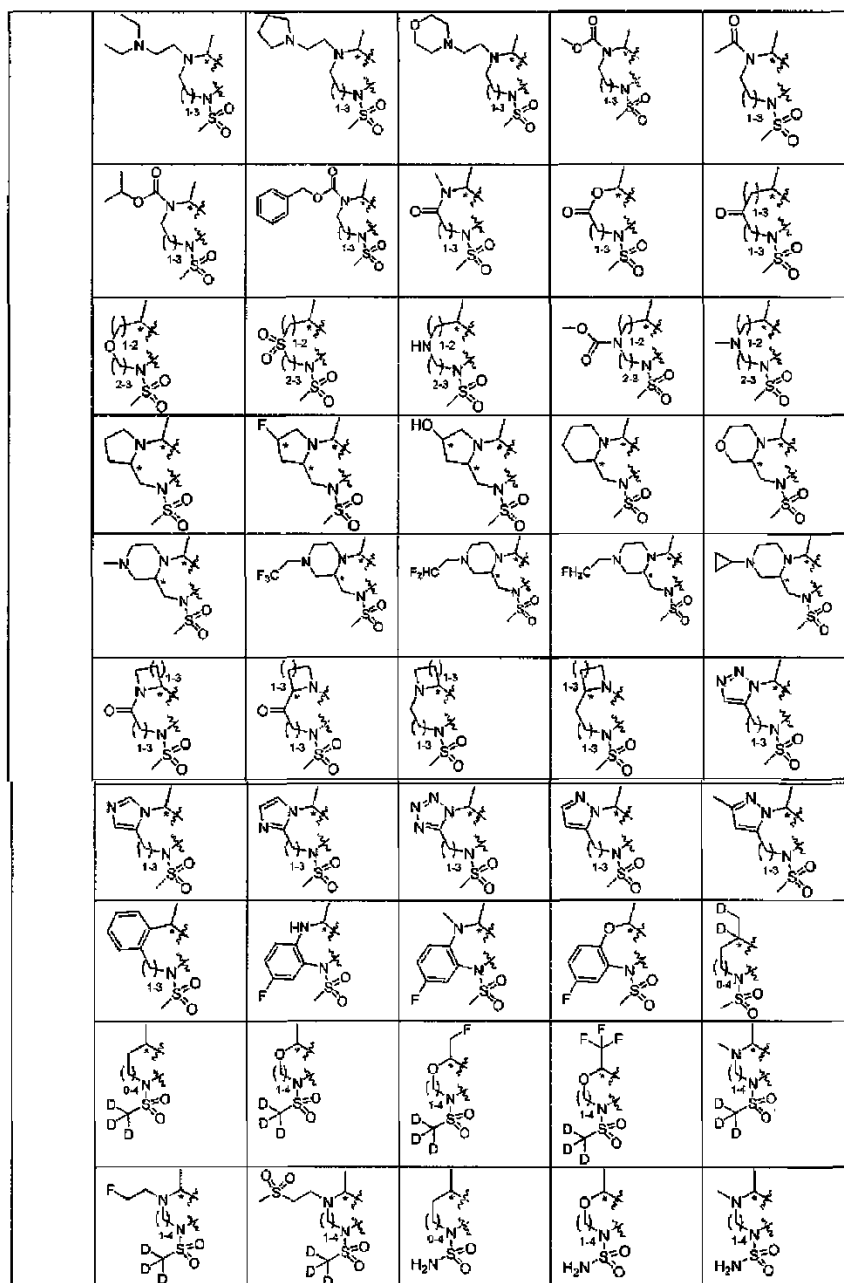
Замещенные аналоги имидазолпиридина

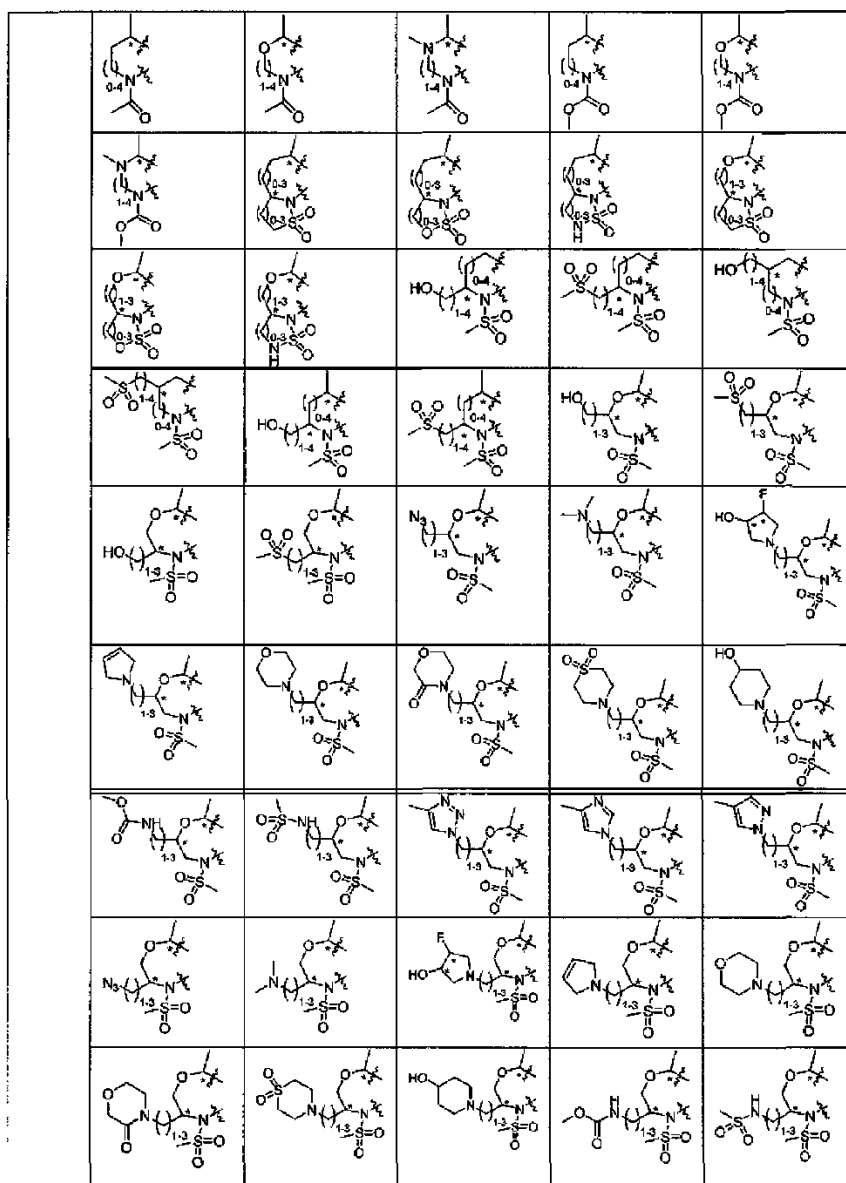


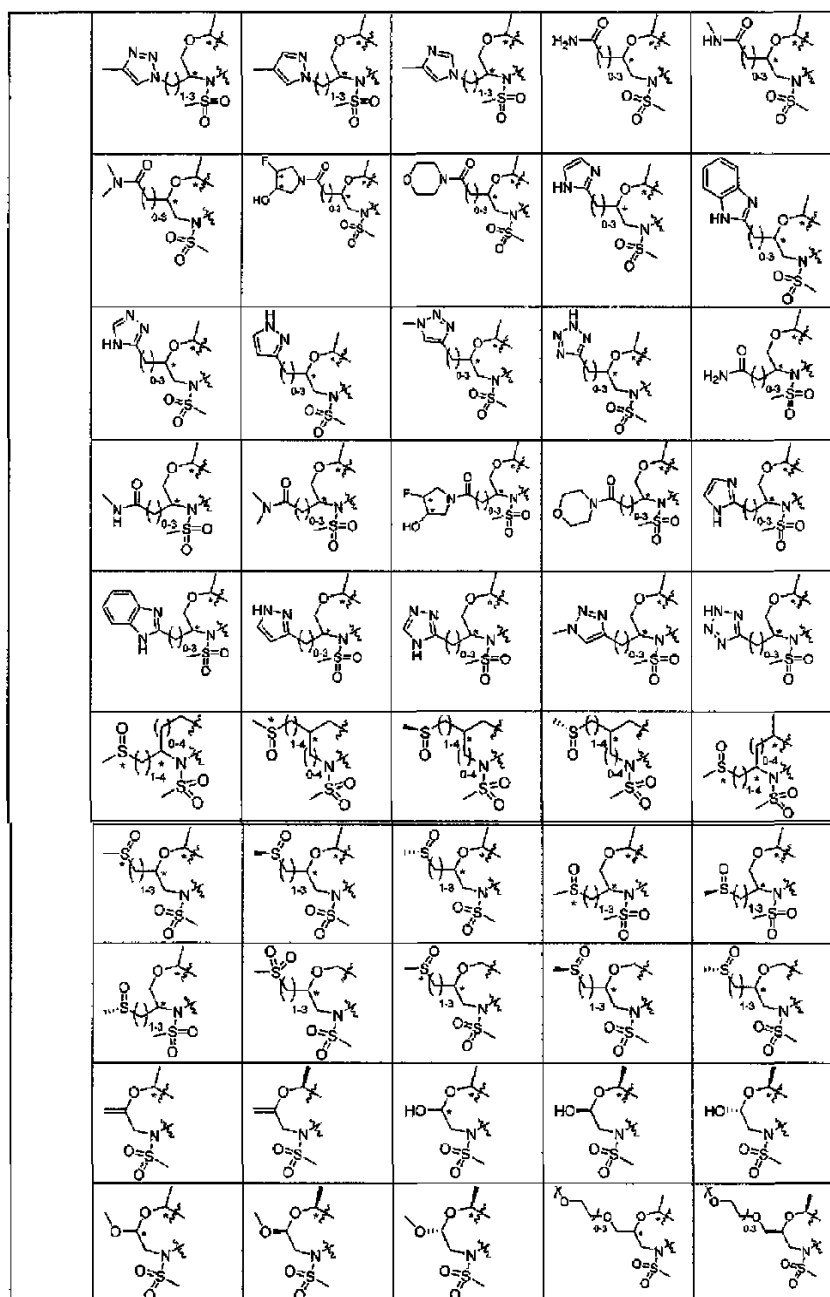
R ¹					
R ²					

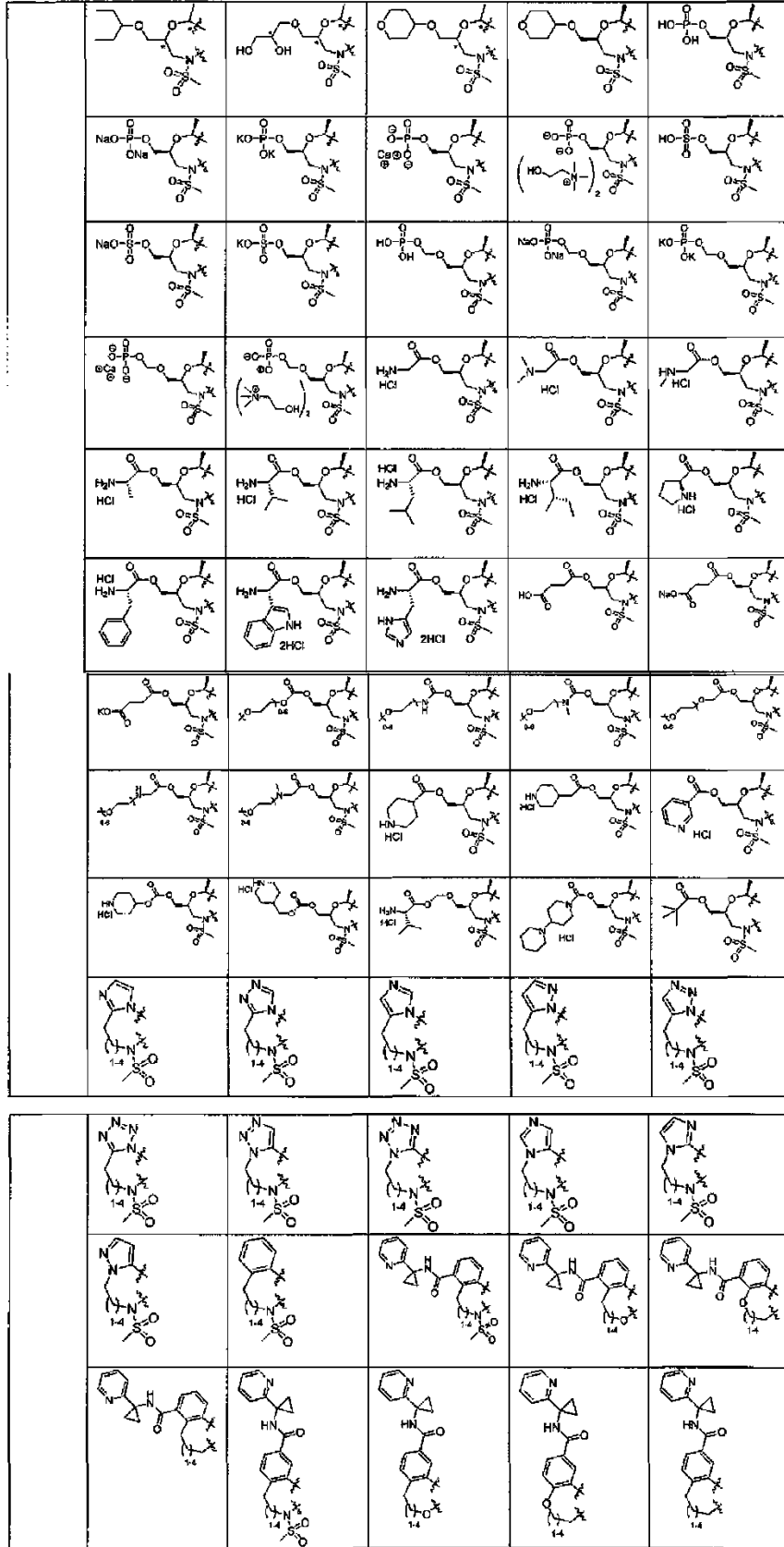
R ¹⁴	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl



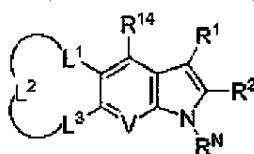






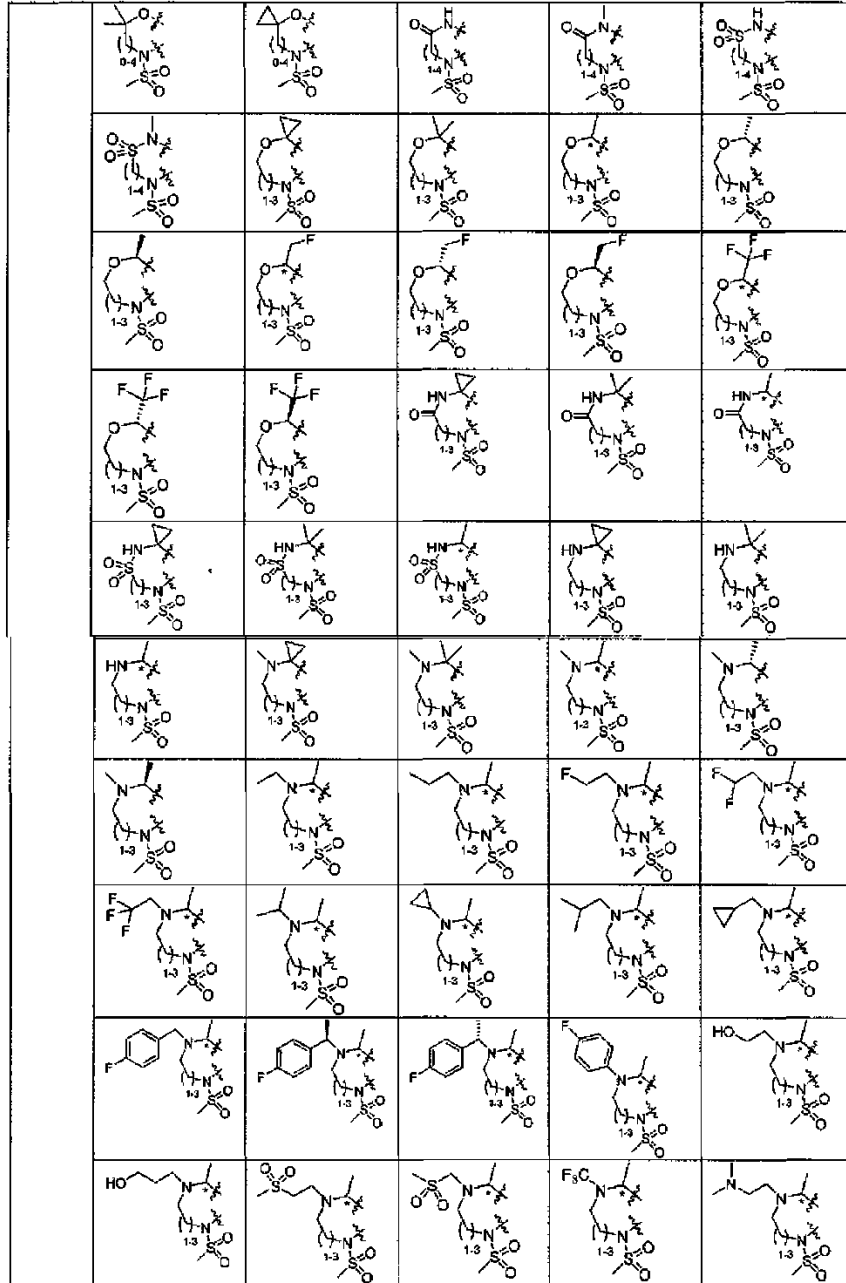


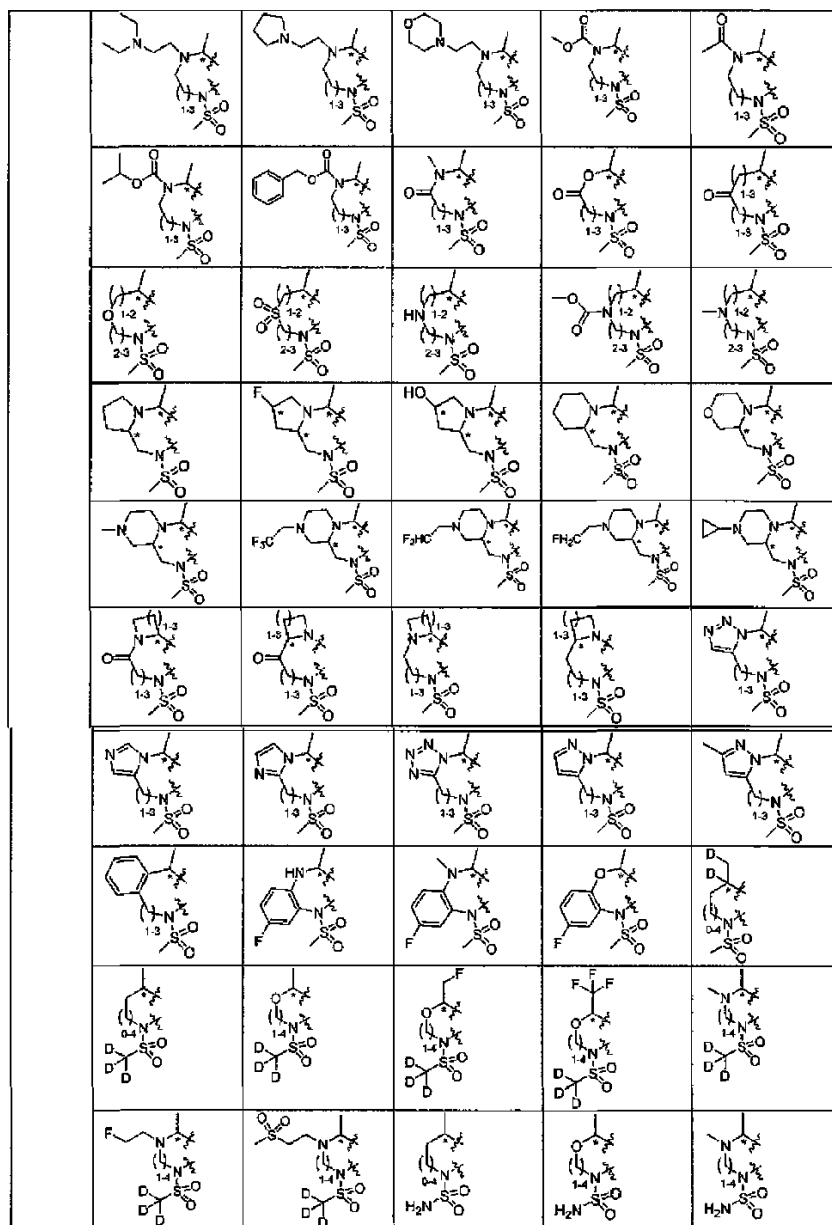
Замещенные аналоги индола

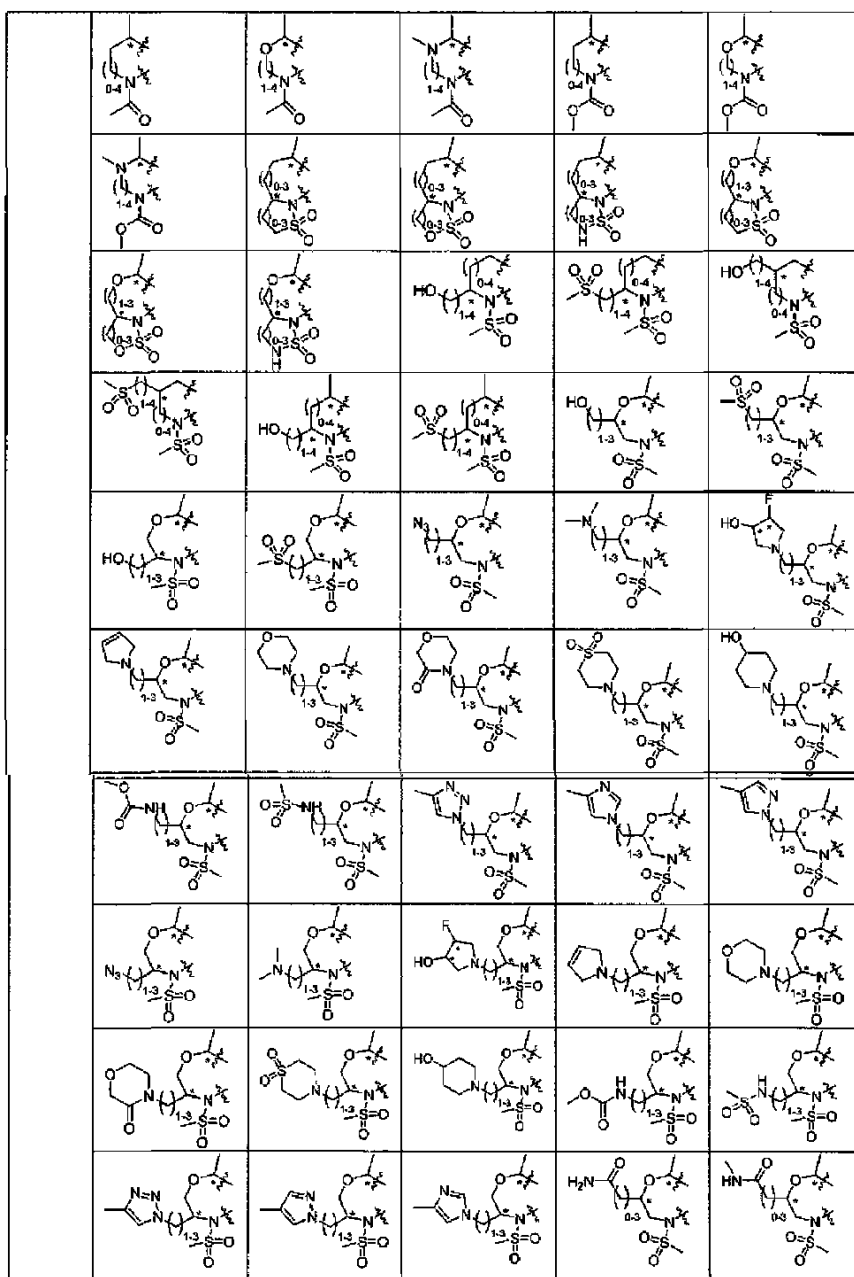


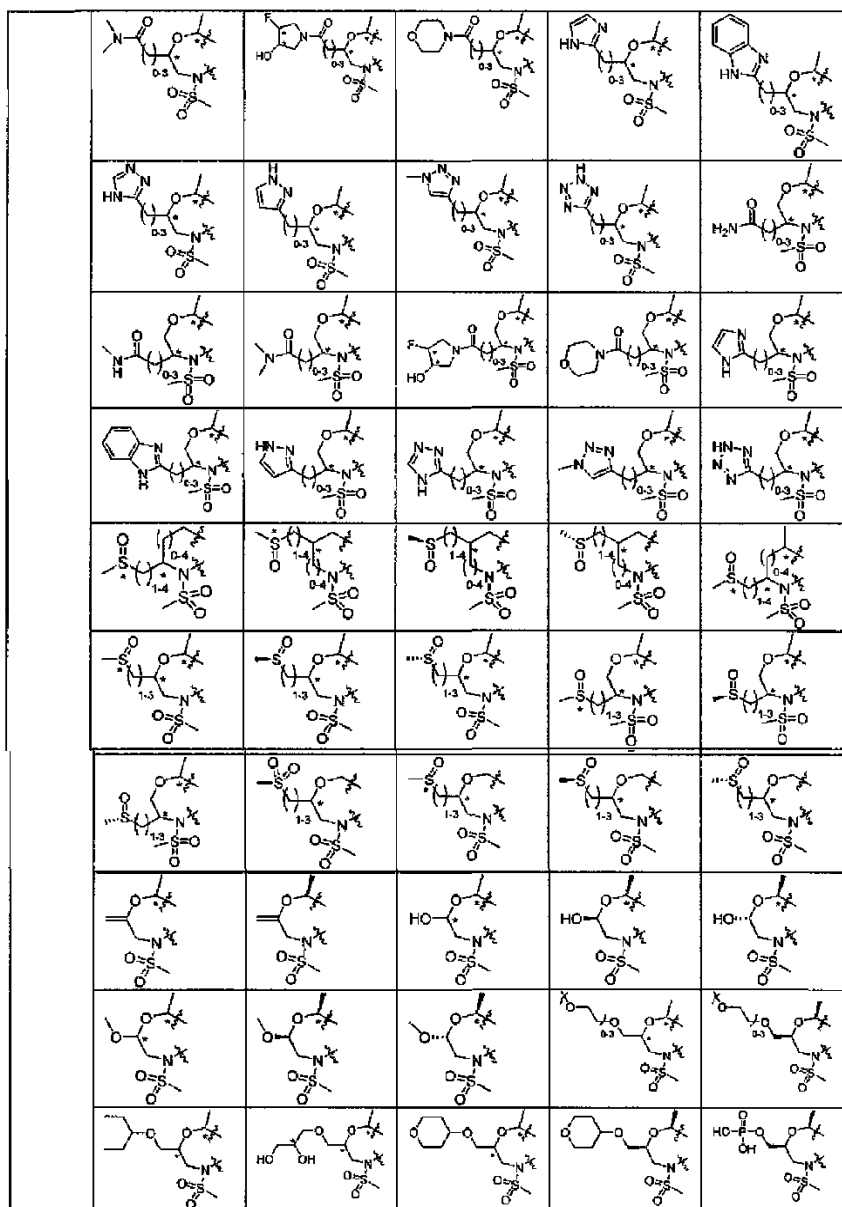
R ¹					
R ²					

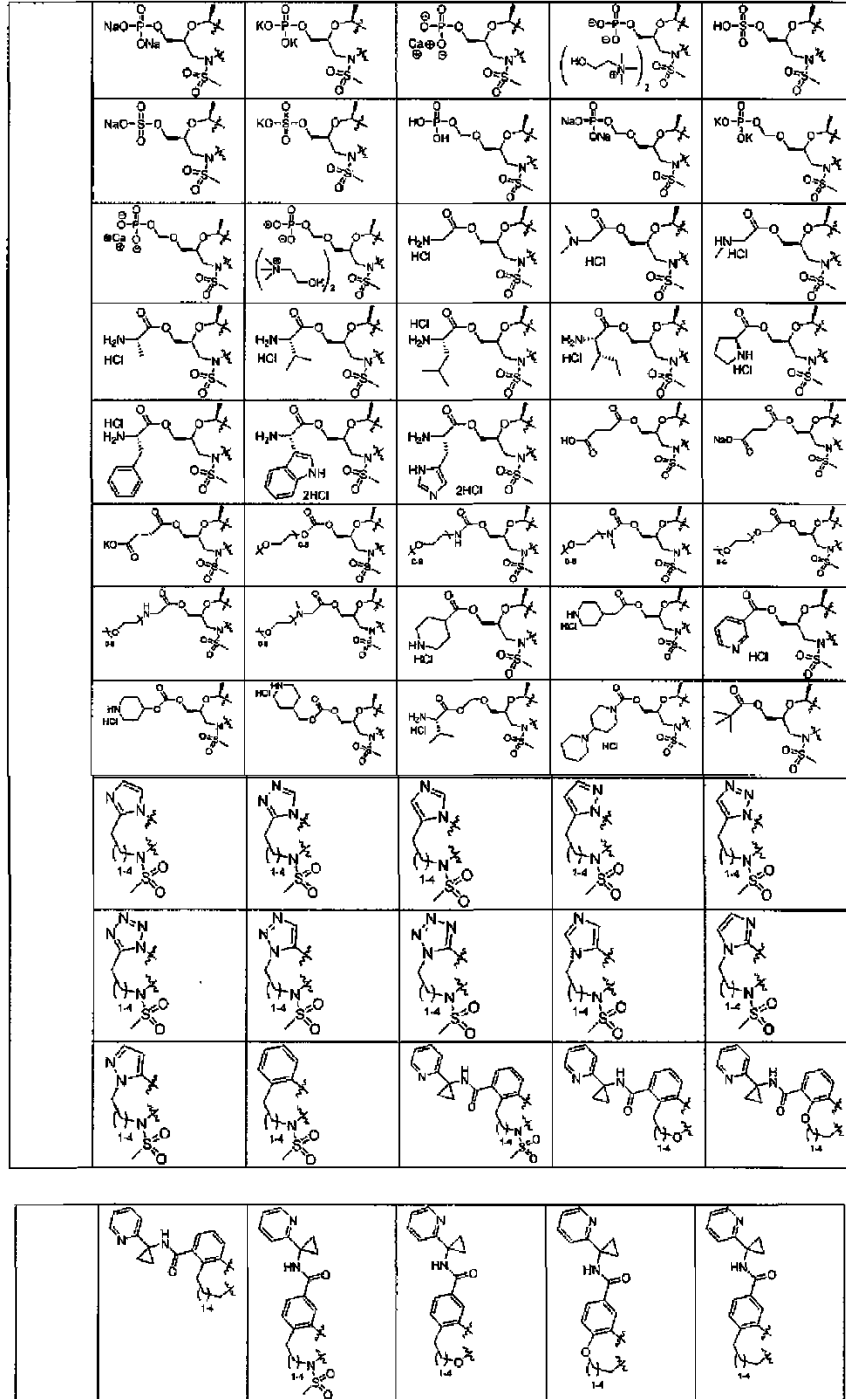
R ¹⁴	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl
		<			



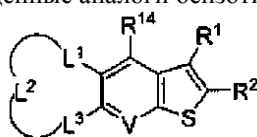




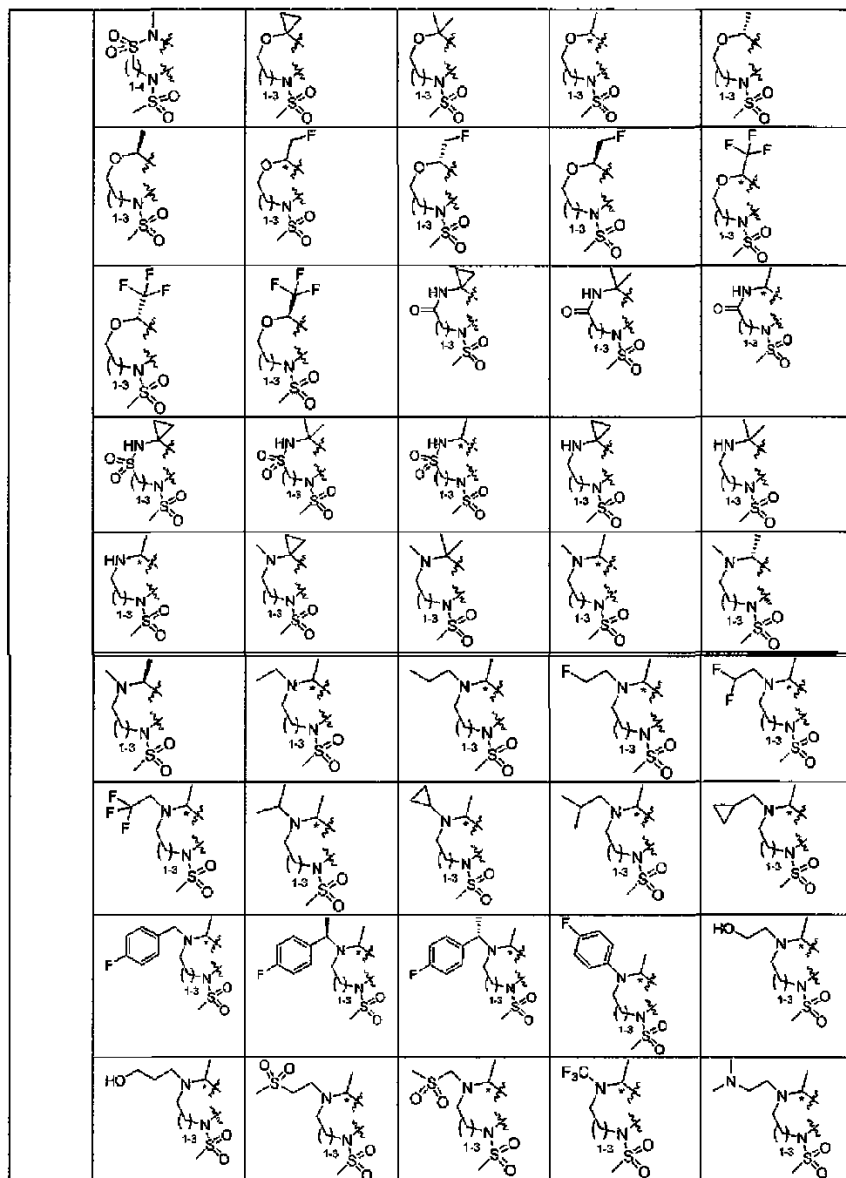


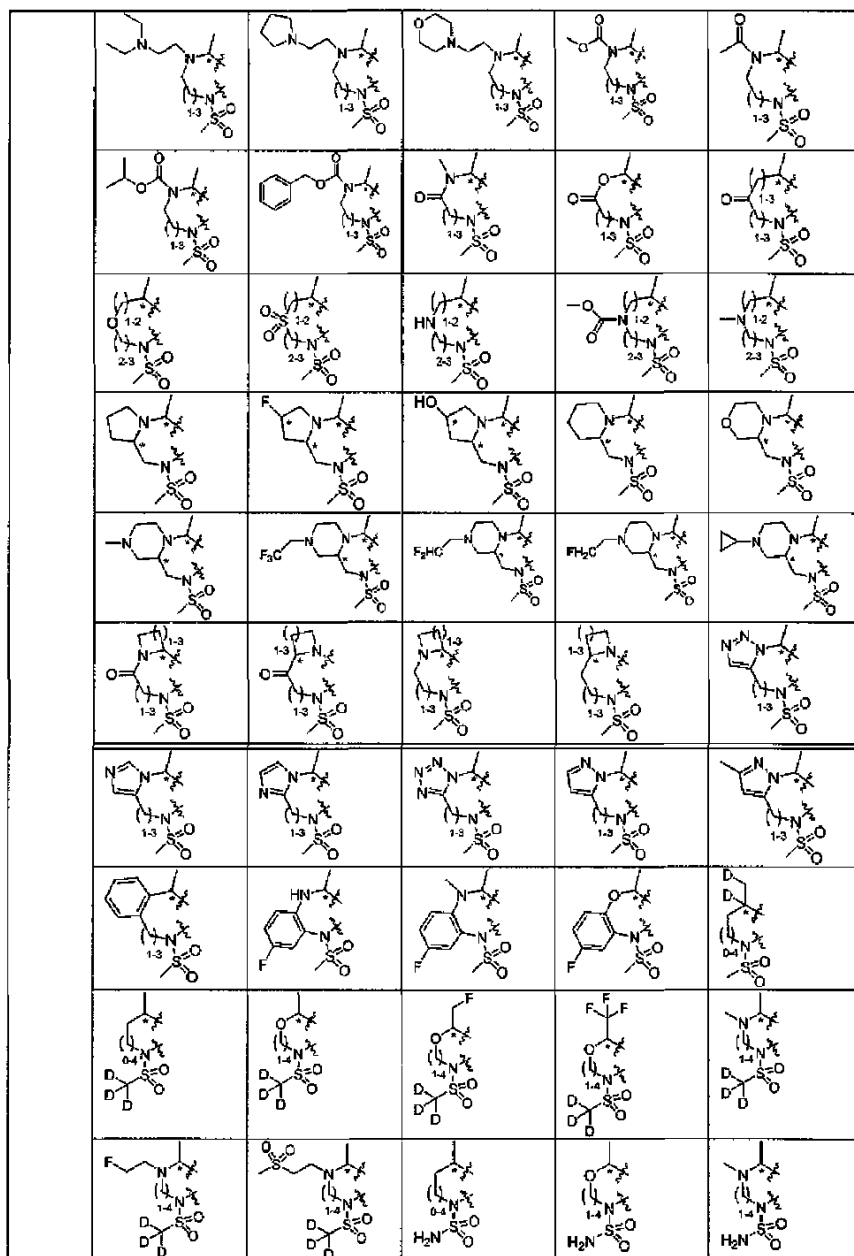


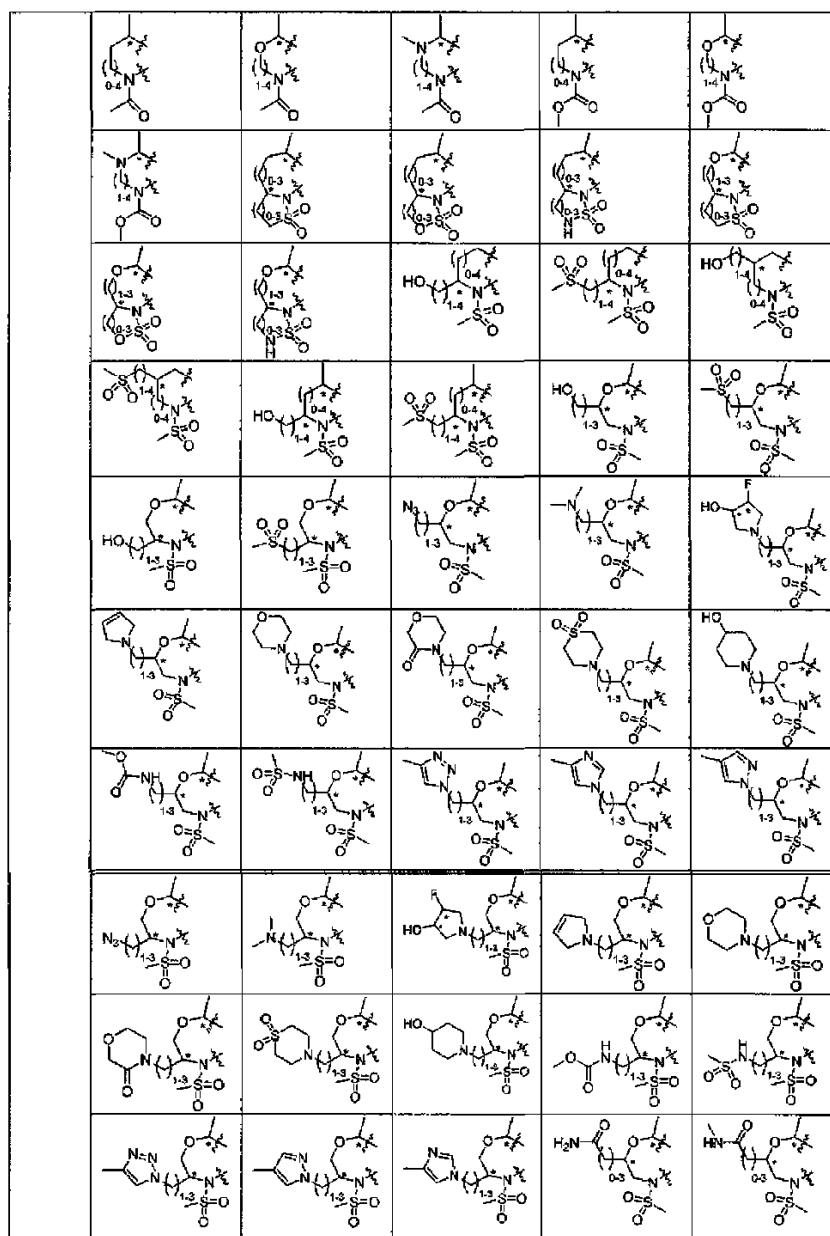
Замещенные аналоги бензотиофена

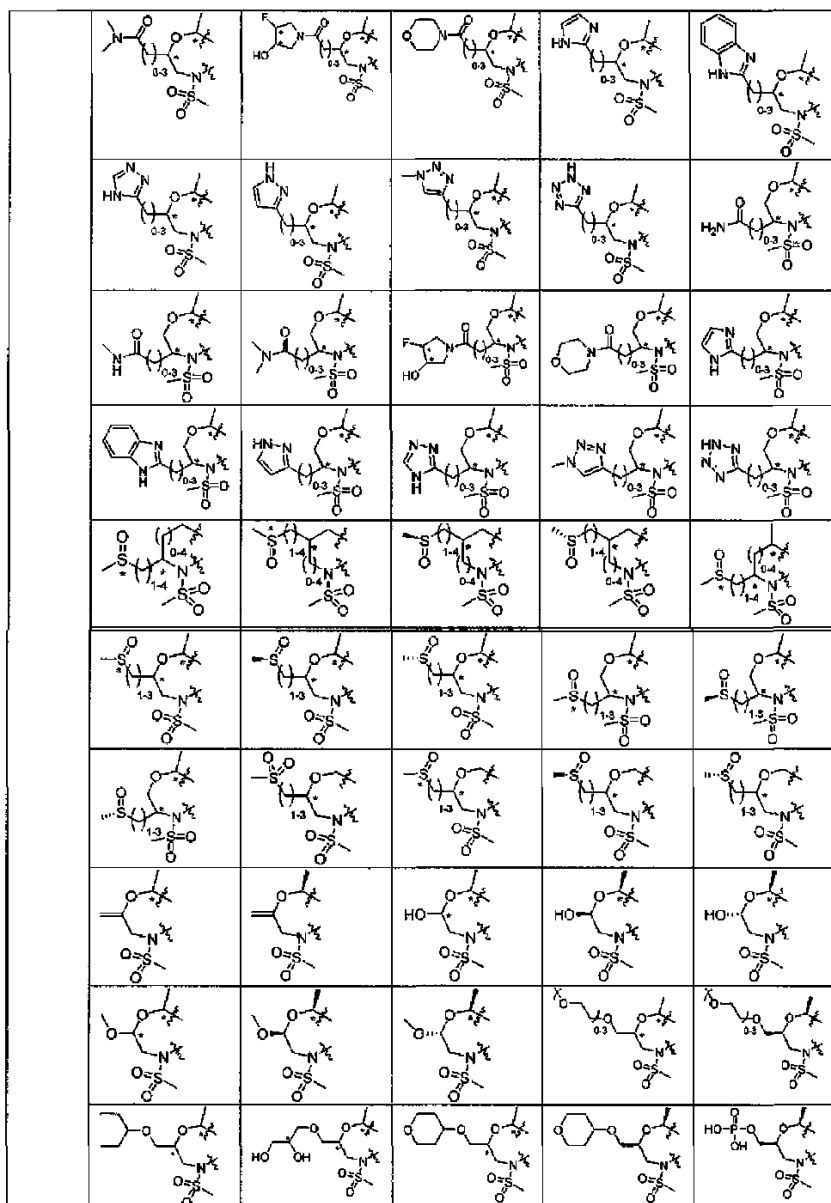


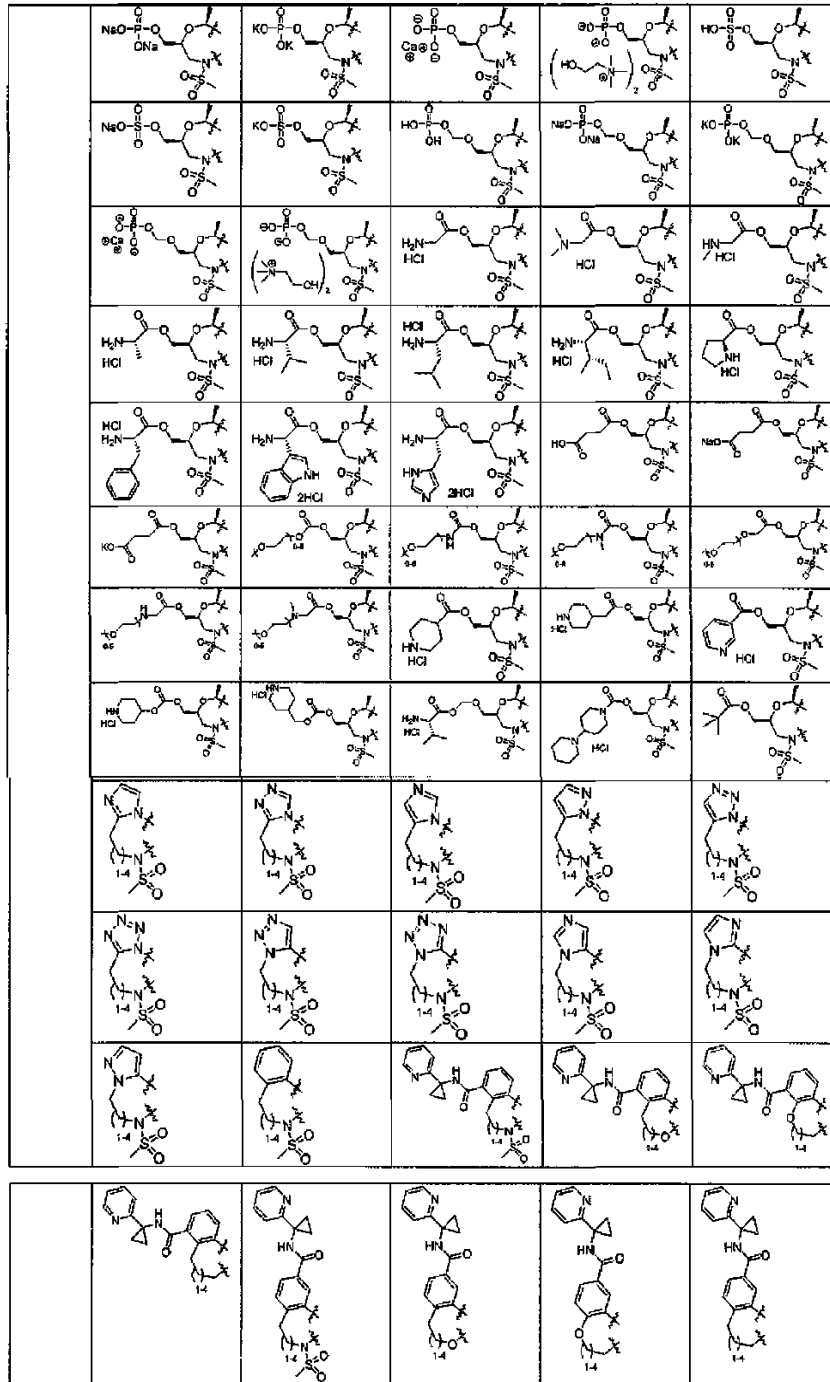
R ¹					
R ²					



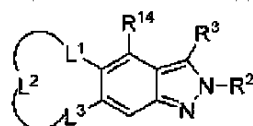






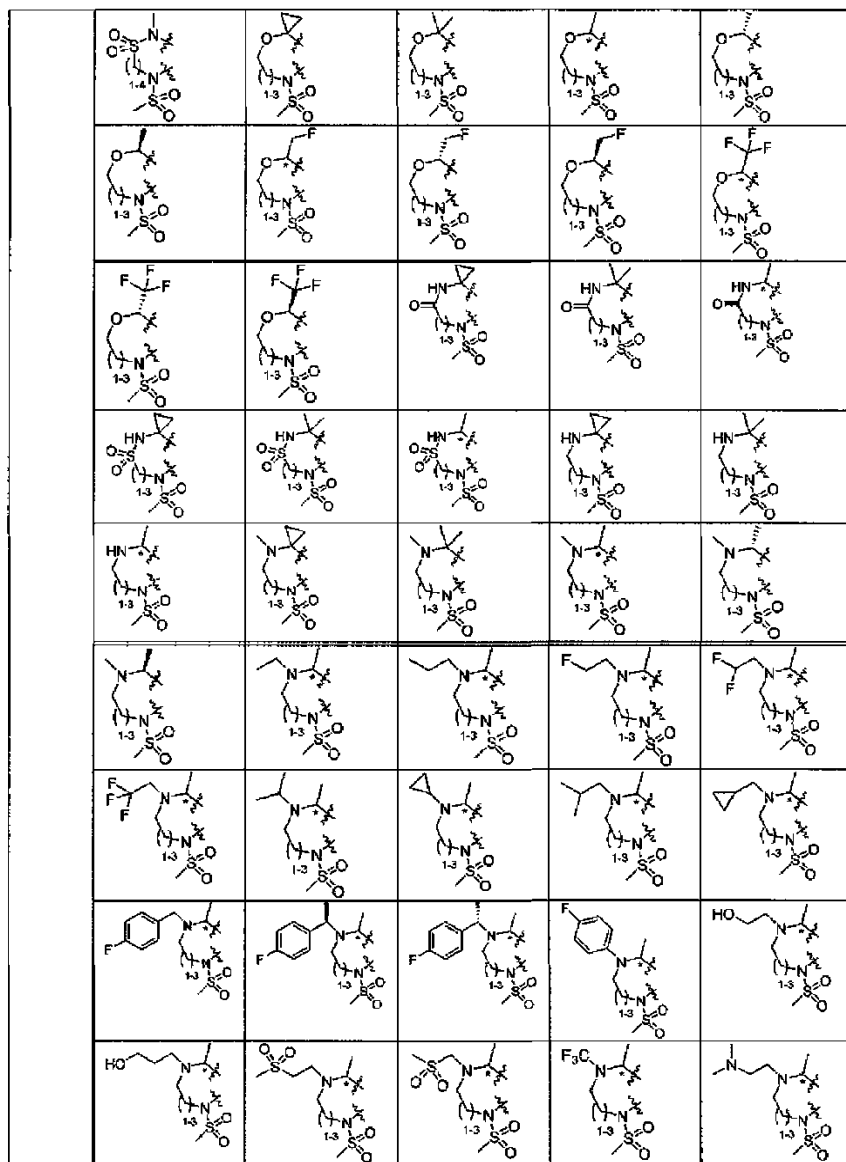


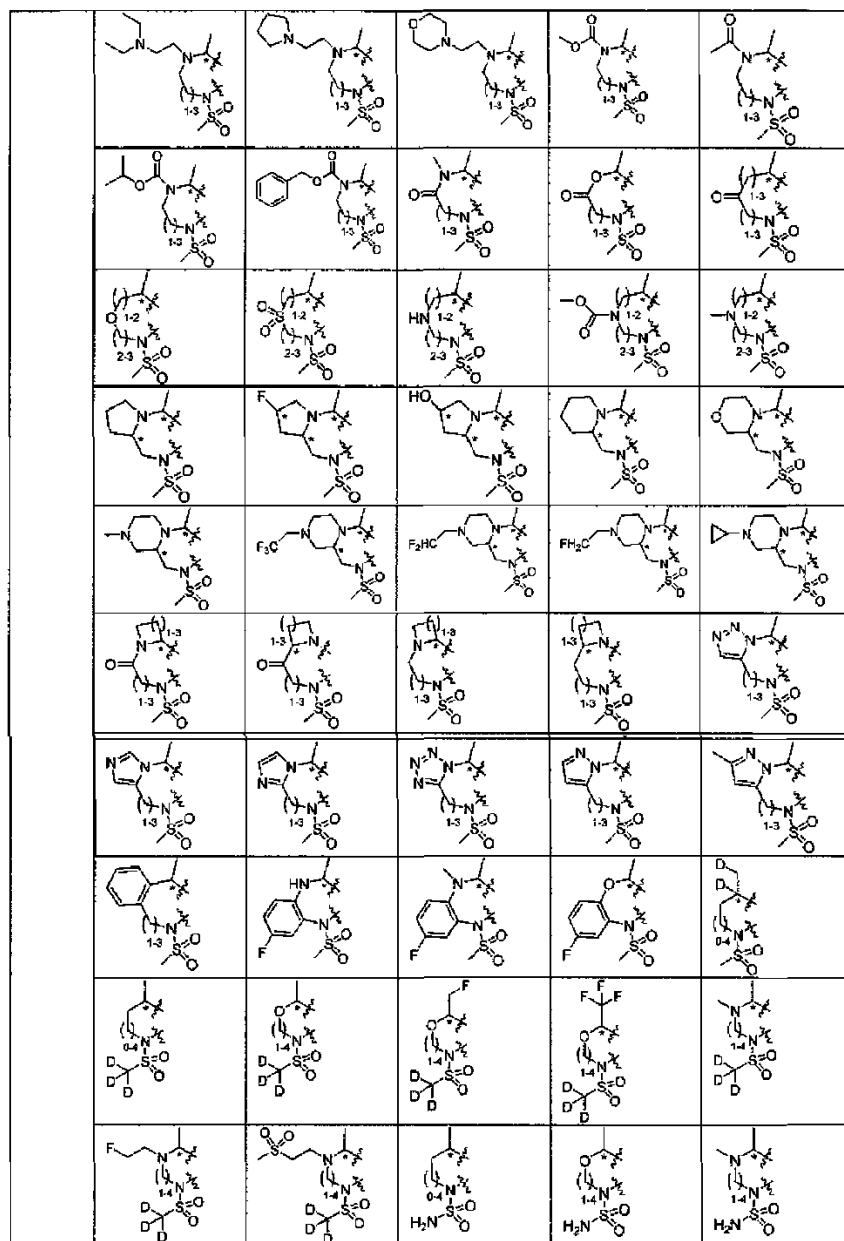
Замещенные аналоги индазола

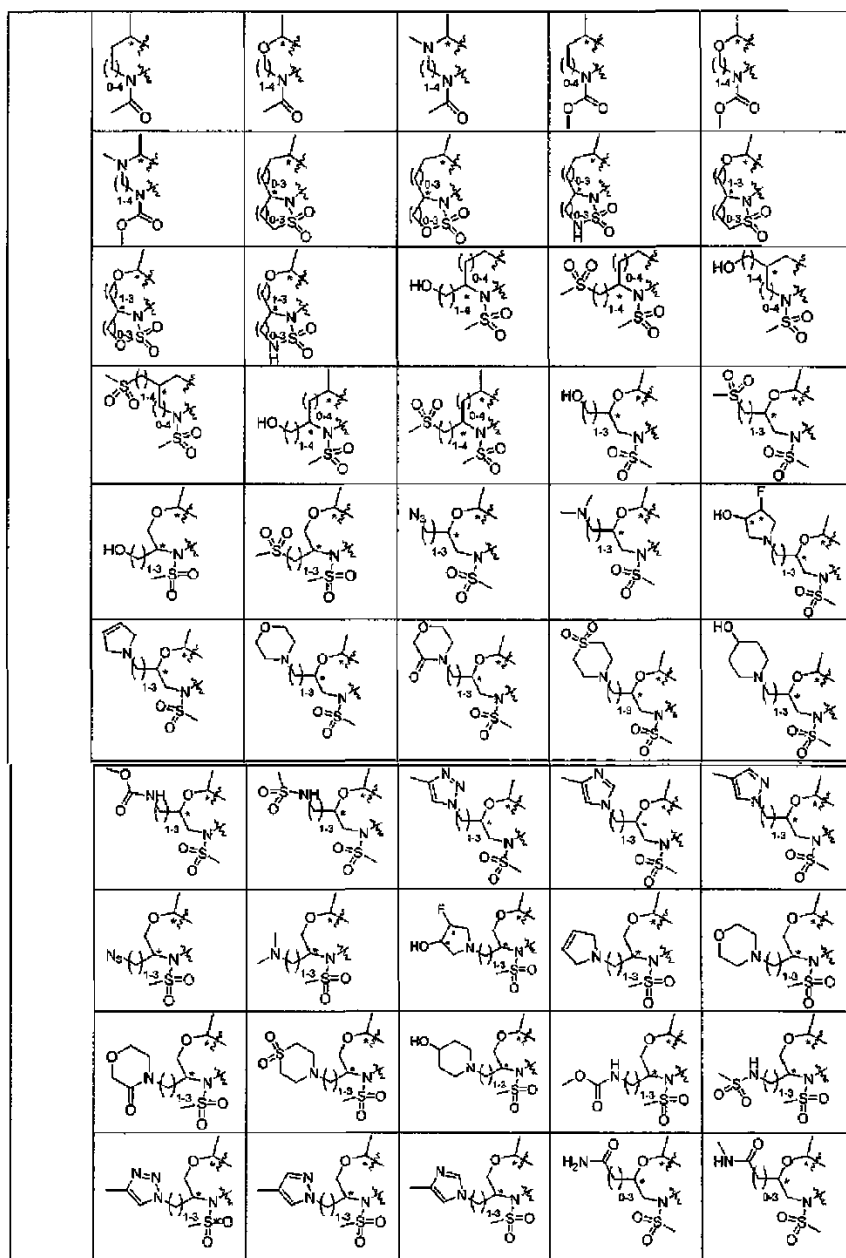


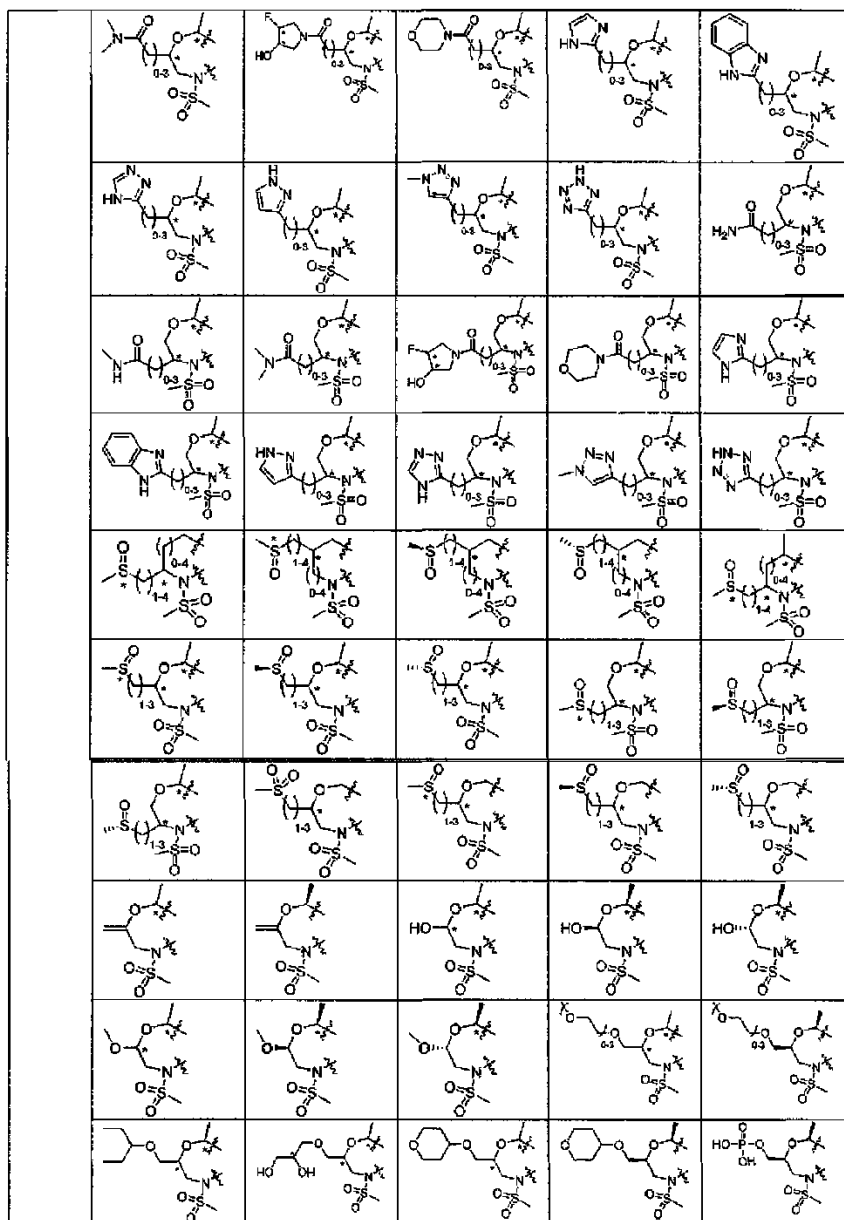
R ¹					
R ²					

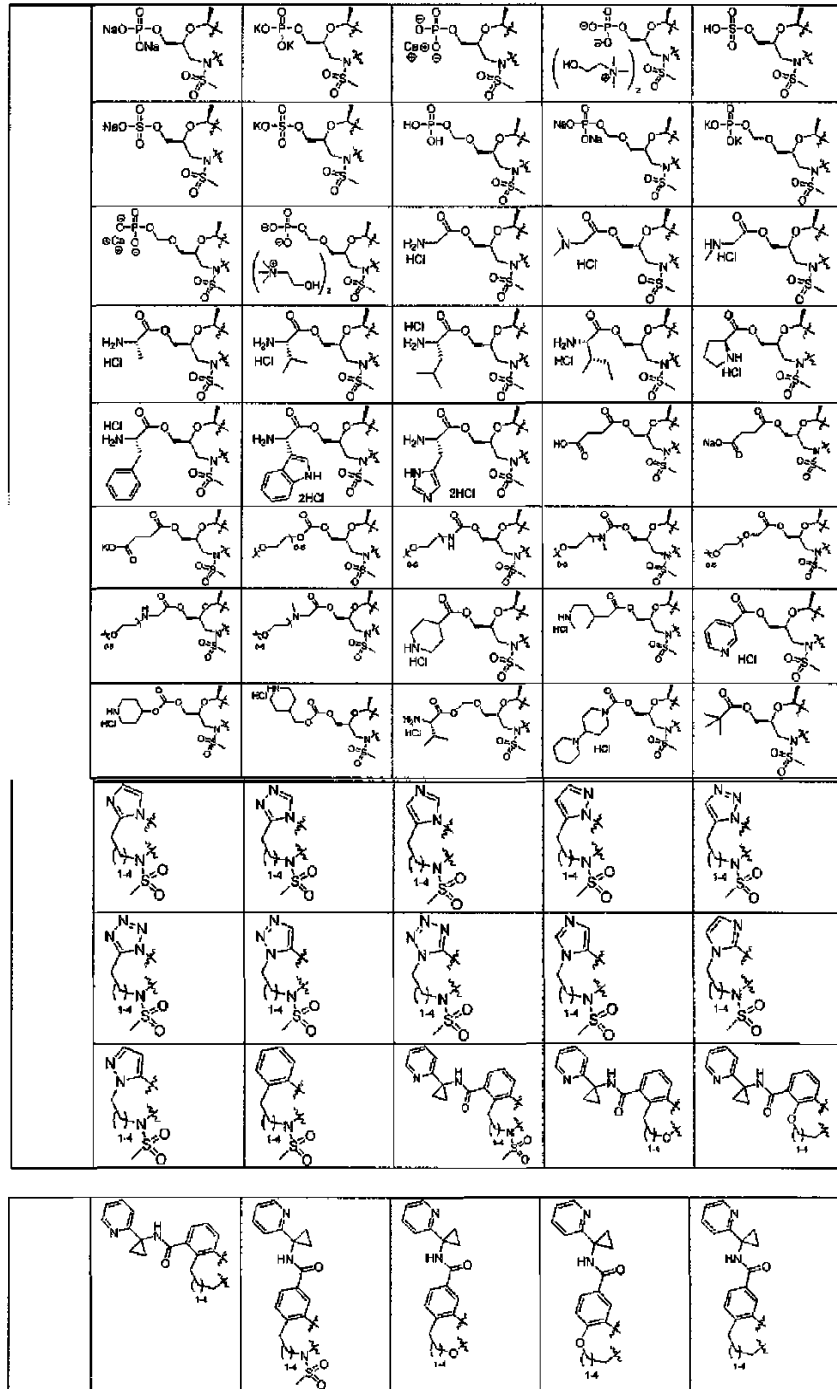
R ^H	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl





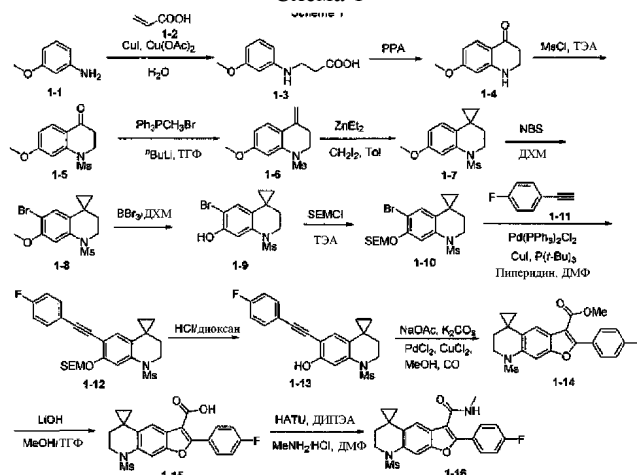






Следующие примеры иллюстрируют получение и противовирусную оценку соединений в рамках настоящего изобретения. Следующие примеры и композиции представлены для того, чтобы специалисты в данной области могли более четко понимать и применять настоящее изобретение на практике. Их следует считать не ограничивающими рамки настоящего изобретения, а лишь иллюстративными и типичными.

Схема 1



Этап 1. Следуйте схеме 1. К раствору соединения 1-1 (40,0 г, 325 ммоль) в воде (40 мл) последовательно добавили соединение 1-2 (12 г, 162 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,6 г, 3,25 ммоль) и CuI (0,6 г, 3,25 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 48 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили 30% (вес./вес.) водный раствор NaOH (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3), а pH водной фазы довели до 7-8 добавлением концентрированной водной HCl . Полученную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления воды, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=от 60/1 до 10/1 (об./об.)) для получения соединения 1-3 (18 г, выход 57%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. Смесь соединения 1-3 (40,0 г, 20,5 ммоль) в полифосфорной кислоте (PPA) (100 мл) механически перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охладили до 60°C и добавили ледяную воду (50 мл) при перемешивании за 30 мин. Затем смесь экстрагировали EtOAc (120 мл \times 3). Органические экстракты объединили, промыли водой (40 мл) и насыщенным солевым раствором (40 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=100/1 (об./об.)) для получения соединения 1-4 (18 г, выход 50%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 1-4 (4,00 г, 22,6 ммоль) и Et_3N (9,40 мл, 67,8 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавили MsCl (6,46 г, 56,4 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакцию погасили добавлением ледяной воды (250 мл), а водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл \times 2). Органические экстракты объединили, промыли водой и насыщенным солевым раствором и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=400/1 (об./об.)) для получения соединения 1-5 (4,5 г, выход 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H) ppm.

Этап 4. К суспензии $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (14,0 г, 39,2 ммоль) в 130 мл ТГФ добавили $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 15,7 мл, 39,2 ммоль) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 2 ч добавили раствор соединения 1-5 (4,00 г, 15,7 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь погасили добавлением водного раствора NH_4Cl (насыщенный, 20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (600 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ) для получения соединения 1-6 (1,2 г, выход 30%). ЖХ-МС (ESI): m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.70 (t, $J=6$ Hz, 2H) ppm.

Этап 5. К раствору соединения 1-6 (2,70 г, 10,7 ммоль) в сухом толуоле (200 мл) добавили ZnEt_2 (1 М в гексане, 85,4 мл, 85,4 ммоль), а затем CH_2I_2 (46 г, 171 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разделили между EtOAc (100 мл) и 5% HCl (100 мл). Органический слой высушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали, а остаток очистили колоночной силикагелевой хроматографией (ДХМ) для получения соединения 1-7 (2,1 г, выход 72%). ЖХ-МС (ESI): m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J_1=14$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.01 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=5$ Hz, 2H), 0.85 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=5$ Hz, 2H) ppm.

Этап 6. К раствору соединения 1-7 (290 мг, 1,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили NBS (194 мг, 1,09 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь

концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=10/1 (об./об.)) для получения соединения 1-8 (220 мг, выход 59%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 346 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.39 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.81 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J=5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=5$ Hz, 2H) ppm.

Этап 7. К раствору соединения 1-8 (200 мг, 0,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавили BBr_3 (4н. в ДХМ, 0,6 мл, 2,4 ммоль) при $-20^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 1 ч реакцию погасили добавлением ледяной воды (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2), а объединенные экстракты промыли водой и насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=10/1 (об./об.)) для получения соединения 1-9 (120 мг, выход 63%) в виде твердого красного вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 331 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.89-3.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.81 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.89-1.01 (m, 2H), 0.87-0.89 (m, 2H) ppm.

Этап 8. К раствору соединения 1-9 (1,60 г, 4,82 ммоль) в 30 мл ТГФ добавили ДМАП (30 мг) и ТЭА (1,46 г, 14,46 ммоль). Полученную смесь охладил до $0^\circ C$ и добавили $SEMCl$ (1,60 г, 9,64 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 ч реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (60 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (30 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 1-10 (2,2 г, выход 99%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 485 $[M+Na]^+$.

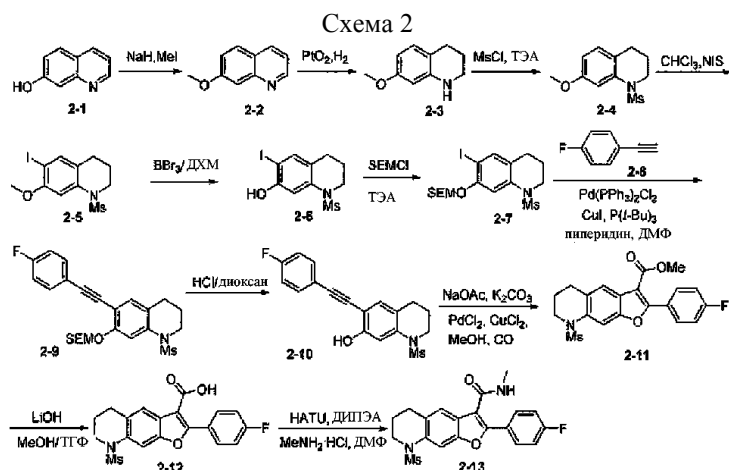
Этап 9. К раствору соединения 1-10 (1,60 г, 3,47 ммоль) в 20 мл ДМФ добавили 1-11 (0,50 г, 4,16 ммоль), CuI (33 мг, 0,17 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (244 мг, 0,35 ммоль), $P(t-Bu)_3$ (140 мг, 0,69 ммоль) и пиперидин (1,18 г, 13,9 ммоль). Полученную смесь продули Ar и перемешивали при $80^\circ C$ в течение ночи. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, вылили в воду (60 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 1-12 (780 мг, выход 45%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 524 $[M+Na]^+$.

Этап 10. К раствору соединения 1-12 (750 мг, 1,50 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили 4н. HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 1-13 (600 мг, количественный выход) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 372 $[M+H]^+$.

Этап 11. К раствору соединения 1-13 (600 мг, 1,62 ммоль) в $MeOH$ (20 мл) добавили $NaOAc$ (265 мг, 3,24 ммоль), K_2CO_3 (448 мг, 3,24 ммоль), $PdCl_2$ (28 мг, 0,16 ммоль) и $CuCl_2$ (653 мг, 4,86 ммоль). Полученную смесь продули CO и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой CO . Смесь разбавили $EtOAc$ (80 мл) и отфильтровали через Целит®545. Фильтрат промыли водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=16/1 (об./об.)) для получения соединения 1-14 (70 мг, выход 10%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 429 $[M+H]^+$.

Этап 12. К раствору соединения 1-14 (70 мг, 0,16 ммоль) в $MeOH$ /ТГФ (1 мл/2 мл) добавили $LiOH$ (0,65 ммоль). После перемешивания при $70^\circ C$ в течение 2 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и подкислили добавлением 1н. водного раствора HCl (7 мл). Полученную смесь отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 1-15 (60 мг, выход 91%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 454 $[M+K]^+$.

Этап 13. К раствору соединения 1-15 (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавили $NATU$ (66 мг, 0,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин к смеси добавили ДИ-ПЭА (181 мг, 1,40 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (47 мг, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и вылили в воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а полученное твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией ($ДХМ/MeOH=600/1$ (об./об.)) для получения соединения 1-16 (30 мг, выход 50%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 429 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.74 (br s, 1H), 3.99 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.17-1.19 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 2H) ppm.



Этап 1. Следуйте схеме 2. Суспензию NaH (16,1 г, 402 ммоль) в безводном ДМФ (300 мл) охладили до 0°C при перемешивании под аргоном, добавили соединение 2-1 (20,0 г, 134 ммоль) в безводном ДМФ (200 мл), и перемешивали смесь при 0°C под аргоном в течение 1 ч. Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и добавили MeI (22,8 г, 161 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакцию погасили добавлением ледяной воды (3000 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (500 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным MgSO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенного соединения 2-2 (12,5 г, выход 65%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 160 [M+H]⁺.

Этап 2. Раствор соединения 2-2 (12,5 г, 79 ммоль) и PtO₂ (1,1 г, 4,8 ммоль) в MeOH (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под атмосферой H₂. Реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/петролейный эфир=1/8 (об./об.)) для получения соединения 2-3 (9,0 г, выход 78%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 164 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J₁=8.5 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 6.04 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.28 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.91 (dd, J₁=6.5 Hz, J₂=4.5 Hz, 2H) ppm.

Этап 3. К раствору соединения 2-3 (9,0 г, 55 ммоль) и ТЭА (13,6 г, 135 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0°C добавили MsCl (9,1 г, 80 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин к реакционной смеси добавили ледяную воду (250 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл × 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/петролейный эфир=1/6 (об./об.)) для получения соединения 2-4 (10,6 г, выход 80%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 242 [M+H]⁺.

Этап 4. N-Йодсукцинимид (NIS) (19,8 г, 88,0 ммоль) добавили к раствору соединения 2-4 (10,6 г, 44 ммоль) в CHCl₃ (200 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/петролейный эфир=1/6 (об./об.)) для получения соединения 2-6 (12,6 г, выход 80%). ЖХ-МС (ESI): m/z 368 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.79 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.95 (t, J=5.5 Hz, 2H) ppm.

Этап 5. Раствор BBr₃ (13,6 мл / 4,0 М, 54,4 ммоль) в ДХМ добавили к раствору соединения 2-5 (5,04 г, 13,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) при -20°C. После перемешивания при -20°C в течение 1 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (100 мл × 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/петролейный эфир=1/12 (об./об.)) для получения соединения 2-6 (1,4 г, выход 25%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 354 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.42 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.78 (t, J=6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.95 (t, J=5.5 Hz, 2H) ppm.

Этап 6. К раствору соединения 2-6 (1,2 г, 3,4 ммоль) в 20 мл ТГФ добавили ДМАП (20 мг), а затем Et₃N (0,69 г, 6,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь охладили до 0°C и добавили SEMCl (0,68 г, 4,08 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь вылили в ледяную воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (60 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором (30 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенного соединения 2-7 (1,6 г, количественный выход) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 506 [M+Na]⁺.

Этап 7. К раствору 2-7 (1,60 г, 3,31 ммоль) в 20 мл ДМФ добавили 2-8 (0,48 г, 4,0 ммоль), CuI (32 мг, 0,17 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (232 мг, 0,330 ммоль), P(*t*-Bu)₃ (133 мг, 0,660 ммоль) и пиперидин (1,13 г, 13,2 ммоль). Полученную смесь продули Ar и перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь вылили в ледяную воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (250 мл × 5) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ацетон/петролейный эфир=1/10 (об./об.)) для получения соединения 2-9 (1,2 г, выход 76%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 498 [M+Na]⁺.

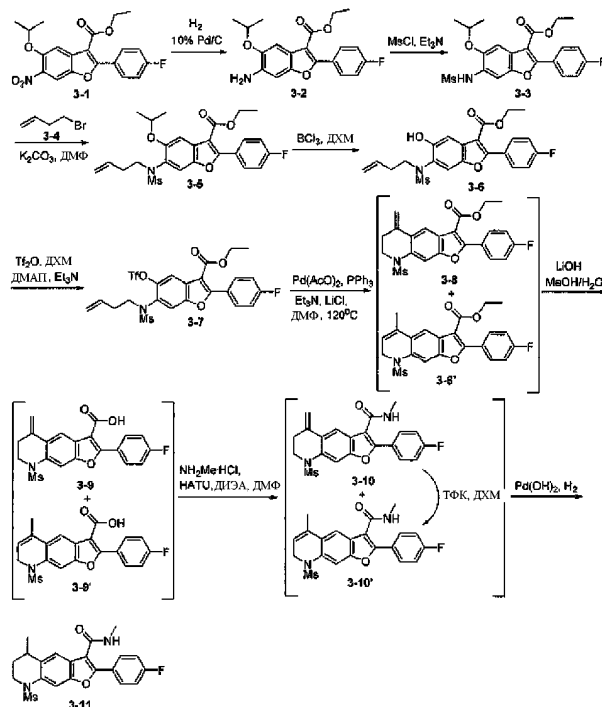
Этап 8. К раствору соединения 2-9 (1,2 г, 2,52 ммоль) в 16 мл диоксана добавили 4н. HCl в диоксане (7,6 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 2-10 (870 мг, количественный выход) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 346 [M+H]⁺.

Этап 9. К раствору соединения 2-10 (600 мг, 1,74 ммоль) в MeOH (17 мл) добавили NaOAc (285 мг, 3,48 ммоль), K₂CO₃ (481 мг, 3,48 ммоль), PdCl₂ (31,0 мг, 0,17 ммоль) и CuCl₂ (702 мг, 5,22 ммоль), и полученную смесь продули CO. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (100 мл) и отфильтровали. Фильтрат промыли водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ацетон/петролейный эфир=1/10 (об./об.)) для получения соединения 2-11 (140 мг, выход 20%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 404 [M+H]⁺.

Этап 10. К раствору соединения 2-11 (140 мг, 0,35 ммоль) в MeOH/ТГФ (2 мл/4 мл) добавили Li-OH·H₂O (58 мг, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 1 ч реакционную смесь охладил до 0°C и подкислили 1н. водным раствором HCl (3 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 2-12 (136 мг, количественный выход) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 390 [M+H]⁺.

Этап 11. К раствору соединения 2-12 (60 мг, 0,15 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили NATU (68,4 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИЭА или ДИПЭА) (194 мг, 1,5 ммоль) и MeNH₂·HCl (52 мг, 0,77 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь вылили в ледяную воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а собранное твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией для получения соединения 2-13 (20 мг, выход 33%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 403 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.88-7.93 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (t, J=9.0 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.00 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.95 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 2H) ppm.

Схема 3



Этап 1. Следуйте схеме 3. Смесь соединения 3-1 (2,00 г, 5,16 ммоль) (полученного по способу, описанному в публикации WO200759421 с некоторыми изменениями) и 10% Pd/C (1,0 г) в EtOAc (40 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч под атмосферой H_2 . Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали для получения соединения 3-2 (1,7 г, выход 92%). ЖХ-МС (ESI): m/z 358 $[M+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 2 (1,70 г, 4,76 ммоль) и ТЭА (1,32 мл, 9,52 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавили $MgCl$ (0,660 г, 5,71 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин к реакционной смеси добавили ледяную воду (250 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc=5/1$ (об./об.)) для получения соединения 3-3 (2,07 г, количественный выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 436 $[M+H]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 3-3 (4,00 г, 9,5 ммоль) в ДМФ (50 мл) при комнатной температуре добавили K_2CO_3 (5,25 г, 38,0 ммоль) и соединение 3-4 (1,54 г, 11,4 ммоль). После перемешивания при $80^\circ C$ в течение ночи реакционную смесь вылили в ледяную воду (60 мл). Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 3-5 (4,2 г, выход 92%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 512 $[M+Na]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 3-5 (2,1 г, 4,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавили BCl_3 (1н. в ДХМ, 12,9 мл) при $-78^\circ C$; раствор оставили перемешиваться при $-30^\circ C$ в течение 1 ч, а затем погасили ледяной водой (200 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 3-6 (1,7 г, выход 86%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 448 $[M+H]^+$.

Этап 5. К раствору соединения 3-6 (3,30 г, 7,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (160 мл) последовательно добавили ДМАП (45 мг, 0,37 ммоль), ДИЭА (2,58 мл, 14,8 ммоль) и Tf_2O (1,5 мл, 8,9 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 20 мин к реакционной смеси добавили ледяную воду (100 мл). Органический слой промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc=5/1$ (об./об.)) для получения соединения 3-7 (3,2 г, выход 86%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 602 $[M+Na]^+$.

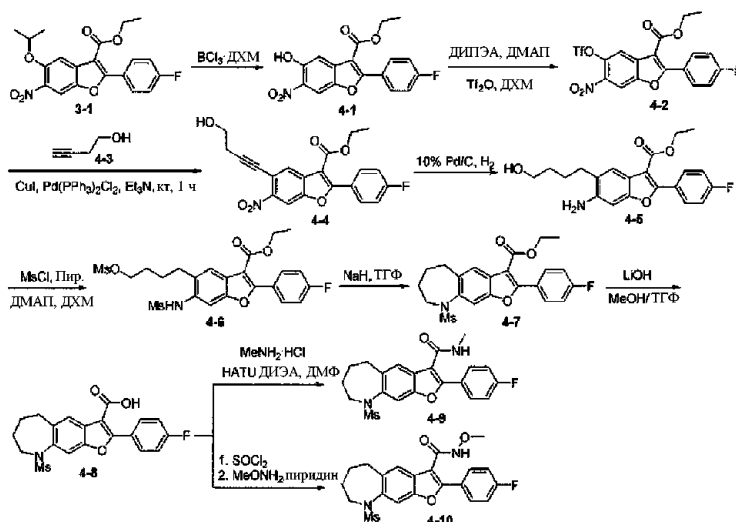
Этап 6. К раствору соединения 3-7 (3,00 г, 5,18 ммоль) в 20 мл ДМФ при комнатной температуре добавили $Pd(OAc)_2$ (116 мг, 0,520 ммоль), PPh_3 (136 мг, 0,520 ммоль), $LiCl$ (242 мг, 5,70 ммоль) и Et_3N (1,44 мл, 10,4 ммоль). Полученную смесь продули Ar и перемешивали при $120^\circ C$ в течение ночи. Смесь охладил до комнатной температуры и вылили в 60 мл воды. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc=6/1$ (об./об.)) для получения смеси соединений 3-8 и 3-8' (1,4 г, выход 63%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$.

Этап 7. К раствору соединений 3-8 и 3-8' (1,00 г, 2,33 ммоль) в $MeOH/TGF$ (14 мл/14 мл) добавили $LiOH$ (335 мг, 13,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 1 ч, охладил до комнатной температуры и подкислили 1н. водным раствором HCl (5 мл). Суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения смеси соединений 3-9 и 3-9' (980 мг, выход 98%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе. ЖХ-МС (ESI): m/z 402 $[M+H]^+$.

Этап 8. К раствору соединений 3-9 и 3-9' (950 мг, 2,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили $NATU$ (1,35 г, 3,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавили ДИЭА (3,30 мл, 19,0 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (639 мг, 9,47 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь вылили в ледяную воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией для получения смеси соединений 3-10 и 3-10' (580 мг, выход 59%). ЖХ-МС (ESI): m/z 415 $[M+H]^+$. Соединение 3-10 легко преобразовали в соединение 3-10' в CH_2Cl_2 в присутствии ТФК. ЖХ-МС (ESI): m/z 415 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93-7.96 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

Этап 9. Смесь соединений 3-10 и 3-10' (41,4 мг, 0,10 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (22 мг) в $EtOAc$ (20 мл) и $MeOH$ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч под атмосферой H_2 . Реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили перекристаллизацией (гексан/ $EtOAc=10/1$ (об./об.)) для получения соединения 3-11 (23 мг, выход 55%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 417 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.86-7.89 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17-7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.93 (br s, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.00 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.42 (d, 3H) ppm.

Схема 4



Этап 1. Следуйте схеме 4. К раствору соединения 3-1 (4,00 г, 10,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавили BCl_3 (1н. в CH_2Cl_2 , 20,6 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (800 мл \times 2), объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 4-1 (3,4 г, выход 96%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 4-1 (3,4 г, 9,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавили ДМАП (120 мг, 0,980 ммоль) и ДИЭА (1,52 г, 11,8 ммоль), а затем Tf_2O (3,20 г, 11,3 ммоль) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 2 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (100 мл). Органический слой отделили, промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 4-2 (4,6 г, количественный выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. К раствору 4-2 (2,0 г, 4,2 ммоль) в 20 мл ДМФ добавили 4-3 (0,44 г, 6,3 ммоль), CuI (0,16 г, 0,84 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,29 г, 0,42 ммоль) и Et_3N (20 мл). Полученную смесь продули Ar , перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и вылили в ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл \times 5), объединенные органические экстракты промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 4/1 (об./об.) до 3/2 (об./об.)) для получения соединения 4-4 (1,10 г, выход 69%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 4-4 (2,00 г, 5,03 ммоль) в EtOAc (150 мл) добавили 10% Pd/C (2,0 г). Полученную смесь продули H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, фильтрат концентрировали и высушили *in vacuo* для получения соединения 4-5 (1,8 г, выход 97%). ЖХ-МС (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.98-8.01 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.39 (dd, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=7$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=6$ Hz, 3H), 2.66 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.69-1.80 (m, 4), 1.40 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm.

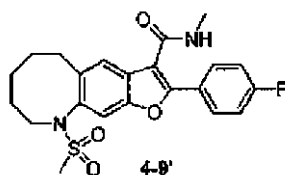
Этап 5. К раствору соединения 4-5 (1,80 г, 4,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавили ДМАП (6 мг) и безводный пиридин (3,07 г, 38,8 ммоль), а затем MsCl (1,60 г, 14,5 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (50 мл). Органический слой отделили, промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=5/1 (об./об.)) для получения соединения 4-6 (1,4 г, выход 55%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 449 $[\text{M}-\text{Ms}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02-8.05 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.42 (dd, $J_1=14$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 6H), 2.83 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.81-1.92 (m, 4H), 1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

Этап 6. К суспензии NaH (0,21 г, 60% в минеральном масле, 5,31 ммоль) в безводном ТГФ (160 мл) добавили раствор соединения 4-6 (1,40 г, 2,65 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (100 мл). Смесь промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=5/1 (об./об.)) для получения соединения 4-7 (1,1 г, выход 96%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02-8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15-7.20

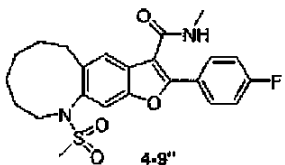
(m, 2H), 4.42 (dd, $J_1=14$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.94 (dd, $J_1=11$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.40-1.43 (m, 3H) ppm.

Этап 7. К раствору соединения 4-7 (50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH/ТГФ (2 мл/4 мл) добавили LiOH (2,0н., 0,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охладили до комнатной температуры и подкислили 1н. водным раствором HCl (5 мл). Затем суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 4-8 (46 мг, выход 95%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 404 $[M+H]^+$.

Этап 8. К раствору соединения 4-8 (46 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили НАТУ (54 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавили ДИ-ЭА (154 мг, 1,20 ммоль) и MeNH₂·HCl (41 мг, 0,60 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь вылили в ледяную воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=3/1 (об./об.)) для получения соединения 4-9 (30 мг, выход 61%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 417 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.89-7.92 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98-3.03 (m, 5H), 1.93 (dd, $J_1=11$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J=2.5$ Hz, 2H) ppm.



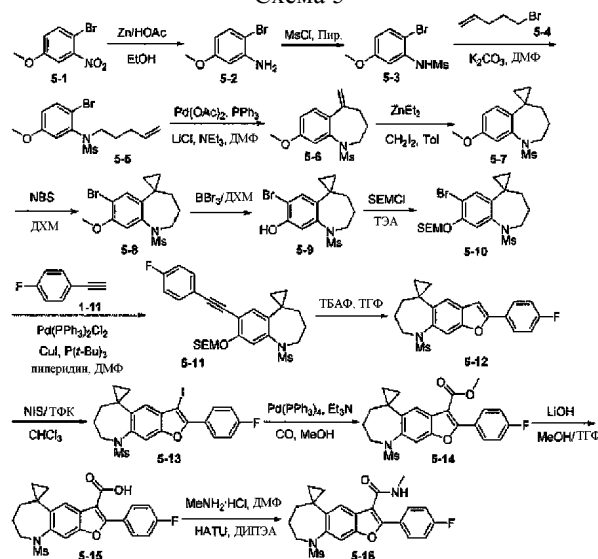
Синтез соединения 4-9'. По схеме 4, заменив соединение 4-3 (бут-3-ин-1-ол) на пент-4-ин-1-ол, получили соединение 4-9' в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.08 (m, 5H), 3.01 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.59 (m, 6H) ppm.



Синтез соединения 4-9''. По схеме 4, заменив соединение 4-3 (бут-3-ин-1-ол) на гекс-5-ин-1-ол, получили соединение 4-9'' в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 447 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00-3.02 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.26-1.65 (m, 4H), 1.06 (m, 1H) ppm.

Синтез соединения 4-10. Смесь соединения 4-8 (50 мг, 0,12 ммоль) в SOCl₂ (1,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного хлорангидрида кислоты, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Затем неочищенный хлорангидрид кислоты растворили в безводном пиридине (1,5 мл), а затем добавили О-метилгидроксиламина гидрохлорид (124 мг, 0,490 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 1,5 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 4-10 (20 мг, выход 37%) в виде белого порошка. ЖХ-МС (ESI): m/z 433 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.97-3.00 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H) ppm.

Схема 5



Этап 1. Следуйте схеме 5. К суспензии Zn (3,92 г, 60,3 ммоль) в EtOH (80 мл) добавили HOAc (3 мл), а затем раствор соединения 5-1 (2,0 г, 8,6 ммоль) в EtOH (20 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (150 мл). Смесь промыли водой (200 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=19/1 (об./об.)) для получения соединения 5-2 (1,15 г, выход 48%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 202 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 5-2 (10,0 г, 49,8 ммоль) в безводном пиридине (50 мл) добавили MsCl (4,04 мл, 52,2 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавили EtOAc (200 мл). Смесь промыли 1н. водным раствором HCl (100 мл × 3), насыщенным соевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=10/1 (об./об.)) для получения соединения 5-3 (9,3 г, выход 67%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 280 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 5-3 (800 мг, 2,86 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили соединение 5-4 (511 мг, 3,43 ммоль) и K₂CO₃ (1,58 г, 11,4 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 4 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промыли водой (50 мл × 5) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 5-5 (980 мг, выход 99%). ЖХ-МС (ESI): m/z 347 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 5-5 (980 мг, 2,83 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили Pd(OAc)₂ (64 мг, 0,28 ммоль), PPh₃ (297 мг, 1,13 ммоль), LiCl (132 мг, 3,11 ммоль) и Et₃N (572 мг, 5,66 ммоль), и полученную смесь продули Ar и перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры и вылили в воду (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 2), объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 5) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 5-6 (600 мг, выход 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 268 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J₁=8.5 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.80-3.83 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.45 (t, J=6 Hz, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H) ppm.

Этап 5. К раствору соединения 5-6 (3,60 г, 13,5 ммоль) в толуоле (60 мл) добавили ZnEt₂ (1 M в гексане, 108 ммоль) и CH₂I₂ (57,6 г, 216 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл), полученную смесь промыли 5% (вес./вес.) водным раствором HCl (100 мл), насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 20/1 до 8/1 (об./об.)) для получения соединения 5-7 (2,5 г, выход 66%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 282 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J₁=8.5 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.92 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 0.90 (br s, 2H), 0.73 (br s, 2H) ppm.

Этап 6. К раствору соединения 5-7 (1,80 г, 6,43 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавили NBS (2,28 г, 12,9 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч реакционную смесь

концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=15/1 (об./об.)) для получения соединения 5-8 (860 мг, выход 38%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 360 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.90 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 0.90 (br s, 2H), 0.75 (br s, 2H) ppm.

Этап 7. К раствору соединения 5-8 (800 мг, 2,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавили BBr_3 (4н. в ДХМ, 8,91 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин реакционную смесь вылили в ледяную воду (150 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 5-9 (670 мг, выход 87%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 346 $[M+H]^+$.

Этап 8. К раствору соединения 5-9 (670 мг, 1,94 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили ДМАП (20 мг) и ТЭА (588 мг, 5,82 ммоль). Полученную смесь охладил до 0°C и добавили SEMCl (643 мг, 3,87 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь вылили в воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3), а объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором (30 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=10/1 (об./об.)) для получения соединения 5-10 (460 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 498 $[M+Na]^+$.

Этап 9. К раствору соединения 5-10 (460 мг, 0,970 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили соединение 1-11 (139 мг, 1,16 ммоль), CuI (9,3 мг, 0,050 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (68 мг, 0,097 ммоль), P(t-Bu)₃ (39 мг, 0,19 ммоль) и пиперидин (330 мг, 3,88 ммоль). Полученную смесь продули Ar и перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь добавили в воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл \times 5) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 6/1 (об./об.)) для получения соединения 5-11 (300 мг, выход 60%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 538 $[M+Na]^+$.

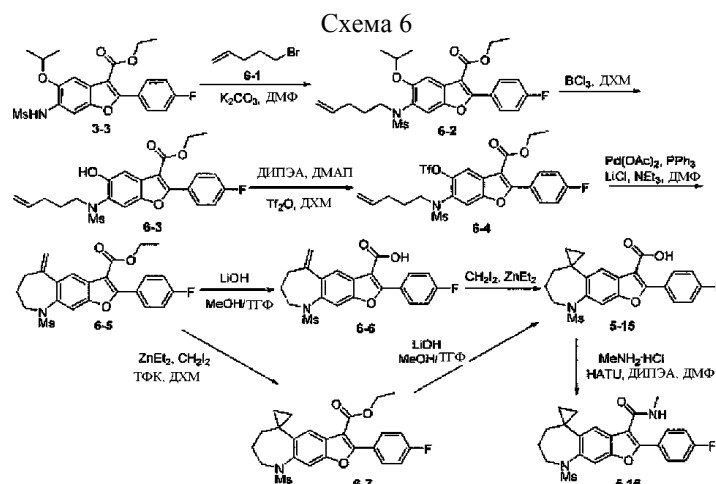
Этап 10. К раствору соединения 5-11 (280 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавили ТБАФ (851 мг, 3,26 ммоль) под атмосферой Ar. После дефлегмации в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=8/1 (об./об.)) для получения соединения 5-12 (100 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 86 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.78-7.83 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.96 (br s, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.01 (br s, 2H), 0.81 (br s, 2H) ppm.

Этап 11. К раствору соединения 5-12 (80 мг, 0,21 ммоль) в ТЭА (0,5 мл) и $CHCl_3$ (0,5 мл) добавили NIS (70 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=6/1 (об./об.)) для получения соединения 5-13 (80 мг, выход 75%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 512 $[M+H]^+$.

Этап 12. К раствору соединения 5-13 (80 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавили Pd(PPh₃)₄ (91 мг, 0,080 ммоль) и Et₃N (64 мг, 0,64 ммоль). Полученную смесь продули CO и перемешивали при 60°C в течение 4 ч под атмосферой CO. Затем к смеси добавили воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (60 мл \times 5) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=8/1 (об./об.)) для получения соединения 5-14 (70 мг, количественный выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 444 $[M+H]^+$.

Этап 13. К раствору соединения 5-14 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/ТГФ (1 мл/2 мл) добавили LiOH (0,63 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение ночи реакционную смесь охладил до 0°C и подкислили 1н. водным раствором HCl (7 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 5-15 (60 мг, количественный выход) в виде твердого белого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$.

Этап 14. К раствору соединения 5-15 (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавили NATU (66 мг, 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавили ДИПЭА (181 мг, 1,40 ммоль) и MeNH₂·HCl (47 мг, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и вылили в воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=9/1 (об./об.)) для получения соединения 5-16 (10,5 мг, выход 18%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 443 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, J=5 Hz, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.02 (br s, 2H), 0.82 (s, 2H) ppm.



Этап 1. Следуйте схеме 6. К раствору соединения 3-3 (4,35 г, 10,0 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавили K_2CO_3 (5,52 г, 40,0 ммоль) и соединение 6-1 (1,79 г, 12,0 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь охладил до комнатной температуры и вылили в воду (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 6-2 (4,53 г, выход 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 526 $[M+Na]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 6-2 (2,0 г, 4,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) добавили BCl_3 (1н. в ДХМ, 8,0 ммоль) при -30°C. После перемешивания при температуре от -30 до -20°C в течение 30 мин реакционную смесь вылили в ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (80 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=7/1 (об./об.)) для получения соединения 6-3 (1,4 г, выход 76%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 462 $[M+H]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 6-3 (1,40 г, 3,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавили ДМАП (19 мг, 0,15 ммоль) и ДИЭА (0,590 г, 4,56 ммоль), а затем Tf_2O (1,03 г, 3,64 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин реакционную смесь добавили к ледяной воде (50 мл). Органический слой промыли водой и насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=20/1 (об./об.)) для получения соединения 6-4 (1,6 г, выход 89%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 594 $[M+H]^+$.

Этап 5. К раствору соединения 6-4 (1,00 г, 1,69 ммоль) в 20 мл ДМФ добавили $Pd(OAc)_2$ (38 мг, 0,17 ммоль), PPh_3 (177 мг, 0,680 ммоль), $LiCl$ (79,0 мг, 1,86 ммоль) и Et_3N (1,00 мл, 6,75 ммоль). Полученную смесь продули Ar и перемешивали при 120°C в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры и вылили в 60 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл \times 2), а объединенные органические экстракты промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=15/1 (об./об.)) для получения соединения 6-5 (610 мг, выход 81%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 444 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.04-8.07 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.96 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.

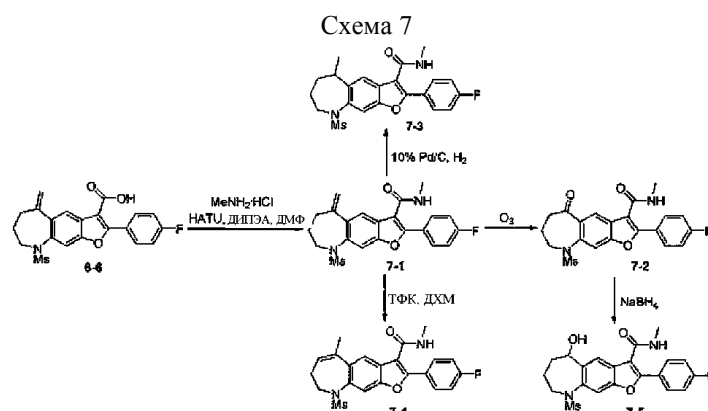
Этап 6. К раствору соединения 6-5 (300 мг, 0,680 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл/8 мл) добавили 2,0н. водный раствор LiOH (2,72 мл, 1,36 ммоль). После перемешивания при 75°C в течение 2 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и подкислили 2н. водным раствором HCl до pH 5-6. Суспензию отфильтровали, а твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения соединения 6-6 (260 мг, выход 92%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 416 $[M+H]^+$.

Этап 7. К раствору Et_2Zn (1,1 М в толуоле, 10 мл, 11 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавили раствор CH_2I_2 (5,87 г, 22 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) при -78°C под атмосферой N_2 . После перемешивания при -15°C в течение 30 мин смесь охладил до -78°C. Затем добавили раствор соединения 6-6 (200 мг, 0,481 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч и добавили 1 М водный раствор HCl при 0°C. Смесь экстрагировали ДХМ (50 мл \times 2), а объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили ТГФ (20 мл), MeOH (2,5 мл), воду (2,5 мл) и LiOH (76 мг). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч смесь обработали 1 М водным раствором HCl (1,5 мл) при 0°C. Смесь концентрировали, остаток экстрагировали ДХМ (50 мл \times 4), а объединенные органические экстракты высушили безводным Na_2SO_4 . Раствори-

тель удалили, а остаток очистили силикагелевой хроматографией для получения соединения 5-15 (113 мг, выход 55%). ЖХ-МС (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.04 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.06 (br s, 2H), 0.86 (s, 2H) ppm.

Этап 8. К раствору соединения 5-15 (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (3,00 мл) добавили НАТУ (64,0 мг, 0,168 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавили 2 М CH_3NH_2 в ТГФ (1,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 5-16 (20 мг, выход 32%) в виде белого порошка. ЖХ-МС (ESI): m/z 443 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, $J=5$ Hz, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.02 (br s, 2H), 0.82 (s, 2H) ppm.

Синтез соединения 6-7. К раствору Et_2Zn (1,1 М в толуоле, 0,22 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавили CH_2I_2 (117 мг, 0,440 ммоль) при $-78^\circ C$ под атмосферой N_2 . После перемешивания при $-78^\circ C$ в течение 30 мин к реакционной смеси по каплям добавили смесь соединения 6-5 (4,43 мг, 0,01 ммоль) и ТФК (0,01 мл) в ДХМ (1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 30 мин, а потом охладили до комнатной температуры и разбавили водой (25 мл) и ДХМ (50 мл). Органический слой отделили, промыли насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 6-7. ЖХ-МС (ESI): m/z 458.1 $[M+H]^+$.



Синтез соединения 7-1. Следуйте схеме 7. К раствору соединения 6-6 (250 мг, 0,60 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили НАТУ (275 мг, 0,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавили ДИЭА (154 мг, 1,2 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (122 мг, 1,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь вылили в воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo*. Твердое вещество растворили в ДХМ (2 мл), а полученный раствор добавили к гексану (80 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 7-1 (230 мг, выход 90%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 429 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88-7.91 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.19 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.01 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H) ppm.

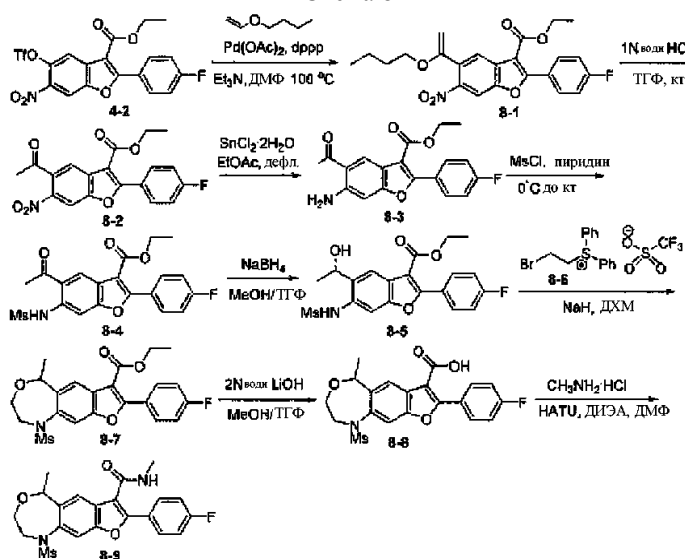
Синтез соединения 7-2. Раствор соединения 7-1 (40 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (4 мл) продували O_3 при $-78^\circ C$, пока не исчезло соединение 7-1 (около 1 мин). Затем реакционную смесь насытили N_2 и добавили PPh_3 (591 мг, 0,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией для получения соединения 7-2 (20 мг, выход 50%). ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.89-2.04 (m, 2H), 1.67 (br s, 2H), 1.47 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

Синтез соединения 7-3. К раствору соединения 7-1 (70 мг, 0,16 ммоль) в $EtOAc$ (30 мл) добавили 10% Pd/C (20 мг). Полученную смесь продули H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали; фильтрат концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc=5/1$ (об./об.)) для получения соединения 7-3 (40 мг, выход 58%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.89 (br s, 1H), 3.90 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.03-3.05 (m, 6H), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H) ppm. Соединение 7-3 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 7-3_A ($t_R=9,420$ мин) и энантиомер 7-3_B ($t_R=12,173$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке $ChiralPak^{\circledR} IA$ 4,0 \times 150 мм \times 5 мкм (элюент: гексан/ $EtOH=70/30$ (об./об.) с 0,1% диэтиламина (об./об.) и скорость потока: 1 мл/мин).

Синтез соединения 7-4. К раствору соединения 7-1 (50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавили CF_3COOH (0,02 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток растворили в ДХМ (0,5 мл), и полученный раствор добавили к гексану (20 мл). Суспензию отфильтровали, и твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 7-4 (30 мг, выход 58%). ЖХ-МС (ESI): m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.89 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.06 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 3.75-4.50 (m, 2H), 3.01 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (t, $J=6$ Hz, 2H) ppm.

Синтез соединения 7-5. К раствору соединения 7-2 (40 мг, 0,093 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавили NaBH_4 (10 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин реакцию погасили добавлением нескольких капель ацетона. Растворитель удалили, а остаток растворили в EtOAc (25 мл). Смесь промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили; остаток растворили в ДХМ (0,5 мл), и полученный раствор добавили к гексану (20 мл). Суспензию отфильтровали, и твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 7-5 (10 мг, выход 25%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.92-7.94 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.87 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01-3.02 (m, 4H), 2.32 (br s, 1H), 2.03 (br s, 3H) ppm.

Схема 8



Этап 1. Следуйте схеме 8. К перемешанному раствору соединения 4-2 (9,00 г, 18,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавили Et_3N (7,84 мл, 56,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (212 мг, 0,94 ммоль), dppp (469 мг, 1,13 ммоль) и бутилвиниловый эфир (12,1 мл, 94,4 ммоль) под атмосферой Ar . После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавили EtOAc (250 мл), полученную смесь промыли водой (100 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ EtOAc =16/1 (об./об.)) для получения соединения 8-1 (3,9 г, выход 48%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 8-1 (3,90 г, 9,13 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавили 1н. водный раствор HCl (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили ДХМ (100 мл). Полученную смесь промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 8-2 (3,27 г, выход 96%) в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. К перемешанному раствору соединения 8-2 (2,00 г, 5,38 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавили $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,47 г, 16,2 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 1 ч к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь отфильтровали через Целит®545, и осадок на фильтре промыли EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой фильтрата промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 8-3 (1,8 г, выход 98%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 4. К перемешанному раствору соединения 8-3 (900 мг, 2,64 ммоль) в безводном пиридине (15 мл) добавили MsCl (0,25 мл, 3,17 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл), полученную смесь промыли 2н. водным раствором HCl (20 мл \times 2) и H_2O (50 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а оста-

ток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ДХМ/ЕtОAc=8/4/1 (об./об.)) для получения соединения 8-4 (520 мг, выход 47%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 442 $[M+Na]^+$.

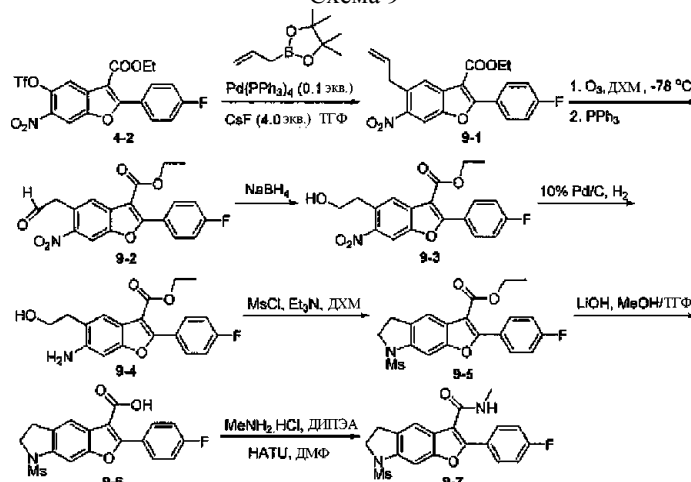
Этап 5. К раствору соединения 8-4 (380 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) несколькими частями добавили $NaBH_4$ (172 мг, 4,54 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 15 мин реакцию погасили добавлением ацетона (1 мл). Смесь концентрировали, и остаток разбавили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промыли 2н. водным раствором HCl (20 мл) и H_2O (50 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 8-5 (240 мг, выход 63%), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 444 $[M+Na]^+$.

Этап 6. К перемешанному раствору соединения 8-5 (50 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавили NaN (24 мг, 0,6 ммоль) при 0°C под атмосферой Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин к смеси добавили соединение 8-6 (106 мг, 0,24 ммоль) (полученное по способу, описанному в публикации Angew. Chem. Intl. Ed. 2008, 47, 3784) при 0°C, полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл), чтобы погасить реакцию, и концентрировали смесь. Остаток разбавили EtOAc (50 мл), промыли смесь насыщенным соевым раствором (10 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=4/1 (об./об.)) для получения соединения 8-7 (30 мг, выход 56%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 448 $[M+H]^+$.

Этап 7. К раствору соединения 8-7 (40 мг, 0,09 ммоль) в MeOH/ТГФ (2 мл/4 мл) добавили 2,0н. водный раствор LiOH (0,18 ммоль, 0,36 ммоль). После перемешивания при 75°C в течение 3 ч реакционную смесь охладили до 0°C и подкислили 2н. водным раствором HCl, чтобы довести значение pH до 5-6. Затем суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения соединения 8-8 (38 мг, выход 97%) в виде твердого белого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 442 $[M+Na]^+$.

Этап 8. К раствору соединения 8-8 (40 мг, 0,10 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили NATU (43 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем добавили ДИЭА (0,16 мл, 0,95 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (20 мг, 0,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин реакционную смесь добавили в воду (30 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo*. Остаток растворили в ДХМ (1,5 мл) и добавили этот раствор к гексану (40 мл). Полученную суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 8-9 (23 мг, выход 56%). ЖХ-МС (ESI): m/z 433 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88-7.91 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.96 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. Соединение 8-9 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 8-9_A ($t_R=3,34$ мин) и энантиомер 8-9_B ($t_R=3,89$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке Daicel CHIRALPAK AS-H (элюент: MeOH/жидкий $CO_2=10/90$ (об./об.), скорость потока: 60 г/мин и обратное давление: 100 бар).

Схема 9



Этап 1. Следуйте схеме 9. К раствору соединения 4-2 (2,37 г, 5,00 ммоль) в безводном ТГФ (70 мл) добавили имеющийся в продаже 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,09 г, 6,50 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,58 г, 0,50 ммоль) и CsF (3,0 г, 19,87 ммоль) под атмосферой Ar. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и концентрировали. Остаток разбавили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=200/1 (об./об.)) для получения соединения 9-1 (670 мг, выход

36%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 370 $[M+H]^+$.

Этап 2. Раствор соединения 9-1 (670 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (110 мл) продували O_3 при $-78^\circ C$, пока реакционный раствор не стал светло-голубым. Затем добавили PPh_3 (1,19 г, 4,5 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc$ =от 20/1 до 10/1 (об./об.)) для получения соединения 9-2 (570 мг, выход 82%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 372 $[M+H]^+$.

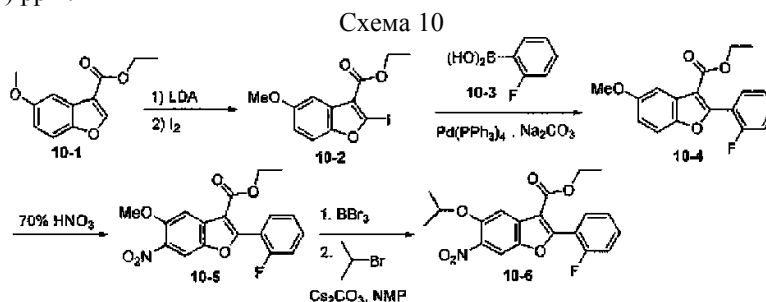
Этап 3. К раствору соединения 9-2 (420 мг, 1,13 ммоль) в $MeOH$ (11 мл) и ТГФ (11 мл) добавили $NaBH_4$ (172 мг, 4,53 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 30 мин добавили несколько капель ацетона, чтобы погасить реакцию. Смесь концентрировали, а остаток разбавили водой (50 мл) и $EtOAc$ (50 мл). Водную фазу экстрагировали $EtOAc$ (50 мл \times 2), объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 9-3 (422 мг, количественный выход), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 374 $[M+H]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 9-3 (410 мг, 1,10 ммоль) в $EtOAc$ (150 мл) добавили 10% Pd/C (400 мг). Полученную смесь продули H_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой H_2 . Затем реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли $EtOAc$ (50 мл \times 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 9-4 (372 мг, выход 99%). ЖХ-МС (ESI): m/z 344 $[M+H]^+$.

Этап 5. К раствору соединения 9-4 (372 мг, 1,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавили ДМАП (20 мг), Et_3N (654 мг, 6,48 ммоль) и $MsCl$ (500 мг, 4,33 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 1,5 ч к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь разбавили ДХМ (50 мл), органический слой промыли насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=4/1 (об./об.)) для получения соединения 9-5 (200 мг, выход 46%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 404 $[M+H]^+$.

Этап 6. К раствору соединения 9-5 (200 мг, 0,500 ммоль) в $MeOH$ /ТГФ (6 мл/12 мл) добавили $LiOH$ (2,0 н. водный раствор, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение ночи, а затем подкислили 1 н. водным раствором HCl (водный, 4 мл) при $0^\circ C$. Суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 9-6 (170 мг, выход 90%) в виде твердого белого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 376 $[M+H]^+$.

Этап 7. К раствору соединения 9-6 (70 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили $NATU$ (85 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавили ДИЭА (0,33 мл, 1,8 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (76,0 мг, 1,12 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь добавили в воду (50 мл). Полученную суспензию отфильтровали, твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo*. Затем остаток растворили в ДХМ и добавили этот раствор в гексан, чтобы осадить продукт. Полученную суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 9-7 (40 мг, выход 55%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 389 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.85-7.88 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.82 (br s, 1H), 4.06 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.90 (s, 3H) ppm.



Этап 1. Следуйте схеме 10. К смеси iPr_2NH (27 мл, 190,7 ммоль) в ТГФ (140 мл) по каплям добавили $nBuLi$ (2,5 М в гексанах, 73 мл, 181,6 ммоль) при $-78^\circ C$. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры при перемешивании еще 20 мин. Затем к смеси соединения 10-1 (10 г, 45,4 ммоль) (полученного по способу, описанному в публикации WO2009051306) и I_2 (28,5 г, 114 ммоль) в ТГФ (70 мл) по каплям добавили свежеприготовленный раствор LDA при $-78^\circ C$. Соединение 10-1 было израсходовано при добавлении 3,5 эквивалентов LDA , и реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl . Смесь нагрели до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавили водой и экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 3). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным солевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (гексаны/ $EtOAc$ =5/1 (об./об.)) для полу-

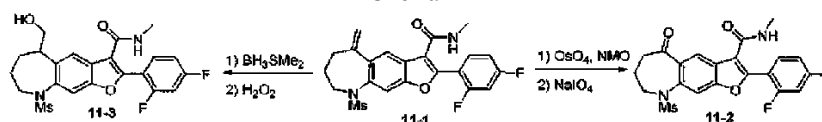
чения соединения 10-2 (13 г, выход 83%) в виде твердого желтого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.48 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.45 (t, 3H) ppm.

Этап 2. Смесь соединения 10-1 (3,34 г, 10 ммоль), 10-2 (1,40 г, 10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,58 г, 0,5 ммоль) в 2 М водном растворе Na_2CO_3 (15 мл) и диоксане (75 мл) дегазировали и заполнили азотом. Процедуру повторили 3 раза. Затем смесь перемешивали при 90°C в закрытой колбе в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали. Остаток разделили между ДХМ и водой. Водный слой несколько раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/гексаны=от 1/20 до 1/15 (об./об.)) для получения соединения 10-3 (2,54 г, выход 88%). ЖХ-МС (ESI): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 2H), 6.98 (dd, $J=1.3$ и 8.9 Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.3$ Hz) ppm.

Этап 3. К раствору соединения 10-3 (2,54 г, 8,7 ммоль) в хлороформе медленно добавили 70% HNO_3 (вес./вес., 4,7 мл, 105 ммоль). Завершив добавление, раствор перемешивали при -20°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (150 мл), промыли водой (50 мл \times 5) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/гексаны=от 1/9 до 1/6 (об./об.)) для получения соединения 10-4 (1,98 г, выход 68%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 2H), 4.35 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz) ppm.

Этап 4. К раствору соединения 10-4 (1,98 г, 5,91 ммоль) в дихлорметане при -45°C медленно добавили раствор BBr_3 (0,68 мл, 7,1 ммоль) в дихлорметане (6 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем на ледяной бане в течение 30 мин. Затем холодную реакционную смесь разбавили дихлорметаном (100 мл), и в раствор медленно добавили ледяную воду (10 мл), чтобы разрушить избыточное количество BBr_3 . Органический слой промыли водой и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного деметилированного полупродукта соединения 10-4, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 344 $[\text{M}-1]^+$. Затем в раствор полученного выше неочищенного продукта добавили Cs_2CO_3 (3,85 г, 12 ммоль) в NMP (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к реакционной смеси добавили 2-бромпропан (0,67 мл, 7,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь добавили в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 10-5 (2,15 г, выход 94%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 4.34 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm.

Схема 11

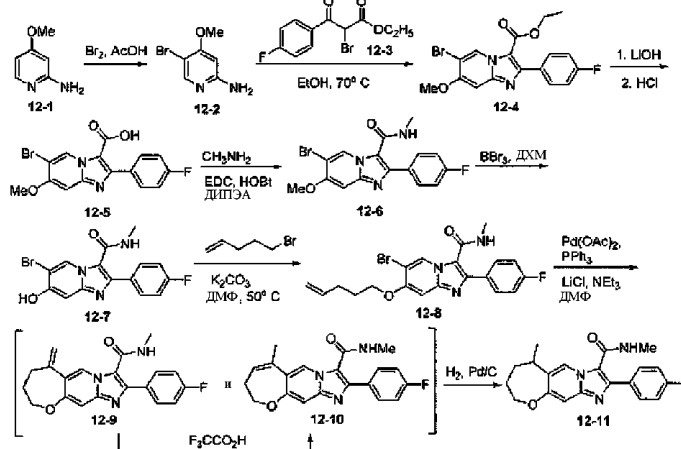


Синтез соединения 11-2. Следуйте схеме 11. К раствору соединения 11-1 (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) и воде (1,5 мл) добавили OsO_4 (1,5 мл, 4% в воде, 0,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавили NMO (0,028 мл, 0,027 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч реакцию погасили добавлением Na_2SO_3 (454 мг, 3,6 ммоль). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл \times 2); экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток повторно растворили в дихлорметане (5 мл). Затем к смеси добавили NaIO_4 (103 мг, 0,48 ммоль), силикагель (650 мг) и воду (0,2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавили дихлорметаном (50 мл), промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/гексаны=1/10 (об./об.)) для получения соединения 11-2 (70 мг, выход 70%). ЖХ-МС (ESI): m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.68-7.80 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 5.80-5.81 (m, 1H), 3.89 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H) ppm.

Синтез соединения 11-3. К раствору соединения 11-1 (65 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) добавили $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2 М в ТГФ, 0,22 мл, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи медленно добавили 3н. водный раствор NaOH (0,42 мл, 1,26 ммоль). Перемешав при комнатной температуре в течение 30 мин, добавили H_2O_2 (30% (вес./вес.) в воде, 0,42 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Затем реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл), органический слой промыли насыщенным соевым раствором и водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/гексаны=1/10 (об./об.)) для получения соединения 11-3 (50 мг, выход 77%). ЖХ-

МС (ESI): m/z 465 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.64-7.69 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.85-6.98 (m, 2H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.55-3.80 (m, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.75-1.95 (m, 4H) ppm.

Схема 12



Этап 1. Следуйте схеме 12. Раствор Br_2 (1 М в AcOH , 10 мл, 10 ммоль) медленно добавили к раствору имеющегося в продаже соединения 12-1 (1,24 г, 10 ммоль) в AcOH (35 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 12-2 (1,41 г, выход 69%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7.84 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

Этап 2. Смесь соединения 12-2 (1,41 г, 6,9 ммоль) и этилового эфира 2-бром-3-(4-фторфенил)-3-оксо-пропионовой кислоты (12-3) (1,01 г, 3,5 ммоль) в этаноле (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 22 ч. Растворитель удалили, а остаток разделили между ДХМ (50 мл) и водой (25 мл). Органический слой промыли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и водой и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией ($\text{EtOAc}/\text{ДХМ}=1/10$ (об./об.)) для получения соединения 12-4 (0,90 г, выход 65%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.57 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm.

Этап 3. Раствор LiOH (0,25 г, 6,0 ммоль) в воде (4,5 мл) добавили к раствору соединения 12-4 (0,90 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (9 мл). После перемешивания при 50°C в течение 24 ч реакционную смесь подкислили до pH ~3,0 добавлением 1н. водного раствора HCl . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 12-5, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 365 $[M+H]^+$.

Этап 4. Смесь соединения 12-5 (0,83 г, 2,28 ммоль), $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0,31 г, 4,56 ммоль), $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (0,66 г, 3,42 ммоль), $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,52 г, 3,4 ммоль) и ДИПЭА (1,88 мл, 11,4 ммоль) в ДМФ (22 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь добавили в ледяную воду (250 л) и отфильтровали. Твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 12-6. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.70 (s, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (broad s, 1H, NH), 4.00 (s, 3H), 2.88 (d, $J=5.1$ Hz, 3H) ppm.

Этап 5. BBr_3 (1,73 мл, 19 ммоль) медленно добавили к раствору соединения 12-6 (0,68 г, 1,8 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под атмосферой N_2 и обрабатывали ледяной водой (25 мл). После доведения pH смеси до щелочного значения при помощи 5н. водного раствора NaOH смесь экстрагировали ДХМ (25 мл \times 3). Объединенные органические экстракты высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией для получения соединения 12-7 (0,36 г, выход 55%). ЖХ-МС (ESI): m/z 366 $[M+H]^+$.

Этап 6. Смесь соединения 12-7 (0,36 г, 1,0 ммоль), 5-бром-1-пентена (163 мг, 1,1 ммоль) и K_2CO_3 (113 мг, 2,0 ммоль) в ДМФ (12 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь вылили в воду, а осадок собрали фильтрацией. Неочищенный продукт очистили силикагелевой колоночной хроматографией ($\text{EtOAc}/\text{ДХМ}=1/7$ (об./об.)) для получения соединения 12-8 (0,21 г, выход 49%). ЖХ-МС (ESI): m/z 432 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.67 (s, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.69-5.97 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.02-5.16 (m, 2H), 4.08 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H) ppm.

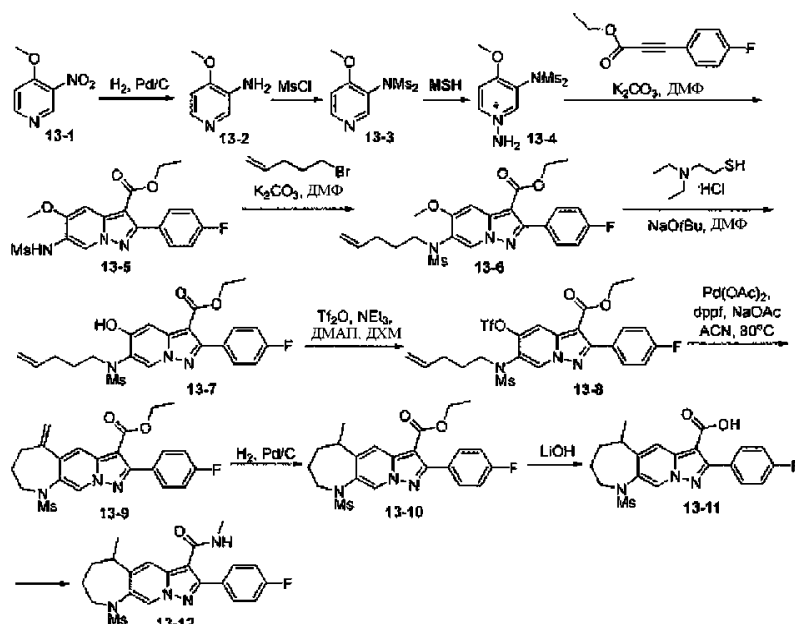
Этап 7. Смесь соединения 12-8 (200 мг, 0,46 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,3 мг, 0,046 ммоль), PPh_3 (48,5 мг, 0,19 ммоль), LiCl (21,5 мг, 0,51 ммоль) и Et_3N (0,26 мл, 1,8 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) дегазировали и заполнили N_2 . Процедуру повторили 3 раза. После перемешивания при 120°C в течение 18 ч смесь добавили в ледяную воду (100 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество очистили силикагелевой коло-

ночной хроматографией (EtOAc/ДХМ=1/7 (об./об.)) для получения смеси соединений 12-9 и 12-10 (100 мг, выход 62%) с соотношением 3/1, определенным по протонному ЯМР. ЖХ-МС (ESI): m/z 352 $[M+H]^+$. Соединение 12-9: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.48 (s, 1H), 6.68-7.72 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 2.87 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H) ppm.

Синтез соединения 12-11. Смесь соединений 12-9 и 12-10 (10 мг, 0,028 ммоль) и 10% Pd/C (5 мг) в этаноле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч под атмосферой H_2 . Смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли ДХМ (20 мл \times 2). Фильтрат концентрировали, а остаток очистили колоночной хроматографией (EtOAc/ДХМ=1/7 (об./об.)) для получения соединения 13-11 (8 мг, выход 80%). ЖХ-МС (ESI): m/z 354 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.28 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 2H), 6.06-6.14 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.91 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm.

Синтез соединения 12-10. Раствор соединений 12-9 и 12-10 (28 мг) в CF_3CO_2H (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 48 ч. Растворитель удалили, а остаток разбавили ДХМ (25 мл). Смесь промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/ДХМ=1/7 (об./об.)) для получения соединения 12-10 (22 мг, выход 79%). ЖХ-МС (ESI): m/z 352 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.63 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 6.04-6.08 (m, 1H), 5.66-5.74 (m, 1H), 4.29 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

Схема 13



Этап 1. Следуйте схеме 13. К раствору соединения 13-1 (10,0 г, 64,9 ммоль) в EtOH (400 мл) добавили 10% Pd/C (вес./вес.) (4,60 г). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре под атмосферой H_2 на 24 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли EtOAc (100 мл \times 3). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 13-2 (8,0 г, выход 99%) в виде темно-красного маслянистого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 125 $[M+H]^+$.

Этап 2. К перемешанному раствору соединения 13-2 (7,99 г, 64,4 ммоль) и Et_3N (59,4 мл, 386 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям за 30 мин добавили MsCl (6,50 мл, 193 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 6/1 до 3/2 (об./об.)) для получения соединения 13-3 (6,9 г, выход 38%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 281 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.56-8.57 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.97-6.98 (d, $J=5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (s, 6H) ppm.

Этап 3. К раствору O-(метилсульфонил)гидроксиамина (MSH) (17,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавили соединение 13-3 (5,00 г, 17,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 13-4, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 297 $[M+H]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 13-4 (неочищенное, 17,8 ммоль) и этил 3-(4-фторфенил)пропиолата (3,43 г, 17,8 ммоль) в ДМФ (80 мл) одной порцией добавили K_2CO_3 (9,82 г, 71,2 ммоль). После переме-

шивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 5/1 до 3/1 (об./об.)) для получения соединения 13-5. ЖХ-МС (ESI): m/z 408 $[M+H]^+$.

Этап 5. К раствору соединения 13-5 (1,00 г, 2,45 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавили K_2CO_3 (1,02 г, 7,36 ммоль) и 5-бромпент-1-ен (732 мг, 4,91 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь вылили в ледяную воду (100 мл). Полученный раствор экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 3), органические экстракты объединили, промыли водой (50 мл \times 3) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=3/1 (об./об.)) для получения соединения 13-6 (1,0 г, выход 86%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 476 $[M+H]^+$.

Этап 6. Смесь 2-(диэтиламино)этантиола- HCl (535 мг, 3,15 ммоль) и $t-BuONa$ (637 г, 6,62 ммоль) в безводном ДМФ (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин под атмосферой N_2 . Затем добавили раствор соединения 13-6 (1,0 г, 2,1 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл); полученную смесь нагревали с дефлегматором в течение 30 мин, вылили в ледяную воду (50 мл) и хранили при 0°C. Значение pH реакционной смеси довели до 3-4 добавлением 1н. водного раствора HCl и полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (50 мл \times 3). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (гексан/ $EtOAc$ =2/1 (об./об.)) для получения соединения 13-7 (370 мг, выход 38%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 462 $[M+H]^+$.

Этап 7. К раствору соединения 13-7 (164 мг, 0,35 ммоль) и ДМАП (2,0 мг, 0,016 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавили Et_3N (100 мкл, 0,72 ммоль), а затем Tf_2O (70 мкл, 0,42 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc$ =7/1 (об./об.)) для получения соединения 13-8 (102 мг, выход 48%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 594 $[M+H]^+$.

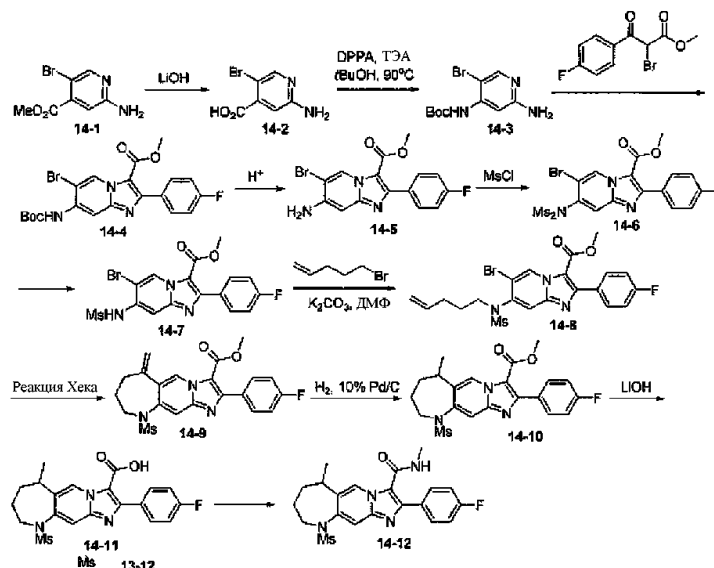
Этап 8. Раствор соединения 13-8 (215 мг, 0,36 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (8 мг, 0,036 ммоль), $dppf$ (66 мг, 0,12 ммоль) и ацетата натрия (36 мг, 0,43 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч под атмосферой N_2 . Реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc$ =5/1 (об./об.)) для получения соединения 13-9 (115 мг, выход 61%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 444 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

Этап 9. К раствору соединения 13-9 (95 мг, 0,21 ммоль) в $EtOH$ (40 мл) и ТГФ (10 мл) добавили 10% Pd/C (40 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под атмосферой H_2 . Полученную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 13-10, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 446 $[M+H]^+$.

Этап 10. Смесь соединения 13-10 (95 мг, 0,213 ммоль) и $LiOH$ (2,0 М, 0,852 ммоль) в $MeOH$ (4 мл) и ТГФ (8 мл) перемешивали при 75°C в течение 48 ч. Смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавили водой (30 мл) и довели значение его pH до 5-6, добавив 2н. водный раствор HCl . Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (50 мл \times 3); органические экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 13-11 (85 мг, выход 95%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 418 $[M+H]^+$.

Этап 11. К раствору соединения 13-11 (85,0 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили $HATU$ (93,0 мг, 0,24 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин к реакционной смеси добавили ДИПЭА (53 мг, 0,41 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (17 мг, 0,24 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь вылили в ледяную воду и отфильтровали суспензию. Твердое вещество собрали и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 13-12. ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 Гц, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.66 (dd, $J_1=5.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.49 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. Соединение 13-12 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 13-12_A ($t_R=11,306$ мин) и энантиомер 13-12_B ($t_R=14,966$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке $Daicel$ CHIRALPAK IA 4,0 \times 150 мм \times 5 мкм (элюент: гексан/ $EtOH=70/30$ (об./об.) с 0,1% (об./об.) диэтиламина, и скорость потока: 1 мл/мин).

Схема 14



Этап 1. Следуйте схеме 14. Смесь соединения 14-1 (10,0 г, 43,28 ммоль) и LiOH (5,46 г, 129,8 ммоль) в ТГФ (400 мл), MeOH (200 мл) и воде (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь охладили до 0°C и довели значение ее pH до 6 добавлением концентрированного водного раствора HCl. Полученную суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 14-2 (7,8 г, выход 83%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 217 [M+H]⁺.

Этап 2. Смесь соединения 14-2 (7,81 г, 35,6 ммоль), DPPA (9,40 мл, 43,5 ммоль) и Et₃N (5,90 мл, 42,5 ммоль) в *t*-BuOH (300 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч под атмосферой N₂. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 5/1 до 4/1 (об./об.)) для получения соединения 14-3 (4,9 г, выход 47%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 234 [M-56+H]⁺.

Этап 3. Смесь соединения 14-3 (5,10 г, 17,7 ммоль) и метил 2-бром-3-(4-фторфенил)-3-оксопропаноата (5,84 г, 21,2 ммоль) в ДМФ (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 42 ч под атмосферой N₂. Затем реакционную смесь охладили до 0°C, потом добавили раствор NaHCO₃ (1,9 г) в воде (20 мл). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин смесь разбавили водой (100 мл), а полученную суспензию экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Органические экстракты объединили, промыли водой (10 мл × 3) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 40/1 до 20/1 (об./об.)) для получения соединения 14-4 (1,9 г, выход 23%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 464 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 14-4 (1,8 г, 3,9 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили 4н. раствор HCl в диоксане (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 14-5, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 364 [M+H]⁺.

Этап 5. К перемешанному раствору соединения 14-5 (1,4 г, 3,86 ммоль) в пиридине (30 мл) добавили MsCl (1,33 г, 11,6 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили водой (50 мл). Затем значение pH смеси довели до 5-6, добавив 2н. водный раствор HCl. Полученную суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 14-6, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 520 [M+H]⁺.

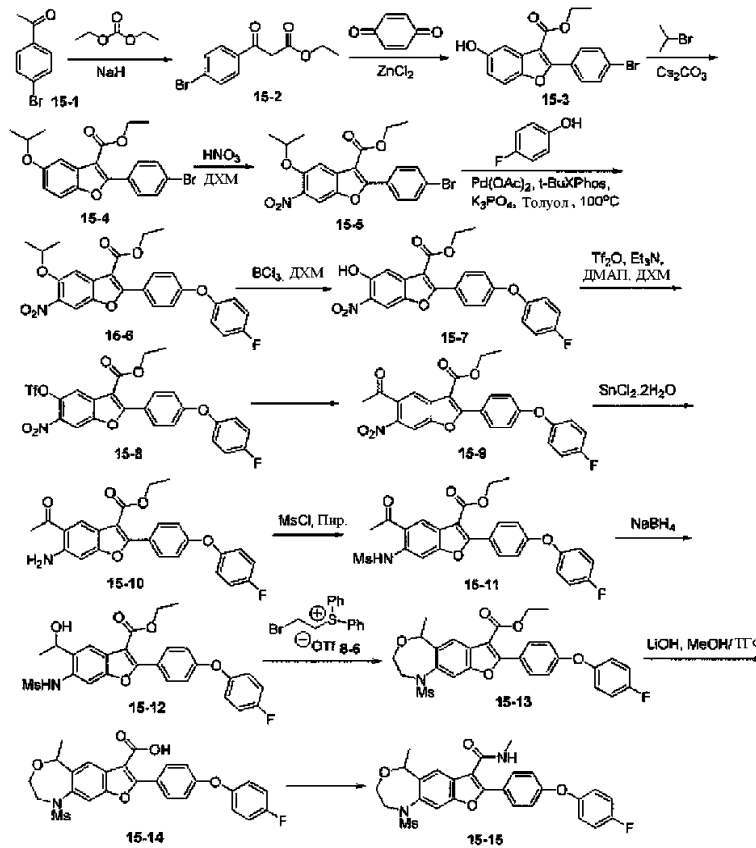
Этап 6. Раствор соединения 14-6 (2,00 г, 3,86 ммоль) и K₂CO₃ (532 мг, 3,86 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Суспензию отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 2/1 до 1/2 (об./об.)) для получения соединения 14-7 (970 мг, выход 56%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 442 [M+H]⁺.

Этап 7. К раствору соединения 14-7 (970 мг, 2,19 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили K₂CO₃ (1,21 г, 8,76 ммоль) и 5-бромпент-1-ен (784 мг, 5,26 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 16 ч и при 90°C в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Органические экстракты объединили, промыли водой (50 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=5/1 (об./об.)) для получения соединения 14-8 (380 мг, выход 34%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 510 [M+H]⁺.

Этап 8. Следуя способу, описанному для синтеза соединения 13-11, и заменив соединение 13-8 на 14-8, получили соединение 14-12. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 431 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 Гц, CDCl₃): δ 9.37 (s, 1H),

7.67 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.72 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.74-2.02 (m, 4H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H) ppm.

Схема 15



Этап 1. Следуйте схеме 15. К раствору NaH (80 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 2 моль) в толуоле (1,2 л) добавили диэтилкарбонат (295 г, 2,50 моль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь по каплям добавили к раствору соединения 15-1 (99 г, 0,50 моль) в толуоле (400 мл) при дефлегмации. После нагревания с дефлегматором в течение ночи реакционную смесь охладили до комнатной температуры и последовательно обработали HOAc (140 мл) и водным раствором HCl (2 М, 864 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (400 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (500 мл × 4), насыщенным соевым раствором (200 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения соединения 15-2 (122 г, выход 90%) в виде маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 271,0 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 15-2 (100 г, 369 ммоль) в ДМФ (70 мл) добавили п-бензохинон (40 г, 369 ммоль), а затем частями ZnCl₂ (50 г, 369 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 105°C в течение 3,5 ч реакционную смесь разделили между водой (800 мл) и EtOAc (800 мл) и отфильтровали. Водную фазу экстрагировали EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (1000 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 15-3 (26 г, выход 20%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 361,0 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 15-3 (26 г, 72 ммоль) в NMP (200 мл) добавили Cs₂CO₃ (47,0 г, 144 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавили 2-бромпропан (20,0 мл, 216 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, затем разбавили аммиаком и встряхивали в течение 30 мин. Смесь разбавили водой (200 мл), а водную фазу экстрагировали EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (200 мл × 3) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения соединения 15-4 (27,5 г, выход 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 403,0 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору HNO₃ (концентрированная, 66 мл, 0,89 моль) и CH₂Cl₂ (300 мл) по каплям за 1 ч добавили раствор соединения 15-4 (27,5 г, 68,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (120 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавили водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (200 мл × 3) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток перекристаллизовали в метил-трет-бутиловом эфире (МТБЭ) для получения соединения 15-5 (24,6 г, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 448,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (m,

2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.41-1.45 (t, 3H) ppm.

Этап 5. Смесь соединения 15-5 (5,0 г, 11,2 ммоль), 4-фторфенола (1,7 г, 14,5 ммоль), Pd(OAc)₂ (250 мг, 1,12 ммоль), t-BuXphose (380 мг, 0,9 ммоль) и K₃PO₄ (4,8 г, 22,4 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 100°C под атмосферой Ar и контролировали по ЖХ-МС. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили водой (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 15-6 (4,8 г, выход 90%) в виде желтого порошка. ЖХ-МС (ESI): m/z 480,1 [M+H]⁺.

Этап 6. К раствору соединения 15-6 (2,0 г, 4,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавили BCl₃ (8,4 мл, 8,4 ммоль) при -78°C. После перемешивания при -40°C в течение 1 ч реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл × 2), а объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-7 (1,6 г, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 438,1 [M+H]⁺.

Этап 7. К раствору соединения 15-7 (1,6 г, 3,9 ммоль) и ДМАП (24 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавили Et₃N (790 мг, 7,8 ммоль), а затем Tf₂O (1,6 г, 5,82 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч данные анализа ЖХ-МС показали, что реакция подошла к завершению. Смесь разбавили ДХМ (100 мл), промыли водой (50 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-8 (1,8 г, выход 94%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 570,0 [M+H]⁺.

Этап 8. К раствору соединения 15-8 (1,8 г, 3,2 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавили NaOAc (1,6 г, 16 ммоль), drpf (180 мг, 0,32 ммоль) и Pd(OAc)₂ (150 мг, 0,64 ммоль), и полученную смесь насытили Ar. После добавления 1-(винилокси)бутана (1,6 г, 16 ммоль) смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч под атмосферой Ar. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, концентрировали и разбавили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промыли водой (50 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток растворили в ТГФ (50 мл) и водном растворе HCl (2н., 12 мл). После дефлегмации в течение 1 ч смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали для удаления большей части органического растворителя. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-9 (1,4 г, выход 98%). ЖХ-МС (ESI): m/z 464,1 [M+H]⁺.

Этап 9. К раствору соединения 15-9 (1,4 г, 3,4 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавили SnCl₂·2H₂O (2,8 г, 13,6 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, и значение ее pH довели до 8-9 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь отфильтровали, а фильтрат экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-10 (1,1 г, выход 85%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 434,1 [M+H]⁺.

Этап 10. К раствору соединения 15-10 (1,1 г, 2,5 ммоль) в безводном пиридине (20 мл) добавили MsCl (1,8 мл) при 0°C. После перемешивания смеси при 30°C в течение 2 ч анализ ЖХ-МС показал, что реакция подошла к завершению. Смесь разбавили водой (100 мл) и EtOAc (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-11 (1,1 г, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 512,1 [M+H]⁺.

Этап 11. К раствору соединения 15-11 (1,1 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) частями добавили NaBH₄ (560 мг, 14,7 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин анализ ЖХ-МС показал, что реакция подошла к завершению, и добавили ацетон (2 мл), чтобы погасить избыточное количество NaBH₄. Смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промыли водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 15-12 (0,9 г, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 514,1 [M+H]⁺.

Этап 12. К раствору соединения 15-12 (0,9 г, 1,7 ммоль) в безводном ДХМ (30 мл) добавили NaN (60% в парафиновом масле, 200 мг, 5 ммоль) при 0°C, а затем соединение 8-6 (1,1 г, 2,55 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение 12 ч реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (30

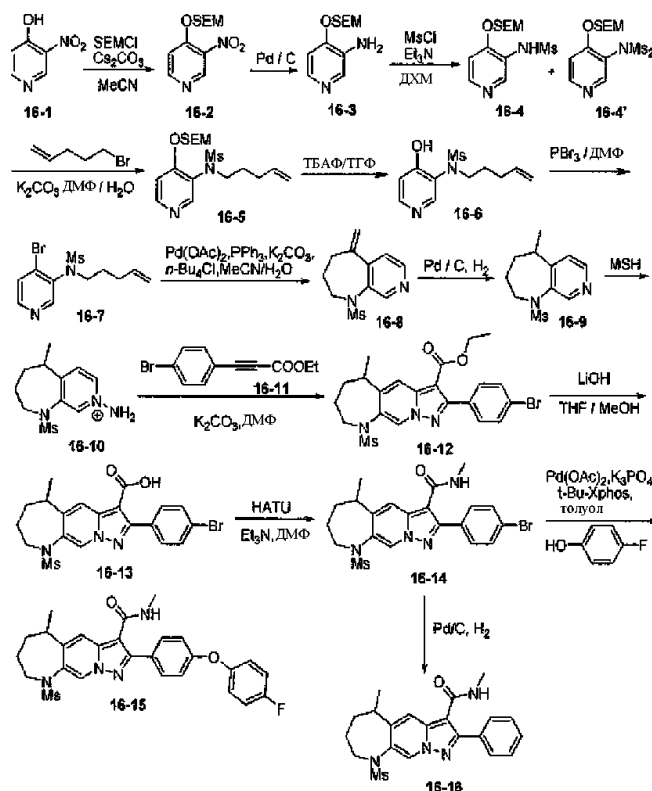
мл × 3), объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=6/1 (об./об.)) для получения соединения 15-13 (520 мг, выход 55%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 540,1 [M+H]⁺.

Этап 13. К раствору соединения 15-13 (520 мг, 0,96 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл/8 мл) добавили водный раствор LiOH (2,0 М, 2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры и довели значение ее pH до 2–3 добавлением водного раствора HCl (2,0 М). Органический растворитель удалили, а остаток разбавили EtOAc (50 мл). Органический слой отделили, промыли насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 15-14 (442 мг, выход 90%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 512,1 [M+H]⁺.

Этап 14. Соединение 15-14 (442 мг, 0,86 ммоль) растворили в ДМФ (5 мл), а затем добавили HATU (450 мг, 1,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к реакционной смеси добавили ДИПЭА (503 мг, 3,9 ммоль) и MeNH₂·HCl (157 мг, 2,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч, а затем концентрировали. Остаток разбавили водой (25 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделили, промыли насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=5/1 (об./об.)) для получения соединения 15-15 (360 мг, выход 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 525,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.04-7.12 (m, 6H), 5.85 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (d, J=8.5 Hz, 3H), 3.00 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.07-1.73 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.

Соединение 15-15 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 15-15a (t_R=3,66 мин) и энантиомер 15-15b (t_R=4,25 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке Daicel CHIRALPAK AS-H 4,6×250 мм×5 мкм (температура колонки: 39,7°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=20/80 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,4 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,6 г/мин; фронтальное давление: 198 бар и обратное давление: 150 бар).

Схема 16



Этап 1. Следуйте схеме 16. К раствору соединения 16-1 (1,00 г, 7,14 ммоль) и SEMCl (0,670 мл, 7,14 ммоль) в CH₃CN (10 мл) медленно добавили Cs₂CO₃ (1,57 г, 7,86 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 3/1 до 1/1 (об./об.)) для получения соединения 16-2 (1,35 г, выход 70%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 271,1 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 16-2 (1,25 г, 4,61 ммоль) в EtOH (20 мл) добавили 10% Pd/C (311 мг), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой водорода.

да. Смесь отфильтровали через Целит®545, и осадок на фильтре промыли EtOH (20 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 16-3 (1,10 г, выход 99%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 241,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 16-3 (1,10 г, 4,58 ммоль) и Et₃N (3,72 мл, 26,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавили раствор MsCl (0,63 мл, 8,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) за 30 мин при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли ДХМ (30 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения смеси соединений 16-4 и 16-4' (2,30 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 319,1 [M+H]⁺ и 397,1 [M+H]⁺ для соединений 16-4 и 16-4' соответственно.

Этап 4. К раствору соединений 16-4 и 16-4' (2,30 г, 5,81 ммоль) в ДМФ (20 мл) и H₂O (4 мл) добавили K₂CO₃ (2,94 г, 21,3 ммоль) и 5-бромпент-1-ен (1,31 г, 8,83 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 4/1 до 1/1 (об./об.)) для получения соединения 16-5 (1,60 г, выход 90% за два этапа из соединения 16-3) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 387,2 [M+H]⁺.

Этап 5. К раствору соединения 16-5 (1,15 г, 2,98 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавили тетрабутиламмония фторид (ТБАФ) (2,33 г, 8,93 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 45°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 3/1 до 1/1 (об./об.)) для получения соединения 16-6 (546 мг, выход 74%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 257,1 [M+H]⁺.

Этап 6. К раствору соединения 16-6 (564 мг, 2,20 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили PBr₃ (1,77 г, 6,61 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин под атмосферой Ar. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3); объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл × 5), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 16-7 (350 мг, выход 50%) в виде желтого порошка. ЖХ-МС (ESI): m/z 319,0 [M+H]⁺.

Этап 7. Смесь соединения 16-7 (400 мг, 1,26 ммоль), Pd(OAc)₂ (30 мг, 0,13 ммоль), PPh₃ (66 мг, 0,25 ммоль), n-Bu₄Cl (350 мг, 1,26 ммоль) и K₂CO₃ (442 мг, 3,20 ммоль) в MeCN/H₂O (10 мл/1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи под атмосферой N₂. Смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 5/1 до 2/1 (об./об.)) для получения соединения 16-8 (135 мг, выход 45%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 239,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.51 (d, J=5 Hz, 1H), 7.23-7.24 (d, J=5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.79 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H) ppm.

Этап 8. Смесь соединения 16-8 (130 мг, 0,544 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч под атмосферой H₂. Реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли MeOH (30 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 16-9 (120 мг, выход 92%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 241,1 [M+H]⁺.


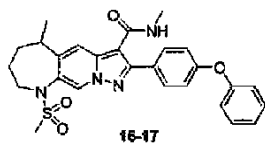

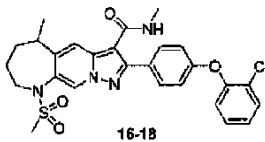

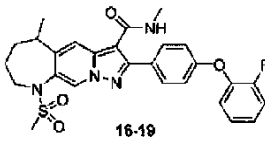

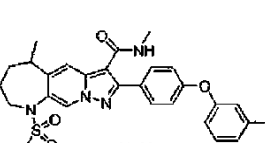
Этап 9. К раствору O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (MSH) (0,498 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили соединение 16-9 (120 мг, 0,498 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 16-10 в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали напрямую для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 257,1 [M+H]⁺.

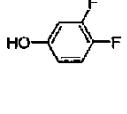
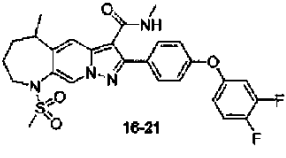
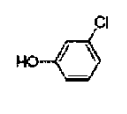
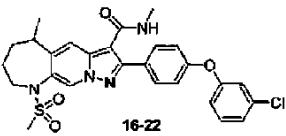
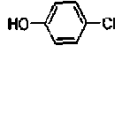
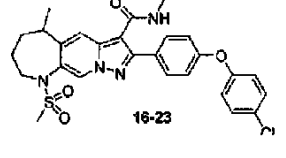
Этап 10. К раствору соединений 16-10 (0,50 ммоль) и 16-11 (128 мг, 0,50 ммоль) в ДМФ (6 мл) одной порцией добавили K₂CO₃ (275 мг, 2,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток разделили между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой промыли водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 10/1 до 6/1 (об./об.)) для получения соединения 16-12 (90 мг, выход 35%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 506,1 [M+H]⁺.

Этап 11. К смеси соединения 16-12 (80 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (2 мл) добавили водный раствор LiOH (2,0 М, 1,3 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 24 ч смесь охладил до комнатной температуры и довели значение ее pH до 5~6 добавлением 2 М водного раствора HCl. Затем добавили H₂O (30 мл), и полученную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 16-13 (80 мг) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 478,0 [M+H]⁺.

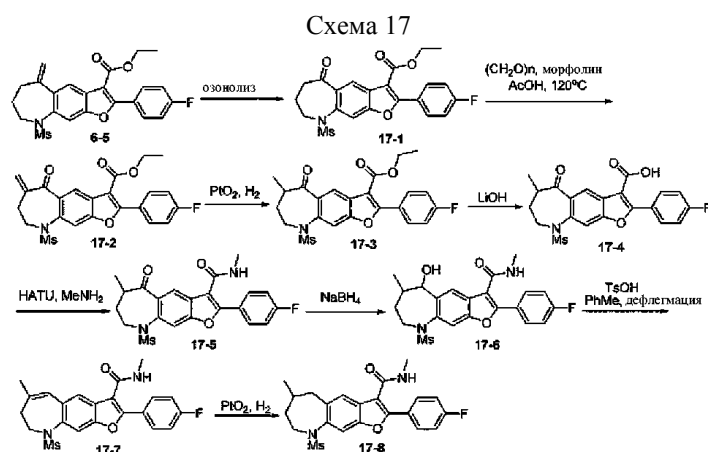
Этап 12. К раствору соединения 16-13 (80 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили НАТУ (71 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к реакционной смеси добавили Et_3N (81 мг, 0,80 ммоль), а затем $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (13 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем разделили между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделили, промыли водой (25 мл \times 3), насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 10/1 до 6/1 (об./об.)) для получения соединения 16-14 (65 мг, выход 83%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 491,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.99-2.09 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.50 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

Этап 13. Смесь соединения 16-14 (60,0 мг, 0,122 ммоль), 4-фторфенола (16,4 мг, 0,146 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,7 мг, 0,012 ммоль), $t\text{-BuXphos}$ (2,6 мг, 0,0061 ммоль) и K_3PO_4 (51,7 мг, 0,244 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч под атмосферой N_2 . Смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (25 мл) и отфильтровали через Целит®545. Фильтрат концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 16-15 (13 мг, выход 20%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 6H), 7.19-7.49 (m, 3H), 5.50-5.51 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.76-2.77 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.42-1.44 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm. Синтез аналогов соединения 16-15. По такому же способу, как описан на этапе 12, и заменив 4-фторфенол на соответствующие замещенные фенолы (ArOH), получили следующие аналоги соединения 16-15.

ArOH	Заданное соединение	[M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) (δ, ppm)
	 16-17	505.2	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.02 – 7.13 (m, 5H), 5.58 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.89 – 2.02 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
	 16-18	539.1	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 7.23 (m, 5H), 5.56 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
	 16-19	523.2	8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.17 – 7.23 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
	 16-20	523.2	8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.3 Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

		541.2	8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 18.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.03 – 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
		539.1	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 – 7.10 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.91 – 1.98 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
		539.1	8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.93 – 2.00 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

Синтез соединения 16-16. Соединение 16-16 получили в виде твердого белого вещества гидрогенированием соединения 16-14 в присутствии 5% Pd/C в EtOH. ЖХ-МС (ESI): m/z 413,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.76 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.



Этап 1. Следуйте схеме 17. Смесь соединения 17-1 (100 мг, 0,225 ммоль) (которое легко получить озонлизом соединения 6-5), параформальдегида (20 мг, 0,67 ммоль) и морфолина (2 мкл, 0,02 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч под атмосферой N_2 . Реакционную смесь концентрировали, а остаток растворили в ТГФ/EtOH (10 мл/10 мл) и добавили PtO_2 (22 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой H_2 реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли EtOH (20 мл \times 2). Фильтрат концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=4/1 (об./об.))

для получения соединения 17-3 (45 мг, выход 33% за два этапа из 17-1) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 460,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.07 (s+m, 3+1H), 2.33 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.45 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

Этап 2. Смесь соединения 17-3 (182 мг, 0,396 ммоль) и LiOH (50 мг, 1,19 ммоль) в ТГФ (20 мл), MeOH (5 мл) и воде (5 мл) нагревали с дефлегматором и контролировали по ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охладили до $0^\circ C$ и довели значение ее pH до 7 добавлением 1 М водного раствора HCl. Органический растворитель удалили, остаток растерли с водой (15 мл), а затем отфильтровали. Твердое вещество промыли водой (10 мл \times 3) и высушили *in vacuo* для получения соединения 17-4, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 432,1 $[M+H]^+$.

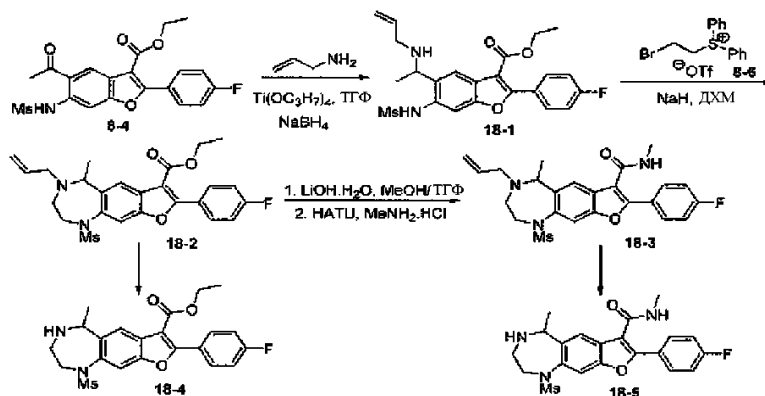
Этап 3. К раствору соединения 17-4 (около 0,396 ммоль, неочищенное) и NATU (181 мг, 0,475 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили ДИПЭА (131 мкл, 0,792 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин к смеси добавили ДИПЭА (196 мкл, 1,19 ммоль), а затем метиламина гидрохлорид (80 мг, 1,19 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали, а остаток разбавили водой и отфильтровали. Твердое вещество собрали и очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 17-5 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 445,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.

Этап 4. К раствору соединения 17-5 (40 мг, 0,090 ммоль) в MeOH (4 мл) добавили $NaBH_4$ (10 мг, 0,27 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 30 мин реакцию погасили добавлением нескольких капель ацетона. Растворитель удалили, а остаток разбавили водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 17-6 в виде твердого белого вещества и в виде смеси цис- и транс-изомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 447,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, основной изомер): δ 7.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.78 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.03 (br s, 3H) ppm.

Этап 5. Смесь соединения 17-6 (88 мг, 0,20 ммоль) и TsOH (8 мг, 0,04 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали с дефлегматором в течение 2 ч под атмосферой N_2 . Растворитель удалили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 17-7 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 429,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.01 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm.

Этап 6. Смесь соединения 17-7 (56 мг, 0,13 ммоль) и PtO_2 (23 мг) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой H_2 . Смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли MeOH (25 мл \times 2). Фильтрат концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 17-8 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 431,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 5.79 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.68-1.90 (m, 3H), 1.04 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) ppm.

Схема 18



Этап 1. Следуйте схеме 18. К раствору соединения 8-4 (656 мг, 1,57 ммоль) и аминопропена (3,70 мл, 50,0 ммоль) в ТГФ (сухой) медленно добавили $Ti(O^iPr)_4$ (16,5 мл, 20,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавили EtOH (30 мл) и $NaBH_4$ (760 мг, 20,0 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь вылили в ледяную воду (100 мл) и отфильтровали суспензию. Фильтрат концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (200 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагеле-

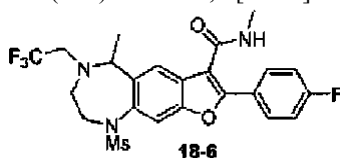
вой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=6/1 (об./об.)) для получения соединения 18-1 (7,0 г, выход 87%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 459,2 $[M+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 18-1 в безводном ДХМ (30 мл) добавили NaH (172 мг, 43,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавили соединение 8-6 (640 мг, 1,44 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавили насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали водную фазу ДХМ (25 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=6/1 (об./об.)) для получения соединения 18-2 (200 мг, выход 71%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 487,1 $[M+H]^+$.

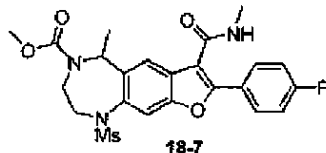
Этап 3. К раствору соединения 18-2 (100 мг, 0,100 ммоль) в MeOH/ТГФ (1 мл/2 мл) добавили водный раствор LiOH (2,0 М, 0,5 мл). После перемешивания при 80°C в течение 12 ч реакционную смесь подкислили до pH 2~3, добавив водный раствор HCl (2,0 М), а затем концентрировали. Остаток растворили в EtOAc (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенной кислоты, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 459,1 $[M+H]^+$. Затем неочищенную кислоту растворили в ДМФ (3 мл) и добавили HATU (74 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавили ДИПЭА (0,40 мл, 2,02 ммоль) и MeNH₂·HCl (82 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (50 мл). Раствор промыли насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=5/1 (об./об.)) для получения соединения 18-3 (70 мг, выход 55%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 472,1 $[M+H]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 18-3 (42 мг) в ТГФ (1 мл) добавили полиметилгидросилоксан (PMHS) (0,18 ммоль), ZnCl₂ (3,0 мг, 0,02 ммоль) и Pd[PPh₃]₄ (1,04 мг, 0,009 ммоль); смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. Растворитель удалили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 18-5 (9 мг, выход 23%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 432,1 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.49 (т, 1H), 7.94 (dd, J₁=5.0 Hz, J₂=8.3 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.25 (m, 5H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.49 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.

Синтез соединения 18-4. По такому же способу, как описан на этапе 4, заменив соединение 18-3 на 18-2, получили соединение 18-4. ЖХ-МС (ESI): m/z 447,1 $[M+H]^+$.

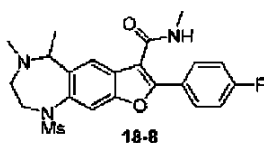


Синтез соединения 18-6. Способ А. К раствору соединения 18-4 (120 мг, 0,248 ммоль) и NaHCO₃ (42 мг, 0,50 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили CF₃CH₂OTf (69 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили, а остаток разбавили EtOAc (50 мл). Смесь промыли насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения сложного эфира, ЖХ-МС (ESI): m/z 529,1 $[M+H]^+$, который затем гидролизовали и выполнили получение метиламида, следуя условиям, описанным на этапе 3, для получения соединения 18-6. ЖХ-МС (ESI): m/z 514,1 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.51 (т, 1H), 7.97 (т, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (т, 2H), 4.44 (т, 1H), 3.85 (т, 1H), 3.33-3.38 (т, 6H), 2.99 (т, 2H), 2.86 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.51 (d, J=5.5 Hz, 3H) ppm.

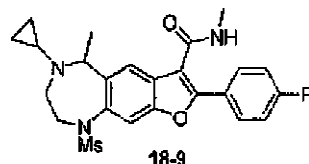


Синтез соединения 18-7. Способ В. К раствору соединения 18-4 (100 мг, 0,224 ммоль) и пиридина (106 мг, 1,34 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили метилхлорформиат (37 мг, 0,47 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением нескольких капель концентрированного водного раствора NaHCO₃ и концентрировали смесь. Остаток разбавили ДХМ (60 мл) и промыли смесь насыщенным солевым раствором (25 мл), и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения сложного эфира, ЖХ-МС (ESI): m/z 505,1 $[M+H]^+$, который затем гидролизовали и использовали для образования метиламида, следуя условиям, описанным на этапе 3, для получения соединения 18-7. ЖХ-МС (ESI): m/z 490,1 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN): δ 7.96 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.78 (br, 1H),

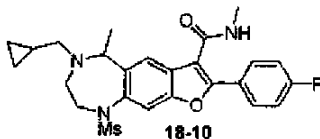
5.45-5.54 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 4H), 2.91 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.68 (br, 3H) ppm.



Синтез соединения 18-8. Способ С. К раствору соединения 18-4 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (5 мл) добавили 37% водный раствор HCHO (0,050 мл, 0,63 ммоль) и HOAc (0,020 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, а затем охладили до комнатной температуры. Затем медленно добавили NaBH₄ (50 мг, 0,79 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удалили, а остаток разбавили EtOAc (25 мл). Смесь промыли насыщенным соевым раствором (10 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенного сложного эфира (70 мг) в виде твердого желтого вещества, ЖХ-МС (ESI): m/z 461,1 [M+H]⁺, который затем гидролизовали и использовали для образования метиламида, следуя условиям, описанным на этапе 3, для получения соединения 18-8. ЖХ-МС (ESI): m/z 446,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, d⁶-DMCO): δ 7.92 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.42 (br, 3H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.10 (br, 3H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

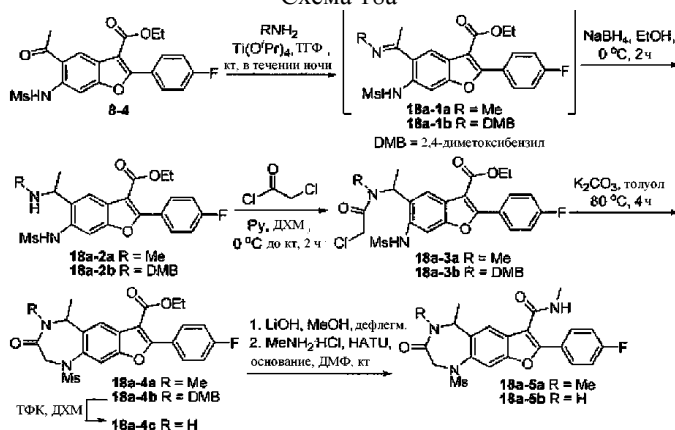


Синтез соединения 18-9. По такому же способу, как описан в способе С, заменив 37% водный раствор HCHO на (1-этоксциклопропокси)триметилсилан, получили соединение 18-9. ЖХ-МС (ESI): m/z 472,1 [M+H]⁺.



Синтез соединения 18-10. По такому же способу, как описан в способе С, заменив 37% водный раствор HCHO на циклопропанкарбальдегид, получили соединение 18-10. ЖХ-МС (ESI): m/z 486,2 [M+H]⁺.

Схема 18a



Этап 1. Следуйте схеме 18a. К раствору соединения 8-4 (2,1 г, 5 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавили MeNH₂ (2 М в ТГФ, 20 мл, 40 ммоль), а затем Ti(OiPr)₄ (6 мл, 20 ммоль) под атмосферой N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь охладили до 0°C и последовательно добавили EtOH (20 мл) и NaBH₄ (945 мг, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и медленно добавили H₂O (20 мл). Суспензию отфильтровали, а фильтрат экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенного соединения 18a-2a (2,17 г) в виде твердого желтого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 435,1 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 18a-2a (2,17 г, 5,0 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавили безводный пиридин (0,8 мл, 10 ммоль), а затем 2-хлорацетилхлорид (0,75 мл, 10 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и обработали 1 М водным раствором HCl (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), объединенные органические экстракты промыли H₂O (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=1/1 (об./об.)) для получения соединения 18a-3a (1,8 г, выход 71%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 511,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 18a-3a (2,55 г, 5,0 ммоль) в толуоле (50 мл) добавили K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 4 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 18a-4a (2,4 г) в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 475,1 [M+H]⁺.

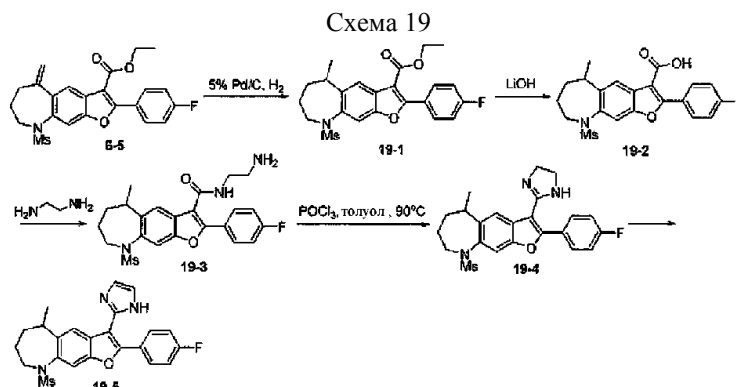
Этап 4. По такому же способу, как описан на схеме 18 для получения соединения 18-3, и заменив соединение 18-2 на 18a-4a, получили соединение 18a-5a (1,1 г, выход 57%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 460,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7.82 (br, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (t, J=7 Hz, 2H), 4.69 (q, J=6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=18 Hz, 1H), 3.96 (d, J=18 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.66 (d, J=6 Hz, 3H) ppm. Соединение 18a-5a разделили на пару энантиомеров: энантиомер 18a-5a_A (t_R=2,48 мин) и энантиомер 18a-5a_B (t_R=3,28 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке Daicel CHIRALPAK® OD-H 4,6×250 мм×5 мкм (температура колонки: 39,3°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=50/50 (об./об.); скорость потока CO₂: 1,5 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 1,5 г/мин; фронтальное давление: 235 бар и обратное давление: 152 бар). Синтез соединения 18b-2b. По такому же способу, как описан на схеме 18a для синтеза соединения 18a-2a, и заменив метиламин на 2,4-диметоксибензиламин, получили соединение 18a-2b (6,5 г неочищенного продукта) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 571,2 [M+H]⁺.

Синтез соединения 18b-3b. По такому же способу, как описан на схеме 18a для синтеза соединения 18a-3a, и заменив соединение 18a-2a на 18a-2b, получили соединение 18a-3b (4,9 г, выход 75%) в виде твердого светло-желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 647,2 [M+H]⁺.

Синтез соединения 18a-4b. По такому же способу, как описан на схеме 18a для синтеза соединения 18a-4a, и заменив соединение 18a-3a на 18a-3b, получили соединение 18a-4b (3,4 г неочищенного продукта) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 611,2 [M+H]⁺.

Синтез соединения 18a-4c. К перемешанному раствору соединения 18a-4b (3,4 г, 7,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили ТФК (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили колоночной хроматографией для получения соединения 18a-4c в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 461,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 18a-5b. По такому же способу, как описан на схеме 18 для получения соединения 18-3, и заменив соединение 18-2 на 18a-4c, получили соединение 18a-5b (700 мг, выход 40%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 446,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (t, J=8 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 5.24-5.26 (m, 1H), 4.92 (d, J=18 Hz, 1H), 3.93 (d, J=18 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (d, J=5 Hz, 3H), 1.74 (d, J=7 Hz, 3H) ppm. Соединение 18a-5a разделили на пару энантиомеров: энантиомер 18a-5b_A (t_R=3,67 мин) и энантиомер 18a-5b_B (t_R=4,53 мин, обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® OD-H 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,7°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; фронтальное давление 207 бар и обратное давление: 150 бар).



Этап 1. Следуйте схеме 19. Смесь соединения 6-5 (1,00 г, 2,25 ммоль) и 5% Pd/C (1,0 г) в ТГФ/MeOH (50 мл/50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой H₂. Смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли MeOH (25 мл × 2). Фильтрат кон-

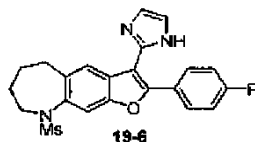
центрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 19-1 (970 мг, выход 97%). ЖХ-МС (ESI): m/z 446,1 $[M+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 19-1 (970 мг, 2,18 ммоль) в MeOH/ТГФ (10 мл/10 мл) добавили водный раствор LiOH (2,0 н., 4,36 ммоль, 8,72 ммоль). После перемешивания при 75°C в течение 2 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и довели до pH 5-6 добавлением водного раствора HCl (2,0 н.). Смесь концентрировали, а остаток разбавили EtOAc (100 мл) и H₂O (25 мл). Органический слой высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 19-2 (880 мг, выход 96%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 418,1 $[M+H]^+$.

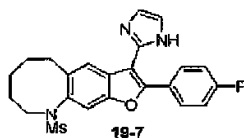
Этап 3. К раствору соединения 19-2 (830 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавили (COCl)₂ (379 мг, 3,0 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь охладил до 0°C и добавили этилендиамин (359 мг, 6,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали для получения неочищенного соединения 19-3, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 460,2 $[M+H]^+$.

Этап 4. Раствор соединения 19-3 (900 мг, 1,96 ммоль) и POCl₃ (1,20 г, 7,84 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи под атмосферой N₂. Реакционную смесь концентрировали, а к остатку добавили насыщенный водный раствор NaHCO₃, чтобы довести pH до 7-8. Полученную суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 19-4 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 442,2 $[M+H]^+$.

Этап 5. Раствор соединения 19-4 (250 мг, 0,57 ммоль), PhI(OAc)₂ (201 мг, 0,62 ммоль) и K₂CO₃ (86 мг, 0,62 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 19-5 (30 мг, выход 12%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 440,1 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 12,43 (br, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,92 (br, 4H), 1,36 (d, 2H, J=7.0 Hz) ppm.

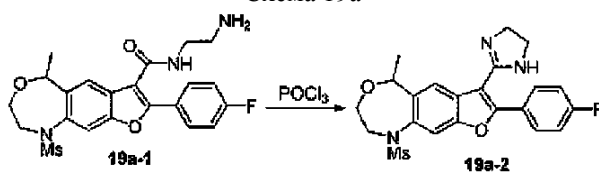


Синтез соединения 19-6. По такому же способу, как описан в синтезе соединения 19-5, и заменив соединение 19-2 соответствующим деметилированным аналогом, получили соединение 19-6. ЖХ-МС (ESI): m/z 426,1 $[M+H]^+$.

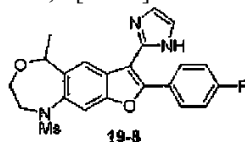


Синтез соединения 19-7. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 19-5, и заменив соединение 19-2 соответствующим деметилированным восьмичленным кольцевым аналогом, получили соединение 19-7. ЖХ-МС (ESI): m/z 440,1 $[M+H]^+$.

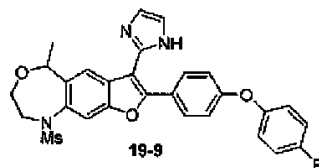
Схема 19a



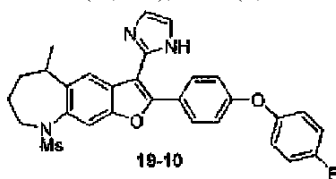
Синтез соединения 19a-2. Следуйте схеме 19a. Раствор соединения 19a-1 (250 мг, 0,54 ммоль) (полученного из соединения 8-8 по способу превращения соединения 19-2 в 19-3, описанному на схеме 19) в POCl₃ (5 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 ч под атмосферой N₂, а затем концентрировали для удаления POCl₃ под пониженным давлением. Затем к остатку добавили насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл), и полученную суспензию экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 19a-2 (100 мг) в виде твердого белого вещества, которое использовали на следующем этапе ароматизации без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 444,1 $[M+H]^+$.



Синтез соединения 19-8. По такому же способу, который описан для получения соединения 19-5, приведенному на схеме 19, заменив соединение 19-4 на 19а-2, получили соединение 19-8. ЖХ-МС (ESI): m/z 442,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 12.46 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.87-4.88 (m, 1H), 3.87-4.06 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.59 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

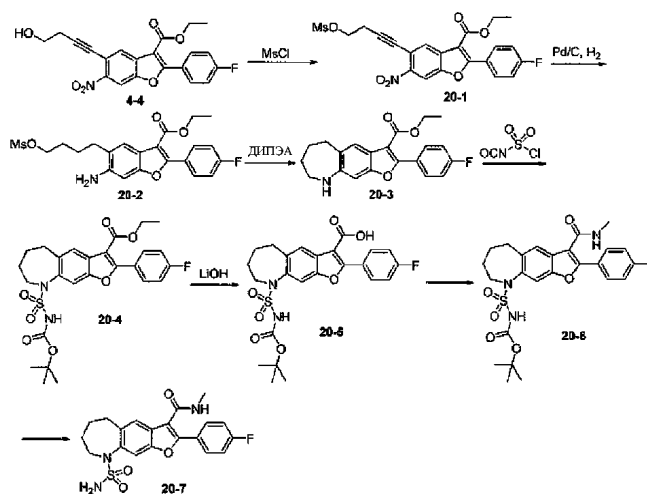


Синтез соединения 19-9. По такому же способу, который описан для получения соединения 19-5, приведенному на схеме 19, заменив соединение 19-2 на 15-14 и используя модифицированные условия образования дигидроимидазола, показанные на схеме 19а, получили соединение 19-8. ЖХ-МС (ESI): m/z 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 12.46 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18-3.19 (m, 1H), 1.58 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.



Синтез соединения 19-10. По такому же способу, который описан на схеме 19 для получения соединения 19-5, заменив соединение 19-2 полным углеродным аналогом соединения 15-14 (полученным из соединения 23-6, показанным на схеме 23, гидрогенированием концевой алкенового остатка и гидролизом сложноэфирного этилового фрагмента), и используя модифицированные условия образования дигидроимидазола, показанные на схеме 19а, получили соединение 19-10. ЖХ-МС (ESI): m/z 532,2 $[M+H]^+$.

Схема 20



Этап 1. Следуйте схеме 20. К раствору соединения 4-4 (1,0 г, 2,5 ммоль), ДМАП (20 мг) и безводного пиридина (1,98 г, 25,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) по каплям добавили $MsCl$ (0,86 г, 7,6 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (100 мл). Органический слой промыли водой (20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=4/1 (об./об.)) для получения соединения 20-1 (1,15 г, выход 96%). ЖХ-МС (ESI): m/z 476,1 $[M+H]^+$.

Этап 2. Смесь соединения 20-1 (1,1 г, 2,3 ммоль) и 10% Pd/C (1,1 г) в EtOAc (100 мл) перемешивали при комнатной температуре под атмосферой H_2 . Смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре промыли EtOAc (25 мл \times 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 20-2 (1,0 г, выход 98%). ЖХ-МС (ESI): m/z 450,1 $[M+H]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 20-2 (1,00 г, 2,23 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавили ДИПЭА (7 мл), и полученную смесь нагревали с дефлегматором в течение ночи. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 20-3 (760 мг, выход 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 354,1 $[M+H]^+$.

Этап 4. Раствор хлорсульфонил изоцианата (0,3 мл, 3,4 ммоль) в безводном ДХМ (3 мл) по каплям добавили к трет-бутанолу (0,3 мл, 3,4 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь охладили до 0°C и по каплям добавили раствор соединения 20-3 (60 мг, 0,17 ммоль) и ТЭА (0,6 мл) в безводном ДХМ (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и ДХМ (20 мл). Органический слой промыли насыщенным соевым раствором и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 20-4 (70 мг, выход 77%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 477,1 [M-C₄H₉+H]⁺.

Этап 5. Смесь соединения 20-4 (70 мг, 0,13 ммоль) и LiOH·H₂O (28 мг, 0,66 ммоль) в EtOH/ТГФ/Н₂O (1,5 мл/3 мл/1,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем к смеси добавили 2н. водный раствор HCl, чтобы довести значение pH до 3, и полученную суспензию отфильтровали. Твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения соединения 20-5 (60 мг, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 449,1 [M-C₄H₉+H]⁺.

Этап 6. К раствору соединения 20-5 (60 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили НАТУ (90 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавили ДИПЭА (154 мг, 1,19 ммоль) и MeNH₂·HCl (40 мг, 0,60 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь добавили в ледяную воду (30 мл) и отфильтровали полученную суспензию. Твердое вещество промыли водой и высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 20-6 (60 мг, выход 97%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 462,1 [M-C₄H₉+H]⁺.

Этап 7. К раствору соединения 20-6 (60 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1 мл) добавили 3,5 М HCl в диоксане (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 20-7 (35 мг, выход 72%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 418,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (t, J=9.0 Hz, 2H), 3.63 (br, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.96 (d, J=6.5 Hz, 2H), 1.76 (br, 2H) ppm. Синтез аналогов соединения 20-7. По такой же стратегии синтеза, обработкой соединения 20-3 различными ацилхлоридами или сульфонилхлоридами вместо хлорсульфонил изоцианата, с последующим гидролизом и образованием метиламида, были получены следующие аналоги соединения 20-7.

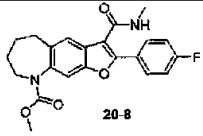
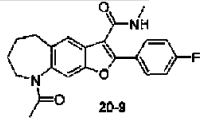
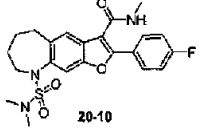
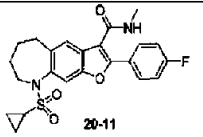
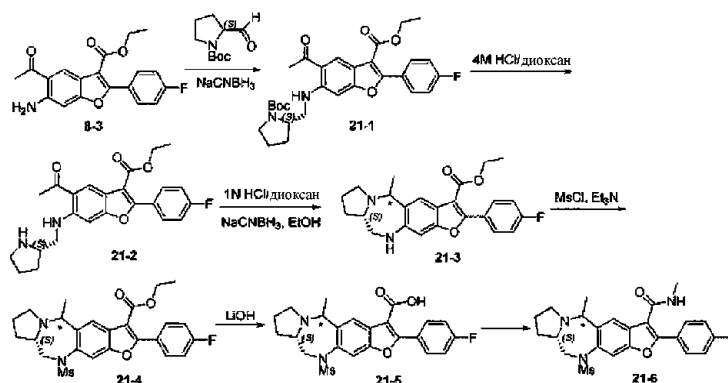
RCOCl или RSO ₂ Cl	Заданное соединение	[M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) (δ, ppm)
MeOCOCl	 20-8	397.1	7.91 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.81 (br s, 1H), 4.46 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 2.02 – 1.74 (m, 3H), 1.37 (br s, 1H)
CH ₃ COCl	 20-9	381.2	7.93-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 5.82 (br, 1H), 4.73 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 5 Hz, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.80 – 1.77 (m, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 1H)
Me ₂ NSO ₂ Cl	 20-10	446.1	8.53 (br s, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.90 (s, 5H), 1.95 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H)
<i>c</i> -PrSO ₂ Cl	 20-11	443.2	7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 5.82 (br, 1H), 3.67 (br, 2H), 3.02 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 1.94 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.12 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.99 – 0.98 (m, 2H)

Схема 21



Этап 1. Следуйте схеме 21. К раствору соединения 8-3 (600 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (150 мл) добавили (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат (1,05 г, 5,27 ммоль) и ледяную AcOH (106 мг, 1,76 ммоль). После перемешивания при 35°C в течение 2 ч смесь охладил до 0°C и добавили NaCNBH₃ (200 мг, 3,52 ммоль). Затем смесь нагревали с дефлегматором в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворили в EtOAc (100 мл), промыли раствор H₂O (50 мл × 3) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ для получения соединения 21-1 (630 мг, выход 68%) в виде желтого рыхлого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 525,2 [M+H]⁺.

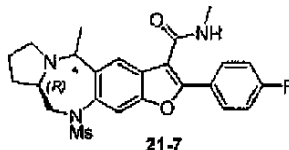
Этап 2. К раствору соединения 21-1 (600 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили 4н. HCl в диоксане (20 мл). После перемешивания при 35°C в течение 2 ч реакцию смесь концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 21-2 (500 мг, количественный выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 425,2 [M+H]⁺.

Этап 3. К перемешанному раствору соединения 21-2 (500 мг, 1,2 ммоль) в EtOH (30 мл) добавили 1н. HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при 35°C в течение 2 ч реакцию смесь охладил до 0°C и добавили NaCNBH₃ (148 мг, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворили в EtOAc (100 мл), раствор промыли насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ для получения соединения 21-3 (420 мг, выход 87%) в виде желтой пены. ЖХ-МС (ESI): m/z 409,2 [M+H]⁺. ВЭЖХ с длинной колонкой (30 мин) и хиральная ВЭЖХ показали, что на этапе восстановительного элиминирования образовался только один диастереомер; однако хиральность бензильного углерода в соединении 21-3 не определяли.

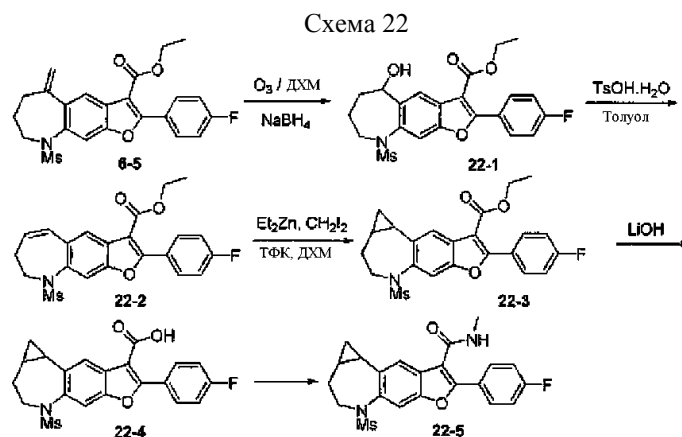
Этап 4. К раствору соединения 21-3 (300 мг, 0,73 ммоль) и Et₃N (0,3 мл) в ДХМ (30 мл) по каплям добавили MsCl (85 мг, 0,73 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакцию смесь промыли H₂O (20 мл × 3) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ для получения соединения 21-4 (186 мг, выход 52%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 487,2 [M+H]⁺.

Этап 5. Смесь соединения 21-4 (180 мг, 0,371 ммоль) и LiOH·H₂O (47 мг, 1,1 ммоль) и MeOH/ТГФ/H₂O (2 мл/4 мл/1 мл) перемешивали при 75°C в течение 30 мин. Полученную смесь подкислили до pH 5–6 добавлением 2н. водного раствора HCl. Суспензию отфильтровали, а твердое вещество высушили *in vacuo* для получения соединения 21-5 (150 мг, выход 93%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 459,1 [M+H]⁺.

Этап 6. К раствору соединения 21-5 (150 мг, 0,327 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили NATU (187 мг, 0,491 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин к смеси добавили ДИПЭА (127 мг, 0,982 ммоль) и MeNH₂·HCl (66 мг, 0,98 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и вылили в ледяную воду (50 мл). Суспензию отфильтровали, а твердое вещество очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 21-6 (32 мг, выход 21%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 472,2 [M+H]⁺.



Синтез соединения 21-7. По такой же схеме, и заменив (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат на его (R)-энантиомер, получили соединение 21-7. ЖХ-МС (ESI): m/z 472,2 [M+H]⁺. ВЭЖХ с длинной колонкой (30 мин) и хиральная ВЭЖХ показали, что на этапе восстановительного элиминирования образовался только один диастереомер; однако хиральность бензильного углерода в соединении 21-7 не определяли.



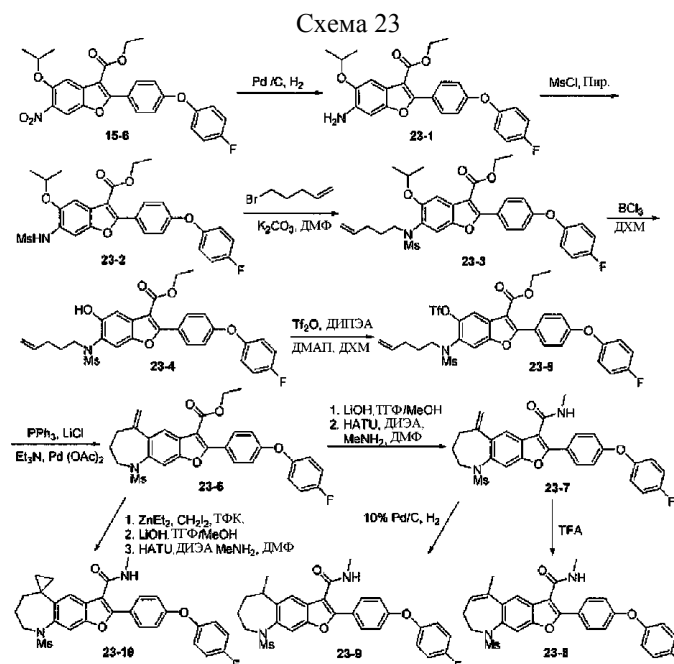
Этап 1. Следуйте схеме 22. Раствор соединения 6-5 (1,0 г, 2,28 ммоль) в ДХМ (200 мл) охладили до -78°C и продували через него O_3 до исчезновения исходного материала, по данным ТСХ. Избыток O_3 полностью удалили продуванием через реакционную смесь N_2 . Затем к смеси добавили NaBH_4 (866 мг, 22,8 ммоль) и MeOH (40 мл). После перемешивания при -78°C в течение 3 ч реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и добавили воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3), объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 22-1 (958 мг, выход 94%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 430,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Этап 2. Смесь соединения 22-1 (1,0 г, 2,24 ммоль) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (170 мг, 0,90 ммоль) в толуоле (40 мл) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=10/1) для получения соединения 22-2 (600 мг, выход 63%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этап 3. Раствор Et_2Zn (1,1 М в гексане, 27,5 мл, 27,5 ммоль) по каплям добавили в ДХМ (30 мл) при -78°C под атмосферой N_2 , а затем добавили CH_2I_2 (4,4 мл, 55,0 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 30 мин добавили раствор соединения 22-2 (536 мг, 1,25 ммоль) и ТФК (0,5 мл) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем разделили между водой (80 мл) и ДХМ (80 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл \times 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ EtOAc =10/1 (об./об.)) для получения соединения 22-3 (190 мг, выход 35%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.11 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 4.41-4.44 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.41 (m, 1H) ppm.

Этап 4. К раствору соединения 22-3 (190 мг, 0,429 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (5 мл/5 мл) добавили 2н. водный раствор LiOH (0,857 мл, 1,761 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры, подкислили 2н. водным раствором HCl до pH 5~6 и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли H_2O (25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 22-4 (178 мг, выход 99%) в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 337,1 $[\text{M}-\text{Ms}]$.

Этап 5. К раствору соединения 22-4 (138 мг, 0,33 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили NATU (152 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавили ДИПЭА (86 мг, 0,67 ммоль) и $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (45 мг, 0,67 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь вылили в воду, а суспензию отфильтровали. Твердое вещество промыли водой, высушили *in vacuo* и перекристаллизовали в EtOAc и гексане для получения соединения 22-5 в виде твердого белого вещества (120 мг, выход 84%). ЖХ-МС (ESI): m/z 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO): δ 8.49 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.11-1.22 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 1H), 0.30-0.33 (m, 1H) ppm. Соединение 22-5 разделили, чтобы получить пару энантиомеров: энантиомер 22-5_A ($t_R=2,48$ мин) и энантиомер 22-5_B ($t_R=4,90$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке Lux Amylose-2 4,6 \times 250 мм \times 5 мкм (температура колонки: $40,2^\circ\text{C}$; элюент: $\text{MeOH}/\text{жидкий CO}_2=40/60$ (об./об.)); скорость потока CO_2 : 1,8 г/мин, а скорость совместного растворителя: 1,2 г/мин; фронтальное давление: 207 бар, а обратное давление: 151 бар).



Этап 1. Следуйте схеме 23. Смесь соединения 15-6 (8,0 г, 16,7 ммоль) и 10% Pd/C (4,0 г) в EtOAc (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч под атмосферой H₂. Реакционную смесь отфильтровали через слой Целита®545, а осадок на фильтре промыли EtOAc (50 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 23-1 (7,5 г, количественный выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 450,2 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 23-1 (7,5 г, 16,7 ммоль) в безводном пиридине (100 мл) по каплям добавили раствор MsCl (1,4 мл, 17,54 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 3 ч реакционную смесь разбавили EtOAc (500 мл). Полученную смесь промыли 1 М водным раствором HCl (200 мл × 3), насыщенным соевым раствором (100 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток перекристаллизовали в EtOAc для получения соединения 23-2 (7,9 г, выход 90%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 528,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 23-2 (7,9 г, 15,0 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавили K₂CO₃ (8,3 г, 60,0 ммоль), а затем 5-бром-1-пентен (2,68 г, 18,0 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавили EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли (250 мл) и насыщенным соевым раствором (250 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 23-3 (7,9 г, выход 93%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 618,2 [M+Na]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 23-3 (7,6 г, 12,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавили BCl₃ в ДХМ (31,9 г, 31,9 ммоль) при -30°C под атмосферой N₂. После перемешивания при -30°C в течение 2 ч реакционную смесь вылили в ледяную воду (300 мл) и полученную смесь экстрагировали ДХМ (150 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 23-4 (7,2 г, выход 98%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 554,2 [M+H]⁺.

Этап 5. К раствору соединения 23-4 (7,5 г, 13,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавили ДИПЭА (5,25 г, 40,7 ммоль) и ДМАП (165 мг, 1,4 ммоль), а затем раствор Tf₂O (5,0 г, 17,6 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавили ДХМ (300 мл) и водой (300 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (300 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (250 мл × 3), насыщенным соевым раствором (250 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=20/1 (об./об.)) для получения соединения 23-5 (8,0 г, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 686,1 [M+H]⁺.

Этап 6. Смесь соединения 23-5 (8,0 г, 11,7 ммоль), LiCl (539 мг, 12,8 ммоль), Et₃N (3,24 мл, 23,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (392 мг, 1,8 ммоль) и PPh₃ (1,22 г, 4,7 ммоль) в ДМФ (80 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч под атмосферой Ar. Затем реакционную смесь концентрировали, а остаток разделили между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (150 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (250 мл × 3), насыщенным соевым раствором (250 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хромато-

графией (петролейный эфир/ацетон=10/1 (об./об.)) для получения соединения 23-6 (4,0 г, выход 64%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 536,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.02-8.04 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.40-4.44 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.42 (t, $J=5.5$ Hz, 3H) ppm.

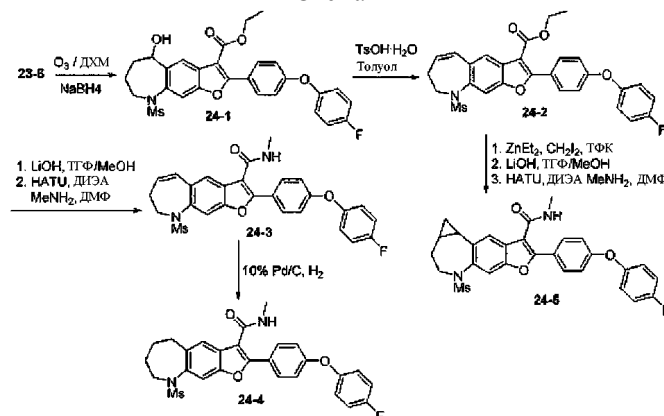
Синтез соединения 23-7. По таким же способам гидролиза и образования метиламида, как описано в синтезе соединений 6-6 и 7-1 соответственно, получили соединение 23-7. ЖХ-МС (ESI): m/z 521,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.83 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 6H), 5.86 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.99 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 2.85 (3, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.93 (m, 2H) ppm.

Синтез соединения 23-8. По такому же способу изомеризации, как описан в синтезе соединения 7-4, получили соединение 23-8. ЖХ-МС (ESI): m/z 521,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=5.9$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 6H), 6.04 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.98 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (m, 2H) ppm.

Синтез соединения 23-9. По такому же способу гидрогенирования, как описан в синтезе соединения 7-3, получили соединение 23-9. ЖХ-МС (ESI): m/z 523,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 4H), 1.46 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. Соединение 23-9 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 23-9_A ($t_R=3,82$ мин) и энантиомер 23-9_B ($t_R=4,99$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® IB (температура колонки: 40,3°C; элюент: MeOH/жидкий $CO_2=30/70$ (об./об.); скорость потока CO_2 : 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; фронтальное обратное давление: 152 бар).

Синтез соединения 23-10. По такому же способу циклопропанирования, как описан в синтезе соединения 6-7, с последующим гидролизом и образованием метиламида, получили соединение 23-10. ЖХ-МС (ESI): m/z 535,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.82 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97-7.10 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.92 (m, 2H) ppm.

Схема 24



Этап 1. Следуйте схеме 24. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 22-1, получили соединение 24-1 в виде твердого желтого вещества с выходом 80%. ЖХ-МС (ESI): m/z 540,1 $[M+H]^+$.

Этап 2. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 22-2, получили соединение 24-2 в виде твердого желтого вещества с выходом 57%. ЖХ-МС (ESI): m/z 522,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.03-8.06 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.41-4.45 (m, 2H), 3.85-3.91 (br s, 2H), 2.80 (br s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm.

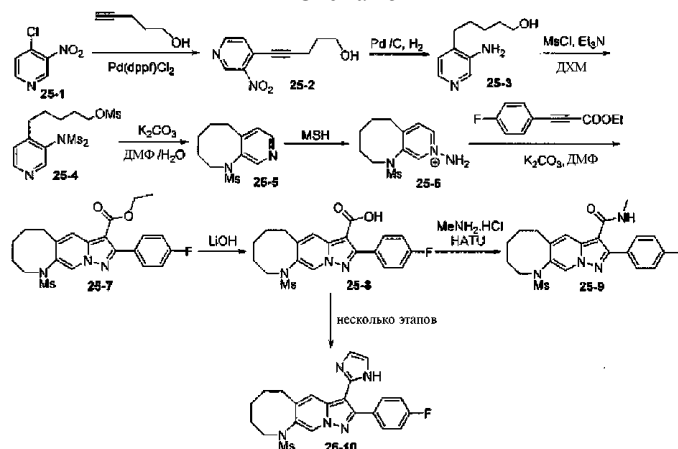
Синтез соединения 24-3. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 23-7, получили соединение 24-3 в виде твердого белого вещества с выходом 88%. ЖХ-МС (ESI): m/z 507,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 6H), 6.60 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.97-5.99 (m, 1H), 5.81 (br, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 2.99 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.78 (br, 2H), 2.75 (s, 3H) ppm.

Синтез соединения 24-4. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 23-9, получили соединение 24-4 в виде твердого белого вещества с выходом 50%. ЖХ-МС (ESI): m/z 509,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03-7.11 (m, 6H), 5.83 (br, 1H), 3.69 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.97-3.00 (m, 5H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.74 (br, 2H) ppm.

Синтез соединения 24-5. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 23-10, получили соединение 24-5. ЖХ-МС (ESI): m/z 521,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 4.10 (dt, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=13.0$ Hz, 1H), 3.00 (s и d, $J=3.5$ Hz, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.63 (m, 1H),

0.39 (m, 1H) ppm. Соединение 24-5 разделили на пару энантимеров: энантиомер 24-5_A ($t_R=7,237$ мин) и энантиомер 24-5_B ($t_R=10,044$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® AS-H 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40°C; элюент: н-гексан/EtOH/DEA=70/30/0,1 (об/об/об); скорость потока: 1,0 мл/мин).

Схема 25



Этап 1. Следуйте схеме 25. Смесь соединения 25-1 (600 мг, 3,8 ммоль), 4-пентин-1-ола (620 мг, 7,4 ммоль), CuI (141 мг, 0,74 ммоль), Et₃N (1,57 г, 11,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (266 мг, 0,38 ммоль) в ДМФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой N₂. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 4/1 до 2/1 (об./об.)) для получения соединения 25-2 (250 мг, выход 32%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 207,1 [M+H]⁺.

Этап 2. Смесь соединения 25-2 (250 мг, 1,2 ммоль) и 10% Pd/C (150 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под атмосферой H₂. Смесь отфильтровали через слой Целита®545, а осадок на фильтре промыли MeOH (25 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили in vacuo для получения соединения 25-3 (200 мг, выход 91%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 181,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 25-3 (200 мг, 1,1 ммоль) и Et₃N (0,90 мл, 6,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавили раствор MsCl (376 мг, 3,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) за 10 мин при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь отфильтровали через слой Целита®545, а осадок на фильтре промыли ДХМ (25 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили in vacuo для получения неочищенного соединения 25-4 (495 мг) в виде твердого желтого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 415,1 [M+H]⁺.

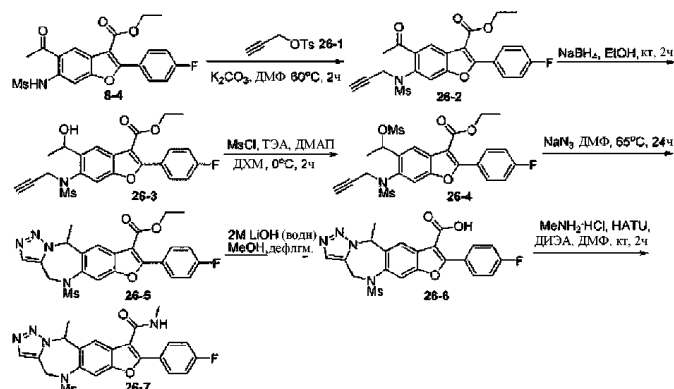
Этап 4. Смесь соединения 25-4 (495 мг, 1,1 ммоль) и K₂CO₃ (607 мг, 4,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/ацетон=от 3/1 до 1/1 (об./об.)) для получения соединения 25-5 (100 мг, выход 37%, за два этапа из соединения 25-3) в виде белого маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 241,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H), 8.34-8.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.29-7.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.52 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (br, 2H), 1.63 (br, 2H), 1.50 (br, 2H), 1.40 (br, 2H) ppm.

Синтез соединения 25-7. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 13-5 из 13-3, получили соединение 25-7 в виде твердого желтого вещества с выходом 33% (за два этапа из 25-5). ЖХ-МС (ESI): m/z 446,1 [M+H]⁺.

Синтез соединения 25-9. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 13-12 из 13-10, получили соединение 25-9 в виде твердого желтого вещества с выходом 62% (за два этапа из 25-7). ЖХ-МС (ESI): m/z 431,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 5.48 (br, 1H), 3.65 (br, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.95 (br, 2H), 2.85-2.86 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 6H) ppm.

Синтез соединения 25-10. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 19-5 из 19-2, получили соединение 25-10 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 440,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 9.04 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.69 (s, 3H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (br, 2H), 1.70 (br, 6H) ppm.

Схема 26



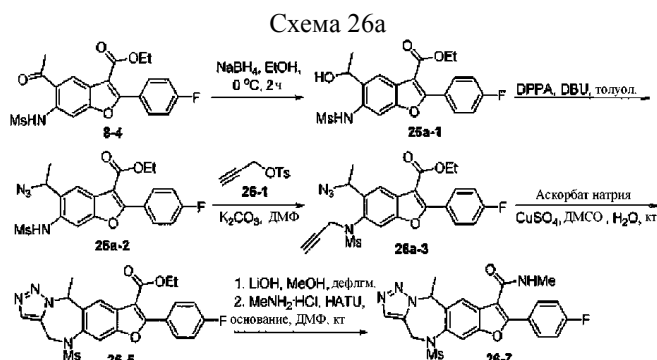
Этап 1. Следуйте схеме 26. К раствору проп-2-ин-1-ола (2,24 г, 40 ммоль) в DME (80 мл) добавили KOH (2,7 г, 48 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин к смеси по каплям добавили раствор TsCl (8,36 г, 44 ммоль) в DME (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, а к остатку добавили ДХМ (50 мл) и воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл × 3), объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией для получения соединения 26-1 (4,3 г, выход 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 211,0 [M+H]⁺.

Этап 2. К раствору соединения 8-4 (712 мг, 1,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили K₂CO₃ (414 мг, 3 ммоль) под атмосферой аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к реакционной смеси добавили 26-1 (714 мг, 3,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, а остаток разделили между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл × 3), объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 2) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения соединения 26-2 (700 мг, выход 90%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 458,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 26-2 (685 мг, 1,5 ммоль) в EtOH (20 мл) частями добавили NaBH₄ (114 мг, 3 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакцию погасили добавлением нескольких капель ацетона. Смесь концентрировали, а остаток разделили между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (25 мл × 3), объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили in vacuo для получения соединения 26-3 (640 мг, выход 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 460,1 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 26-3 (640 мг, 1,4 ммоль) и DMAP (10 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавили Et₃N (0,83 мл, 6 ммоль) при 0°C, а затем MsCl (0,5 мл, 3 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавили ДХМ (50 мл). Смесь промыли насыщенным водным раствором NH₄Cl (25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=2/1 (об./об.)) для получения соединения 26-4 (450 мг, выход 95%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 538,1 [M+H]⁺.

Этап 5. К раствору NaN₃ (390 мг, 6 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 65°C добавили соединение 26-4 (322 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания при 65°C в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разделили между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (25 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (50 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=2/1 (об./об.)) для получения соединения 26-5 (121 мг, выход 41%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 485,1 [M+H]⁺. Синтез соединения 26-7. По такому же способу, который описан в синтезе соединения 25-9 из 25-7, получили соединение 26-7 в виде твердого белого вещества с выходом 43% (за два этапа из соединения 26-5). ЖХ-МС (ESI): m/z 470,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.21 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.97 и 5.17 (AB, J_{AB}=16.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.14 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.



Этап 1. Следуйте схеме 26а. К раствору соединения 8-4 (4,6 г, 11 ммоль) в смешанном растворителе из ДХМ (20 мл) и EtOH (60 мл) при 0°C небольшими частями добавили NaBH₄ (756 мг, 20 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч к реакционной смеси медленно добавили H₂O (20 мл), а затем концентрировали. Остаток экстрагировали ДХМ (100 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=2/1 (об./об.)) для получения соединения 26а-1 (4,3 г, выход 92%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 404,1 [M-H₂O+H]⁺.

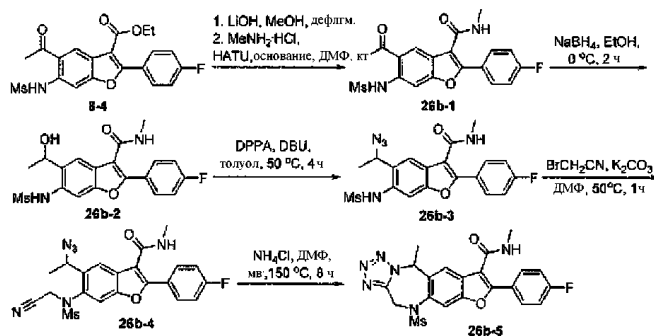
Этап 2. К раствору соединения 26а-1 (4,3 г, 10 ммоль) в толуоле (120 мл) добавили DPPA (4,3 мл, 20 ммоль) и DBU (3 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=2/1 (об./об.)) для получения соединения 26а-2 (4,0 г, выход 85%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 447,1 [M+H]⁺.

Этап 3. К раствору соединения 26а-2 (3,95 г, 8,8 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавили K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили раствор соединения 26-1 (2,52 г, 12 ммоль) в 20 мл ДМФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь вылили в H₂O (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=2/1 (об./об.)) для получения соединения 26а-3 (3,3 г, выход 78%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 485,1 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 26а-3 (3 мг, 6,2 ммоль) в ДМСО/H₂O (60 мл/20 мл) добавили аскорбат натрия (2,32 г, 9,3 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (1,55 г, 6,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь вылили в H₂O (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=40/1 (об./об.)) для получения соединения 26-5 (2,1 г, выход 66%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 485,1 [M+H]⁺.

Этап 5. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 26-5, получили соединение 26-7 (1,3 г, выход 67%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 470,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.53 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.34 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.39 и 4.72 (AB, J_{AB}=17.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.86 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.89 (d, J=7.5 Hz, 3H) ppm. Соединение 26-7 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 26-7_A (t_R=8,596 мин) и энантиомер 26-7_B (t_R=11,887 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® AS 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40°C; элюент: н-гексан/EtOH/DEA=70/30/0,1 (об/об/об); скорость потока: 1,0 мл/мин).

Схема 26b



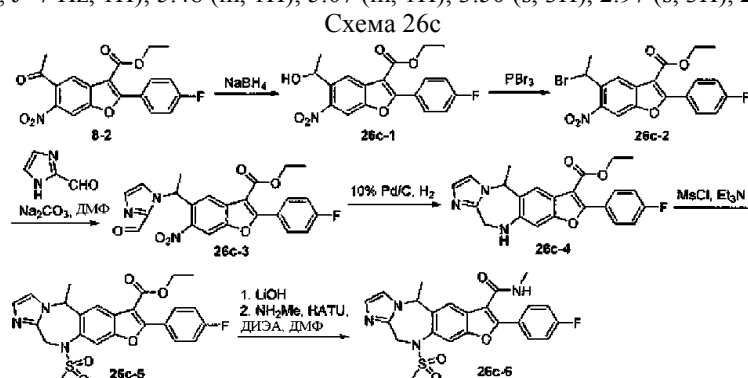
Этап 1. Следуйте схеме 26b. По такому же способу, который описан на схеме 26 для синтеза соединения 26-7, и заменив соединение 26-5 на 8-4, получили соединение 26b-1. ЖХ-МС (ESI): m/z 405,1 $[M+H]^+$.

Этап 2. По такому же способу, который описан на схеме 26a для синтеза соединения 26a-1, и заменив соединение 8-4 на 26b-1, получили соединение 26b-2. ЖХ-МС (ESI): m/z 407,1 $[M+H]^+$.

Этап 3. По такому же способу, который описан на схеме 26a для синтеза соединения 26a-2, заменив соединение 26a-1 на 26b-2, получили соединение 26b-3 в виде твердого желтого вещества ЖХ-МС (ESI): m/z 390,1 $[M-N_3+H]^+$.

Этап 4. К раствору соединения 26b-3 (43 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили K_2CO_3 (28 мг, 0,2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили раствор 2-бромацетонитрила (24 мг, 0,2 ммоль) в 1 мл ДМФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь вылили в H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (15 мл \times 3), насыщенным солевым раствором (10 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/ $EtOAc=2/1$ (об./об.)) для получения соединения 26b-4 (42 мг, выход 89%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 429,1 $[M-N_3+H]^+$.

Этап 5. К раствору соединения 26b-4 (24 мг, 0,05 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили NH_4Cl (26, 0,5 ммоль). После нагревания при $150^\circ C$ в микроволновом реакторе в течение 8 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в H_2O (30 мл). Суспензию экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (15 мл \times 3), насыщенным солевым раствором (10 мл \times 1) и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения соединения 26b-5 (15 мг, выход 63%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 471,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.95-7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (t, $J=9$ Hz, 2H), 6.34 (q, $J=7$ Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H) ppm.



Этап 1. Обращайтесь к схеме 26c. К раствору соединения 8-2 (5,0 г, 13,5 ммоль) в $EtOH$ (150 мл) добавили $NaBH_4$ (921 мг, 24,3 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч к реакционной смеси добавили несколько капель ацетона и концентрировали. Остаток разбавили водой (20 мл) и $EtOAc$ (100 мл). Органический слой промыли водой (25 мл \times 2), насыщенным солевым раствором (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/ $EtOAc=2/1$ (об./об.)) для получения соединения 26c-1 (4,3 г, выход 85%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 356,2 $[M-H_2O+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 26c-1 (1,0 г, 2,7 ммоль) в ДМФ (20 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавили раствор PBr_3 (0,78 мл, 8,1 ммоль) в ДМФ (3 мл). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 10 мин к реакционной смеси добавили воду (20 мл). Смесь экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором (50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/ $EtOAc=10/1$ (об./об.)) для получения соединения 26c-2 (500 мг, выход 43%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 356,1 $[M-Br+H]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 26c-2 (1,0 г, 2,7 ммоль) и 1H-имидазол-2-карбальдегида (220 мг, 2,3 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили Na_2CO_3 (366 мг, 3,45 ммоль). После перемешивания при $80^\circ C$ в течение 2 ч реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл \times 2) и насыщенным солевым раствором (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/ $EtOAc=10/1$ (об./об.)) для получения соединения 26c-3 (300 мг, выход 58%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 452,1 $[M+H]^+$.

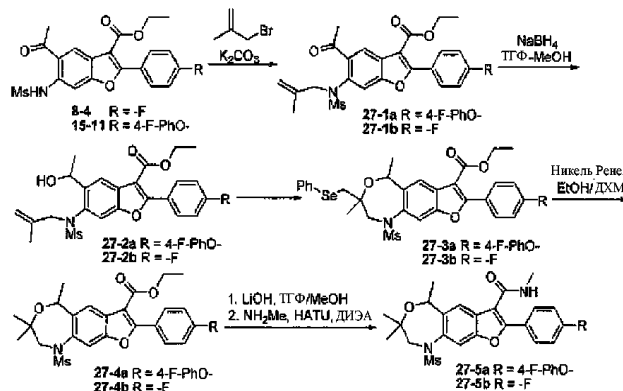
Этап 4. К раствору соединения 26c-3 (300 мг, 0,67 ммоль) в $EtOAc$ (10 мл) добавили 10% Pd/C (150 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч под атмосферой H_2 . После завершения реакции реакционную смесь отфильтровали через Целит®545, а осадок на фильтре

промыли EtOAc (20 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=50/1 (об./об.)) для получения соединения 26с-4 (150 мг, выход 56%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 406,1 [M+H]⁺.

Этап 5. К раствору соединения 26с-4 (150 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили Et₃N (0,1 мл, 0,74 ммоль), а затем MsCl (43 мкл, 0,56 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавили ДХМ (35 мл), промыли водой (15 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (15 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и выпарили. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=50/1 (об./об.)) для получения соединения 26с-5 (60 мг, выход 34%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 484,1 [M+H]⁺.

Этап 6. По такому же способу, который использовался для получения 1-16, описанному на схеме 1, заменив соединение 1-14 на 26с-5, получили соединение 26с-6 в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 469,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J=8 Hz, 2H), 6.96 (d, J=11.5 Hz, 2H), 5.82 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.67-5.68 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (d, J=5.5 Hz, 3H), 2.05 (d, J=7.5 Hz, 3H) ppm.

Схема 27



Этап 1. Следуйте схеме 27. К перемешанному раствору соединения 15-11 (1,0 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавили K₂CO₃ (1,1 г, 8,0 ммоль) при комнатной температуре, а затем 3-бром-2-метилпропен (324 мг, 2,4 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры и разделили между водой (60 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли водой (60 мл × 3), насыщенным соевым раствором (60 × 2 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=10/1 (об./об.)) для получения соединения 27-1а (760 мг, выход 67%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 588,1 [M+Na]⁺.

Этап 2. К перемешанному раствору соединения 27-1а (375 мг, 0,66 ммоль) в смешанном растворителе из THF (6 мл) и MeOH (6 мл) частями добавили NaBH₄ (75,5 мг, 2,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакцию погасили добавлением нескольких капель ацетона, а полученную смесь концентрировали. Остаток разделили между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Затем объединенные органические экстракты промыли водой (30 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (10 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=3/1 (об./об.)) для получения соединения 27-2а (369 мг, выход 98%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 590,2 [M+Na]⁺.

Этап 3. К перемешанному раствору соединения 27-2а (320 мг, 0,56 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили фенилселенофтальмид (255 мг, 0,85 ммоль) и (±)-камфорсульфовую кислоту (26 мг, 0,11 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=3/1 (об./об.)) для получения соединения 27-3а (290 мг, выход 71%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 746,1 [M+Na]⁺.

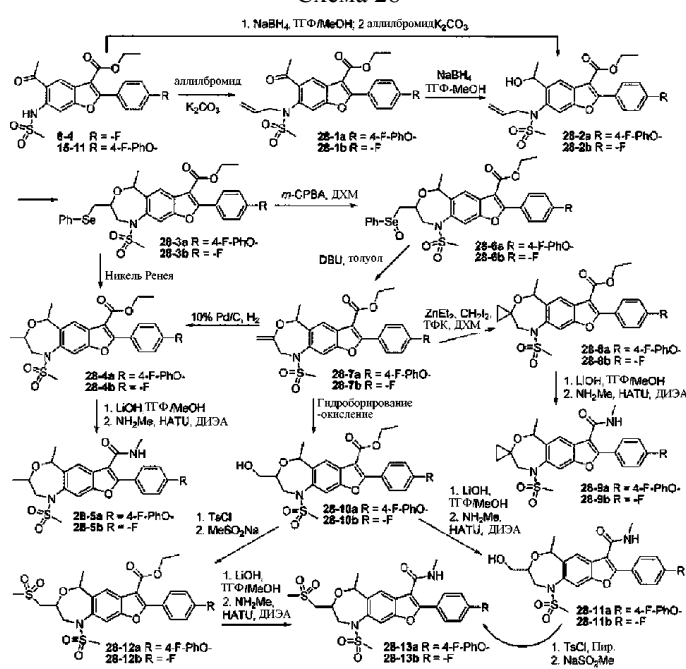
Этап 4. К перемешанному раствору соединения 27-3а (320 мг, 0,44 ммоль) в смешанном растворителе из CH₂Cl₂ (30 мл) и EtOH (50 мл) добавили никель Ренселя (160 мг). После нагревания с дефлегматором в течение 2 ч реакционную смесь отфильтровали через слой Целита®545 и фильтрат концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=4/1 (об./об.)) для получения соединения 27-4а (120 мг, выход 48%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 590,2 [M+Na]⁺.

Этап 5. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 27-4а, получили соединение 27-5а в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 553,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.82-7.87 (m, 4H), 7.04-7.11 (m, 6H), 5.80-5.85 (m, 1H),

5.15 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.98 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm. Соединение 27-5a разделили на пару энантиомеров: энантиомер 27-5a_A ($t_R=3,93$ мин) и энантиомер 27-5a_B ($t_R=4,66$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® IA 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40,2°C; элюент: MeOH (0,1% DEA)/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; обратное давление: 152 бар).

Синтез соединения 27-5b. По такому же способу, который описан на схеме 27 для синтеза соединения 27-5a, заменив соединение 15-11 на 8-4, получили соединение 27-5b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 461,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.15 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 2.89 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) ppm. Соединение 27-5b разделили на пару энантиомеров: энантиомер 27-5b_A ($t_R=2,31$ мин) и энантиомер 27-5b_B ($t_R=3,38$ мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® AD-H 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,6 °C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; обратное давление: 151 бар).

Схема 28



Синтез соединения 28-3a. Следуйте схеме 28. По такому же способу, который описан на схеме 27 для получения соединения 27-3a из 15-11, заменив 3-бром-2-метилпропен на аллилбромид, получили соединение 28-3a в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 732,1 [M+Na]⁺.

Синтез соединения 28-5a. По такому же способу, который описан на схеме 27 для получения соединения 27-5a из 27-3a, заменив соединение 27-3a на 28-3a, получили соединение 28-5a в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 539,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.89 и 7.78 (s, s, 1H), 7.83 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 2H), 7.61 и 7.58 (br s, s, 1H), 7.04-7.12 (m, 6H), 5.83 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.18 и 4.98 (dd, dd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 4.13-4.16 и 3.78-3.81 (m, m, 2H), 3.15 и 3.12 (s, s, 3H), 3.12 и 2.85 (m, m, 1H), 3.00 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 1.73 (t, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.23 и 1.17 (d, d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно, соединение 28-5a может быть получено с использованием в качестве исходного материала соединения 28-7a, как описано на схеме 28.

Синтез соединения 28-5b. По такому же способу, который описан на схеме 27 для получения соединения 28-5a, заменив соединение 27-3a на 28-3b, получили соединение 28-5b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 447,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.89-7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.15 и 3.12 (s, s, 3H), 3.01 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.73 и 1.71 (d, d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.23 и 1.18 (d, d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно, соединение 28-5b может быть получено с использованием соединения 28-7b в качестве исходного материала, как описано на схеме 28.

Синтез соединения 28-6a. К раствору соединения 28-3a (2,1 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавили m-CPBA (563 мг, 3,3 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали до сухости для получения неочищенного соединения 28-6a в виде твердого красного вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 748,1 [M+Na]⁺.

Синтез соединения 28-7а. Соединение 28-6а (375 мг, 0,52 ммоль) растворили в сухом толуоле (300 мл), и к полученному раствору добавили DBU (4,2 мл, 28,1 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 100°C в течение 45 мин под атмосферой N₂ реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=от 5/1 до 3/1 (об./об.)) для получения соединения 28-7а (248 мг, выход 87%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 552,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.05 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.46 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.20 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.72 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm.

Синтез соединения 28-8а. Под атмосферой N₂, ZnEt₂ (1 М в гексане, 7,40 мл, 7,40 ммоль) добавили к сухому ДХМ (20 мл) при -78°C, а затем CH₂I₂ (1,2 мл, 14,8 ммоль) за 10 мин. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем при -10°C в течение 30 мин. Смесь охладили до -78°C и по каплям добавили раствор ТФК (137 мкл, 1,9 ммоль) в ДХМ (1 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин к смеси по каплям добавили раствор соединения 28-7а (340 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (2 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, при 0°C в течение 1 ч и при 25°C в течение 4 ч. Затем добавили насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и концентрировали смесь. Остаток экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=от 10/1 до 4/1 (об./об.)) для получения соединения 28-8а (230 мг, выход 66%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 566,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.06-8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H), 5.09 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.71-0.96 (m, 4H) ppm.

Синтез соединения 28-9а. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения 1-16, заменив соединение 1-14 на 28-8а, получили соединение 28-9а в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 551,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.06 (dd, J₁=12.5 Hz, J₂=6.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.54 (d, J=6 Hz, 3H), 0.70-0.93 (m, 4H) ppm. Соединение 28-9а разделили на пару энантиомеров: энантиомер 28-9а_А (t_R=4,13 мин) и энантиомер 28-9а_В (t_R=5,05 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке Regis (R,R)-Whelk-ol 4,6×250 мм×5 мкм (температура колонки: 39,3°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=50/50 (об./об.); скорость потока CO₂: 1,5 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 1,5 г/мин; фронтальное давление: 218 бар и обратное давление: 152 бар).

Синтез соединения 28-9b. По такому же способу, который описан на схеме 28 для получения соединения 28-9а, заменив соединение 15-11 на 8-4, получили соединение 28-9b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 459,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.53 (m, 1H), 7.97 (dd, J₁=5.5 Hz, J₂=8.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.06 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.84-0.86 (m, 2H), 0.70 (m, 1H) ppm. Соединение 28-9b разделили на пару энантиомеров: энантиомер 28-9b_А (t_R=4,36 мин) и энантиомер 28-9b_В (t_R=6,09 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® AD-H 4,6×250 мм×5 мкм (температура колонки: 39,8°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; обратное давление: 150 бар).

Синтез соединения 28-10а. К раствору соединения 28-7а (680 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили ВН₃·ТГФ (7,4 мл, 7,4 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч к реакционной смеси добавили 3н. водный раствор NaOH (7 мл) при 0°C, а затем 30% водный раствор H₂O₂ (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и добавили ледяную воду (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (20 мл × 2), высушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (ДХМ/ацетон=50/1 (об./об.)) для получения соединения 28-10а (560 мг, выход 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 592,2 [M+Na]⁺.

Синтез соединения 28-10b. По такому же способу, который описан для получения соединения 28-10а, заменив соединение 28-7а на 28-7b, получили соединение 28-10b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 500,1 [M+Na]⁺.

Синтез соединения 28-11а. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 28-10а, получили соединение 28-11а в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 555,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.42-8.50 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.82 и 7.77 (s, s, 1H), 7.56 и 7.54 (s, s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.17 и 4.88 (m, m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.18 и 3.99 (m, m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 и 3.36 (s, s, 3H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.62 и 1.60 (d, d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.

Синтез соединения 28-11b. По такому же способу, который описан на схеме 28 для получения соединения 28-11a, заменив соединение 28-10a на 28-10b, получили соединение 28-11b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 463,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.52 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.83 и 7.79 (s, s, 1H), 7.58 и 7.57 (s, s, 1H), 7.40 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.88 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 2.84 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.62 и 1.60 (d, d, $J=6.0$ Hz, 3H) ppm.

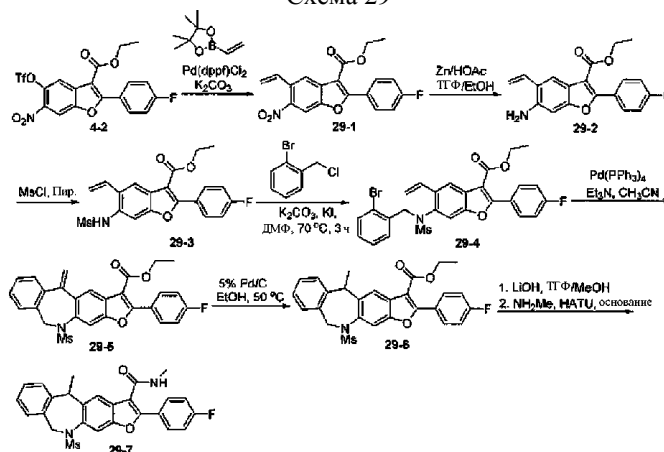
Синтез соединения 28-12a. К раствору соединения 28-10a (200 мг, 0,35 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль) и Et_3N (0,15 мл, 1,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили $TsCl$ (100 мг, 0,53 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к реакционной смеси добавили ледяную воду (10 мл) и ДХМ (25 мл). Органический слой промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл \times 2), водой (10 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=от 6/1 до 2/1 (об./об.)) для получения тозилата в виде твердого белого вещества (230 мг, выход 91%). ЖХ-МС (ESI): m/z 746,2 $[M+Na]^+$. Затем смесь тозилата (140 мг, 0,19 ммоль), $MeSO_2Na$ (59 мг, 0,58 ммоль) и KI (964 мг, 0,581 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при $120^\circ C$ в течение 2 ч. Потом смесь вылили в воду (15 мл). Полученный осадок отфильтровали, а белое вещество промыли водой (15мл \times 3) и высушили *in vacuo* для получения соединения 28-12a (100 мг, выход 82%). ЖХ-МС (ESI): m/z 654,1 $[M+Na]^+$.

Синтез соединения 28-12b. По такому же способу, который описан на схеме 28 для получения соединения 28-12a, заменив соединение 28-10a на 28-10b, получили соединение 28-12b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 562,1 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 28-13a. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 28-12a, получили соединение 28-13a в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 617,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 6H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J=8.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно, соединение 28-13a может быть получено с использованием соединения 28-11a в качестве исходного материала, как описано на схеме 28.

Синтез соединения 28-13b. По такому же способу, который описан на схеме 28 для получения соединения 28-13a, заменив соединение 28-12a на 28-12b, получили соединение 28-13b в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 525,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.52 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.98 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.85 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно, соединение 28-13b может быть получено с использованием соединения 28-11b в качестве исходного материала, как описано на схеме 28.

Схема 29



Этап 1. Следуйте схеме 29. К раствору соединения 4-2 (9,0 г, 18,9 ммоль) в DME (200 мл) и H_2O (400 мл) добавили K_2CO_3 (7,8 г, 56,6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,5 г, 1,9 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (4,4 г, 28,3 ммоль). После перемешивания при $60^\circ C$ в течение 2 ч под атмосферой Ag реакционную смесь концентрировали, а остаток разделили между водой (150 мл) и $EtOAc$ (150 мл). Водную фазу экстрагировали $EtOAc$ (100 мл \times 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (100 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (100 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=15/1 (об./об.)) для получения соединения 29-1 (5,0 г, выход 75%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 356,1 $[M+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 29-1 (1,2 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (50 мл), $EtOH$ (20 мл) и $HOAc$ (40 мл) медленно добавили Zn (1,3 г, 20,1 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при комнатной температуре в

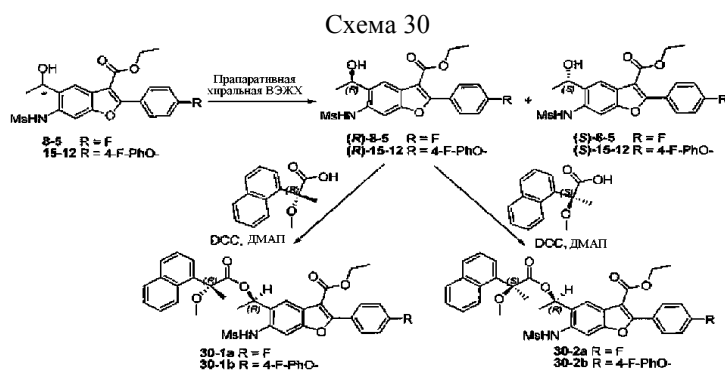
течение 2 ч реакцию смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток разделили между водой (80 мл) и EtOAc (80 мл), а органический слой экстрагировали EtOAc (60 мл × 3). Органические экстракты объединили и промыли водой (80 мл × 2), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (80 мл) и насыщенным соевым раствором (80 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 29-2 (1,0 г, выход 91%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 326,1 [M+H]⁺.

Этап 3. Раствор соединения 29-2 (1,0 г, 3,1 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) обработали ДМАП (20 мг), а затем раствором MsCl (1,1 г, 9,2 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакцию смесь концентрировали, а остаток разделили между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (30 мл × 3), а объединенные органические экстракты промыли водой (60 мл × 2), насыщенным соевым раствором (60 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 29-3 (1,1 г, выход 88%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 404,1 [M+H]⁺.

Этап 4. К раствору соединения 29-3 (700 мг, 1,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили K₂CO₃ (719 мг, 5,2 ммоль) и KI (144 мг, 0,87 ммоль), а затем 2-бромбензилхлорид (534 мг, 2,6 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 3 ч реакцию смесь концентрировали, а остаток разделили между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл), а объединенные органические экстракты промыли водой (80 мл × 3), насыщенным соевым раствором (50 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=15/1 (об./об.)) для получения соединения 29-4 (800 мг, выход 87%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 574,0 [M+H]⁺.

Этап 5. К раствору соединения 29-4 (770 мг, 1,34 ммоль) в CH₃CN (25 мл) добавили Et₃N (4,6 мл) и Pd(PPh₃)₄ (1,55 г, 1,34 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение нескольких часов под атмосферой Ar реакцию смесь концентрировали, а остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=10/1 (об./об.)) для получения соединения 29-5 (260 мг, выход 40%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 492,1 [M+H]⁺.

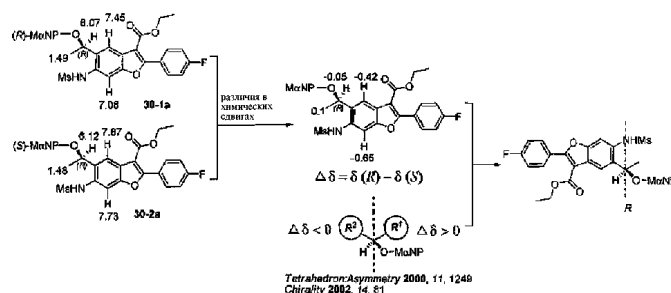
Этап 6. К раствору соединения 29-5 (150 мг, 0,31 ммоль) в EtOH (30 мл) добавили 5% Pd/C (вес./вес., 200 мг). После перемешивания при 50°C в течение нескольких часов под атмосферой H₂ реакцию смесь отфильтровали через слой Целита®545. Осадок на фильтре промыли EtOH (15 мл × 2). Фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного соединения 29-6 (149 мг, выход 99%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 494,1 [M+H]⁺. Этап 7. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 29-6, получили соединение 29-7 (130 мг, выход 90%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 479,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.85-7.88 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.15-7.24 (m, 5H), 5.76 (br s, 2H), 5.12 (d, J=16 Hz, 2H), 4.95 (d, J=16 Hz, 5H), 4.57-4.62 (dd, J₁=15 Hz, J₂=7 Hz, 1H), 2.72 (d, J=5 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.80 (d, J=8 Hz, 3H) ppm. Соединение 29-7 разделили на пару энантиомеров: энантиомер 29-7_A (t_R=4,16 мин) и энантиомер 29-7_B (t_R=6,05 мин), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® OD-H 4,6×250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40,4°C; элюент: MeOH/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; фронтальное давление: 205 бар и обратное давление: 148 бар).



Хиральное разделение соединения 8-5. Соединение 8-5 (3,8 г) разделили на пару энантиомеров: (R)-8-5 (t_R=2,61 мин, 1,6 г, выход 84%) и (S)-8-5 (t_R=3,14 мин, 1,6 г, выход 84%), обнаруженные по УФ-абсорбции при 214 нм на колонке ChiralPak® AD-H 4,6×250 мм×5 мкм (температура колонки: 40,2°C; элюент: MeOH (0,1% DEA)/жидкий CO₂=30/70 (об./об.); скорость потока CO₂: 2,1 г/мин и скорость потока совместного растворителя: 0,9 г/мин; фронтальное давление: 206 бар и обратное давление: 149 бар).

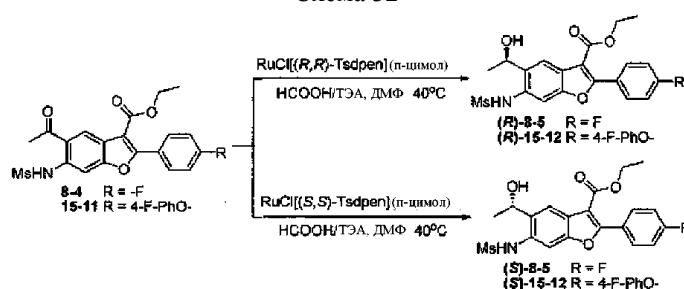
Хиральное разделение соединения 15-12. Используя такие же условия препаративной хиральной ВЭЖХ, которые использовались для разделения соединения 8-5, соединение 15-12 (5,6 г) разделили на пару энантиомеров: (R)-15-12 (t_R=5,71 мин, 1,1 г, выход 39%) и (S)-15-12 (t_R=6,58 мин, 1,0 г, выход 36%).

Схема 31



Определение хиральности. Обращайтесь к схеме 31. На основании общего правила химических сдвигов пары диастереомерных сложных эфиров, полученных из спирта с (R)-M α NP и (S)-M α NP, хиральность бензилового углерода в энантиомере, вышедшем первым ($t_R=2,61$ мин) при хиральном разделении соединения 8-5, определили как R. Соответственно хиральность бензилового углерода в энантиомере, вышедшем первым ($t_R=5,71$ мин) при хиральном разделении соединения 15-12, определили как R.

Схема 32



Синтез соединения (R)-8-5. Следуйте схеме 32. В 25 мл колбу загрузили триэтиламин (76 мг, 0,75 ммоль, 7 экв.) на ледяной бане, а затем по каплям добавили муравьиную кислоту (35 мг, 0,75 ммоль, 7 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавили раствор соединения 8-4 (45 мг, 0,107 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (6 мл) и RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) (1,6 мг, 0,0029 ммоль, 0,024 экв.). Полученную темно-красную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (EtOAc/PE=1:1 (об./об.)) для получения соединения (R)-8-5 (30 мг, выход 66%, э.и. 95,5%) в виде твердого белого вещества. Абсолютную конфигурацию образца ($t_R=2,59$ мин) определили как R, выполнив хиральную ВЭЖХ вместе с соединением 8-5 с использованием условий хиральной ВЭЖХ, показанных на схеме 30.

Синтез соединения (S)-8-5. По такому же способу, который описан для получения соединения (R)-8-5, заменив RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) на RuCl[(S,S)-Tsdpen](п-цимол), получили соединение (S)-8-5 (28 мг, выход 66%, э.и. 94,0%, $t_R=3,12$ мин, конфигурация S) из соединения 8-4 (42 мг, 0,1 ммоль).

Синтез соединения (R)-15-12. По такому же способу, который описан для получения соединения (R)-8-5, заменив соединение 8-4 соединением 15-11 (50 мг, 0,1 ммоль), получили соединение (S)-8-12 (38 мг, выход 75%, э.и. 95,9%, $t_R=5,76$ мин, конфигурация R).

Синтез соединения (S)-15-12. По такому же способу, который описан для получения соединения (R)-15-12, заменив RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) на RuCl[(S,S)-Tsdpen](п-цимол), получили соединение (S)-15-12 (70 мг, выход 70%, э.и. 96,6%, $t_R=6,70$ мин, конфигурация S) из соединения 15-11 (100 мг, 0,2 ммоль).

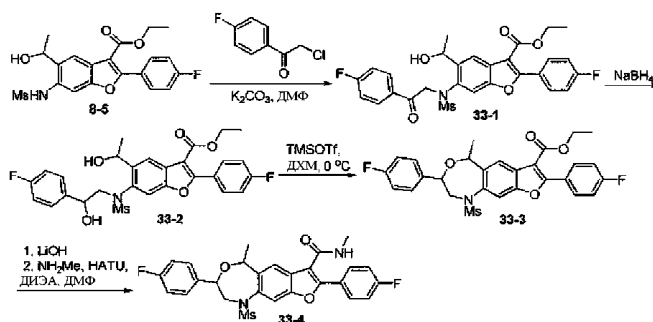
Синтез соединения (R)-8-9. Используя соединение (R)-8-5 в качестве исходного материала и по такому же способу, который описан на схеме 8 для получения соединения 8-9, получили соединение (R)-8-9. Анализом хиральной ВЭЖХ определили, что соединение (R)-8-9 и энантиомер 8-9_A, полученный хиральным разделением соединения 8-9, являются идентичными.

Синтез соединения (R)-15-15. Используя соединение (R)-15-12 в качестве исходного материала и по такому же способу, который описан на схеме 15 для получения соединения 15-15, получили соединение (R)-15-15. Анализом хиральной ВЭЖХ определили, что соединение (R)-15-15 и энантиомер 15-15_A, полученный хиральным разделением соединения 15-15, являются идентичными.

Синтез диастереомеров соединений 28-11a и -13a. Используя соединения (R)-15-12 или (S)-15-12 в качестве исходного материала и по такому же способу, как описан на схеме 28 для получения соединений 28-11a и -13a, получили диастереомеры соединений 28-11a и -13a соответственно. Абсолютные конфигурации этих диастереомеров определили по спектрам 2D-COSY и NOESY.

Синтез диастереомеров соединений 28-11b и -13b. Используя соединения (R)-8-5 или (S)-8-5 в качестве исходного материала и по такому же способу, который описан на схеме 28 для получения соединений 28-11b и -13b, получили диастереомеры соединений 28-11b и -13b соответственно. Абсолютные конфигурации этих диастереомеров определили по спектрам 2D-COSY и NOESY.

Схема 33



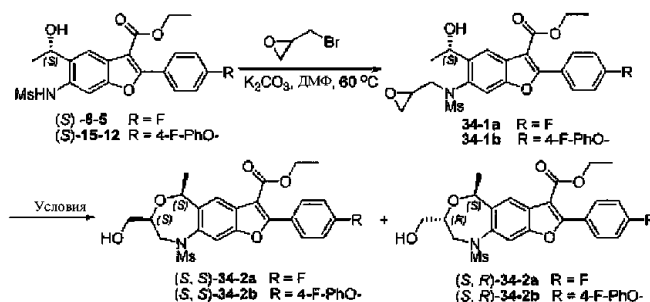
Этап 1. Следуйте схеме 33. Смесь соединения 8-5 (500 мг, 1,2 ммоль), 2-хлор-1-(4-фторфенил)этанона (266 мг, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (492 мг, 3,6 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивали при $50^\circ C$ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вылили в воду (100 мл) и отфильтровали суспензию. Полученное твердое вещество очистили силикагелевой колоночной хроматографией (PE/EtOAc=4/1 (об./об.)) для получения соединения 33-1 (500 мг, выход 76%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 461,1 $[M-H_2O-Ms+H]^+$.

Этап 2. К раствору соединения 33-1 (300 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ/ЭтОН (5 мл/5 мл) добавили $NaBH_4$ (102 мг, 2,7 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч к реакционной смеси добавили несколько капель ацетона и концентрировали. Остаток разбавили водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (25 мл \times 3). Объединенные экстракты промыли водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 33-2 (300 мг, выход 99%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 463,2 $[M-H_2O-Ms+H]^+$.

Этап 3. К раствору соединения 33-2 (180 мг, 0,322 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавили TMSOTf (143 мг, 0,64 ммоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 10 мин к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (25 мл) и полученную смесь экстрагировали ДХМ (25 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промыли водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток высушили *in vacuo* для получения соединения 33-3 (160 мг, выход 92%) в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 564,0 $[M+Na]^+$.

Этап 4. По такому же способу, который описан на схеме 1 для получения соединения 1-16, заменив соединение 1-14 на 33-3, получили соединение 33-4 (100 мг, выход 65%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 527,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 8.50-8.56 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.89 и 7.84 (s, s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.16-7.21 (m, 2H), 5.35 и 5.08 (q, q, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=10$ Hz, 0.5H), 4.20 (d, $J=14$ Hz, 0.5H), 4.06 и 3.45 (m, m, 1H), 3.46 и 3.44 (s, s, 3H), 3.28 и 2.99 (m, m, 1H), 2.85-2.87 (m, 3H), 1.67-1.70 (m, 3H) ppm.

Схема 34



Этап 1. Следуйте схеме 34. К раствору (S)-15-12 (5,13 г, 10 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавили K_2CO_3 (2,07 г, 15 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к этой смеси по каплям добавили раствор рацемического 2-(бромметил)оксирана (1,23 мл, 15 ммоль) в ДМФ (10 мл). После перемешивания при $60^\circ C$ в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавили H_2O (100 мл) и EtOAc (150 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл \times 2). Объединенные органические экстракты объединили, промыли H_2O (100 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (100 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=1/1 (об./об.)) для получения 34-1b (4,8 г, выход 84%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 570,1 $[M+H]^+$.

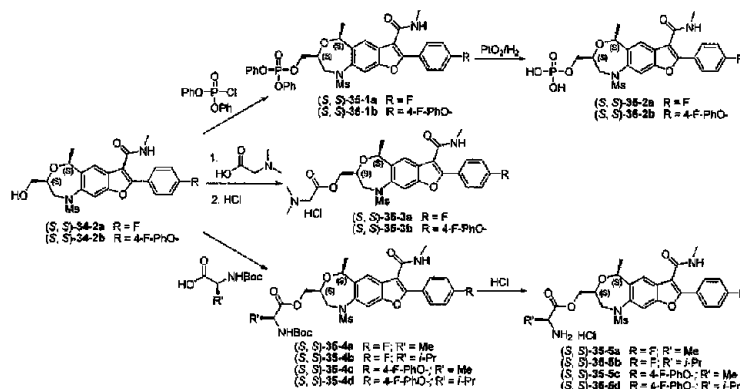
Этап 2. К раствору TsOH (38 мг, 0,2 ммоль) в толуоле (4 мл) при $100^\circ C$ добавили 34-1b (57 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при $100^\circ C$ в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали, а остаток растворили в ДХМ (25 мл). Смесь промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=1/1

(об./об.) для получения смеси (S,S)-34-2b и (S,R)-34-2b (40 мг, выход 70%) в виде твердого белого вещества с соотношением 7,5/1, определенным интегрированием бензильного углерода при 5,08 ppm для (S,S)-34-2b и 5,20 ppm для (S,R)-34-2b соответственно. ЖХ-МС (ESI): m/z 570,1 [M+H]⁺; (S,S)-34-2b ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.03-7.11 (m, 6H), 5.08 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.13-4.19 (m, 2H), 3.73 (dd, J₁=3.5 Hz, J₂=11.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J₁=6.0 Hz, J₂=11.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.92 (bs, 1H), 1.77 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (t, J=6.5 Hz, 3H) ppm. (S,R)-34-2b ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.94-7.97 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 6H), 5.20 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.94 (bm, 1H), 3.71 (dd, J₁=4.5 Hz, J₂=11.8 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.92 (bs, 1H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm.

Сравнение стереоселективности этапа раскрытия эпоксида и образования кольца, катализируемого кислотой.

Исходный материал	Кислота	Растворитель	Температура и время реакции	Отношение (S,S)-34-2 / (S,R)-34-2
34-1a	TsOH (0,3 экв.)	ДХМ	0 °С, в течение ночи	1,0/3,0
34-1a	TsOH (2,0 экв.)	ДХМ	комнатная температура, в течение ночи	1,0/1,0
34-1a	TsOH (2,0 экв.)	ДХЭ	60 °С, 4 часа	4,0/1,0
34-1b	TsOH (0,3 экв.)	ДХМ	0 °С, в течение ночи	1,0/3,0
34-1b	TsOH (2,0 экв.)	ДХМ	комнатная температура, в течение ночи	1,0/1,0
34-1b	TsOH (2,0 экв.)	ДХЭ	60 °С, 4 часа	6,5/1,0
34-1b	TsOH (2,0 экв.)	Толуол	100 °С, 4 часа	7,5/1,0
34-1b	TsOH (2,0 экв.)	ДМФ	150 °С, 2 часа	3,0/2,0

Схема 35



Синтез (S,S)-35-1b. Следуйте схеме 35. К раствору (S,S)-34-2b (120 мг, 0,22 ммоль) и ДМАП (159 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили дифенил фосфорохлоридат (291 мг, 1,08 ммоль) при 0 °С под атмосферой Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи к реакционной смеси добавили ледяную воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органический слой промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл × 3) и водой (10 мл × 3), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток высушили in vacuo для получения неочищенного (S,S)-35-1b (120 мг, выход 71%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 787,2 [M+H]⁺.

Синтез (S,S)-35-2b. К раствору (S,S)-35-1b (120 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили PtO₂ (50 мг). Полученную смесь продули H₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавили ТГФ (25 мл) и отфильтровали через Целит®545. Фильтрат концентрировали, а остаток разбавили водой (25 мл). Суспензию отфильтровали; твердое вещество промыли водой (10 мл) и CH₃CN (10 мл) и высушили in vacuo для получения (S,S)-35-2b (50 мг, выход 52%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 635,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.89 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.47 (br, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.89 (br, 1H), 2.83 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.60 (d, J=5.5 Hz, 3H) ppm.

Синтез (S,S)-35-3b. К раствору N,N-диметилглицина (45 мг, 0,43 ммоль), DCC (149 мг, 0,72 ммоль) и (S,S)-34-2b (80 мг, 0,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавили ДМАП (89 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ, а продукт преобразовали в его HCl соль для получения (S,S)-35-3b (50 мг, выход 54%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 640,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 10.32 (br, 1H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.92 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.19-4.26 (m, 6H), 3.04 (s, 1H), 3.00 (br, 1H), 2.83 (s, 9H), 1.64 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.

Синтез (S,S)-35-4с. К раствору N-Вос-L-аланина (68 мг, 0,36 ммоль), DCC (149 мг, 0,72 ммоль) и (S,S)-35-1b (100 мг, 0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавили ДМАП (89 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь отфильтровали, фильтрат концентрировали, а остаток высушили *in vacuo* для получения неочищенного (S,S)-35-4с (105 мг, выход 80%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 626,1 [M-Вос+2H]⁺.

Синтез (S,S)-35-5с. Смесь (S,S)-35-3с (100 мг, 0,14 ммоль) и HCl в 4-диоксане (4,0 М, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удалили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ для получения (S,S)-35-5с (50 мг, выход 58%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 626,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.48-8.51 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.91 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.09-4.26 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 2.83 (d, J=6.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H) ppm.

Синтез (S,S)-35-5d. По такому же способу, который использовали для получения (S,S)-35-4с, заменив N-Вос-L-аланин на N-Вос-L-валин, получили (S,S)-35-5d в виде твердого белого вещества с выходом 69%. ЖХ-МС (ESI): m/z 654,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-DMCO): δ 8.49-8.51 (m, 1H), 8.08 (br, 2H), 7.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.93 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 2.84 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.16 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm.

Биологическая активность.

Биологическую активность соединений настоящего изобретения определили, используя анализ репликона HCV. Клеточную линию 1b_{Huh-Luc/Neo-ET}, постоянно экспрессирующую репликон 1b бицистронного генотипа в клетках Huh 7, приобрели у компании ReBLikon GmbH. Эту клеточную линию использовали для испытания ингибирующей способности соединений, с использованием считывания активности фермента люциферазы в качестве средства измерения ингибирования уровней репликона испытуемым соединением.

На 1 день (следующий день после посева на планшет) каждое соединение добавили к клеткам в трех экземплярах. Перед началом анализа с люциферазой планшеты инкубировали в течение 72 ч. Активность фермента измерили, используя набор Bright-Glo (номер по каталогу E2620) производства Promega Corporation. Для получения процентного контрольного значения для каждого соединения использовали следующее уравнение:

$$\text{контрольный}\% = (\text{среднее значение для соединения} / \text{среднее контрольное значение}) \cdot 100.$$

Значения EC_{50} определили с использованием программы GraphPad Prism и следующего уравнения:

$$Y = \text{нижний} + (\text{верхний} - \text{нижний}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \cdot \text{угол наклона})}).$$

Значения EC_{50} исследуемых соединений в анализе репликона получили несколько раз.

Соединения настоящего изобретения могут ингибировать многие генотипы HCV, выбранные из 1a, 1b, 2a, 3a и 4a, но не ограничиваясь этим. Значения EC_{50} измерены в соответствующих анализах репликона, которые являются аналогичными анализу репликона 1b HCV, описанному выше.

Иллюстративные соединения раскрытого изобретения представлены в таблицах, включенных как приложение А и приложение В. В приложении А показана ингибирующая активность соединений в отношении 1b, 1a или 2a HCV и мутантов NS5B C316Y или S365A HCV, как указано. Биологическая активность против 1b, 1a или 2a HCV обозначена как *, **, *** или ****, что соответствует диапазонам EC_{50} , составляющим $\text{EC}_{50} > 1000$ нМ, $100 \text{ нМ} < \text{EC}_{50} \leq 1000$ нМ, $10 \text{ нМ} < \text{EC}_{50} \leq 100$ нМ или $\text{EC}_{50} \leq 10$ нМ соответственно. Биологическая активность против мутантов NS5B C316Y или S365A HCV обозначена как +, ++ или +++, что соответствует диапазонам EC_{50} , составляющим $\text{EC}_{50} > 1000$ нМ, $200 \text{ нМ} < \text{EC}_{50} \leq 1000$ нМ, $200 \text{ нМ} \leq \text{EC}_{50}$ соответственно.

В приложении А показаны структуры 242 соединений настоящего изобретения, идентифицированных под ID номерами B1-B242, и для этих 242 соединений были определены значения EC_{50} . Из них 151 соединение с наивысшей измеренной активностью может быть разделено на две группы. Группа соединений 1 представляет те, которые имеют измеренное значение EC_{50} , составляющее 10 нМ или менее, определенное по концентрации соединения, эффективной для обеспечения полумаксимального ингибирования репликации 1b HCV (EC_{50}) в клеточной линии 1b_{Huh-Luc/Neo-ET}, в соответствии с представленным выше способом. Эта группа включает соединения, идентифицированные в приложении А под ID номерами B5, B15, B20, B33, B35, B45, B67, B85, B92, B94, B107, B118, B120, B121, B127, B128, B130, B131, B132, B138, B139, B145, B148, B158, B163, B168, B169, B171, B187, B190, B191, B192, B196, B197, B198, B201, B207, B208, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 и B240. Группа 2 включает соединения, которые имеют измеренное значение EC_{50} от 10 до 100 нМ, и включает соединения, идентифицированные в приложении А под ID номерами B2, B3, B4, B6, B7, B9, B16, B18, B19, B22, B29, B31, B32, B34, B36, B47, B48, B54, B55, B57, B60, B63, B71, B84, B93, B100, B101, B106, B108, B109, B111, B112, B113, B115, B116, B119, B123, B124, B134, B136, B137, B142, B144, B146, B147, B150, B151, B153, B154, B155, B156, B157, B159, B160, B161, B162, B164, B165, B166, B167, B170, B172, B173, B174, B175, B176, B178, B179, B180, B181, B183, B184, B186, B188, B189, B193, B195, B199, B200,

B202, B203, B204, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235 и B241.

Фармацевтические композиции.

В одиннадцатом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, включающая соединения настоящего изобретения. Соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться в виде фармацевтических композиций, включающих эти соединения, необязательно вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми формообразующими средствами или носителями, и необязательно с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами. Такие формообразующие средства известны специалистам в данной области. В композициях настоящего изобретения могут использоваться фармацевтически приемлемые соли, которые включают, например, соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты и тому подобное; и соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, малонаты, бензоаты и тому подобное. Подробный обзор фармацевтически приемлемых формообразующих средств и солей представлен в книге Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^е изд. (Истон, штат Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1990) и в книге Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6^е изд., под ред. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and M.E. Quinn (American Pharmacists Association, 2009). В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут быть в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны и тому подобное, предпочтительно в единичных лекарственных формах, пригодных для разового введения точной дозы. Композиции включают эффективное количество выбранного лекарства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут включать другие фармацевтические средства, адьюванты, разбавители, буферы и так далее.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, включающие соединение настоящего изобретения, в том числе изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами.

Стандартные нетоксичные твердые носители для твердых композиций включают, например, фармацевтические марки маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и тому подобное.

Композиция для перорального введения обычно имеет форму таблетки, капсулы, мягких желатиновых капсул, неводного раствора, суспензии или сиропа. Таблетки и капсулы являются предпочтительными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального использования обычно включают один или несколько традиционно используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Обычно добавляются также смазывающие вещества, такие как стеарат магния. При использовании жидких суспензий активный агент может смешиваться с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании могут добавляться также ароматизаторы, красители и/или подсластители. Настоящий документ включает, но не ограничиваясь этим, другие необязательные компоненты, вводимые в композицию для перорального использования: консерванты, суспендирующие средства, загустители и тому подобное.

В двенадцатом аспекте настоящего изобретения представлено применение соединений настоящего изобретения в производстве лекарственных средств.

В первом варианте двенадцатого аспекта лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.

В тринадцатом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения гепатита С, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, необязательно в фармацевтической композиции. Фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции доставляется субъекту. Точное эффективное количество варьируется от субъекта к субъекту и зависит от вида, возраста, величины и состояния здоровья субъекта, характера и степени состояния, подлежащего лечению, рекомендаций лечащего врача и терапевтических средств или комбинаций терапевтических средств, выбранных для введения. Таким образом, эффективное количество для данной ситуации может быть определено обычным экспериментированием. Пациенту может вводиться столько доз, сколько является необходимым для снижения и/или облегчения признаков, симптомов или причин рассматриваемого расстройства, или чтобы вызвать любые другие необходимые изменения биологической системы. Специалист в области лечения таких заболеваний может без излишних экспериментов, полагаясь на собственные знания и описание настоящего изобретения, определить терапевтически эффективное количество соединений настоящего изобретения для данного заболевания.

Комплексная терапия.

Соединения настоящего изобретения, их изомерные формы и фармацевтически приемлемые соли являются полезными при лечении и предупреждении инфекции HCV самостоятельно или при использовании в комбинации с другими соединениями, направленными на вирусные или клеточные элементы или

функции, участвующие в жизненном цикле HCV. Классы соединений, относящиеся к настоящему изобретению, могут включать, без ограничений, все классы противовирусных средств HCV, действующих прямо или косвенно (ингибиторы репликации HCV, "направленные на клетку"). Для комплексных терапий, механистические классы средств, которые могут быть полезными в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают, например, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы протеазы HCV, ингибиторы геликазы, ингибиторы NS5A, ингибиторы NS4B и медицинские средства, которые функционально ингибируют внутренний сайт посадки рибосомы (IRES), другие ингибиторы NS5B и другие медикаменты, которые ингибируют присоединение клетки HCV или проникновение вируса, РНК-трансляцию HCV, РНК-транскрипцию HCV, репликацию или созревание HCV, сборку или высвобождение вируса. Определенные соединения этих классов, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, линейные, макроциклические и гетероциклические ингибиторы протеазы HCV, такие как теллапревир (VX-950), боцепревир (SCH-503034), нарлапревир (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (известный также как TMC-435), МК-7009, МК-5172, BI-201335, BMS-650032, АСН-1625, АСН-2784, АСН-1095 (ингибитор кофактора протеазы NS4A HCV), AVL-181, AVL-192, VX-813, PHX-1766, PHX-2054, IDX-136, IDX-316, IDX-320, GS-9256, GS-9265, GS-9451, АВТ-450, EP-013420 (и родственные соединения) и VBY-376; нуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) HCV, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, R7128, PSI-7851, PSI-7977, PSI-938, PSI-879, PSI-6130, IDX-184, IDX-102, INX-189, R1479, R1626, UNX-08189 и различные другие нуклеозидные и нуклеотидные аналоги и ингибиторы HCV, включая, но не ограничиваясь этим, полученные из 2'-С-метил-модифицированных нуклеоз(т)идов, 4'-аза-модифицированных нуклеоз(т)идов и 7'-деаза-модифицированных нуклеоз(т)идов. Ингибиторы NS5A, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, PPI-461, BMS-790052, BMS-824393, GS-5885, EDP-239, АСН-2928, AZD-7295, IDX-719, IDX-380, АВТ-267, GSK-2336805, CF-102, А-831 и INTM-9916. Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) HCV, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, МК-3281, АВТ-333, АВТ-072, PF-00868584 (филибувир), BI-207127, GS-9190, А-837093, GSK-625433, JKT-109, GL-59728 и GL-60667. Ингибиторы NS5A HCV, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, PPI-461, EDP-239, BMS 790052 и BMS 824393, AZD7295, АСН-2928 и GS5885. Ингибиторы P7 HCV, полезные в настоящем изобретении, включают BIT-225 и другие ингибиторы P7, а также ингибиторы NS4B HCV, включая, но не ограничиваясь этим, гистаминные агенты, которые антагонизируют функцию NS4B HCV. Кроме того, ингибиторы NS5B настоящего изобретения могут использоваться в комбинации с антагонистами циклофилина и иммунофилина (например, без ограничений, соединениями DEBIO, NM-811, SCY-635, EP-Сур282, а также циклоспорином и его производными), ингибиторами киназы, ингибиторами белков теплового шока (например, HSP90 и HSP70), другими иммуномодулирующими средствами, которые могут включать, без ограничений, интерфероны (-альфа, -бета, -омега, -гамма, -лямбда или синтетические), такие как Intron A™, Roferon-A™, Canferon-A300™, Advaferon™, Infergen™, Humoferon™, Sumiferon MP™, Altaferone™, INF-β™, Feron™ и тому подобное; полиэтиленгликоль-derivатизованные (пегилированные) соединения интерферона, такие как ПЭГ интерферон-α-2а (Pegasys™), ПЭГ интерферон-α-2b (PEGIntron™), пегилированный IFN-α-con1 и тому подобное; длительно действующие композиции и производные интерфероновых соединений, такие как альбумин-конденсированный интерферон, Albufegon™, Locteron™ и тому подобное; интерфероны с различными типами систем контролируемой доставки (например, ITCA-638, омега-интерферон, доставляемый системой подкожной доставки DUROS™); соединения, которые стимулируют синтез интерферона в клетках, такие как резиквимод и тому подобное; интерлейкины; соединения, усиливающие развитие ответа Т-клеток-хелперов типа 1, такие как SCV-07 и тому подобное; агонисты TOLL-подобных рецепторов, такие как CpG-10101 (актилон), изоторабин, ANA773, SD-101, IMO-2125 и тому подобное; тимозин α-1; ANA-245 и ANA-246; гистамина дигидрохлорид; проагерманий; тетрахлордекаоксид; амплиген; IMP-321; KRN-7000; антитела, такие как цивафир, XTL-6865 и тому подобное, и профилактические и терапевтические вакцины, такие как GI-5005, TG-4040, InnoVac C, HCV E1E2/MF59 и тому подобное. Кроме того, любой из описанных выше способов, включая введение ингибитора NS5B, агониста рецептора интерферона I типа (например, IFN-α) и агониста рецептора интерферона II типа (например, IFN-γ) может быть усилен введением эффективного количества антагониста TNF-α. Иллюстративные, не ограничивающие антагонисты TNF-α, которые пригодны для применения в таких комплексных терапиях, включают ENBREL™, REMICADE™ и HUMIRA™.

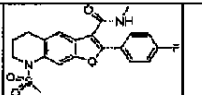
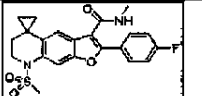
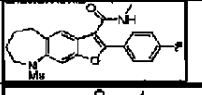
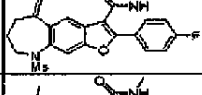
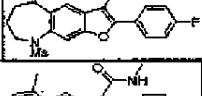
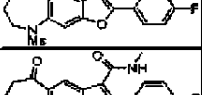
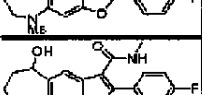
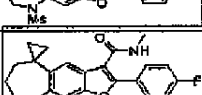
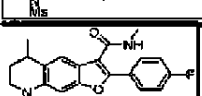
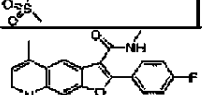
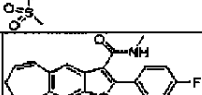
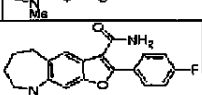
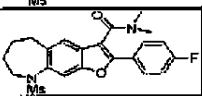
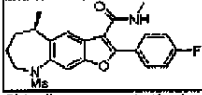
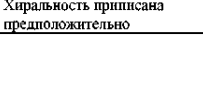
Ингибиторы NS5B настоящего изобретения могут также использоваться с альтернативными формами интерферонов и пегилированных интерферонов, рибавирин или его аналогов (например, тарабаварин, левовирон), микроРНК, соединениями малых интерферирующих РНК (например, SIRPLEX-140-N и тому подобное) и агентами микроРНК (такими как микроРНК-122), нуклеотидными или нуклеозидными аналогами, многофункциональными ингибиторами, такими как нитазоксанид, иммуноглобулинами, гепатопротекторами, противовоспалительными средствами и другими прямыми и косвенными ингибиторами репликации HCV. Ингибиторы других мишеней в жизненном цикле HCV включают ингибиторы

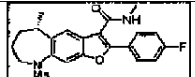
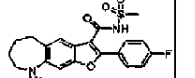
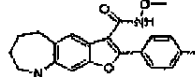
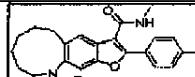
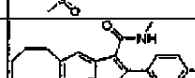
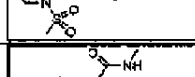
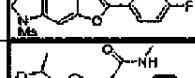
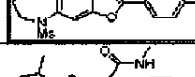
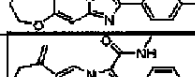
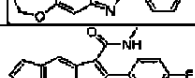
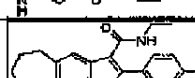
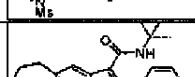
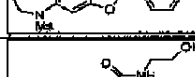
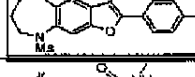
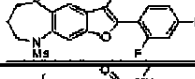
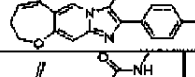
геликазы NS3; ингибиторы кофактора NS4A; ингибиторы антисмыслового олигонуклеотида, такие как ISIS-14803, ISIS-11, AVI-4065 и тому подобное; вектор-кодируемые короткие шпилечные РНК (кшРНК); HCV-специфичные рибозимы, такие как гептазим, RPI, 13919 и тому подобные; ингибиторы входа, такие как НереХ-С, НуМах-НерС и тому подобное; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как целгосивир, УТ-231В и тому подобное; КРЕ-02003002 и BIVN 401, а также ингибиторы IMPDH.

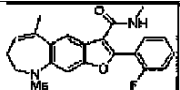
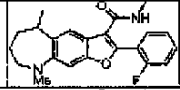
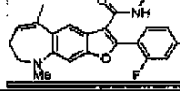
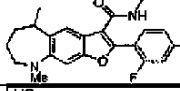
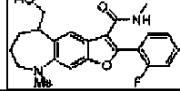
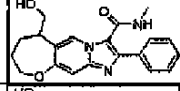
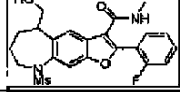
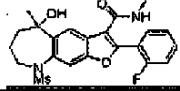
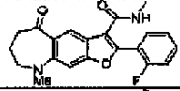
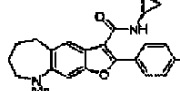

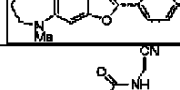
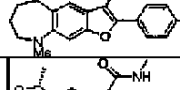
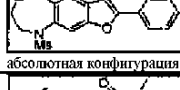
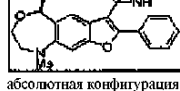
Другие иллюстративные соединения-ингибиторы HCV включают соединения, описанные в следующих публикациях: патент США № 5807876, патент США № 6498178; патент США № 6344465; патент США № 6054472; патент США № 7759495; патент США № 7704992; патент США № 7741347; WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 02/18369; WO 05/073216; WO 05/073195; WO 08/021927; US 20080050336; US 20080044379; US 2009004716; US 20090043107; US 20090202478; US 20090068140; WO 10/096302; US 20100068176; WO 10/094977; WO 07/138242; WO 10/096462; US 2010091413; WO 10/075380; WO 10/062821; WO 10/09677; WO 10/065681 и WO 10/065668. Кроме того, комбинации, например, рибавирина, ингибитора протеазы NS3, ингибитора репликазы и интерферона, могут вводиться в качестве сложной комплексной терапии по меньшей мере с одним из соединений настоящего изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается упомянутыми выше классами соединений и охватывает известные и новые соединения и комбинации биологически активных агентов (смотри, например, публикацию Klebl et al. "Host cell targets in HCV therapy: novel strategy or proven practice, etc." и так далее, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Подразумевается, что комплексные терапии настоящего изобретения включают любые химически совместимые комбинации соединения настоящей изобретательской группы или другие соединения, выходящие за рамки настоящей изобретательской группы, насколько такая комбинация не исключает противовирусную активность соединения настоящей изобретательской группы или противовирусную активность самой фармацевтической композиции. Комплексная терапия может быть последовательной, то есть сначала выполняться одним агентом, а затем вторым агентом (например, каждый вид лечения включает различные соединения настоящего изобретения или один вид лечения включает соединение настоящего изобретения, а другой включает одно или несколько биологически активных средств) или она может состоять в лечении обоими агентами одновременно (параллельно). Последовательная терапия может включать разумное время после завершения первого вида терапии перед началом второго вида терапии. Лечение обоими агентами одновременно может осуществляться одной и той же ежедневной дозой или отдельными дозами. Дозы для параллельной и последовательной комплексной терапии зависят от абсорбции, распределения, скорости метаболизма и экскреции компонентов комплексной терапии, а также от других факторов, известных специалистам в данной области. Количество дозирования также варьируются от степени состояния, подлежащего облегчению. Дополнительно следует понимать, что для любого конкретного субъекта, определенные режимы и схемы дозирования могут корректироваться с течением времени в соответствии с потребностями индивидуума.

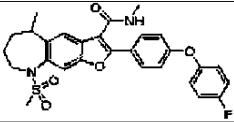
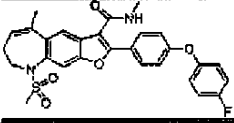
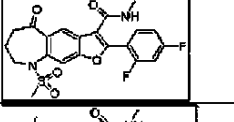
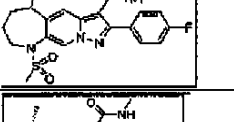
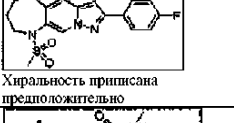
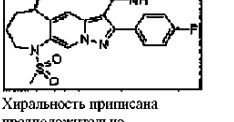
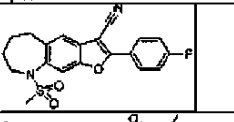
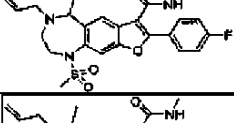
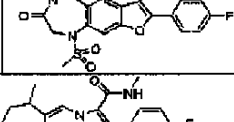
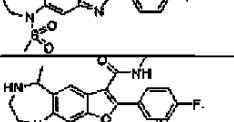
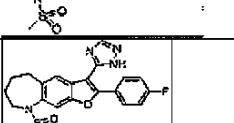
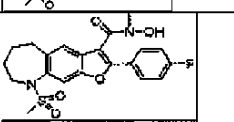

Все публикации и патентные заявки, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящий документ путем ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и отдельно указана включенной путем ссылки. Хотя изложенное выше изобретение было описано для ясности понимания некоторых подробностей путем иллюстрации и примеров, специалисты в данной области легко поймут, в свете указаний настоящего изобретения, что могут быть сделаны определенные изменения и модификации без отклонения от сущности или рамок настоящего изобретения, указанных в приложенной формуле изобретения.

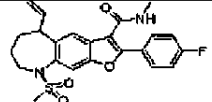
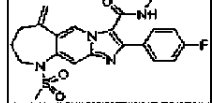
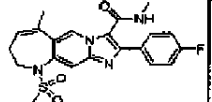
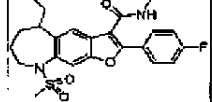
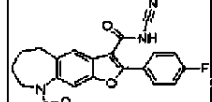
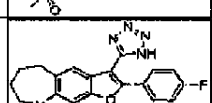
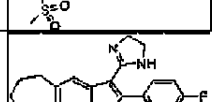
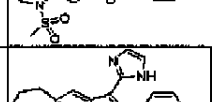
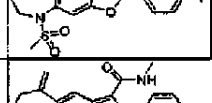
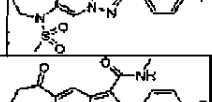
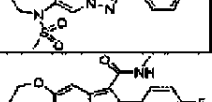
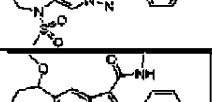
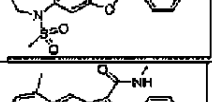
Приложение А.

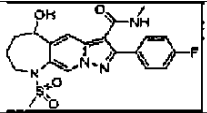
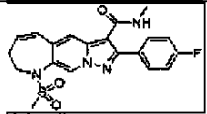
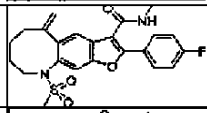
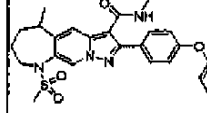
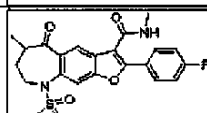
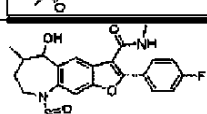
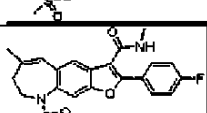
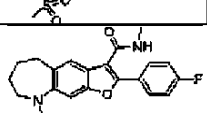
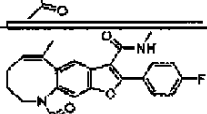
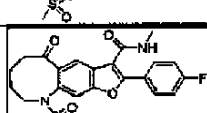
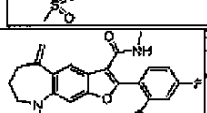
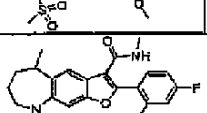
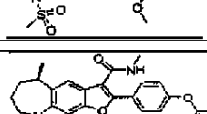
ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	Ингибирование мутанта С316У NSSB HCV	Ингибирование мутанта S365A NSSB HCV	MS [M+1] ⁺
B1		** (100 нМ < EC ₅₀ ≤ 1000 нМ)	+++ (EC ₅₀ ≤ 200 нМ)	+++ (EC ₅₀ ≤ 200 нМ)	403,1
B2		*** (10 нМ < EC ₅₀ ≤ 100 нМ)			429,1
B3		***			417,1
B4		***			429,1
B5		**** (EC ₅₀ ≤ 10 нМ)			431,1
B6		***			429,1
B7		***			431,1
B8		EC ₅₀ = 106,5 нМ			433,1
B9		***			443,1
B10		** (анализ репликона HCV генотипа 2a)			417,1
B11		* (EC ₅₀ > 1000 нМ) (репликон HCV генотипа 2a)			415,1
B12		** (репликон HCV генотипа 2a)			415,1
B13		* (репликон HCV генотипа 2a)			403,1
B14		* (репликон HCV генотипа 2a)			431,1
B15	 Хиральность приписана предположительно	5,5 нМ	+++	+++	431,1

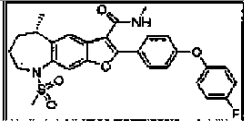
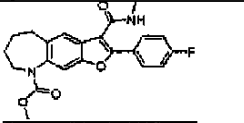
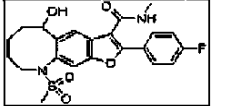
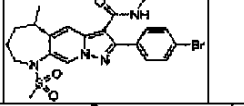
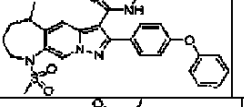
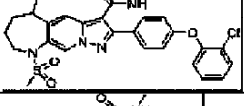
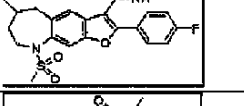
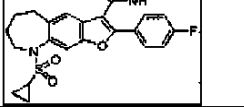
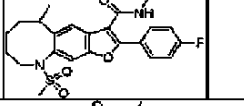
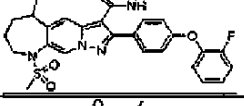
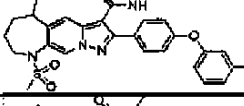
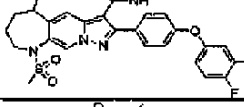
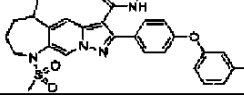
B16	 Хиральность приписана предположительно	45,7 нМ			431,1
B17					481,1
B18		***			433,1
B19		***			445,1
B20		****			431,1
B21		**			389,1
B22		***			433,1
B23					354,2
B24					354,1
B25		*			309,1
B26					431,1
B27					459,2
B28					447,1
B29		EC ₅₀ = 56,1 нМ			447,1
B30		*			352,1
B31		***			429,1

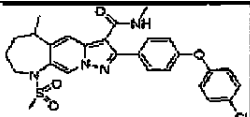
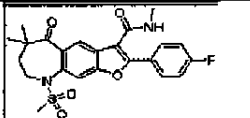
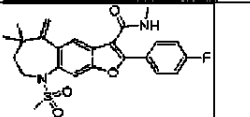
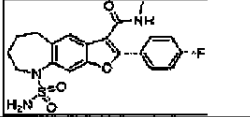
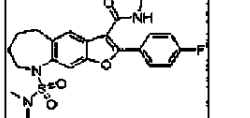
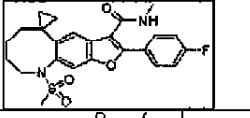
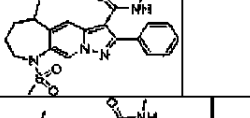
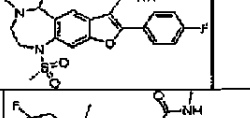
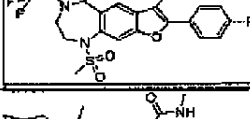
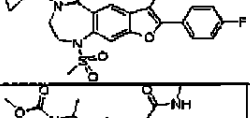
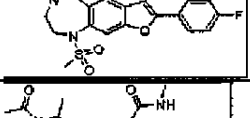
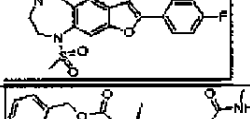
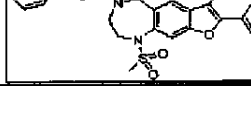
B32			***			429,1
B33			****			431,1
B34			***			447,1
B35			****			449,1
B36			***			465,1
B37						370,1
B38						447,1
B39						447,1
B40						431,1
B41			* (репликон HCV генотипа 2a)			443,1
B42			* (репликон HCV генотипа 2a)			474,2
B43			* (репликон HCV генотипа 2a)			442,1
B44	 абсолютная конфигурация		** (репликон HCV генотипа 2a)			433,1
B45	 абсолютная конфигурация		3,0 нМ	+++	+++	433,1
B46			**			521,1

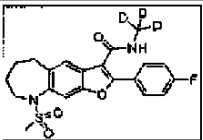
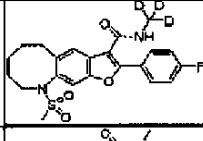
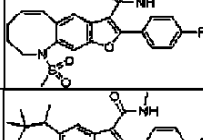
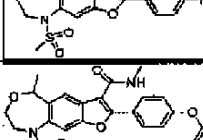
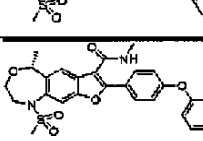
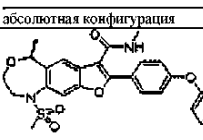
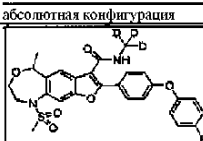
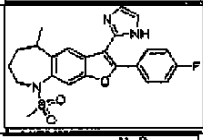
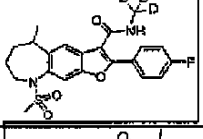
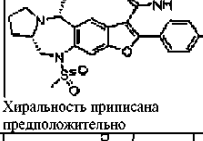
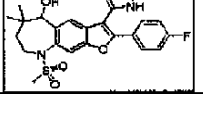

B47		***			523,2
B48		***			521,1
B49		**			449,1
B50		**			431,1
B51	 Хиральность приписана предположительно	*			431,1
B52	 Хиральность приписана предположительно	**			431,1
B53		*			385,1
B54		***			472,2
B55		***			486,1
B56		**			431,1
B57		***			432,1
B58		**			427,1
B59		**			433,1

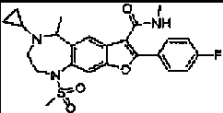
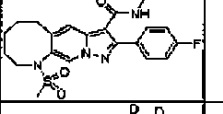
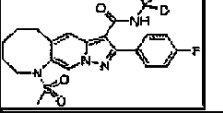
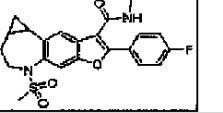
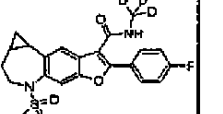
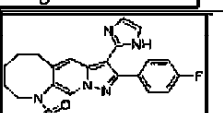
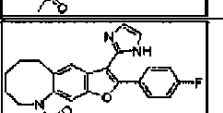
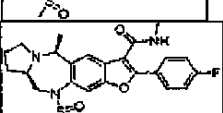
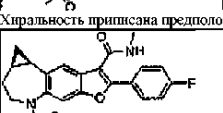
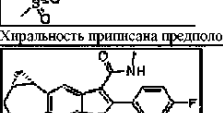
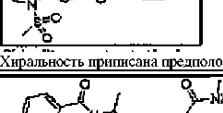
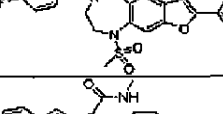
B60		*** (репликон HCV генотипа 2a)				443,1
B61		* (репликон HCV генотипа 2a)				429,1
B62		* (репликон HCV генотипа 2a)				429,1
B63		*** (репликон HCV генотипа 2a)				445,2
B64		* (репликон HCV генотипа 2a)				428,1
B65		* (репликон HCV генотипа 2a)				428,1
B66		* (репликон HCV генотипа 2a)				428,1
B67		5,2 нМ	+++	++ (200 нМ < EC ₅₀ < 1000 нМ)		426,1
B68		* (репликон HCV генотипа 2a)				429,1
B69		* (репликон HCV генотипа 2a)				431,1
B70		* (репликон HCV генотипа 2a)				419,1
B71		*** (репликон HCV генотипа 2a)				447,1
B72		* (репликон HCV генотипа 2a)				429,1

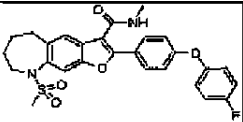
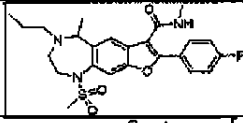
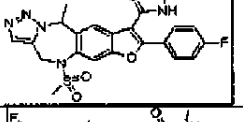
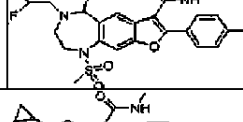
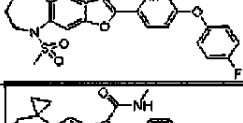
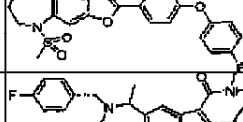
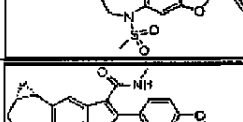
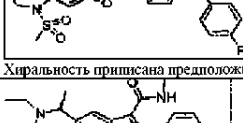
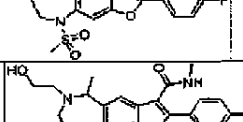
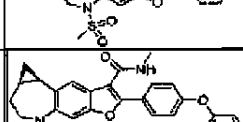
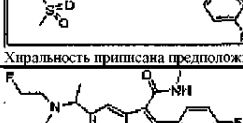
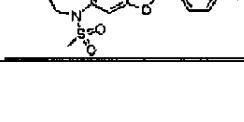
B73		* (репликон HCV генотипа 2a)			433,1
B74		* (репликон HCV генотипа 2a)			415,1
B75		** (репликон HCV генотипа 2a)			443,1
B76		** (репликон HCV генотипа 2a)			523,2
B77		** (репликон HCV генотипа 2a)			445,1
B78		** (репликон HCV генотипа 2a)			447,1
B79		* (репликон HCV генотипа 2a)			429,1
B80		* (репликон HCV генотипа 1a)			381,2
B81		** (репликон HCV генотипа 1a)			443,1
B82		** (репликон HCV генотипа 1a)			445,1
B83		*			459,1
B84		***			461,1
B85	 Хиральность притисана предположительно	3,0 мМ	†††	†††	523,2

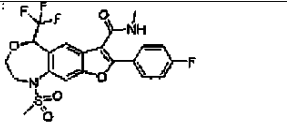
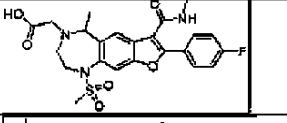
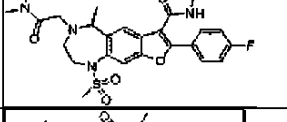
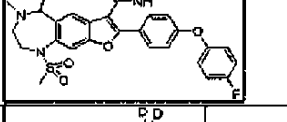
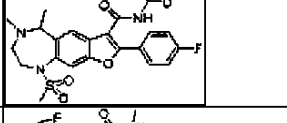
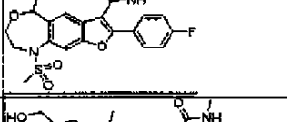
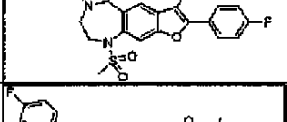
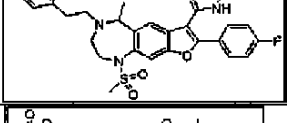
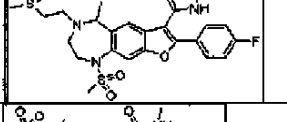
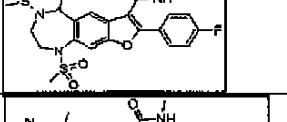
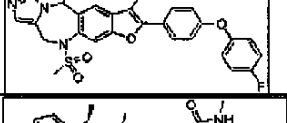
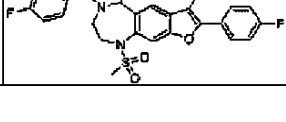
B86	 Хиральность приписана предположительно	**			523,2
B87		**			397,1
B88		**			447,1
B89		***			491,1
B90		**			505,2
B91		**			539,1
B92		****			431,1
B93		***			443,1
B94		****			445,2
B95		**			523,2
B96		***			523,2
B97 (3)		***			541,2
B98		** (репликон HCV генотипа 2a)			539,1

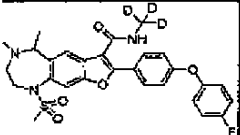
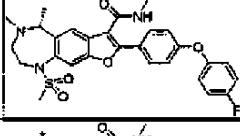
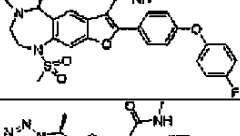
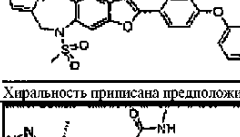
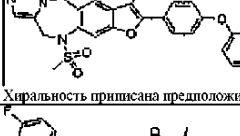
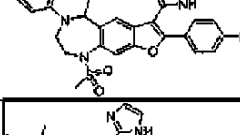
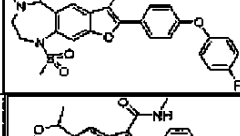
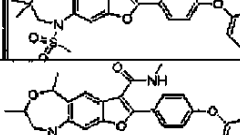
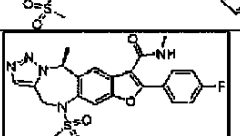
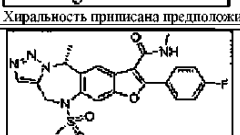
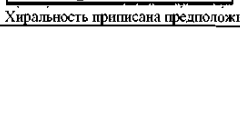
B99		** (репликон HCV генотипа 2a)			539,1
B100		*** (репликон HCV генотипа 2a)			459,1
B101		*** (репликон HCV генотипа 2a)			457,2
B102		** (репликон HCV генотипа 1a)			418,1
B103		** (репликон HCV генотипа 1a)			446,1
B104		** (репликон HCV генотипа 1a)			457,2
B105		** (репликон HCV генотипа 1a)			413,2
B106		*** (репликон HCV генотипа 1a)			446,1
B107		****			514,1
B108		*** (репликон HCV генотипа 1a)			486,2
B109		*** (репликон HCV генотипа 1a)			490,1
B110		** (репликон HCV генотипа 1a)			474,1
B111		*** (репликон HCV генотипа 1a)			566,2

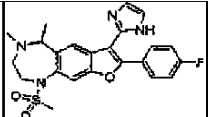
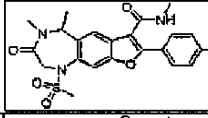
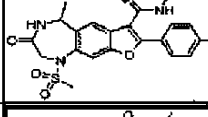
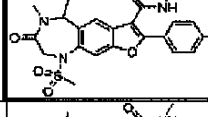
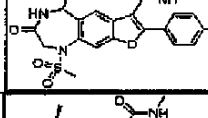
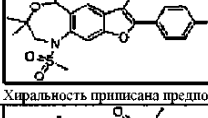
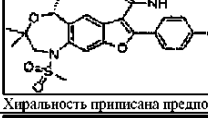
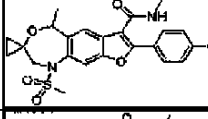
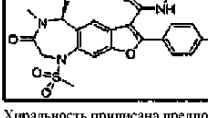
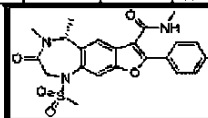
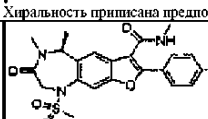
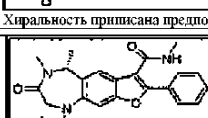
B112		*** (репликон HCV генотипа 1a)			420,1
B113		*** (репликон HCV генотипа 1a)			434,2
B114		** (репликон HCV генотипа 1a)			429,1
B115		*** (репликон HCV генотипа 1a)			459,2
B116		*** (репликон HCV генотипа 1a)			525,1
B117	 абсолютная конфигурация	** (репликон HCV генотипа 1a)			525,1
B118	 абсолютная конфигурация	3,1 нМ	+++	+++	525,1
B119		*** (репликон HCV генотипа 1a)			528,2
B120		**** (репликон HCV генотипа 1a)	+++	+++	440,1
B121		**** (репликон HCV генотипа 1a)			434,2
B122	 Хиральность приписана предположительно	* (репликон HCV генотипа 1a)			472,2
B123		***			461,1

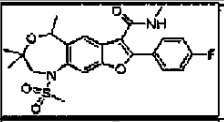
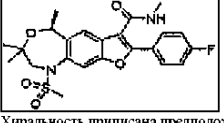
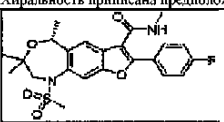
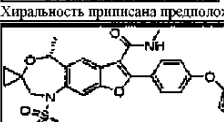
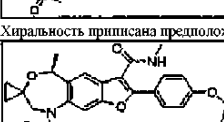
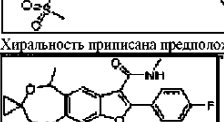
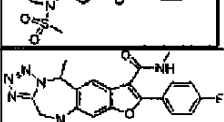
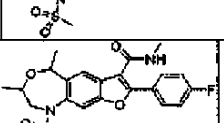
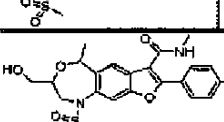
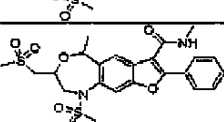
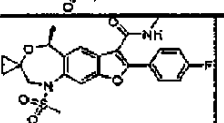
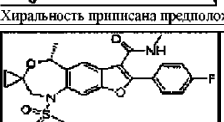
B124			***			472,2
B125			***			431,1
B126			***			434,2
B127			****			429,1
B128			****			432,1
B129			***			440,1
B130			****			440,1
B131			****			472,2
B132	 Хиральность присисана предположительно		****	†††	†††	429,1
B133	 Хиральность присисана предположительно		*			429,1
B134			***			554,1
B135			**			507,1

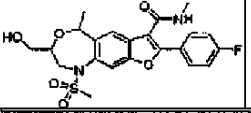
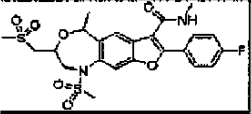
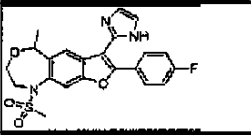
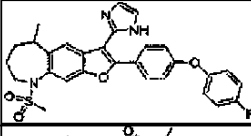
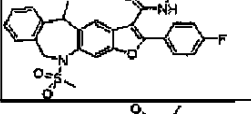
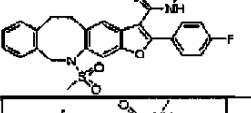
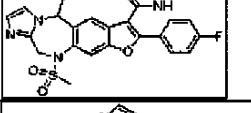
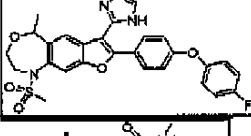
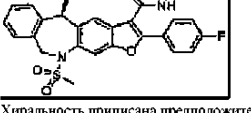
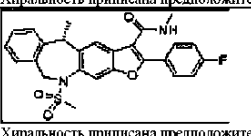
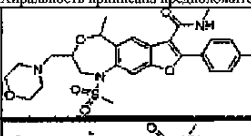
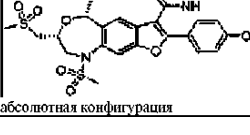
B136			***			509,1
B137			*** (репликон HCV геотипа 1a)			474,2
B138			****			470,1
B139			****			496,1
B140			** (репликон HCV геотипа 1a)			521,1
B141			** (репликон HCV геотипа 1a)			535,2
B142			***			540,2
B143	 Хиральность приписана предположительно		** (репликон HCV геотипа 1a)			521,1
B144			***			460,2
B145			****	†††	††	476,2
B146	 Хиральность приписана предположительно		*** (репликон HCV геотипа 1a)			521,1
B147			***			478,2

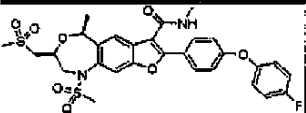
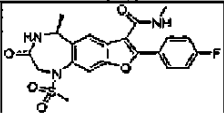
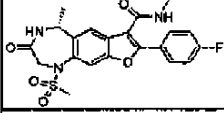
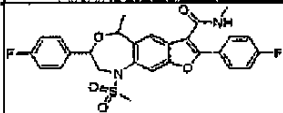
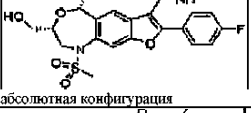
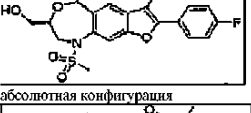
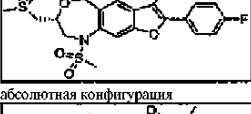
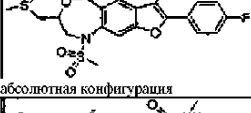
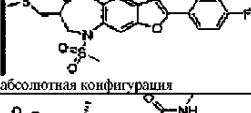
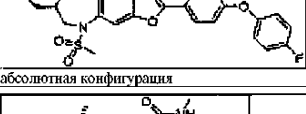
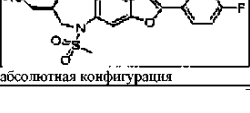
B148		****			487,1
B149		*			490,1
B150		*** (репликон HCV генотипа 1a)			517,2
B151		*** (репликон HCV генотипа 1a)			538,2
B152		*** (репликон HCV генотипа 1a)			449,2
B153		*** (репликон HCV генотипа 1a)			451,1
B154		*** (репликон HCV генотипа 1a)			490,2
B155		*** (репликон HCV генотипа 1a)			554,2
B156		***	+++	+++	538,1
B157		***			510,1
B158		****			562,1
B159		***			554,2

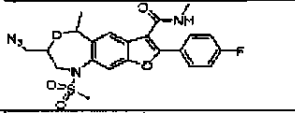
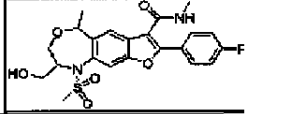
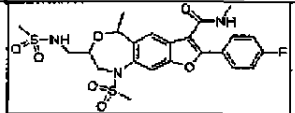
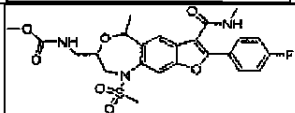
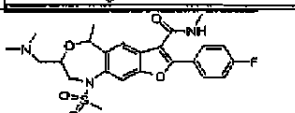
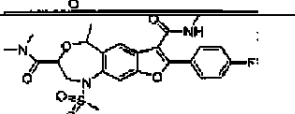
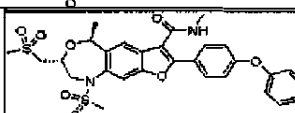
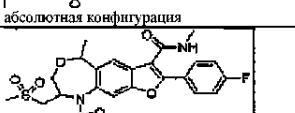
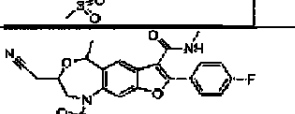
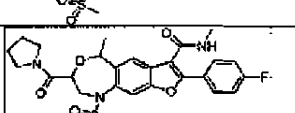
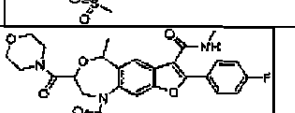
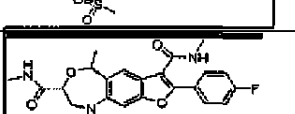
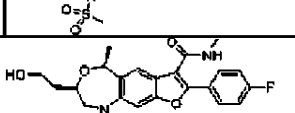
B160			***			541,2
B161			***			541,2
B162			***			541,2
B163			****	+++	+++	562,1
B164	 Хиральность приписана предположительно		***			562,1
B165			***			526,2
B166			***			547,2
B167			***			553,2
B168			****			539,2
B169	 Хиральность приписана предположительно		****	+++	+++	470,1
B170	 Хиральность приписана предположительно		***			470,1

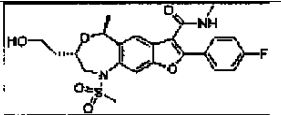
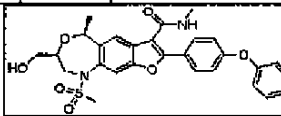
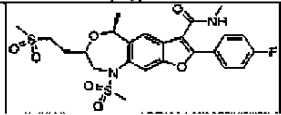
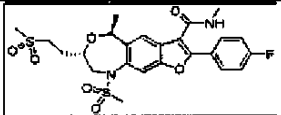
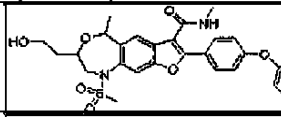
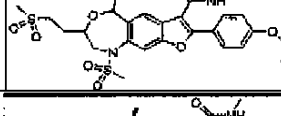
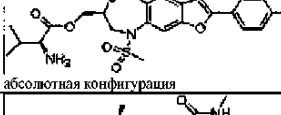
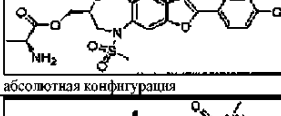
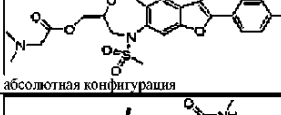
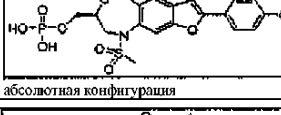
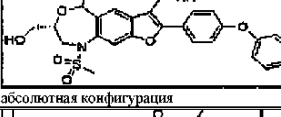
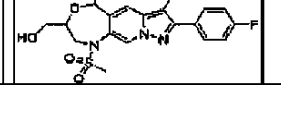
B171		****	+++	++	455,1
B172		***			460,1
B173		***			446,1
B174		***			552,2
B175		***			538,1
B176	 Хиральность приписана предположительно	13,6 нМ	++ (200 нМ < EC ₅₀ < 1000 нМ)	++	553,2
B177	 Хиральность приписана предположительно	**			553,2
B178	 Хиральность приписана предположительно	***			551,2
B179	 Хиральность приписана предположительно	***	+++	++	460,1
B180	 Хиральность приписана предположительно	***			460,1
B181	 Хиральность приписана предположительно	***			552,2
B182	 Хиральность приписана предположительно	**			552,2

B183		***			461,1
B184	 Хиральность приписана предположительно	16,5 нМ	† (EC ₅₀ ≥ 1000 нМ)	††	461,1
B185	 Хиральность приписана предположительно	*			461,1
B186	 Хиральность приписана предположительно	***			551,2
B187	 Хиральность приписана предположительно	****	†	† (EC ₅₀ ≥ 1000 нМ)	551,2
B188		***			459,1
B189		***			471,1
B190		****			447,1
B191	 HO	****			555,2
B192	 HO	****			617,1
B193	 Хиральность приписана предположительно	***	††	††	459,1
B194	 Хиральность приписана предположительно	**			459,1

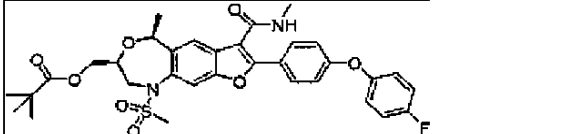
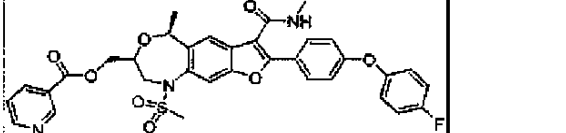
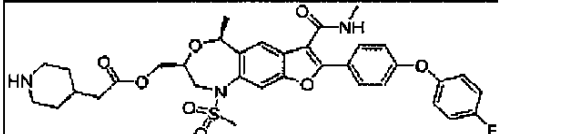
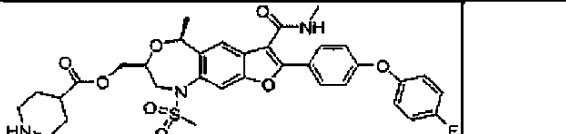
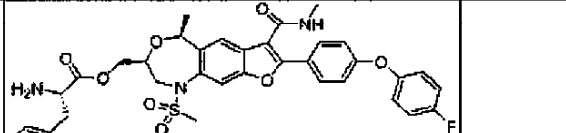
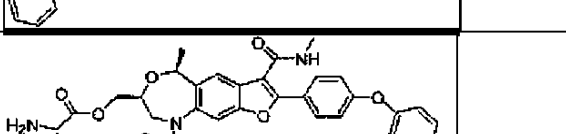
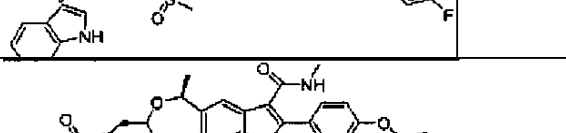
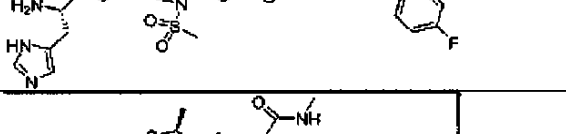
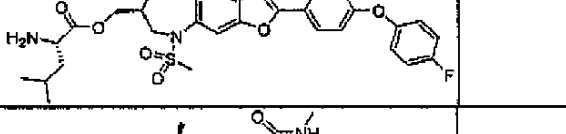
B195			***			463,1
B196			****			525,1
B197			****	+++	++	442,1
B198			****			532,2
B199			***			479,1
B200			***			479,1
B201			****	+++	++	532,2
B202			***			534,1
B203			***			479,1
B204	 Хиральность приписана предположительно		***			479,1
B205			***			532,2
B206	 абсолютная конфигурация		**			617,1

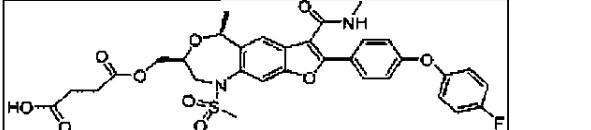
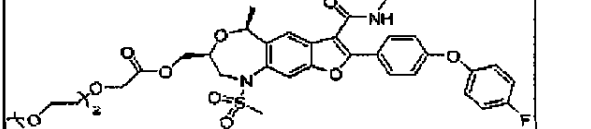
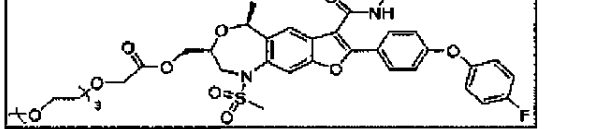
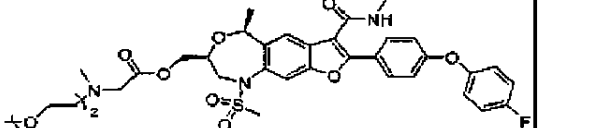
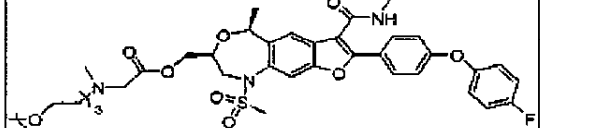
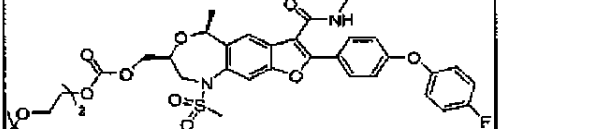
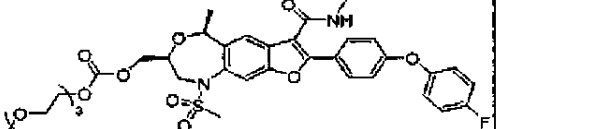
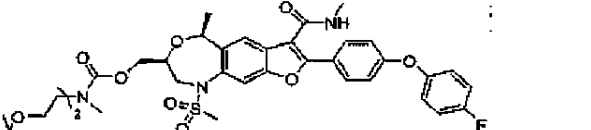
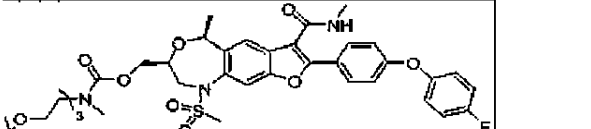
B207	 абсолютная конфигурация	****	+++	+++	617,1
B208	 Хиральность приписана предположительно	****	+++	+++	446,1
B209	 Хиральность приписана предположительно	**			446,1
B210		***			527,1
B211	 абсолютная конфигурация	*			463,1
B212	 абсолютная конфигурация	****	+++	+++	463,1
B213	 абсолютная конфигурация	*			525,1
B214	 абсолютная конфигурация	****	+++	+++	525,1
B215	 абсолютная конфигурация	***			525,1
B216	 абсолютная конфигурация	***			617,1
B217	 абсолютная конфигурация	***			463,1

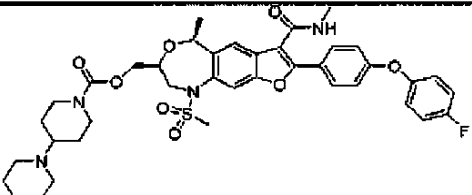
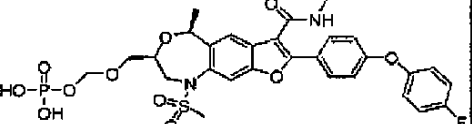
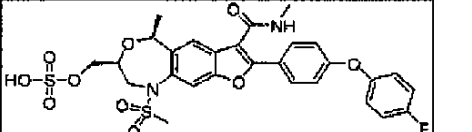
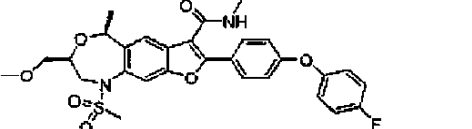
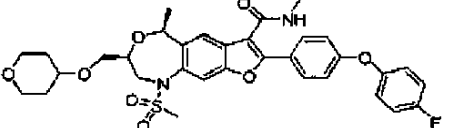
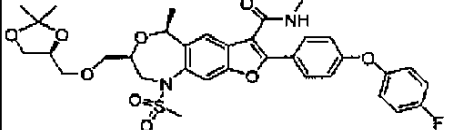
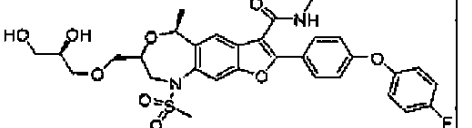
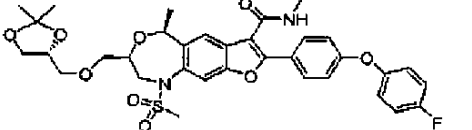
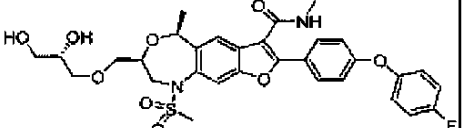
B218		****			448,1
B219		***			463,1
B220		***			540,1
B221		****			520,1
B222		***			490,2
B223		***			504,2
B224	 абсолютная конфигурация	***			617,1
B225		***			525,1
B226		****			472,1
B227		***			530,2
B228		***			546,2
B229		***			490,1
B230	 пара син-изомеров	***			477,1

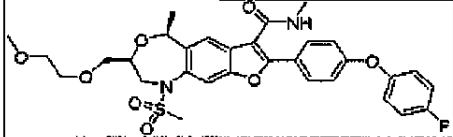
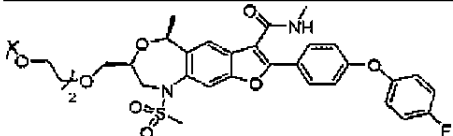
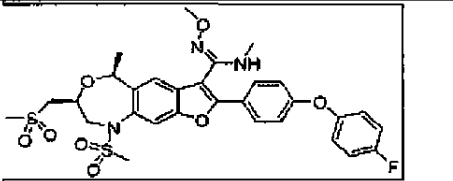
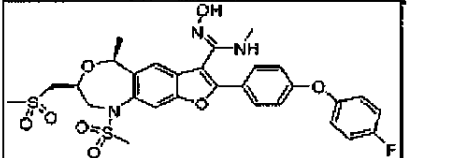
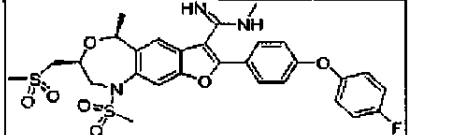
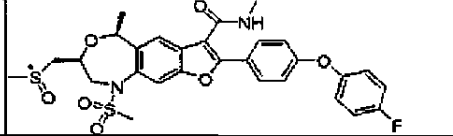
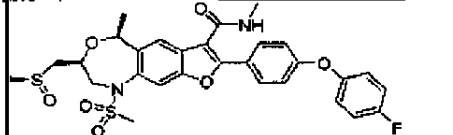
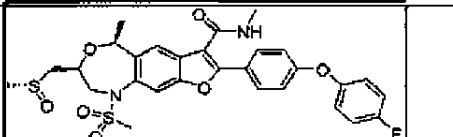
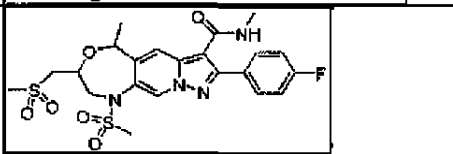
B231		***			477,1
	пара анти-изомеров				
B232		****	†††	†††	555,2
	абсолютная конфигурация				
B233		****			539,1
	пара син-изомеров				
B234		***			539,1
	пара анти-изомеров				
B235		***			569,2
	абсолютная конфигурация				
B236		****			631,2
	абсолютная конфигурация				
B237		****			654,2
	абсолютная конфигурация				
B238		****			626,2
	абсолютная конфигурация				
B239		****			640,2
	абсолютная конфигурация				
B240		****			635,1
	абсолютная конфигурация				
B241		***			555,2
	абсолютная конфигурация				
B242		**			463,1
	абсолютная конфигурация				

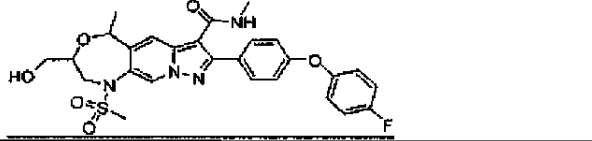
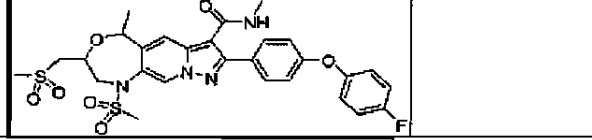
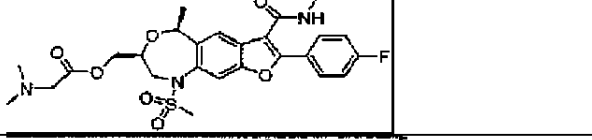
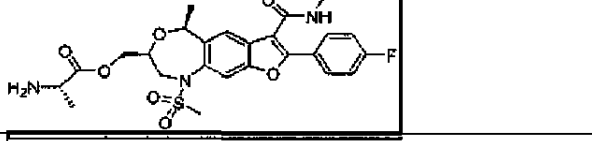
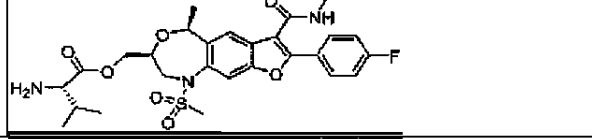
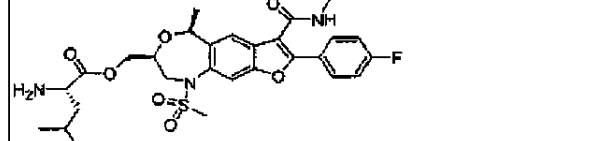
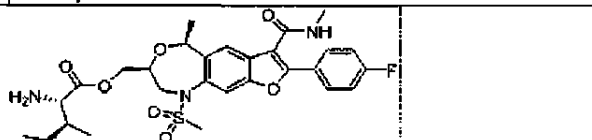
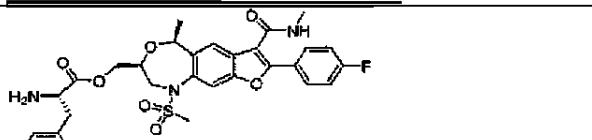
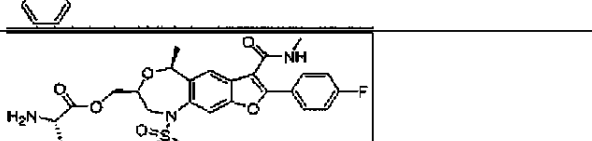
Приложение В.

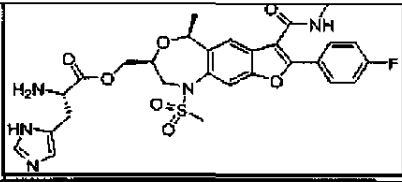
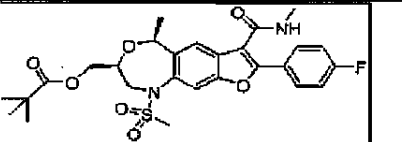
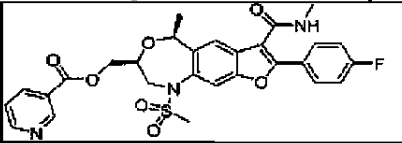
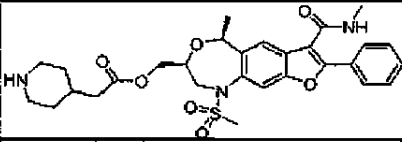
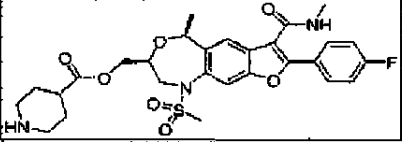
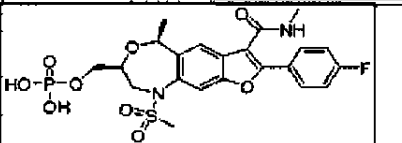
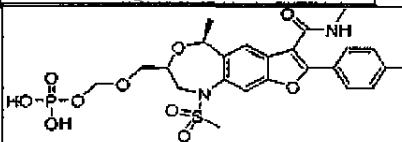
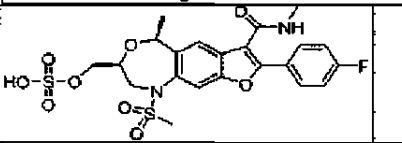
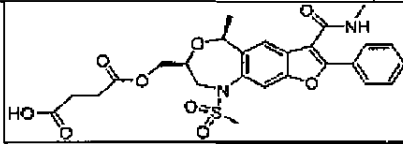
ID соединения	Структура	Ингибирование репликация HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D1			
D2			
D3			
D4			
D5			
D6			
D7			
D8			
D9			

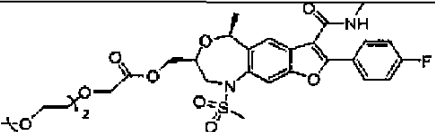
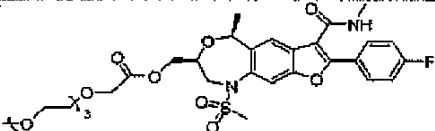
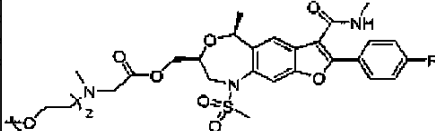
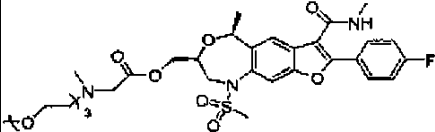
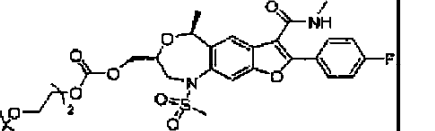
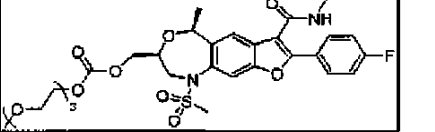
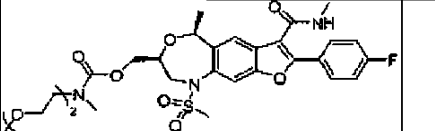
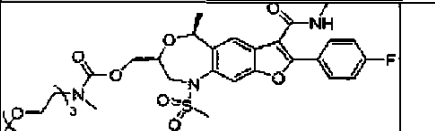
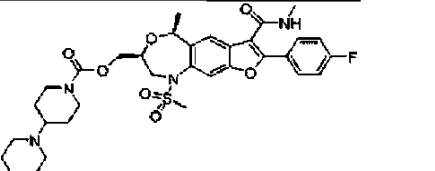
ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D10			
D11			
D12			
D13			
D14			
D15			
D16			
D17			
D18			

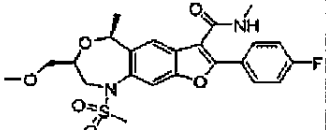
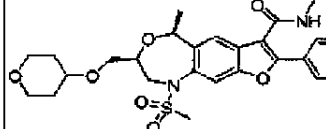
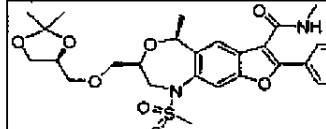
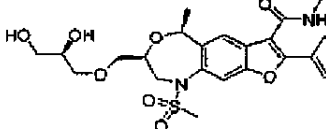
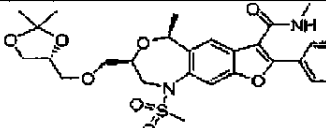
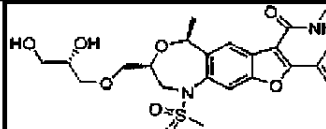
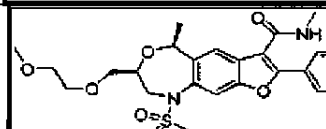
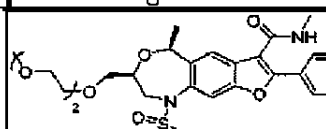
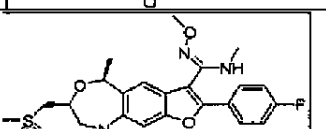
ID соединения	Структура	Ингибирование репликации HCV генотипа 1b	MS [M+H] ⁺
D19			
D20			
D21			
D22			
D23			
D24			
D25			
D26			
D27			

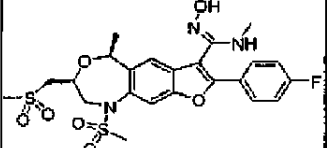
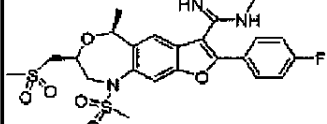
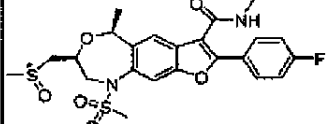
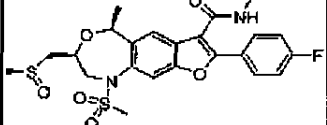
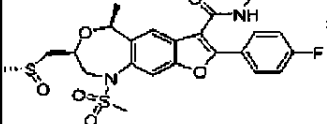
ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D28			
D29			
D30			
D31			
D32			
D33			
D34			
D35			
D36			

ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D37			
D38			
D39			
D40			
D41			
D42			
D43			
D44			
D45			

ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D46			
D47			
D48			
D49			
D50			
D51			
D52			
D53			
D54			

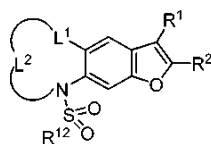
ID соединения	Структура	Ингибирование репликации HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D55			
D56			
D57			
D58			
D59			
D60			
D61			
D62			
D63			

ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D64			
D65			
D66			
D67			
D68			
D69			
D70			
D71			
D72			

ID соединения	Структура	Ингибирование репликона HCV генотипа 1b	MS [M+1] ⁺
D73			
D74			
D75			
D76			
D77			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

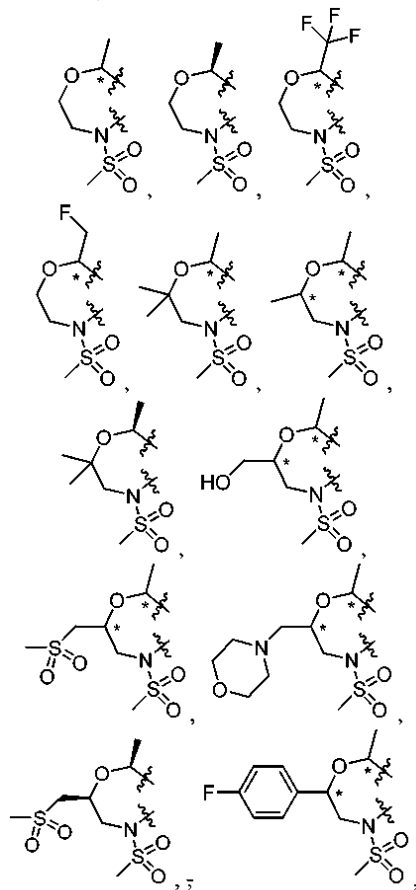
1. Соединение, имеющее структуру

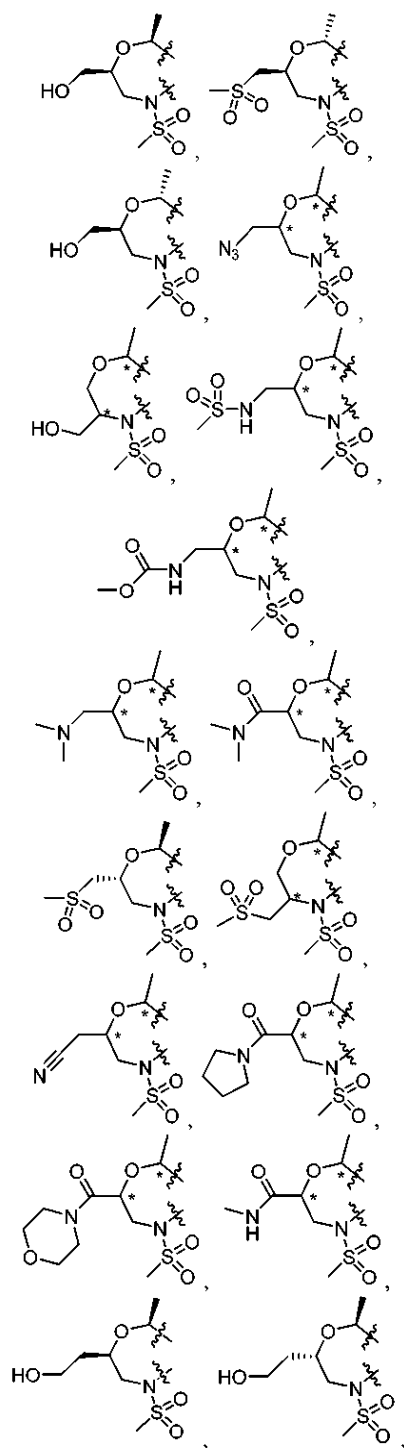


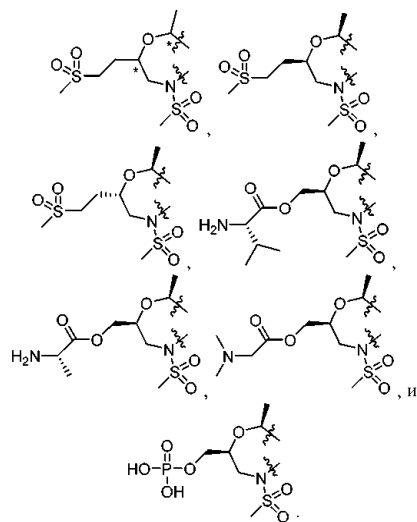
или его фармацевтически приемлемая соль,



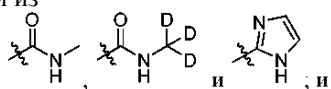
где R^{12} выбран из группы, состоящей из



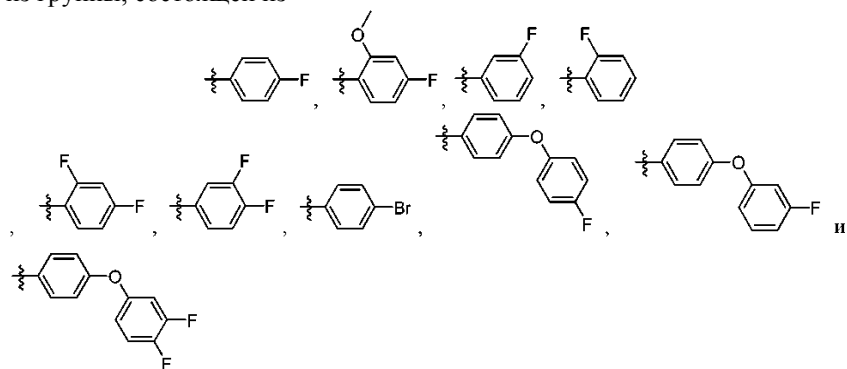




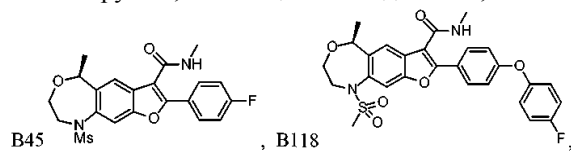
R¹ выбран из группы, состоящей из

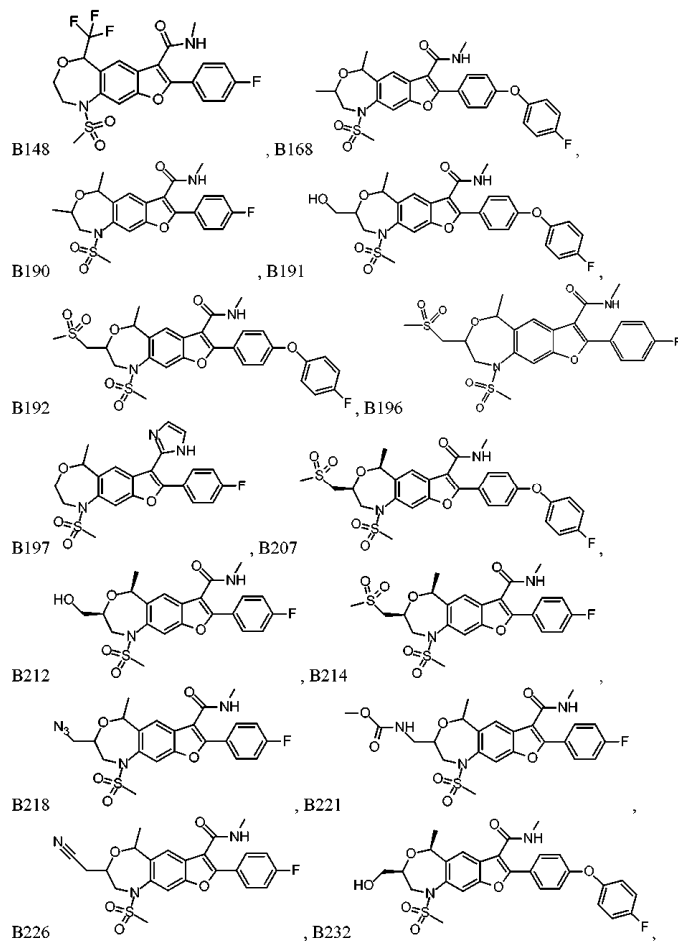


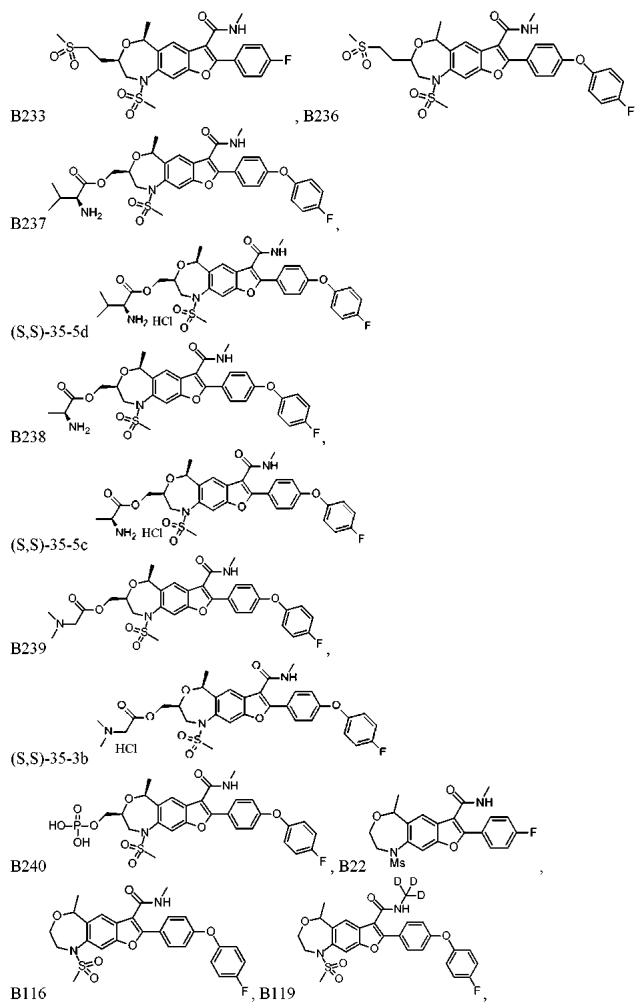
R² выбран из группы, состоящей из

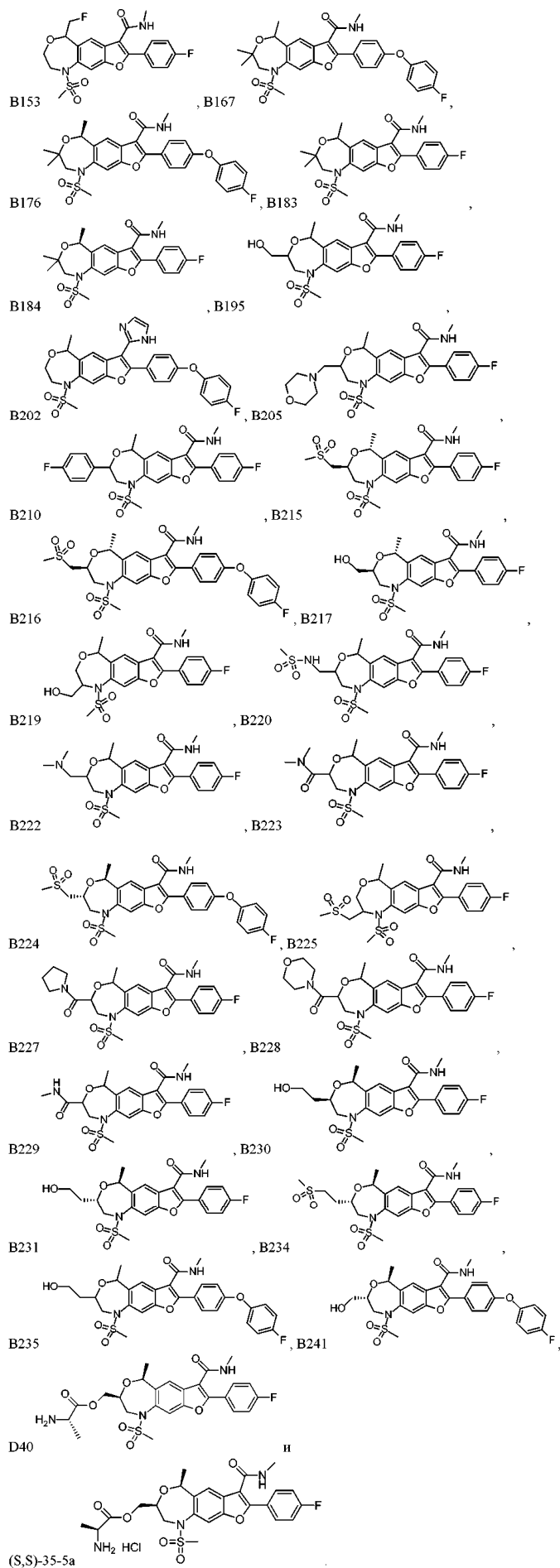


2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, имеющих следующие структуры:

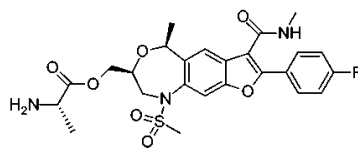




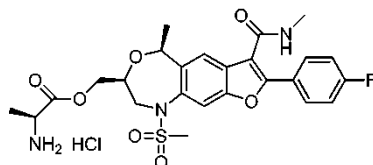




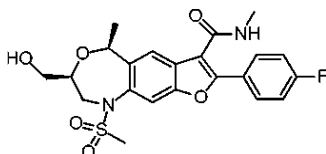
3. Соединение по любому из пп.1, 2, причем указанное соединение представляет собой соединение D40, имеющее структуру



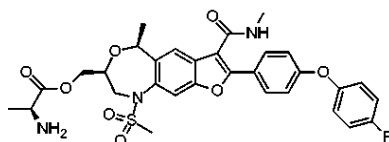
или его соль-гидрохлорид (S,S)-35-5а, имеющую структуру



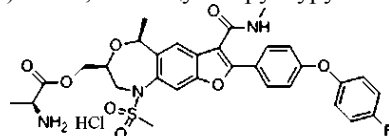
4. Соединение по любому из пп.1, 2, причем указанное соединение представляет собой соединение B212, имеющее структуру



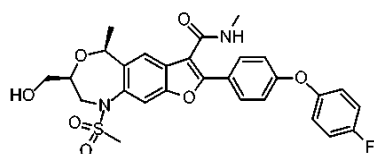
5. Соединение по любому из пп.1, 2, причем указанное соединение представляет собой соединение B238, имеющее структуру



или его соль-гидрохлорид (S,S)-35-5с, имеющую структуру

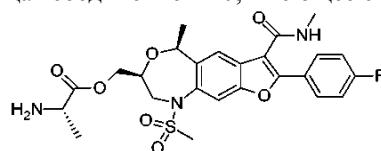


6. Соединение по любому из пп.1, 2, причем указанное соединение представляет собой соединение B232, имеющее структуру

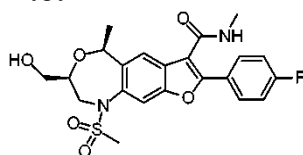


7. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции HCV у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1, 2 и одно или более фармацевтически приемлемых формообразующих средств или носителей.

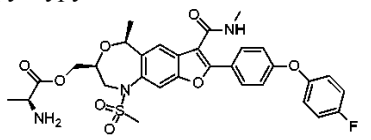
8. Композиция по п.7, содержащая соединение D40, имеющее структуру



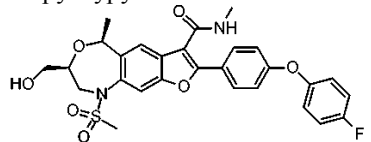
соединение B212, имеющее структуру



соединение В238, имеющее структуру



или соединение В232, имеющее структуру



9. Композиция по любому из пп.7, 8, составленная для пероральной доставки.

10. Способ лечения инфекции HCV у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтически приемлемой дозы композиции согласно любому из пп.7-9 до достижения заданного снижения титра HCV в организме субъекта.

11. Способ лечения инфекции HCV у субъекта, включающий введение этому субъекту фармацевтически приемлемой дозы соединения по любому из пп.1-6 до достижения заданного снижения титра HCV в организме субъекта.

12. Применение соединения по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения HCV у HCV-инфицированного субъекта.

13. Применение композиции по любому из пп.7-9 для получения лекарственного средства для лечения HCV у HCV-инфицированного пациента.

