

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201190013** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2012.02.28

(51) Int. Cl. *A01N 57/00* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2009.12.02

(54) **ИНГИБИТОРЫ NS5A ВГС**

(31) **61/119,723; 61/173,590; 61/214,881;
61/182,958; 61/182,952**

(32) **2008.12.03; 2009.04.28; 2009.04.28;
2009.06.01; 2009.06.01**

(33) **US**

(86) **PCT/US2009/066459**

(87) **WO 2010/065674 2010.06.10**

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

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

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены соединения, фармацевтические композиции и виды комбинированной терапии для подавления гепатита С.

A1

201190013

201190013

A1

ИНГИБИТОРЫ NS5A ВГС

Авторы изобретения: Лепинг Ли (Leping Li) и Мин Жонг (Min Zhong)

Указание родственных заявок

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США: 61/119723, поданной 3 декабря 2008 г.; 61/173590 и 61/214881, поданных 28 апреля 2009 г.; и 61/182958 и 61/182952, поданных 1 июня 2009 г.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для ингибирования репликации вируса гепатита С («ВГС»), в частности, функций неструктурного белка 5А («NS5А») ВГС.

Уровень техники

[0003] ВГС представляет собой вирус с одноцепочечной РНК, который является членом семейства Flaviviridae. Данный вирус демонстрирует широкую генетическую гетерогенность, так как в настоящее время существует семь идентифицированных генотипов и более 50 идентифицированных подтипов. В инфицированных ВГС клетках вирусная РНК транслируется в полипротеин, который расщепляется на десять индивидуальных белков. На аминоконце находятся структурные белки: белок ядра (С) и гликопротеины оболочки, Е1 и Е2. За Е1 и Е2 следует р7, интегральный белок мембраны. Кроме того, существует шесть неструктурных белков, NS2, NS3, NS4А, NS4В, NS5А и NS5В, которые играют функциональную роль в жизненном цикле ВГС (см., например, Lindenbach, В.Д. and С.М. Rice, *Nature*. 436:933-938, 2005).

[0004] Инфицирование ВГС представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения. Согласно оценкам, 170 миллионов человек во всем мире хронически инфицированы ВГС. Инфекция ВГС может приводить к хроническому гепатиту, циррозу, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме. Таким образом, хроническая инфекция ВГС во всем мире представляет собой основную причину преждевременной смертности, связанной заболеваниями печени.

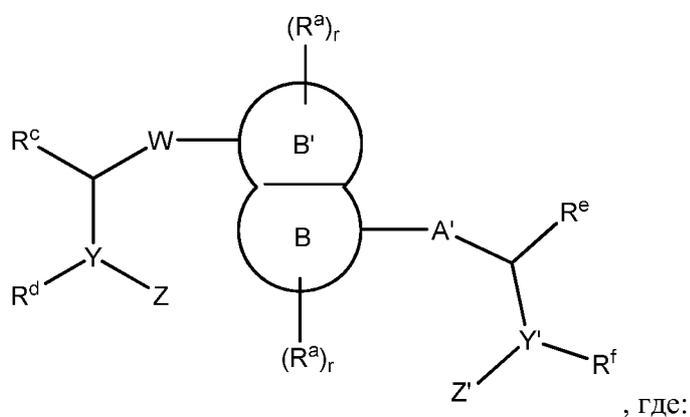
[0005] Существующий стандарт схемы лечения инфекции ВГС включает применение интерферона-альфа отдельно или в комбинации с рибавирином (ribavirin). Указанное лечение является тяжелым и иногда обладает изнурительными и тяжелыми побочными эффектами, и

многие пациенты не проявляют долговременного ответа на лечение. Существует неотложная потребность в новых и эффективных способах лечения инфекции ВГС.

Краткое описание изобретения

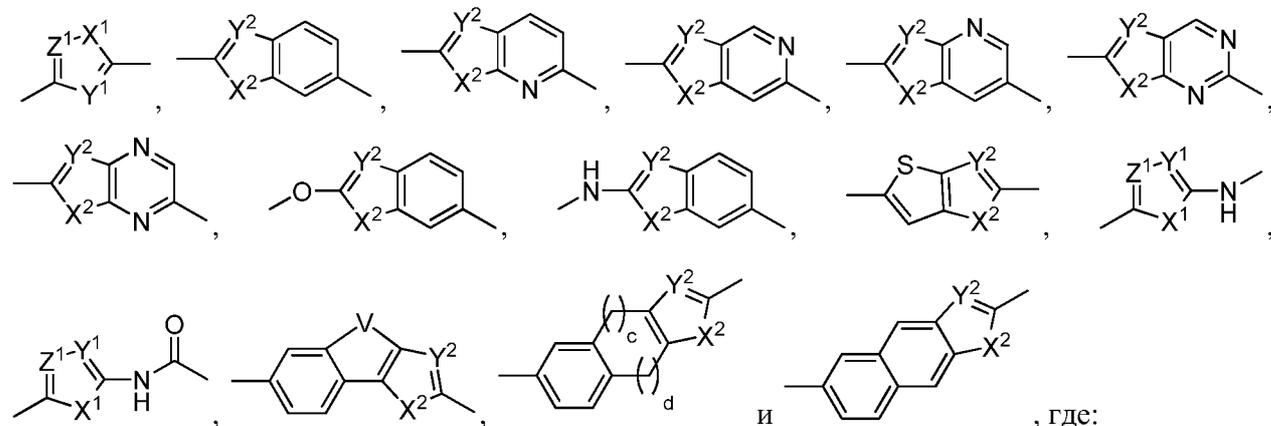
[0006] Основные характеристики белка NS5A ВГС делают его идеальной мишенью для ингибиторов. В настоящем описании предложен класс соединений, действие которых нацелено на белок NS5A, и способы их применения для лечения инфекции ВГС у людей.

[0007] В соответствии с первым аспектом предложены соединения формулы I:



A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ и $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$, и гетероарильной группы, выбранной из группы,

состоящей из ,

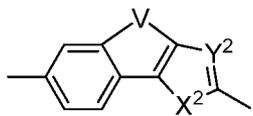


X¹ представляет собой CH₂, NH, O или S,

Y^1 , Y^2 и Z^1 каждый независимо представляет собой СН или N,

X^2 представляет собой NH, O или S,

V представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CH}_2)_b-$ или $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b оба не равны 0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

каждый из атомов углерода гетероарильной группы независимо необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арил, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина,

каждый из атомов азота гетероарильной группы, если таковые присутствуют, независимо необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из -OH, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида,

a и b независимо равны 1, 2 или 3.

c и d независимо равны 1 или 2,

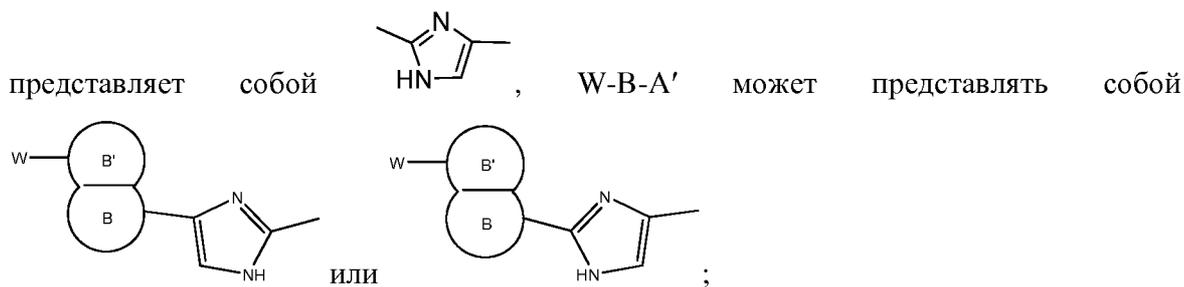
n и r независимо равны 0, 1, 2 или 3,

k равен 0, 1 или 2,

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина,

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -OH, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоил, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида, и

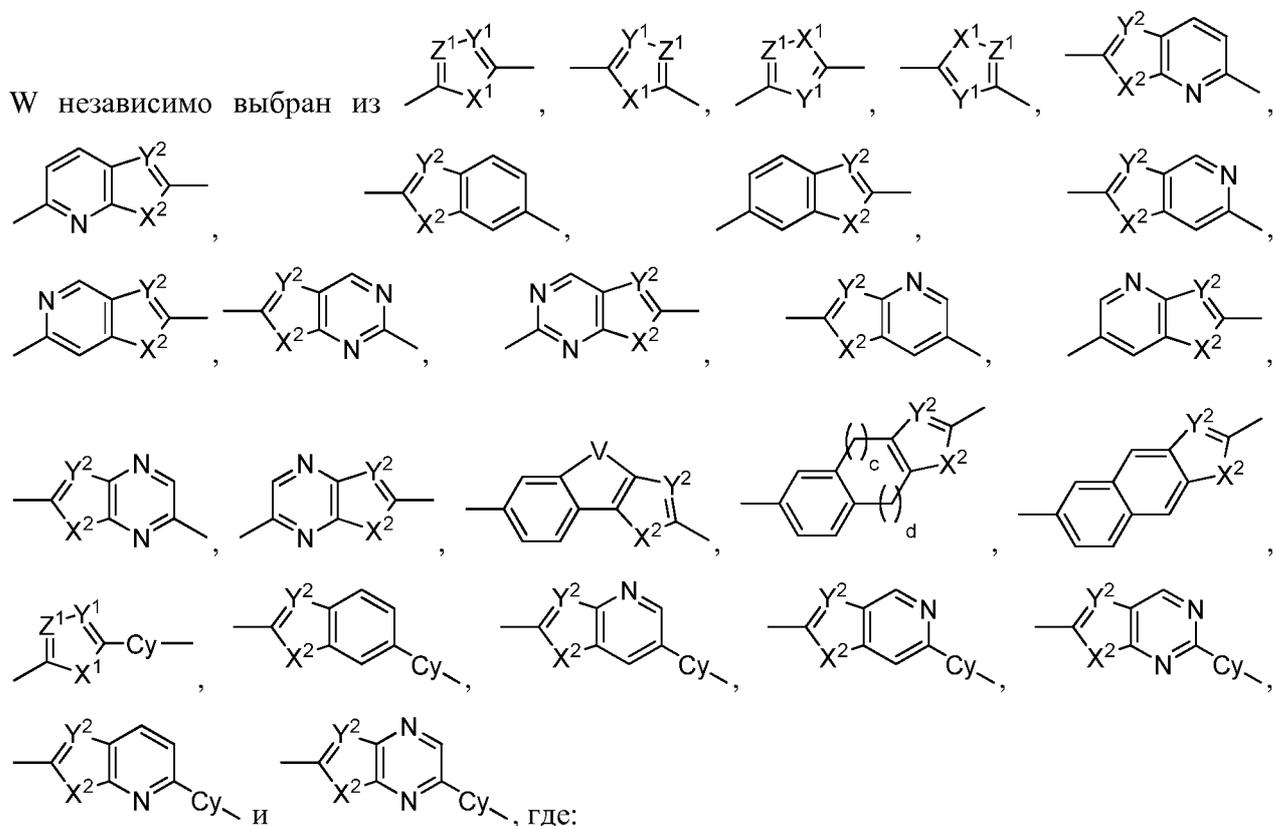
где V может быть присоединен к любой стороне A' так, что в примере, когда A'



B и B' каждый независимо представляют собой 4-8-членное кольцо, представляющее собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, и где по меньшей мере один из B или B' является ароматическим;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и amino; и если B или B' не является ароматическим, он также может содержать в качестве заместителей одну или более оксогрупп;

каждый g независимо равен 0, 1, 2 или 3;

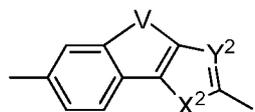


X^1 представляет собой CH_2 , NH , O или S ,

Y^1 , Y^2 и Z^1 каждый независимо представляет собой CH или N ,

X^2 представляет собой NH , O или S ,

V представляет собой $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ или $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b оба не равны 0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

W необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, галогена, C_1-C_{12} алкила, C_1-C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина, W и кольцо V' могут быть связаны либо через атом углерода, либо через атом азота в V' , и

Su представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую 5-12-членную циклоалкильную, гетероциклическую, арильную группу или гетероарильную группу, где до трех гетероатомов независимо представляют собой N , S или O , и которая необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, галогена, C_1-C_{12} алкила, C_1-C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина; каждый R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, аралкила и 4-8-членного кольца, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N , O или S ,

каждый из R^c , R^d , R^e и R^f может необязательно содержать в качестве заместителей C_1-C_8 алкил, C_1-C_8 гетероалкил, аралкил или 4-8-членное кольцо, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, и где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N , O или S ,

R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который

необязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом, и

R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом;

Y и Y' каждый независимо представляет собой углерод или азот; и

Z и Z' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила и 1-3 аминокислот, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_l]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ и $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_l]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, где

U выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(S)-$ и $-S(O)_2-$,

каждый R^4 , R^5 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

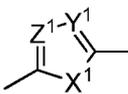
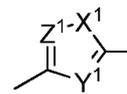
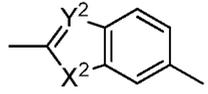
R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ и $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, где каждый R^{81} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

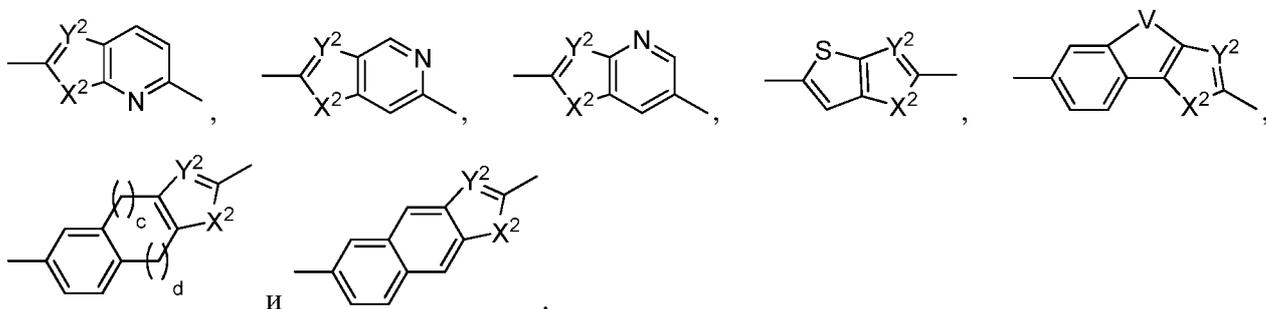
необязательно, R^7 и R^8 совместно образуют 4-7-членное кольцо,

каждый t независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4 и

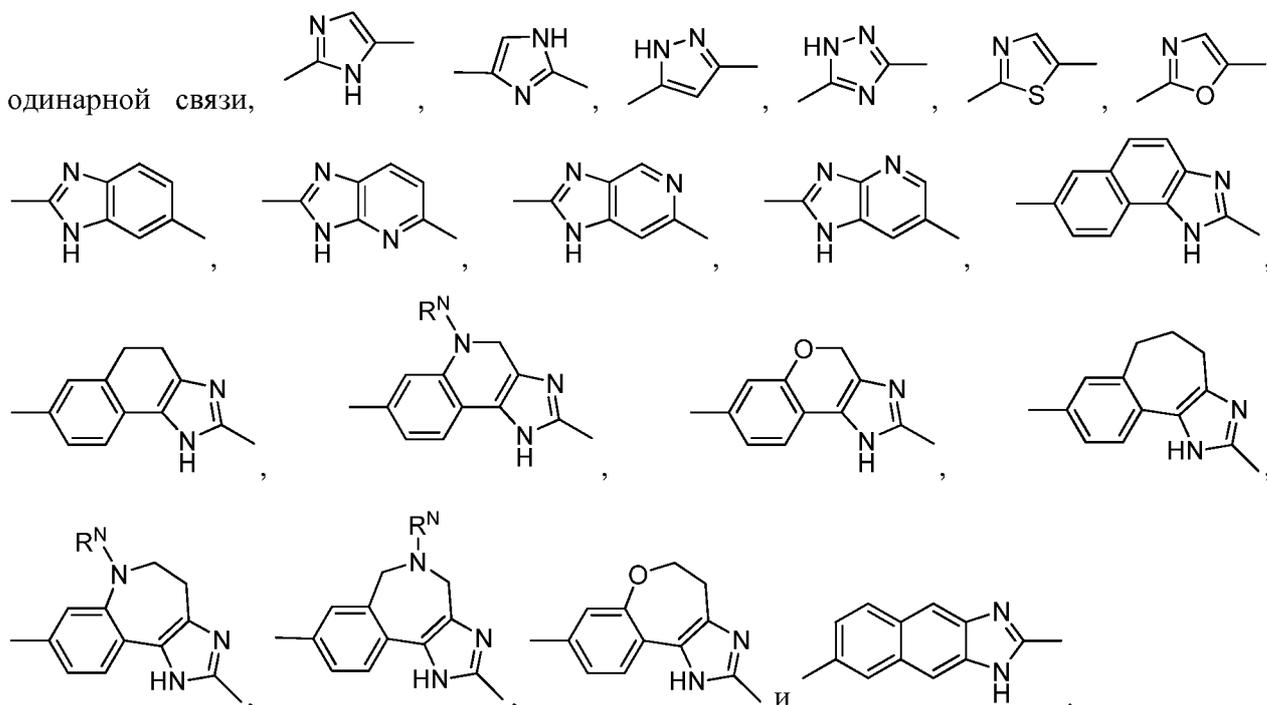
u равен 0, 1 или 2.

[0008] В первом варианте реализации первого аспекта A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ и $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$, и гетероарильной

группы, выбранной из группы, состоящей из , , ,



[0009] Во втором варианте реализации первого аспекта A' выбран из группы, состоящей из

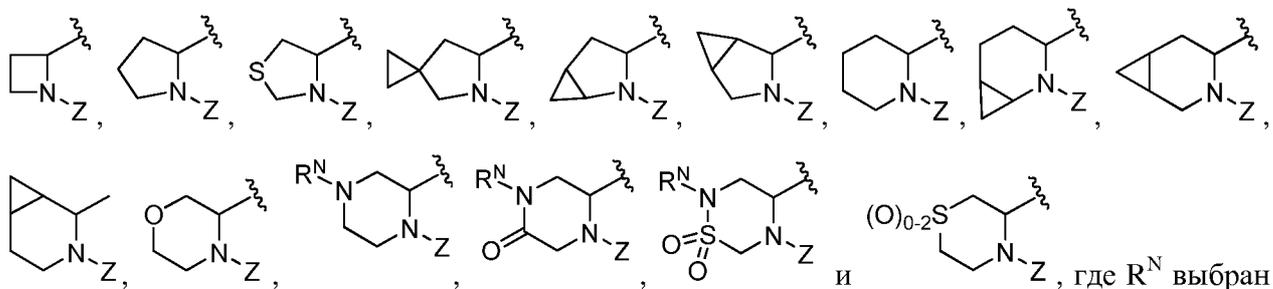


[0010] В третьем варианте реализации первого аспекта R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 гетероалкила, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом;

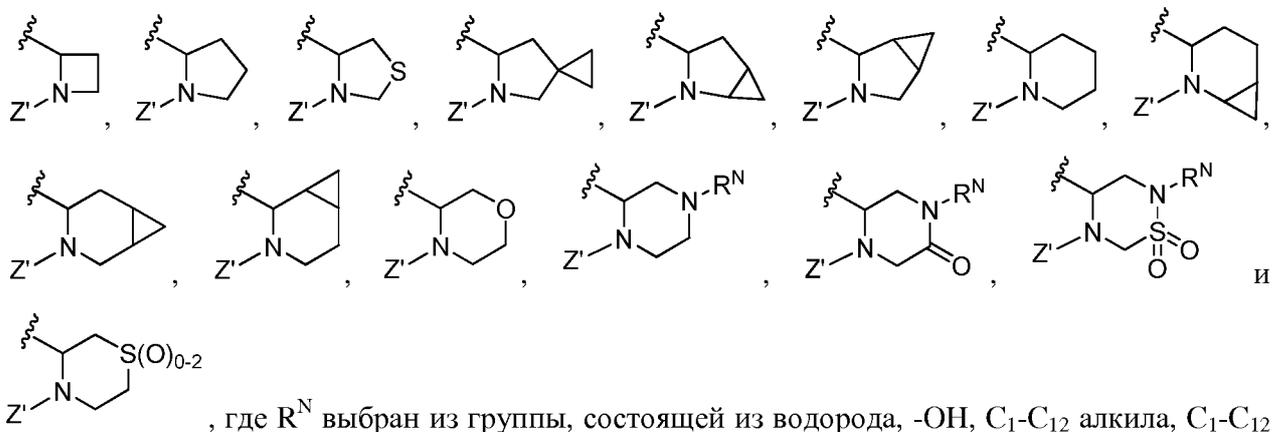
[0011] В четвертом варианте реализации первого аспекта R^c и R^d или R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0012] В пятом варианте реализации первого аспекта R^c и R^d объединены с образованием гетероциклической конденсированной кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из:



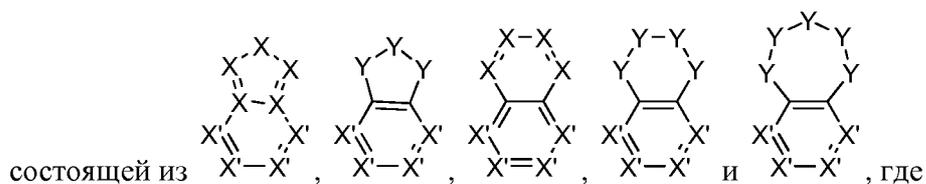
из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0013] В шестом варианте реализации первого аспекта R^e и R^f объединены и образуют гетероциклическую конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:



, где R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0014] В седьмом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе выбраны из группы,



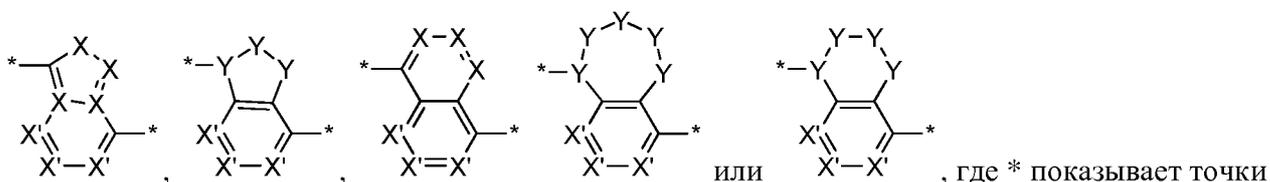
каждый X независимо представляет собой N или C и, в случае C, может содержать водород, необходимый для заполнения валентной оболочки;

каждый X' независимо представляет собой -N- или -CH- при условии, что не более двух X' представляют собой -N-;

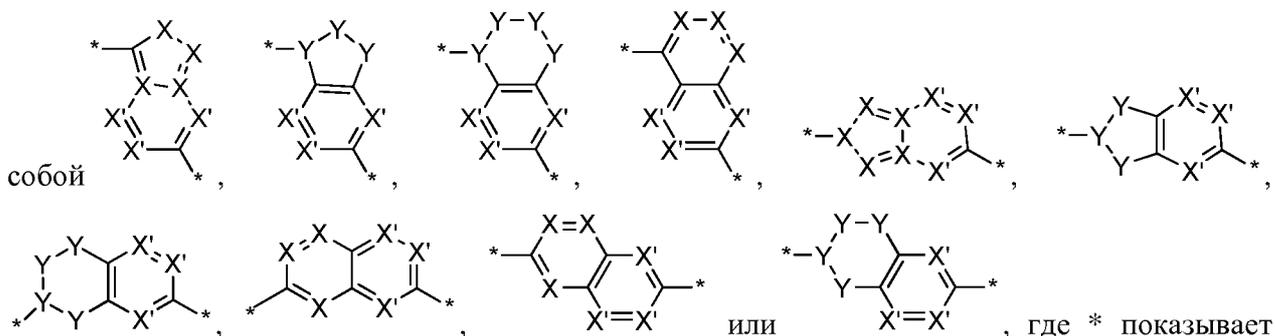
каждый Y независимо выбран из -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)₂- или -S(O)₁₋₂-; и

V и V' присоединены к остальной части соединения в любой доступной точке присоединения в молекуле.

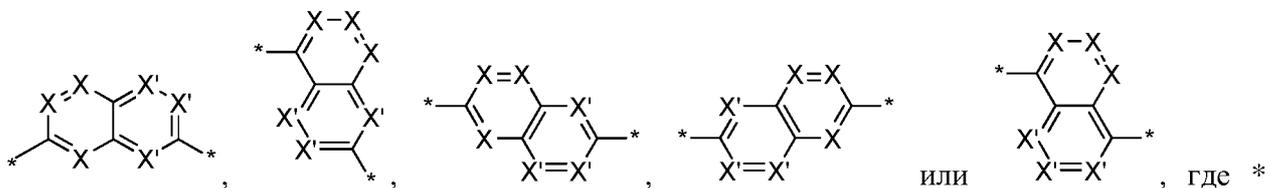
[0015] В восьмом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой



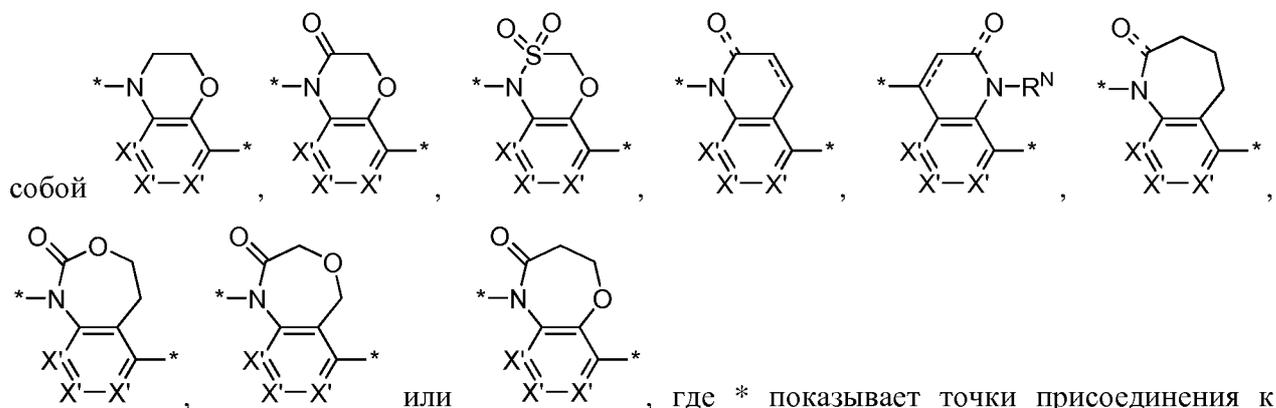
[0016] В девятом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой



[0017] В десятом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой

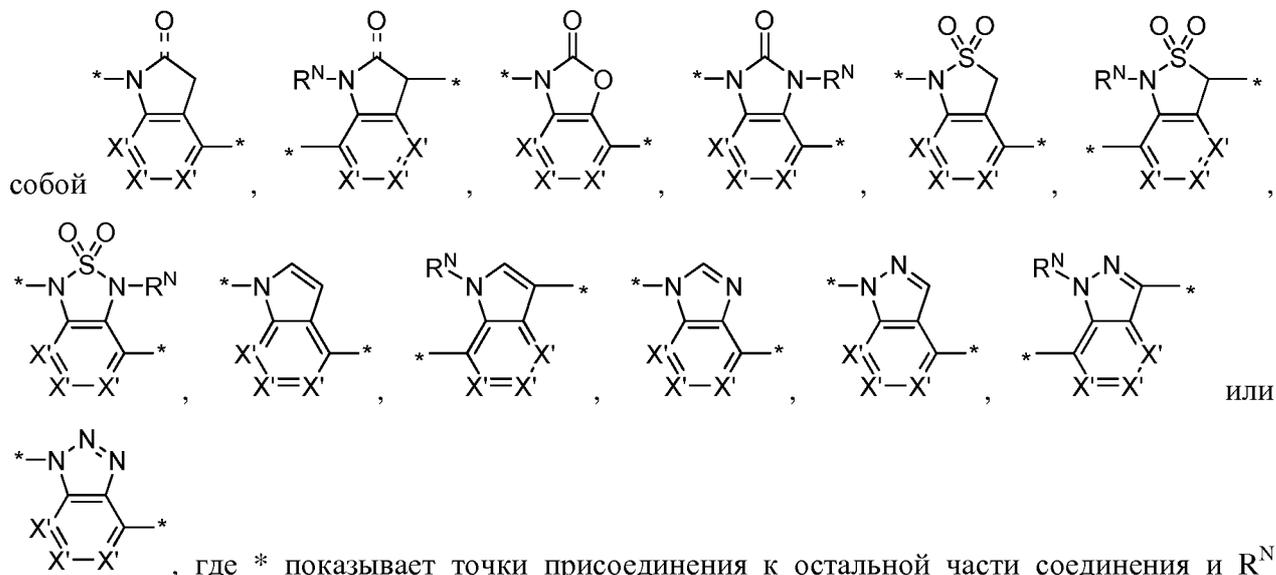


[0018] В одиннадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



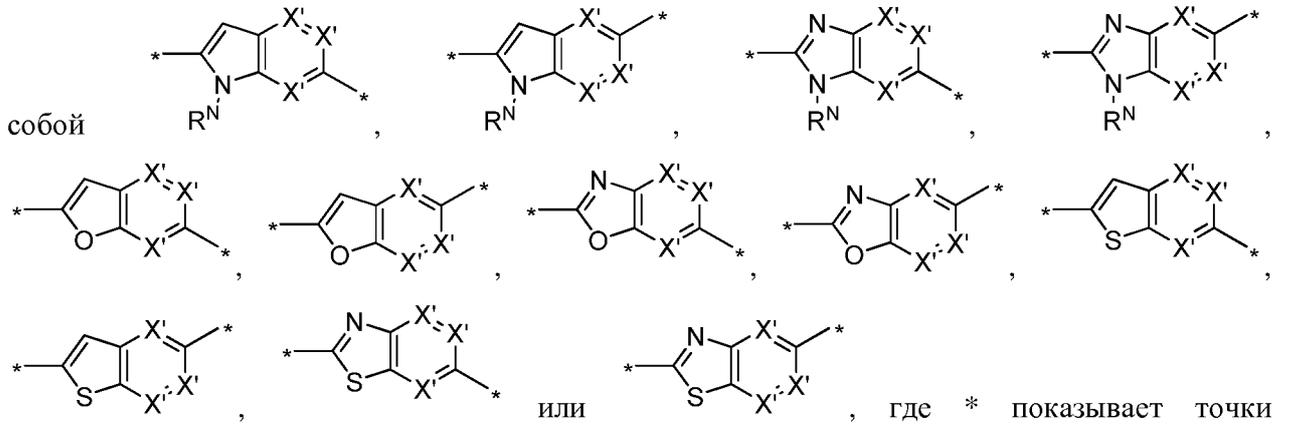
остальной части соединения и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0019] В двенадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют

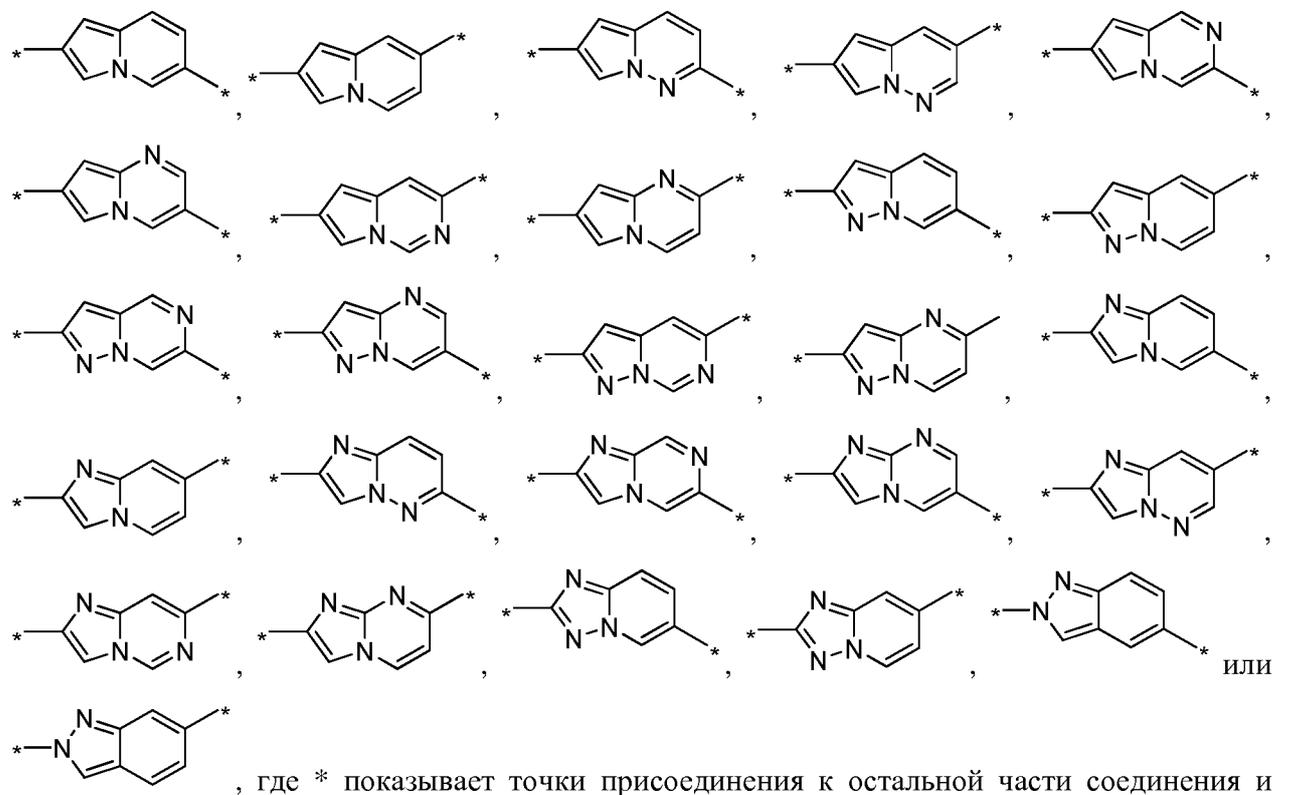


выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0020] В тринадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют

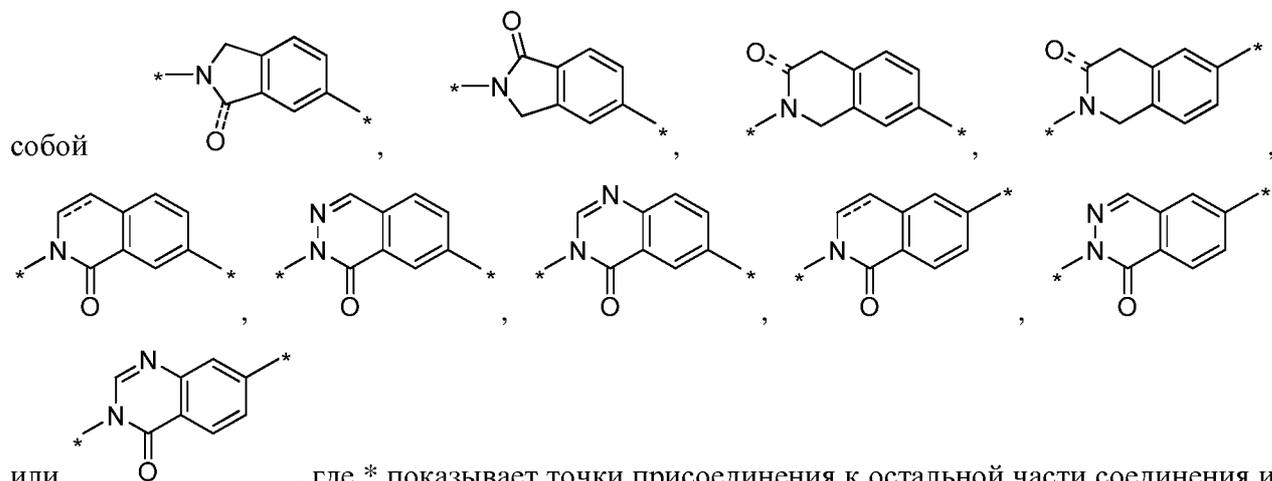


[0021] В четырнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют собой

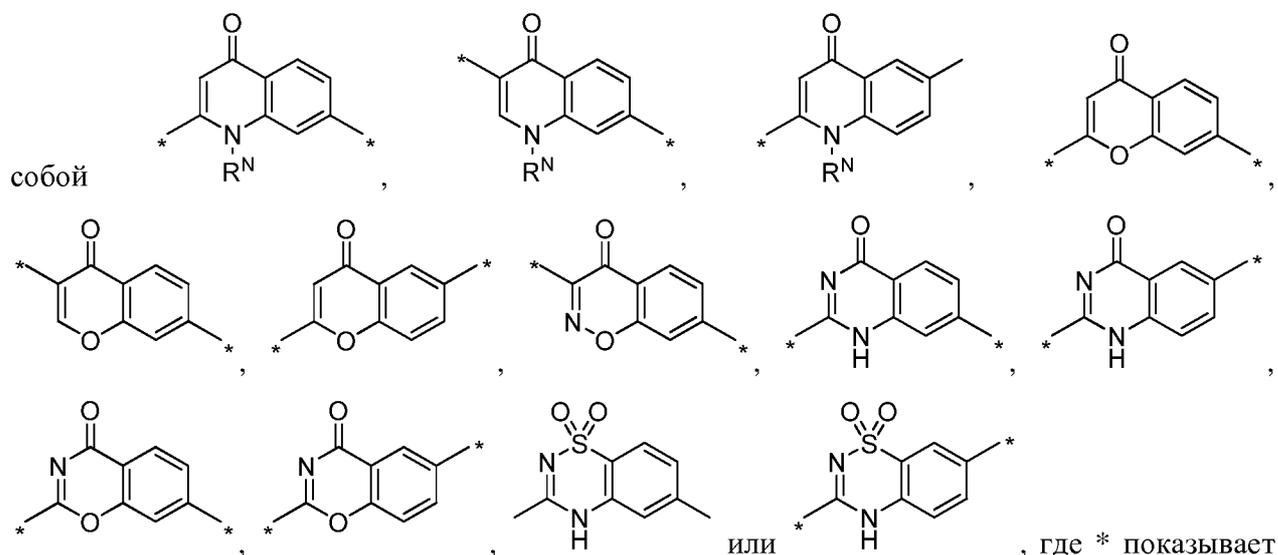


качестве гетероатомов при условии, что общее число атомов азота в указанном шестичленном кольце не превышает два.

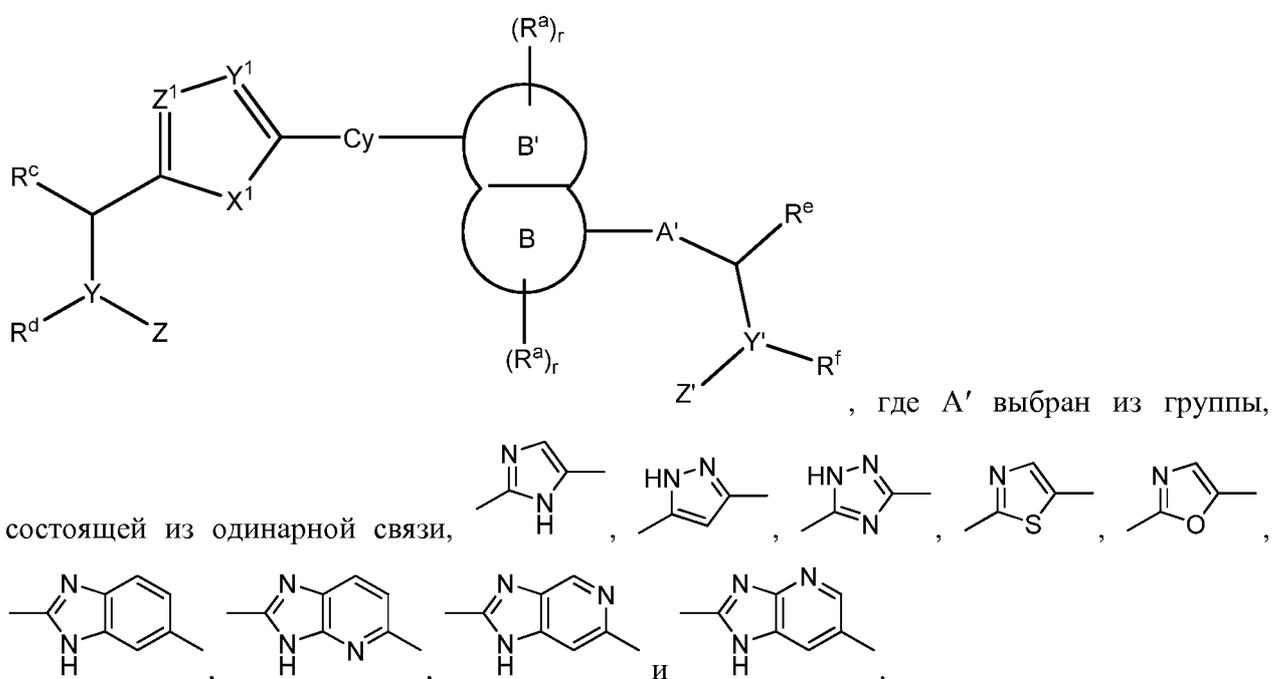
[0022] В пятнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



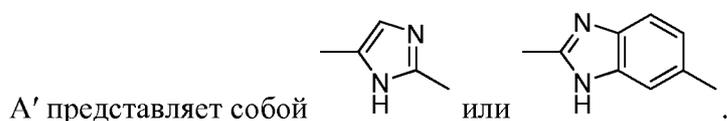
[0023] В шестнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



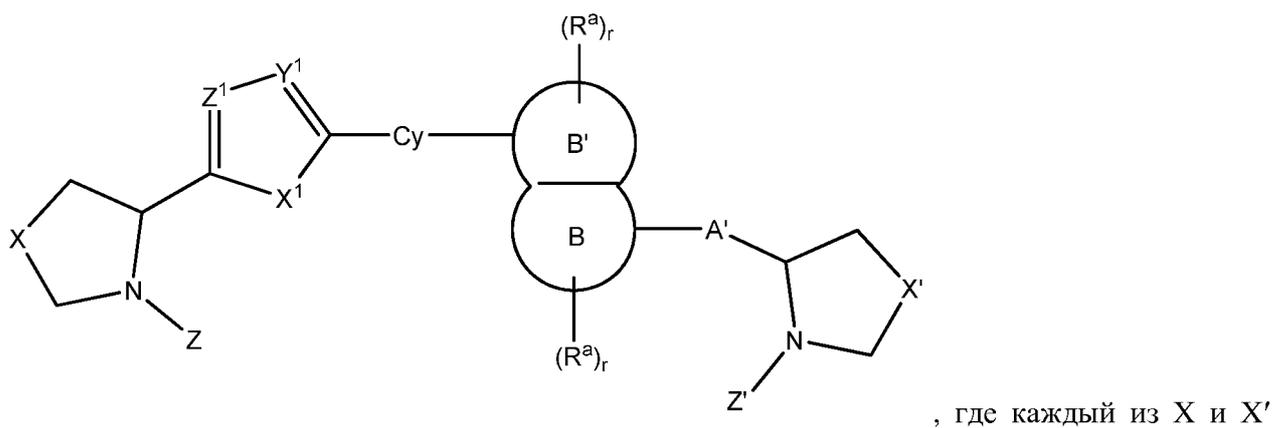
[0024] В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу II:



[0025] В первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу II, где



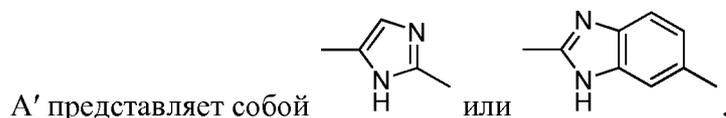
[0026] Во втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIa:



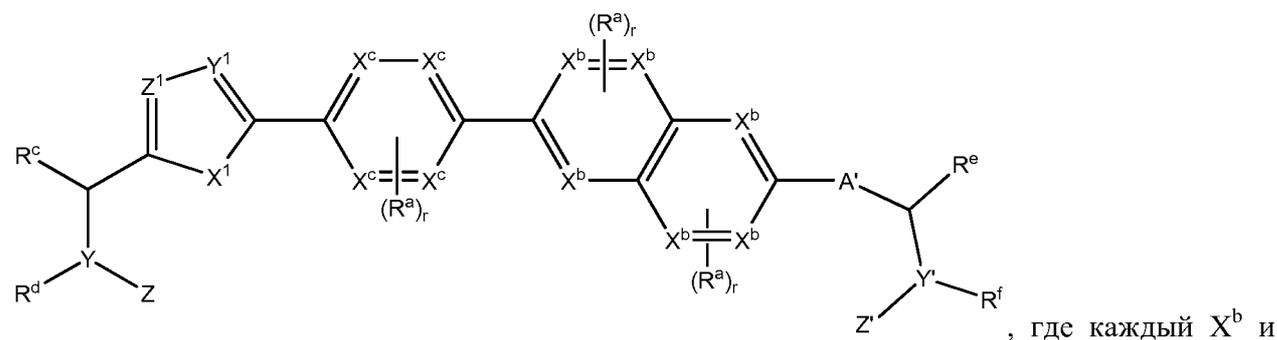
независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей

из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

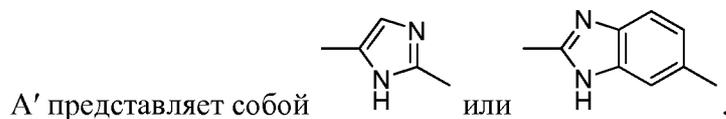
[0027] В третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Па, где



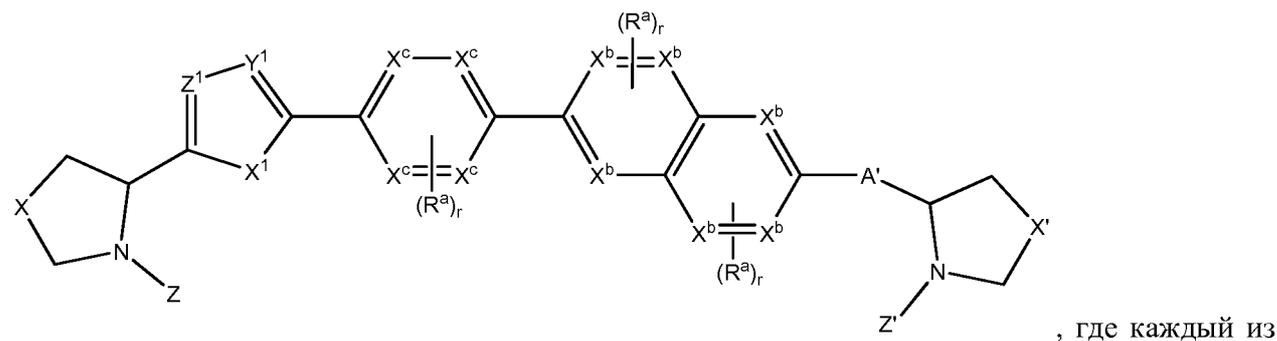
[0028] В четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пб:



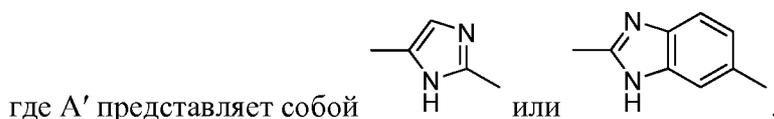
[0029] В пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пб, где



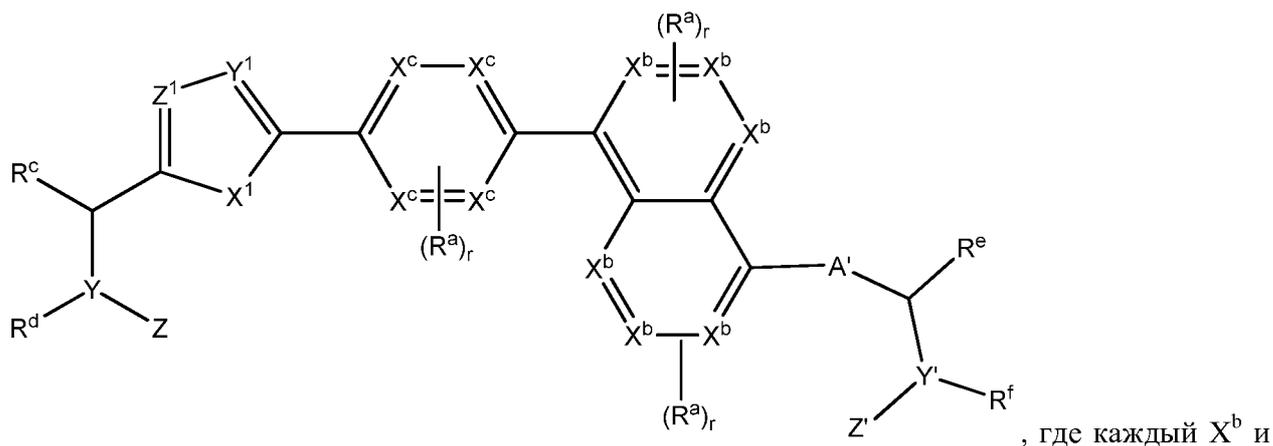
[0030] В шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пс:



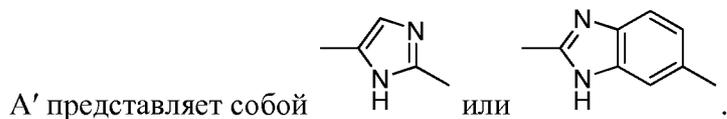
[0031] В седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пс,



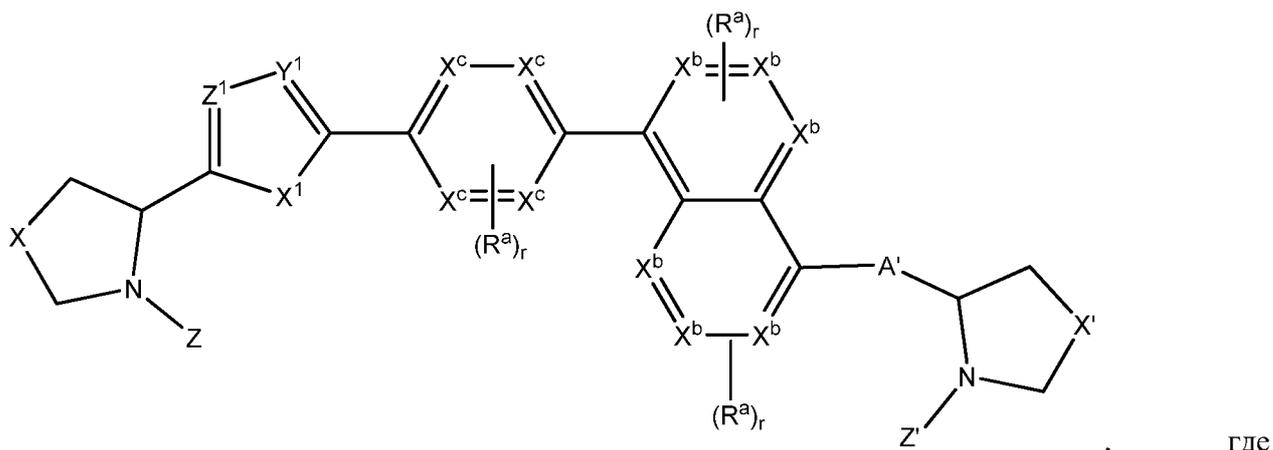
[0032] В восьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пд:



[0033] В девятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пд, где

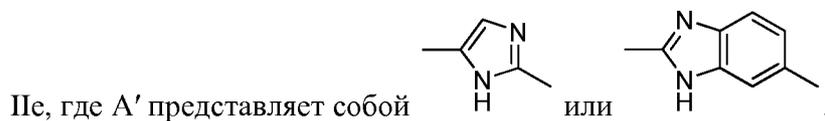


[0034] В десятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пе:

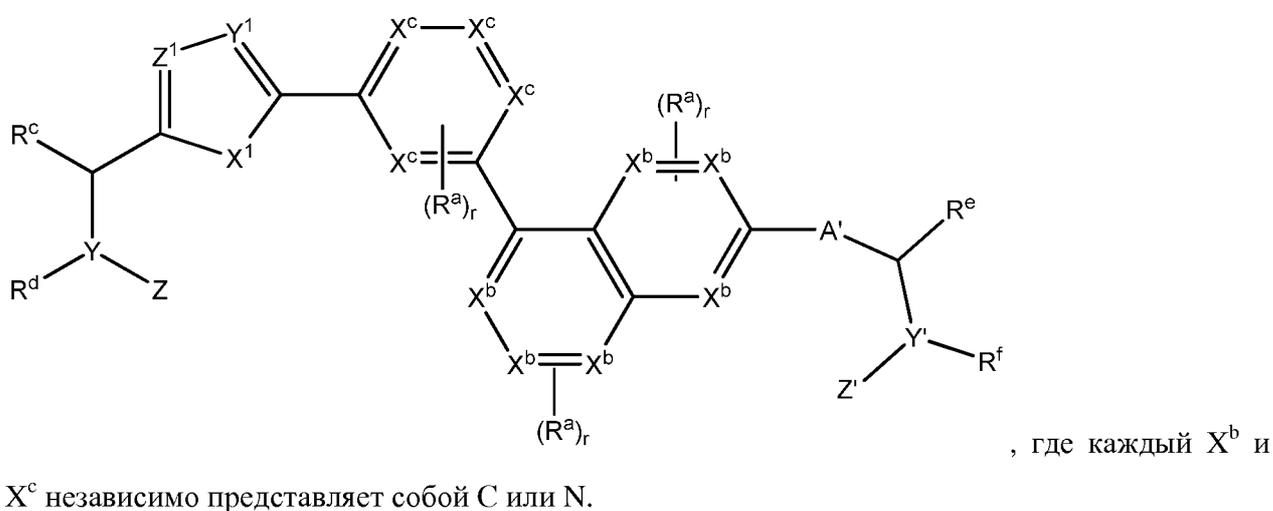


арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

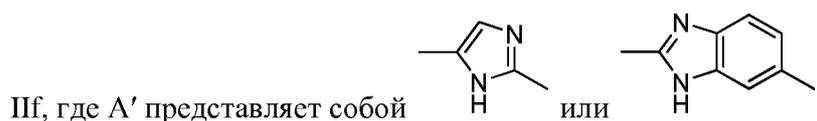
[0035] В одиннадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



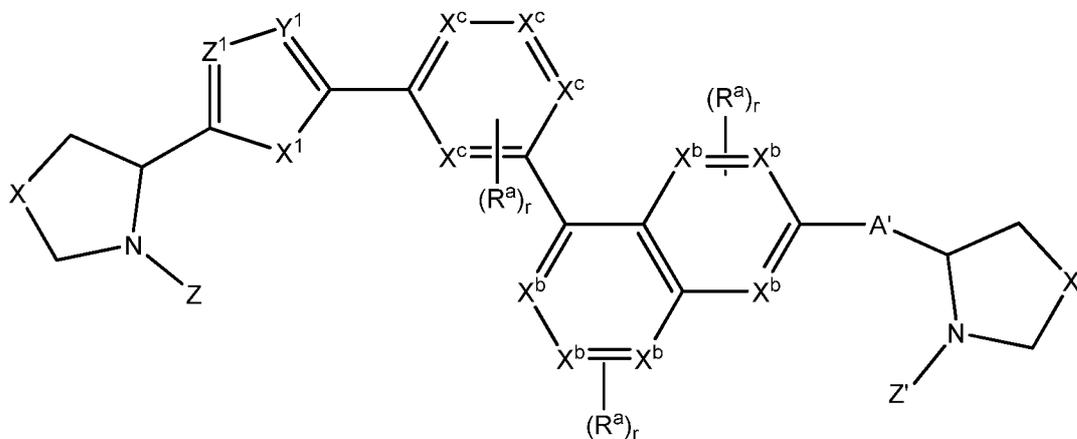
[0036] В двенадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пф:



[0037] В тринадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу

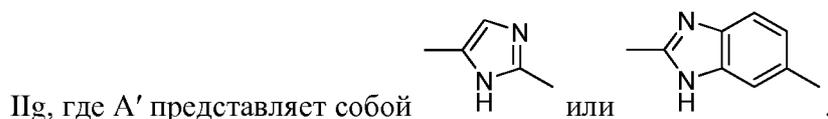


[0038] В четырнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пг:

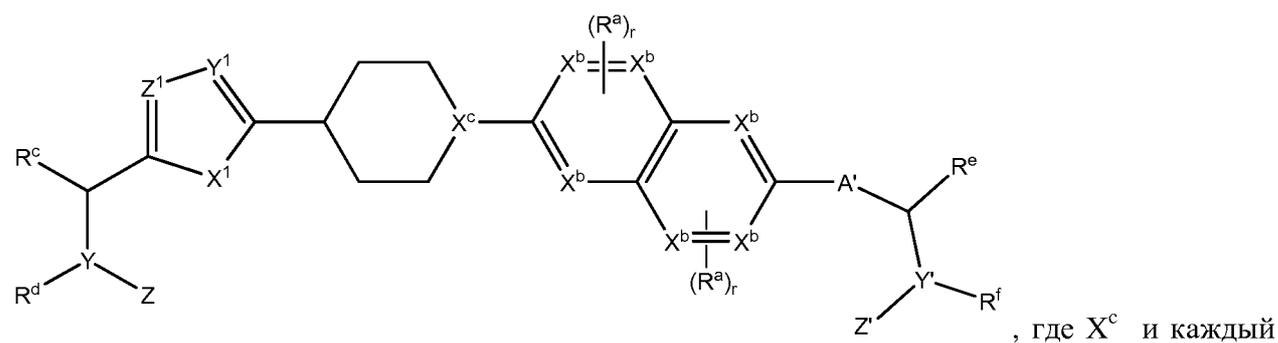


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, включающей связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

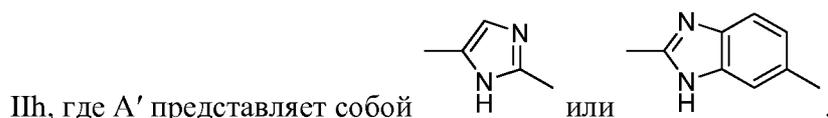
[0039] В пятнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



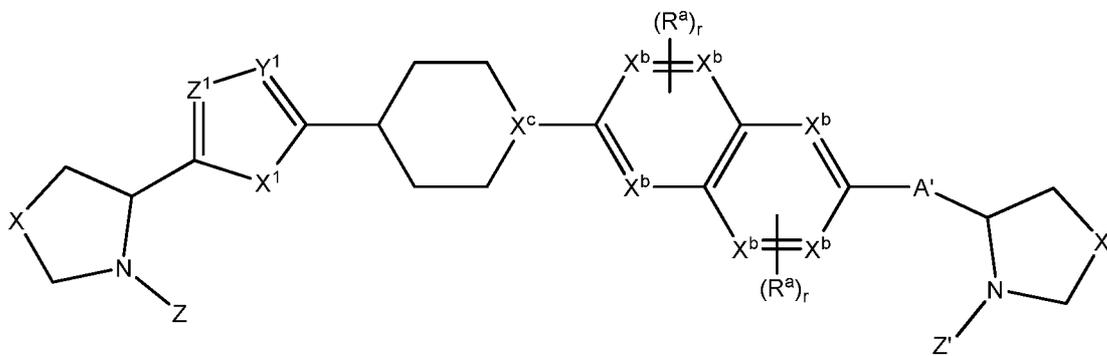
[0040] В шестнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пh:



[0041] В семнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу

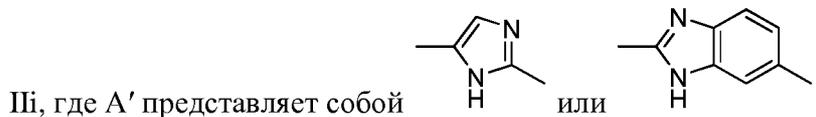


[0042] В восемнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу **III**:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

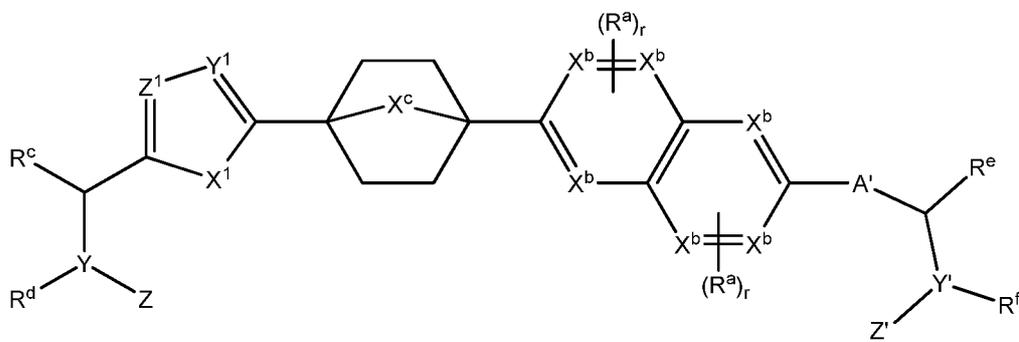
[0043] В девятнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



[0044] В двадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу **IIIh** или **IIIi**, где X^c представляет собой C.

[0045] В двадцать первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу **IIIh** или **IIIi**, где X^c представляет собой N.

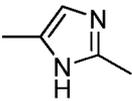
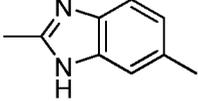
[0046] В двадцать втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу **IIIj**:



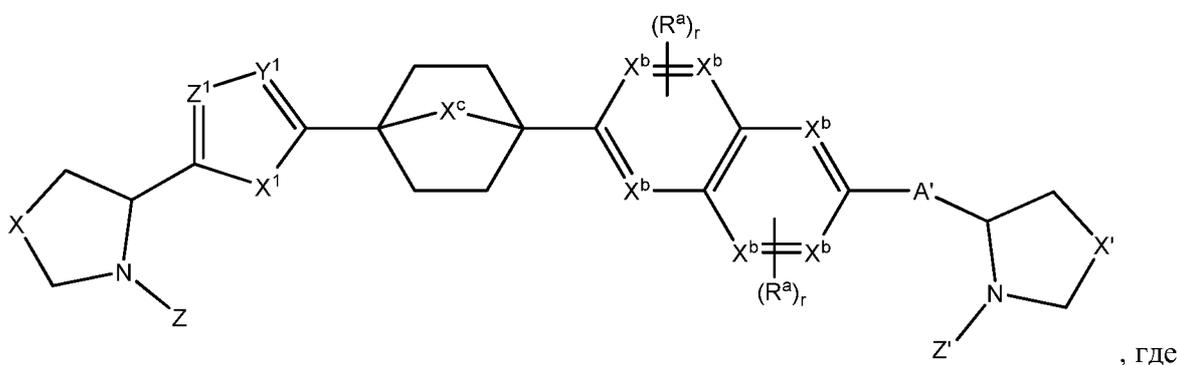
где

X^c представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и
каждый X^b независимо представляет собой С или N.

[0047] В двадцать третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют

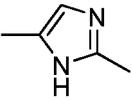
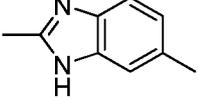
формулу Пj, где A' представляет собой  или .

[0048] В двадцать четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пк:

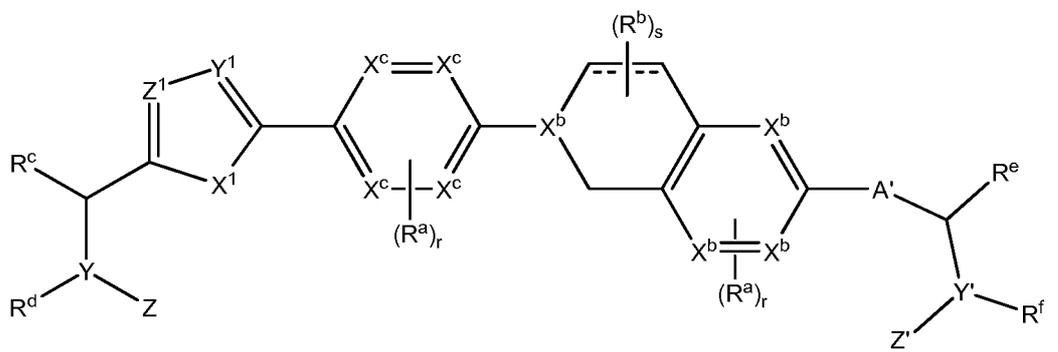


каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0049] В двадцать пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу

Пк, где A' представляет собой  или .

[0050] В двадцать шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пл:



где:

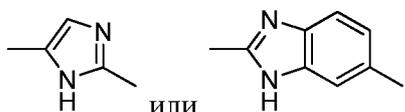
каждый X^b и X^c независимо представляет собой C или N;

каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина; и

s равен 0, 1, 2 или 3.

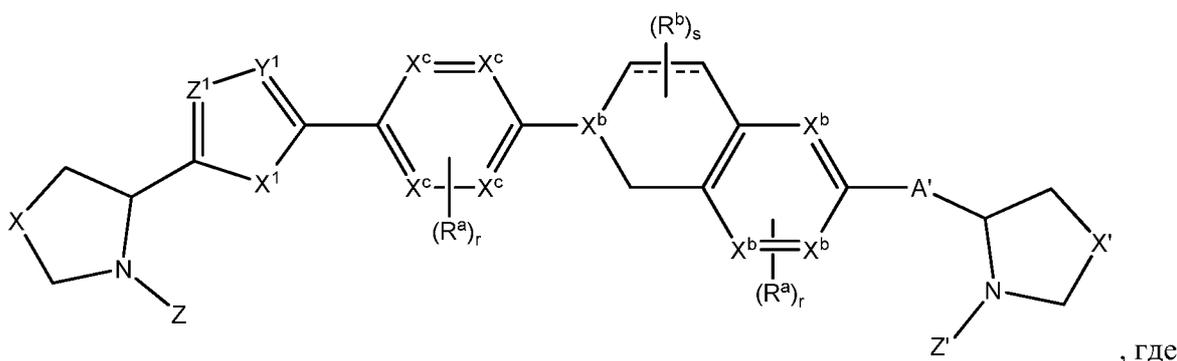
[0051] В двадцать седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют

формулу III, где A' представляет собой



или

[0052] В двадцать восьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIм:



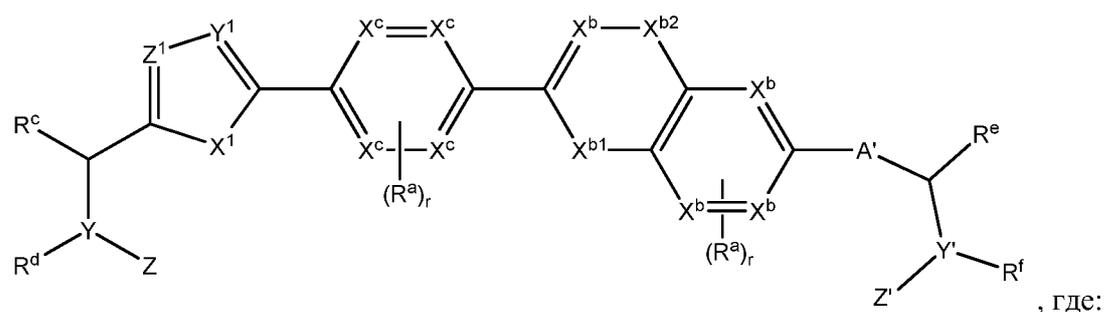
, где

каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0053] В двадцать девятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют



[0054] В тридцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIн:

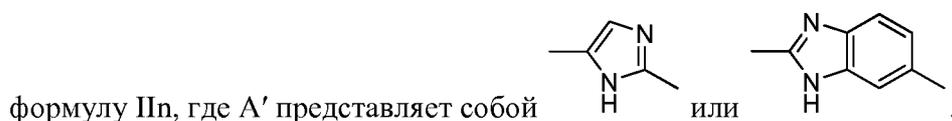


каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

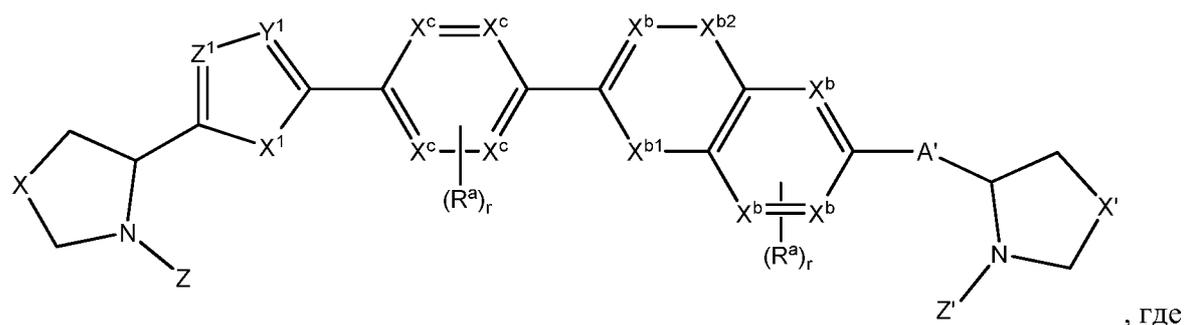
X^{b1} представляет собой N или O; и

X^{b2} представляет собой S(O)₂ или C(O).

[0055] В тридцать первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют

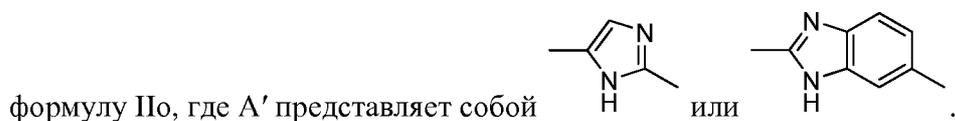


[0056] В тридцать втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIо:

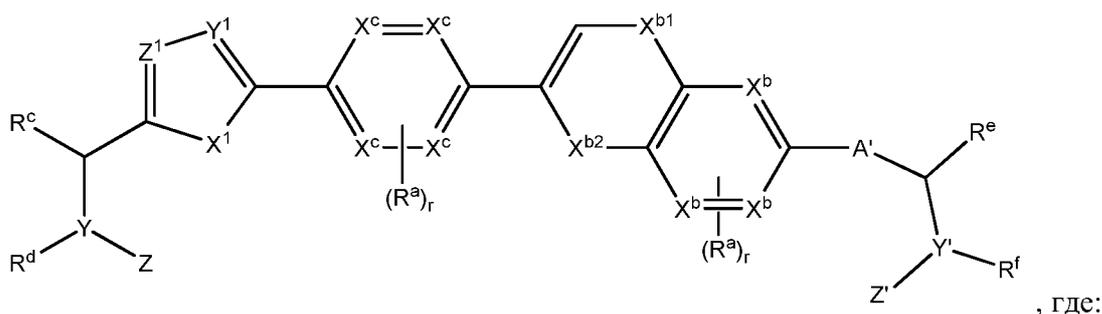


каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0057] В тридцать третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют



[0058] В тридцать четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пр:

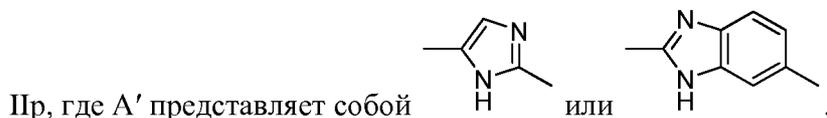


каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

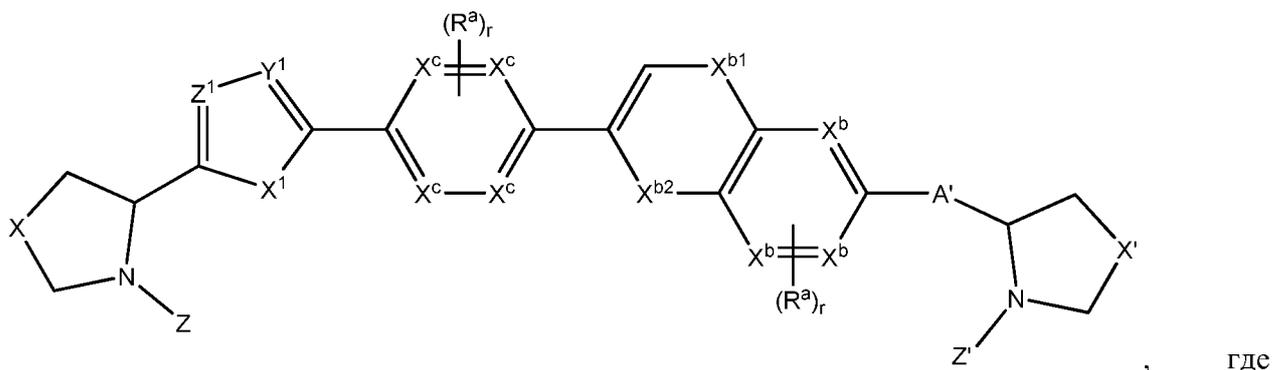
X^{b1} представляет собой N или O; и

X^{b2} представляет собой $S(O)_2$ или $C(O)$.

[0059] В тридцать пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



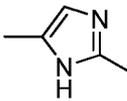
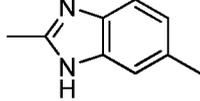
[0060] В тридцать шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пq:



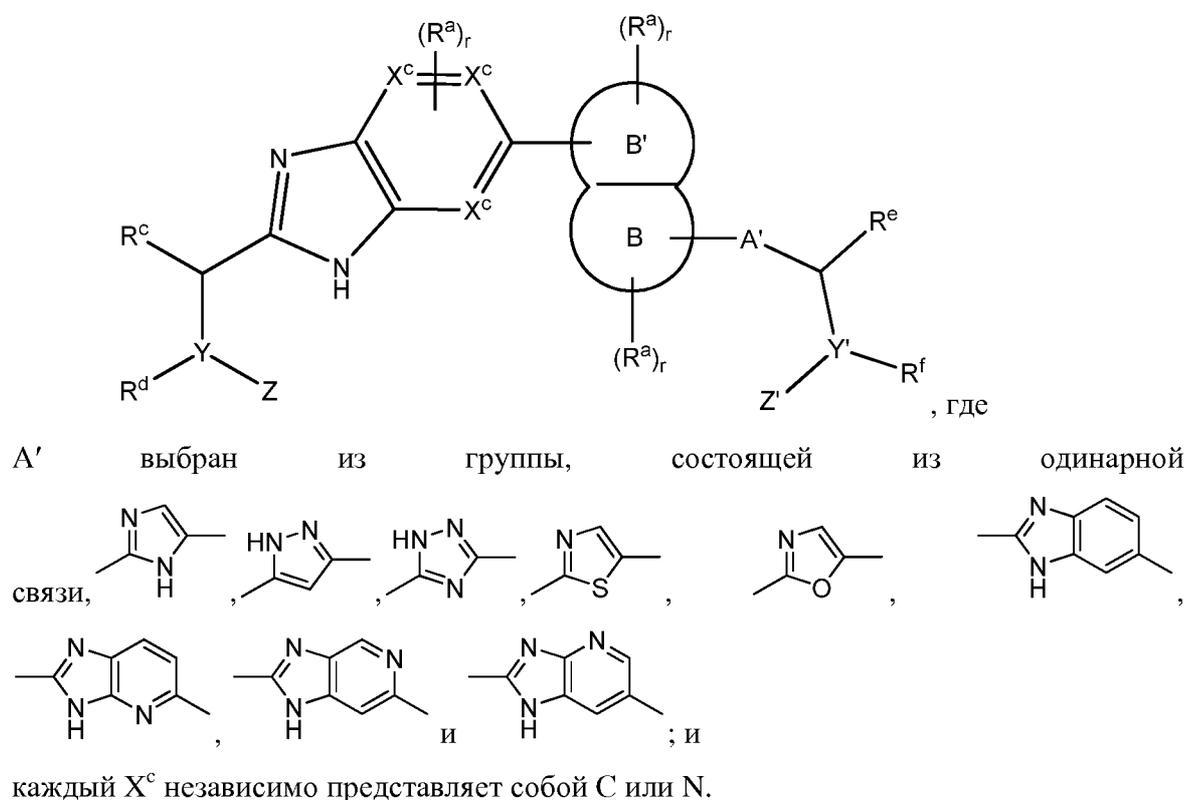
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла,

арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

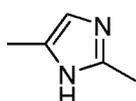
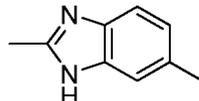
[0061] В тридцать седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют

формулу IIq, где A' представляет собой  или .

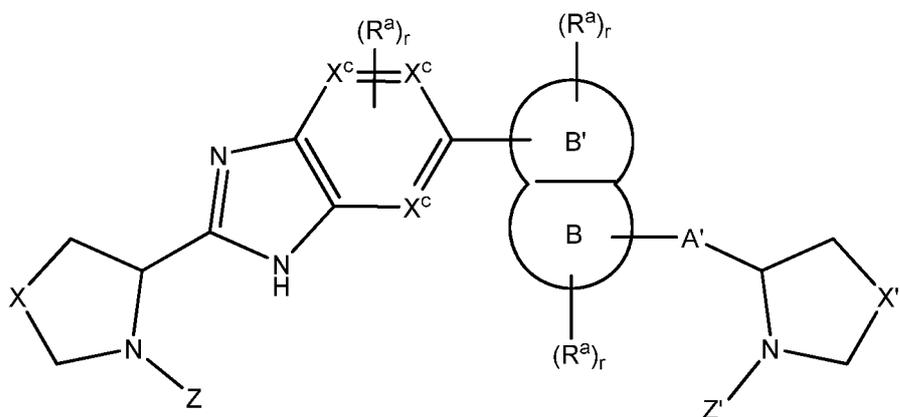
[0062] В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу III:



[0063] В первом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу III, где

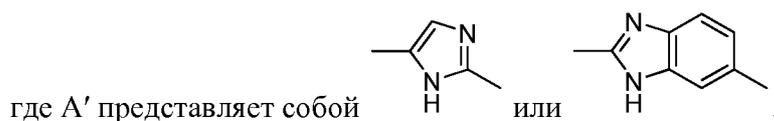
A' представляет собой  или .

[0064] Во втором варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIa:

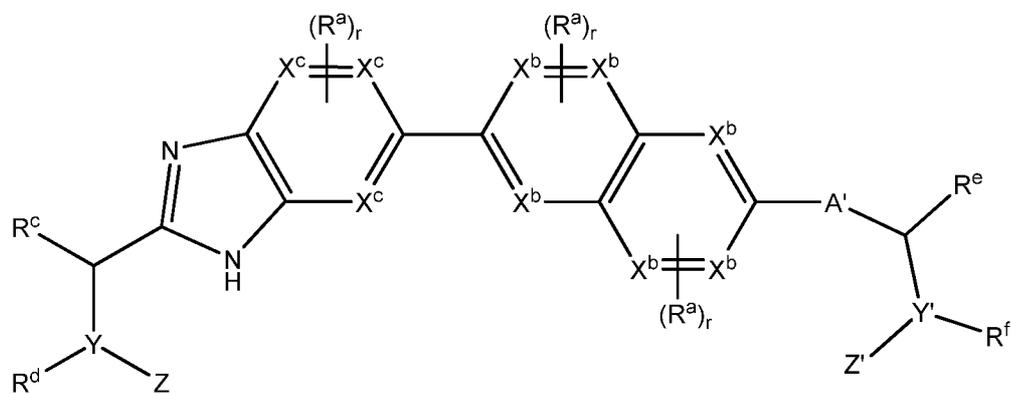


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0065] В третьем варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Ша,

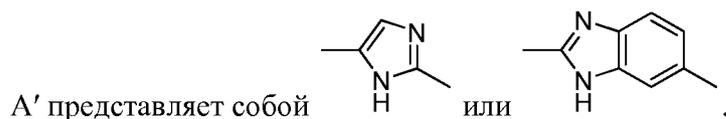


[0066] В четвертом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шб:

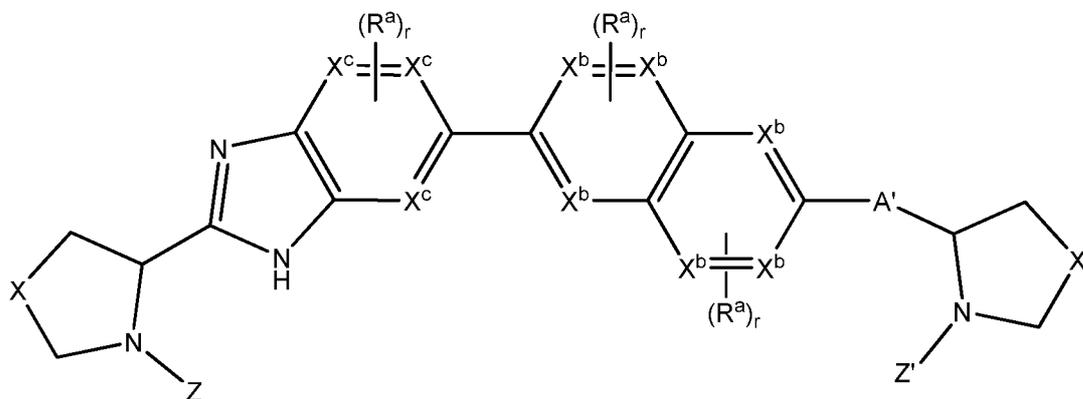


где каждый X^b независимо представляет собой C или N.

[0067] В пятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шб, где

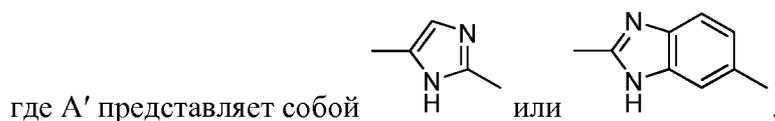


[0068] В шестом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шс:

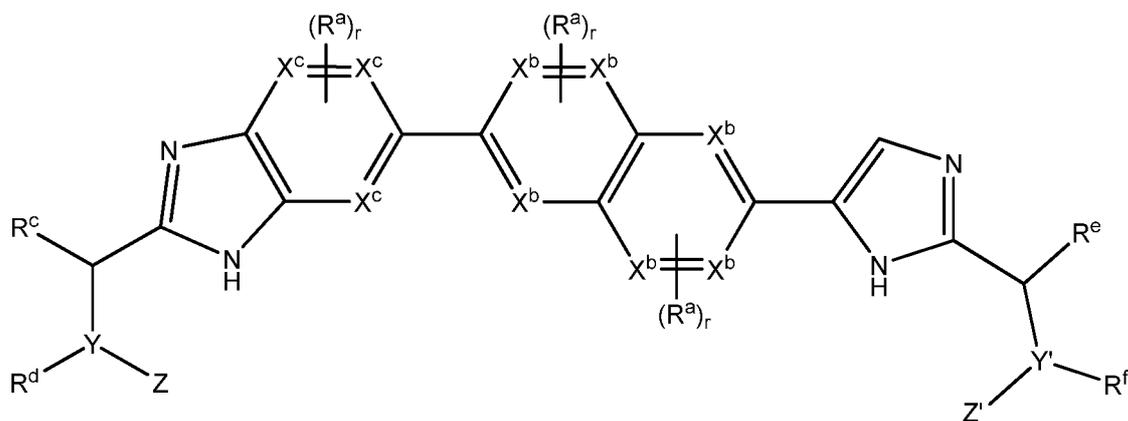


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонил.

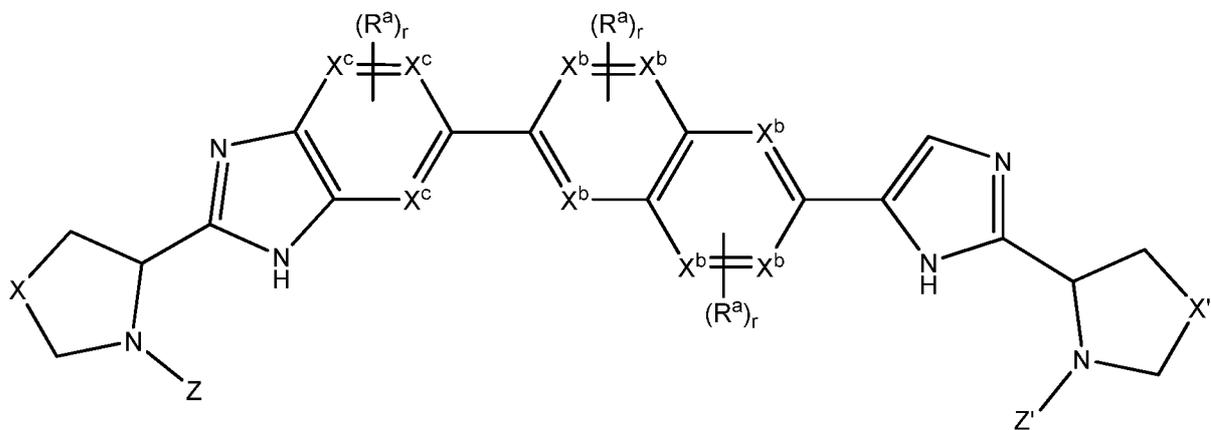
[0069] В седьмом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIc,



[0070] В восьмом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIId:

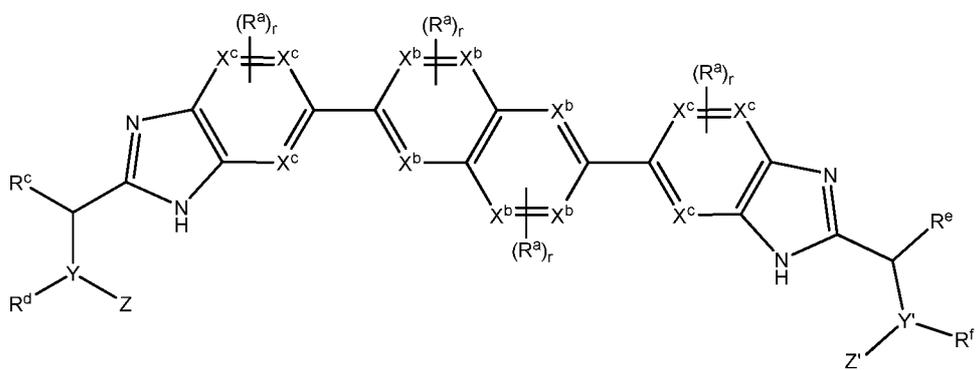


[0071] В девятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIe:

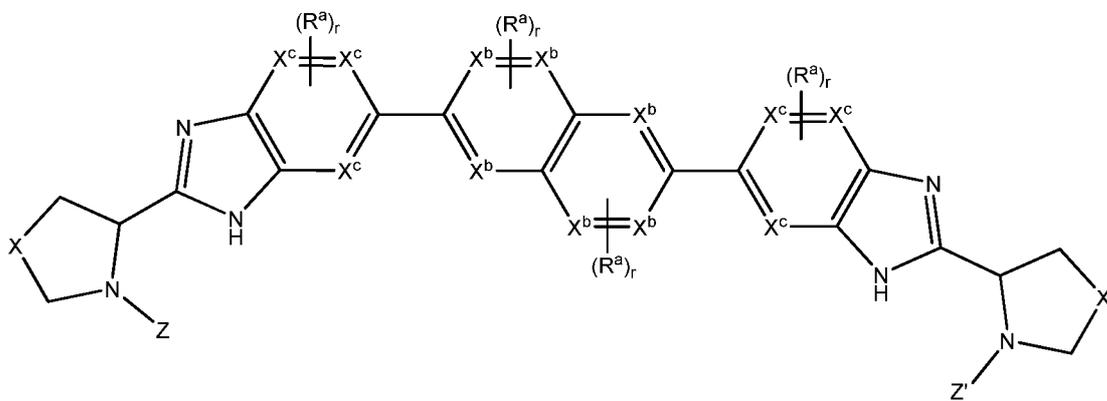


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0072] В десятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIf:

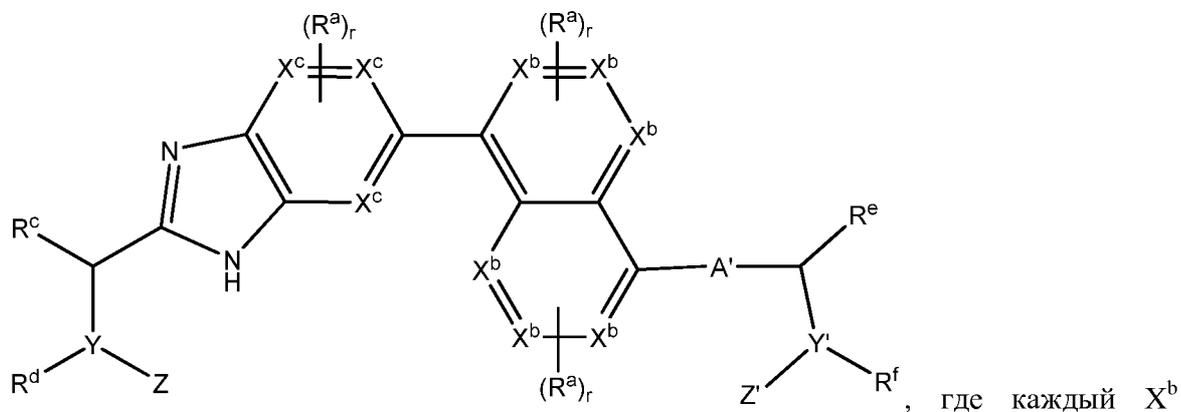


[0073] В одиннадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIg:



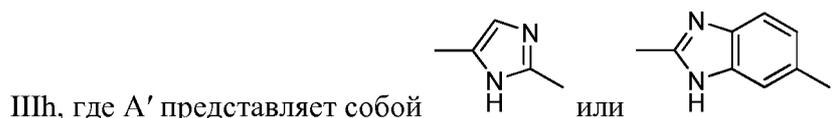
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0074] В двенадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIh:

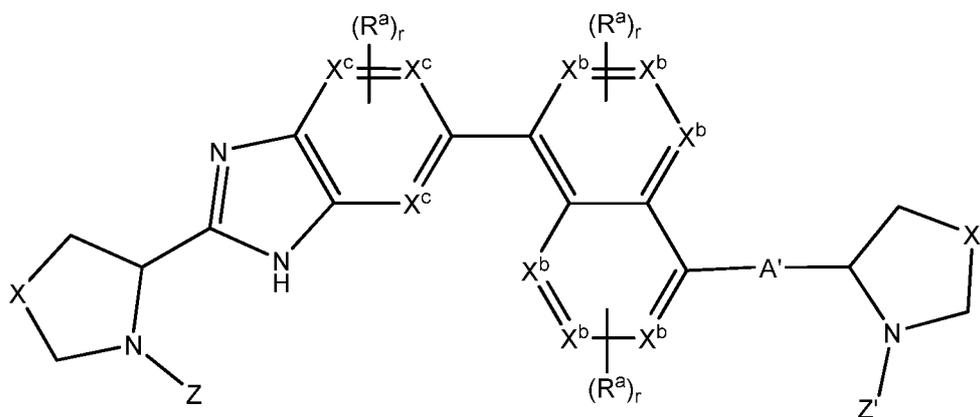


независимо представляет собой C или N.

[0075] В тринадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу

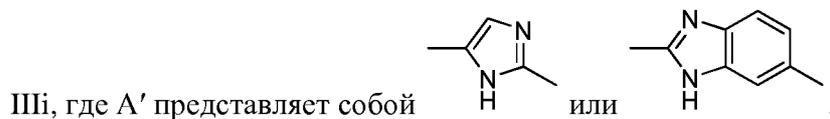


[0076] В четырнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIi:

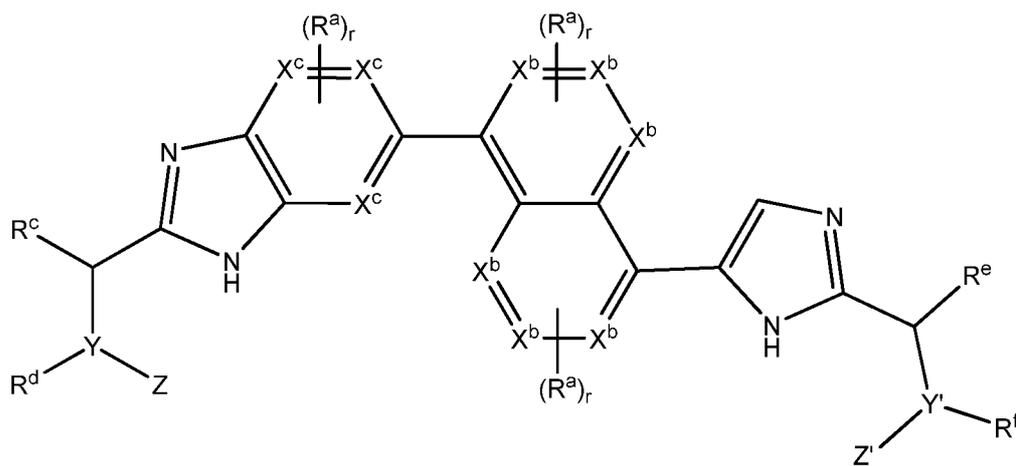


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

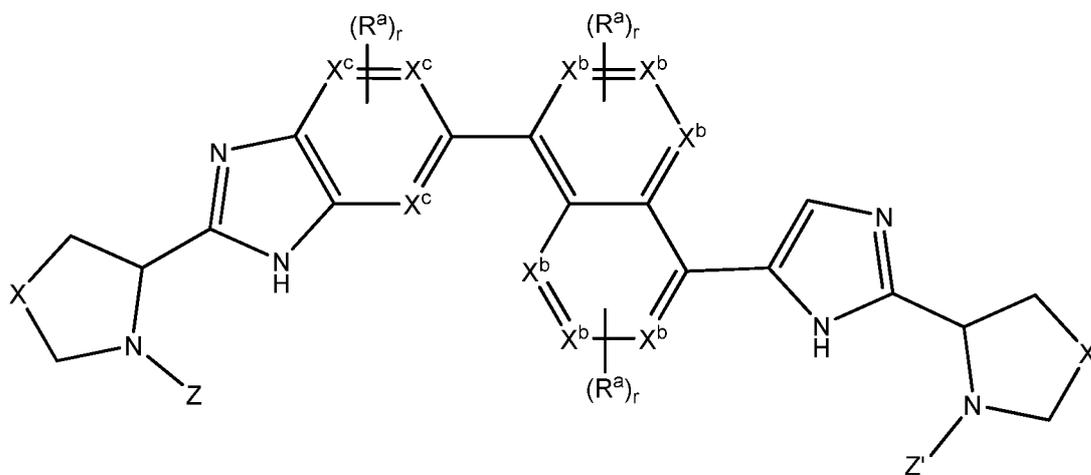
[0077] В пятнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу



[0078] В шестнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIj:

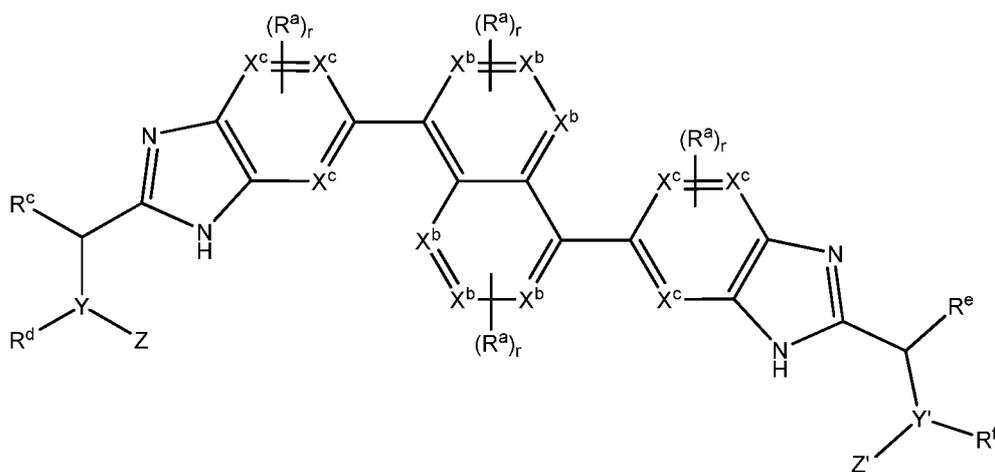


[0079] В семнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIk:

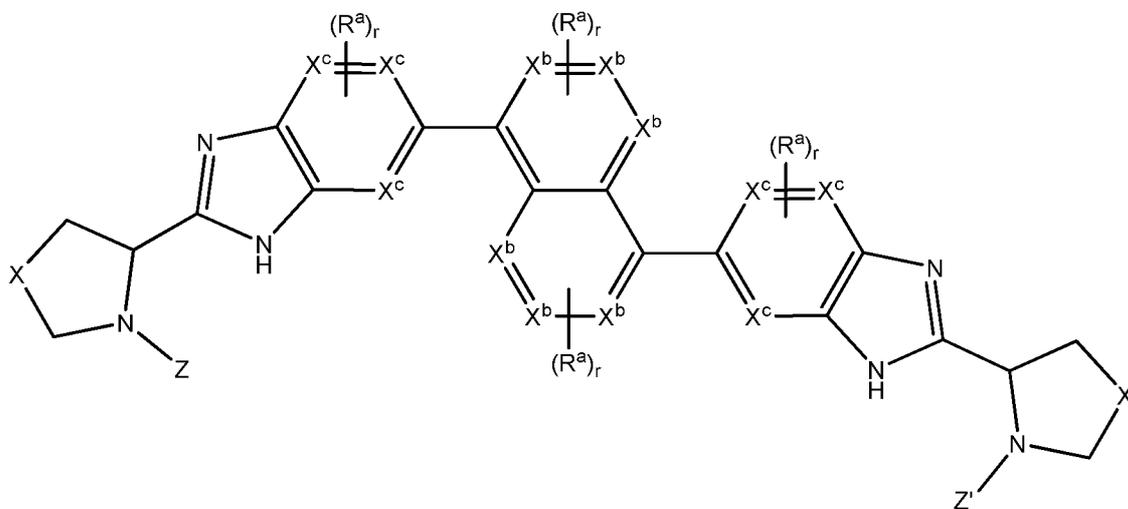


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфоила.

[0080] В восемнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу III:

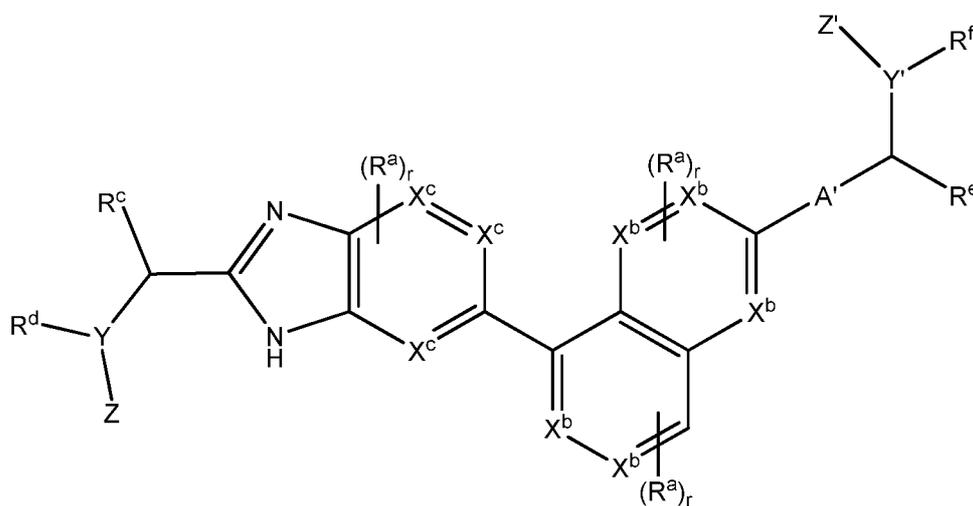


[0081] В девятнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIa:



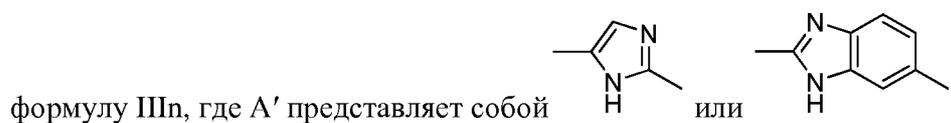
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0082] В двадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIн:

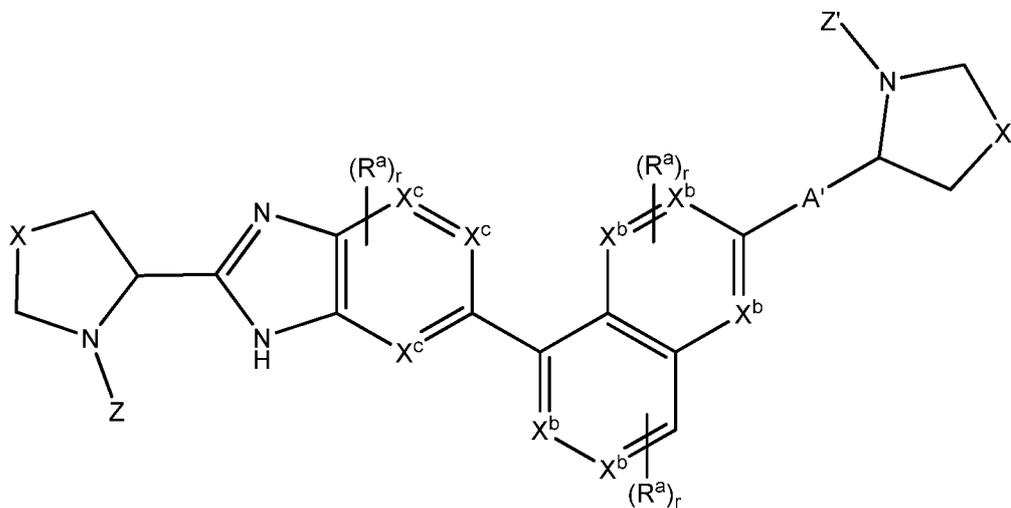


где каждый X^b независимо представляет собой C или N.

[0083] В двадцать первом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют



[0084] В двадцать втором варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шо:

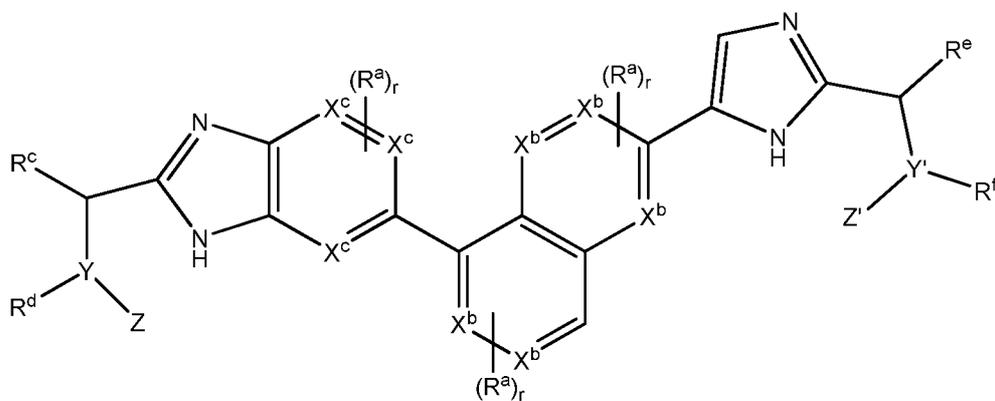


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

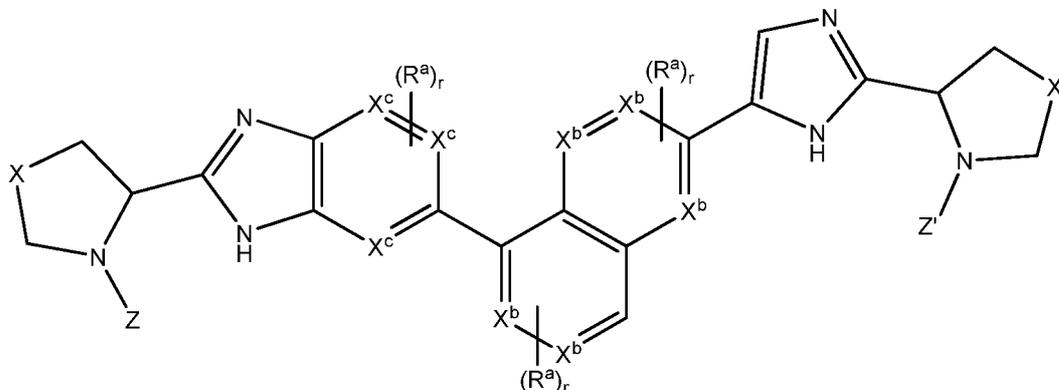
[0085] В двадцать третьем варианте реализации третьего аспекта соединения имеют



[0086] В двадцать четвертом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шпр:

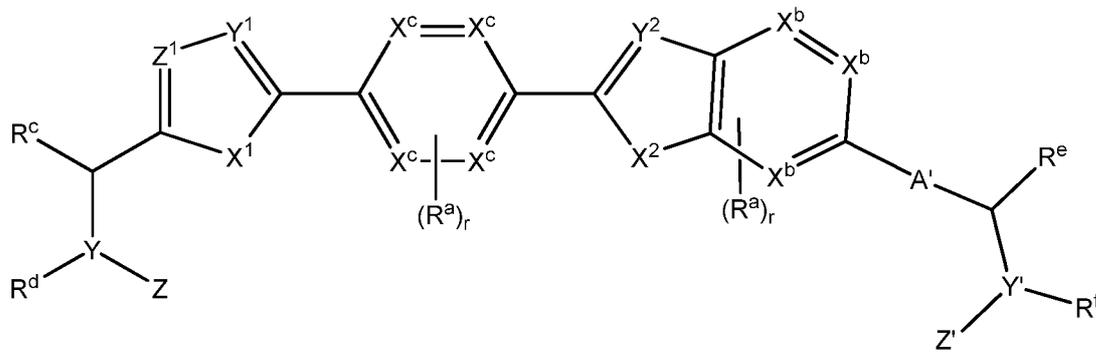


[0087] В двадцать пятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIq:

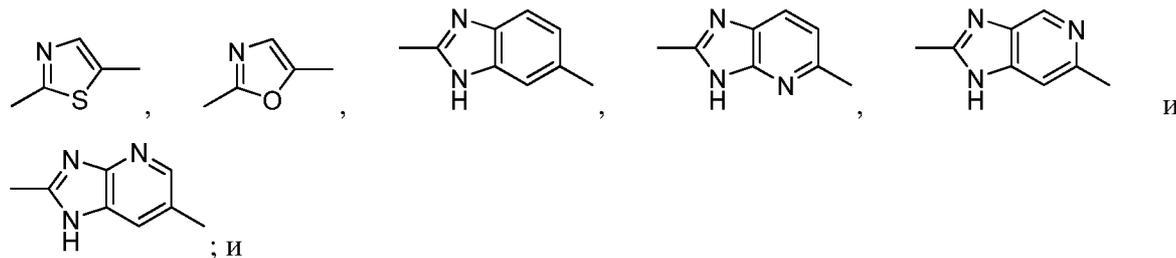
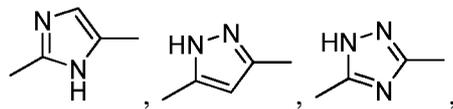


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0088] В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу IV:

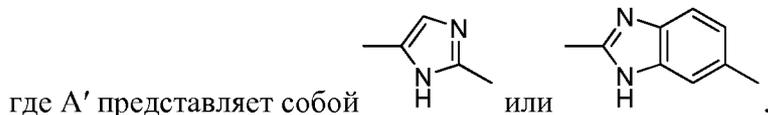


A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи,

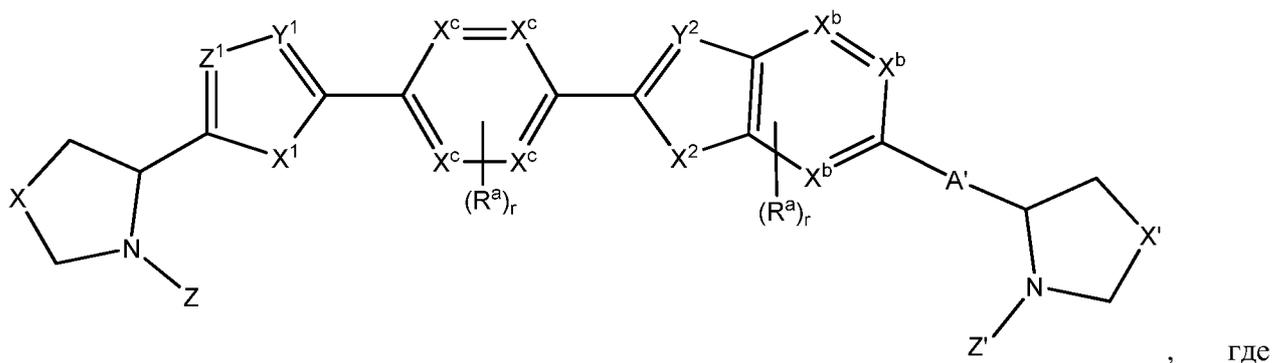


каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N.

[0089] В первом варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IV,

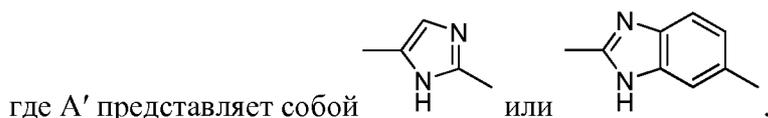


[0090] Во втором варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IVa:

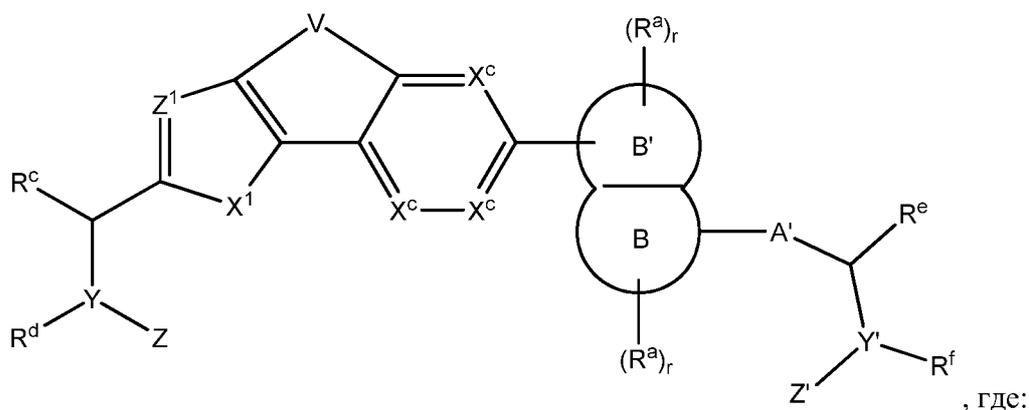


каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонла.

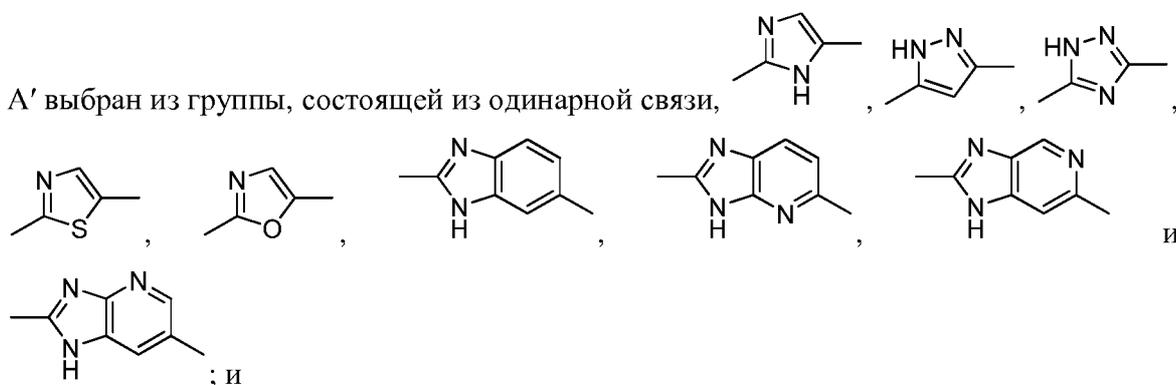
[0091] В третьем варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IVa,



[0092] В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу V:

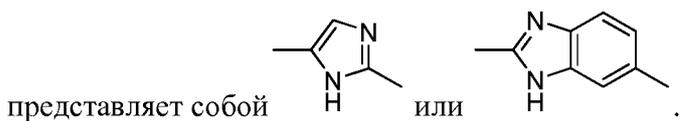


A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи,

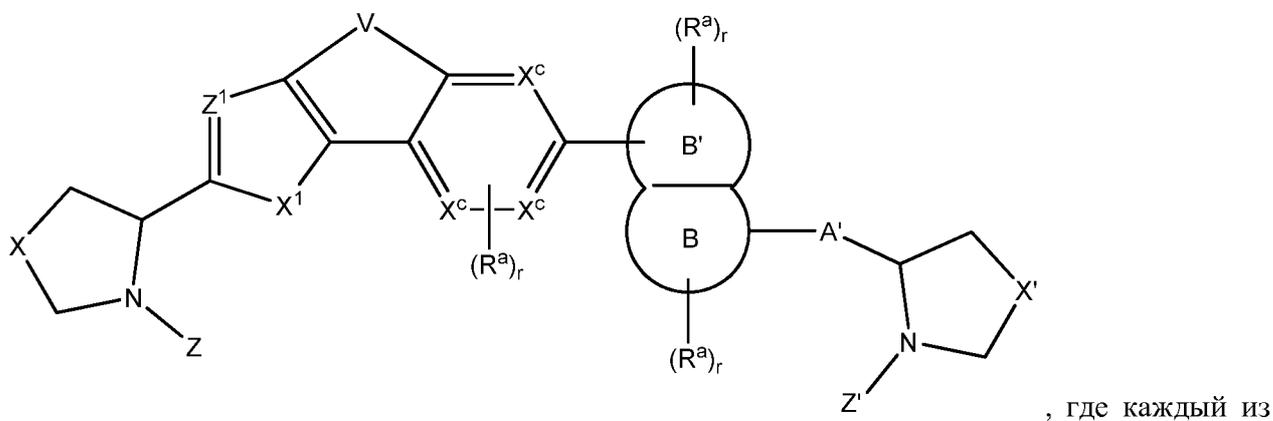


каждый X^c независимо представляет собой С или N при условии, что не более двух X^c представляют собой N.

[0093] В первом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу V, где A'



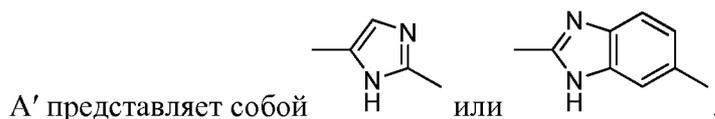
[0094] Во втором варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Va:



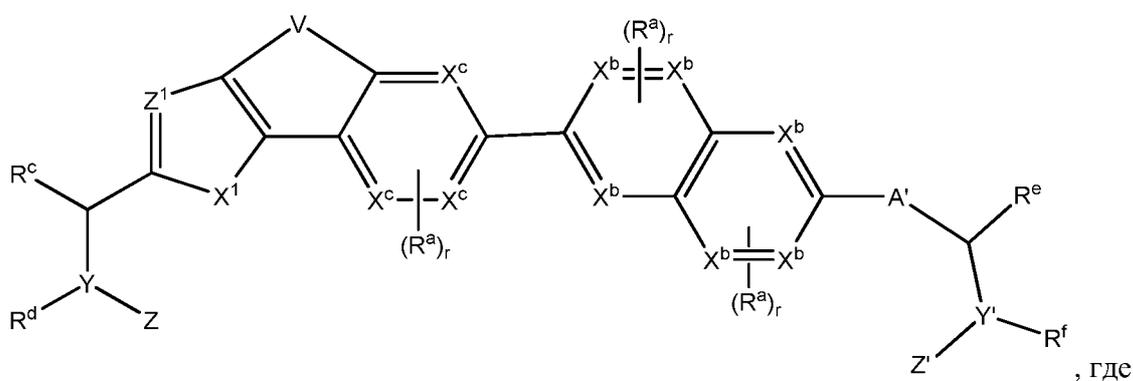
X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-

, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0095] В третьем варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Va, где

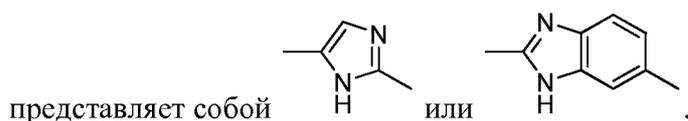


[0096] В четвертом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vb:

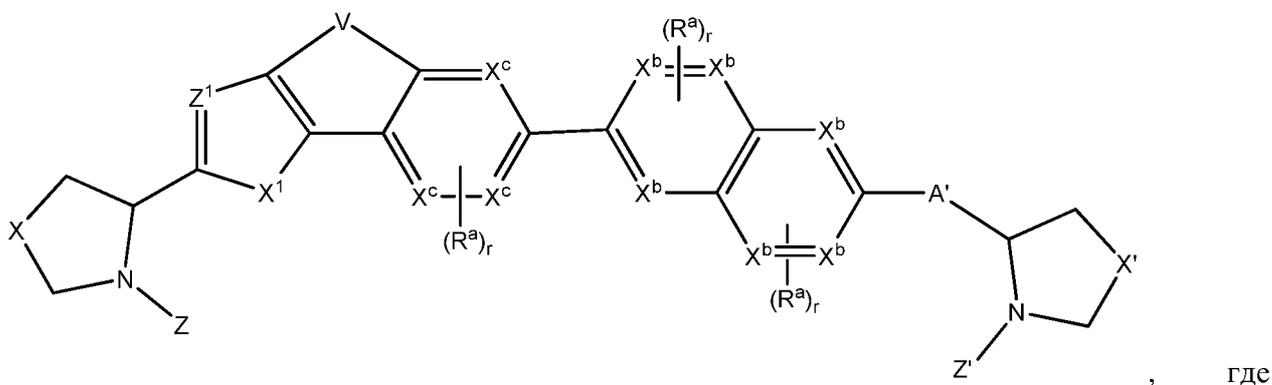


каждый X^b независимо представляет собой C или N.

[0097] В пятом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vb, где A'



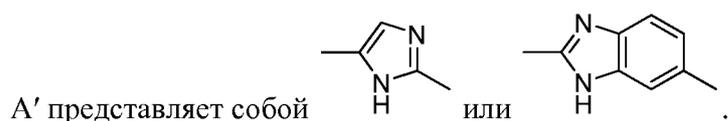
[0098] В шестом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vc:



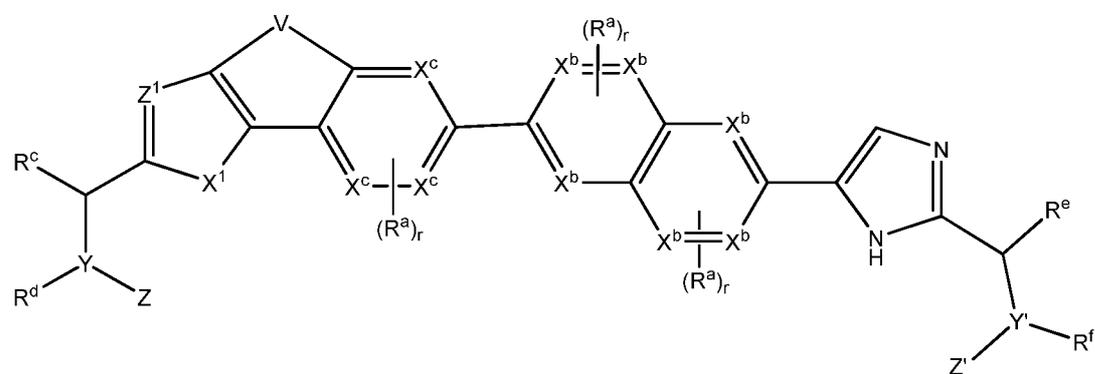
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из

группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

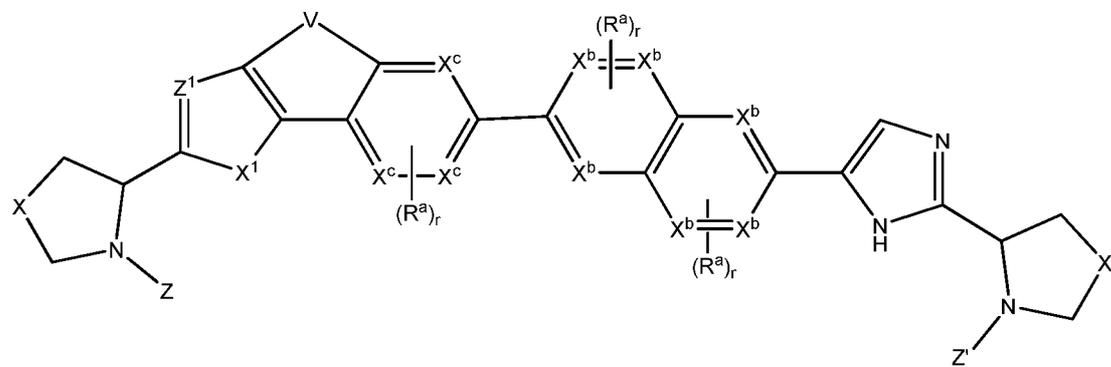
[0099] В седьмом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vc, где



[0100] В восьмом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vd:



[0101] В девятом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Ve:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0102] В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения в любом соединении согласно любому из аспектов со второго по пятый R^c, R^d, R^e и R^f каждый независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C₁-C₈ алкила и C₁-C₈ гетероалкила, где,

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0103] В первом варианте реализации шестого аспекта R^c и R^d или R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0104] Во втором варианте реализации шестого аспекта как R^c и R^d, так и R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0105] В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения каждый R^a, если присутствует, согласно любому из других аспектов настоящего изобретения, независимо представляет собой -CN, -OCHF₂, -OCF₃, -CF₃ или -F.

[0106] В соответствии с восьмым аспектом настоящего изобретения, если присутствует в любом соединении согласно любому из других аспектов, один из Y и Y' представляет собой N.

[0107] В первом варианте реализации восьмого аспекта как Y, так и Y' представляют собой N.

[0108] В соответствии с девятым аспектом настоящего изобретения Z и Z' согласно любому из предшествующих аспектов каждый представляет собой 1-3 аминокислоты.

[0109] В первом варианте реализации девятого аспекта указанные аминокислоты находятся в D-конфигурации.

[0110] В соответствии с десятым аспектом настоящего изобретения Z и Z' согласно любому из предшествующих аспектов каждый независимо выбран из группы, состоящей из -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_l]-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸, -U-(CR⁴₂)_t-R⁸ и -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_l]-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸.

[0111] В первом варианте реализации десятого аспекта как Z, так и Z' представляют собой -[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_l]-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸.

[0112] Во втором варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_l-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸.

- [0113] В третьем варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0114] В четвертом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0115] В пятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0116] В шестом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0117] В седьмом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0118] В восьмом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0119] В девятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.
- [0120] В десятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.
- [0121] В одиннадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.
- [0122] В двенадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.
- [0123] В тринадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0124] В четырнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0125] В пятнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0126] В шестнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.
- [0127] В семнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0128] В восемнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$.

[0129] В соответствии с одиннадцатым аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению.

[0130] В соответствии с двенадцатым аспектом настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению при получении лекарственного средства.

[0131] В первом варианте реализации двенадцатого аспекта указанное лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.

[0132] В соответствии с тринадцатым аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения гепатита С, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно настоящему изобретению.

Подробное описание

[0133] Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, приведенные ниже. Следует отметить, что в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множества объектов, если из контекста явным образом не следует иное. Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных изданиях, включая Carey and Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5th Ed." Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New York. При реализации настоящего изобретения будут использованы, если не указано иное, традиционные методы синтетической органической химии, масс-спектрологии, препаративные и аналитические методы хроматографии, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

[0134] В настоящем описании термин «алканоил» означает карбонильную группу, содержащую низшую алкильную группу в качестве заместителя.

[0135] В настоящем описании термин «алкенил» означает содержащие заместители или не содержащие заместители линейные и разветвленные алкеновые радикалы, включая как E-, так и Z-формы, содержащие от двух до восьми атомов углерода. Алкенильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных 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, -

$\text{OC(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, S(O)R , SO_2R , $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

[0136] В настоящем описании термин «алкокси» означает кислород с низшей алкильной группой в качестве заместителя и включает метокси, этокси, бутокси, трифторметокси и т. п. Указанный термин также включает двухвалентные заместители, связанные с двумя отдельными атомами кислорода, такие как, без ограничения, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-4}-$ и $-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-4}-$.

[0137] В настоящем описании термин «алкоксикарбонил» означает карбонильную группу, содержащую алкоксигруппу в качестве заместителя.

[0138] В настоящем описании термин «алкил» означает содержащие заместители или не содержащие заместители линейные и разветвленные алкильные радикалы, содержащие от одного до пятнадцати атомов углерода. В настоящем описании термин «низший алкил» означает как линейные, так и разветвленные алкильные радикалы, содержащие от одного до шести атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил и т.д. Алкильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{O-R}$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)C(O)R}$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)S(O)}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{OC(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

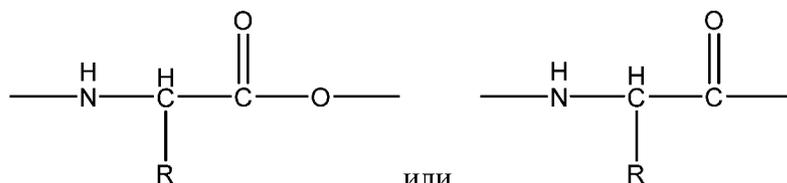
[0139] В настоящем описании термин «алкилен», «алкенилен» и «алкинилен» относится к группам «алкил», «алкенил» и «алкинил» соответственно, когда они являются двухвалентными, т.е. присоединены к двум атомам.

[0140] В настоящем описании термин «алкилсульфонил» означает сульфонильную группу, содержащую низшую алкильную группу в качестве заместителя.

[0141] В настоящем описании термин «алкинил» означает содержащую заместители или не содержащую заместители линейную и разветвленную углеродную цепь, содержащую от двух до восьми атомов углерода и содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Термин алкинил включает, например, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 3-метил-1-бутинил и т.д. Алкинильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, $-\text{CN}$, NO_2 , CO_2R , C(O)R , $-\text{O-R}$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)C(O)R}$, $-\text{N(R}^{\text{N}}\text{)S(O)}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{OC(O)N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{N}}\text{)}_2$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

[0142] В настоящем описании термин «амино» означает группу, имеющую структуру NR^N_2 .

[0143] В настоящем описании термин «аминокислота» означает группу, имеющую



структуру

или

либо в D-, либо L-

конфигурации, и включает, но не ограничивается перечисленными: двадцать «стандартных» аминокислот: изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин и гистидин. Настоящее изобретение также включает, без ограничения, аминокислоты D-конфигурации, бета-аминокислоты, аминокислоты с боковыми цепями, а также все неприродные аминокислоты, известные специалисту в данной области техники.

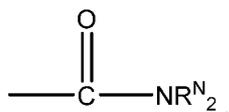
[0144] В настоящем описании термин «аралкил» означает низшую алкильную группу, содержащую в качестве заместителя ароматическую группу, при этом ароматическая группа может содержать заместители или не содержать заместители. Аралкильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, -CN , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{R}$, -C(O)R , -O-R , $\text{-N(R}^N)_2$, $\text{-N(R}^N)\text{C(O)R}$, $\text{-N(R}^N)\text{S(O)}_2\text{R}$, -SR , $\text{-C(O)N(R}^N)_2$, -OC(O)R , $\text{-OC(O)N(R}^N)_2$, -SOR , $\text{-SO}_2\text{R}$, $\text{-SO}_3\text{R}$, $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^N)_2$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

[0145] В настоящем описании термины «арил», «ароматическая группа» или «ароматическое кольцо» означают содержащие заместители или не содержащие заместители однокольцевые и многочисленные ароматические группы (например, фенил, пиридил и пирозол, и т.д.), и полициклические кольцевые системы (нафтил и хинолинил, и т.д.). Полициклические кольца могут содержать два или более колец, в которых два атома являются общими для двух соседних колец (кольца «конденсированы»), при этом по меньшей мере одно из указанных колец является ароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, арил, гетероциклы и/или гетероарилы. Арильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, алкила, -CN , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{R}$, -C(O)R , -O-R , $\text{-N(R}^N)_2$, $\text{-N(R}^N)\text{C(O)R}$, $\text{-N(R}^N)\text{S(O)}_2\text{R}$, -SR , -

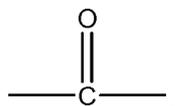
$C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SO_3R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, $-SiR_3$, $-P(O)R$, фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

[0146] В настоящем описании термин «арилсульфонил» означает сульфонильную группу, содержащую в качестве заместителя, арильную группу. Указанный термин включает, без ограничения, одновалентные, а также многовалентные арилы (например, двухвалентные арилы).

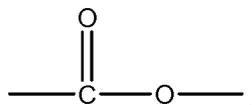
[0147] В настоящем описании термин «карбамоил» означает группу, имеющую структуру



[0148] В настоящем описании термин «карбонил» означает группу, имеющую структуру



[0149] В настоящем описании термин «карбоксил» означает группу, имеющую структуру



[0150] В настоящем описании термин «циклоалкил» означает содержащие заместители или не содержащие заместители циклические алкильные радикалы, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода, и включает циклопропил, циклопентил, циклогексил и т.д. Термин «циклоалкил» также включает полициклические системы, содержащие два кольца, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца «конденсированы»). Циклоалкильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C(O)R$, $-O-R$, $-N(R^N)_2$, $-N(R^N)C(O)R$, $-N(R^N)S(O)_2R$, $-SR$, $-C(O)N(R^N)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R^N)_2$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-S(O)_2N(R^N)_2$, фосфата, фосфоната, алкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

[0151] В настоящем описании термин «циклоалкенил» означает содержащие заместители или не содержащие заместители циклические алкенильные радикалы, содержащие от четырех до двенадцати атомов углерода, в которых есть по меньшей мере одна двойная связь между двумя атомами углерода кольца, и включает циклопентенил, циклогексенил и т.д. Термин «циклоалкенил» также включает полициклические системы, содержащие два кольца, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца

«конденсированы»). Циклоалкенильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных 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.

[0152] В настоящем описании термин «галогено» или «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

[0153] В настоящем описании термин «гетероалкил» означает алкил, содержащий один или более гетероатомов.

[0154] Термин «гетероатом», в частности в пределах кольцевой системы, относится к N, O и S.

[0155] В настоящем описании термин «гетероциклическая группа», «гетероцикл» или «гетероциклическое кольцо» означает содержащие заместители или не содержащие заместители ароматические и неароматические циклические радикалы, содержащие по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца. Предпочтительные гетероциклические группы представляют собой группы, содержащие пять или шесть атомов кольца, которые включают по меньшей мере один гетероатом, и включают циклические амины, такие как морфолино, пиперидино, пирролидино и т.д., и циклические эфиры, такие как тетрагидрофуран, тетрагидропиран и т.д. Термин «ароматические гетероциклические группы», также называемые «гетероарильными» группами, означает однокольцевые гетероароматические группы, которые могут содержать от одного до трех гетероатомов, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, оксодиазол, тиадиазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т.д. Термин «гетероарил» также включает полициклические гетероароматические системы, содержащие два или более колец, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца «конденсированы»), при этом по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероарил, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, арил, гетероциклы и/или гетероарилы. Примеры полициклических гетероароматических систем включают хинолин, изохинолин, циннолин, тетрагидроизохинолин, хиноксалин, хиназолин, бензимидазол, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензотиазол, индазол, пурин, бензотриазол, пирролопиридин, пиразолопиридин и т.д. Гетероциклическая группа может содержать один или более заместителей, выбранных

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, фосфат, фосфонат, циклоалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил.

[0156] В настоящем описании термин «оксо» означает атом кислорода, присоединенный с помощью двойной связи.

[0157] Термин «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означает вещество, которое не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. указанное вещество может быть введено индивидууму, не вызывая при этом каких-либо нежелательных биологических эффектов или не взаимодействуя неблагоприятным образом с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

[0158] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему изобретению, которую получают с помощью противоионов, известных в данной области техники как в целом приемлемые для фармацевтического применения, и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Указанные соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая 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-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая 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, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.д.; или (2) соли, образующиеся при замещении присутствующего в исходном соединении кислого протона на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион

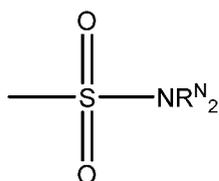
алюминия; или координировании с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин, морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин и т.д. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты и т.д., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.д. (см., например, Berge *et al.*, 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

[0159] В настоящем описании термины «фосфат» и «фосфонат» относятся к группам, соответственно, имеющим следующие структуры:



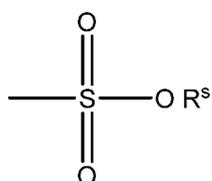
[0160] Термины «соли» и «гидраты» относятся к гидратированным формам соединения, которые будут положительно влиять на физические или фармакокинетические свойства соединения, такие как растворимость, вкусовые качества, абсорбция, распределение, метаболизм и выведение. Другие факторы, более практичные по характеру, которые специалист в данной области техники может учитывать при выборе, включают стоимость исходных веществ, легкость кристаллизации, выход, стабильность, растворимость, гигроскопичность, текучесть и возможность производства готовой нерасфасованной лекарственной формы.

[0161] В настоящем описании термин «сульфонамид» означает группу, имеющую



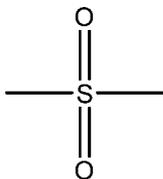
структуру

[0162] В настоящем описании термин «сульфонат» означает группу, имеющую структуру

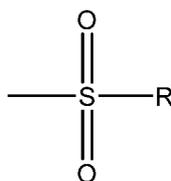


, где R^{s} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{10} алкила, C_2 - C_{10} алкенила, C_2 - C_{10} алкинила, C_1 - C_{10} алканоила или C_1 - C_{10} алкоксикарбонила.

[0163] В настоящем описании термин «сульфонил» означает группу, имеющую структуру



[0164] В настоящем описании термин «замещенный сульфони́л» означает группу,



имеющую структуру , включая, но не ограничиваясь алкилсульфони́лом и арилсульфони́лом.

[0165] В настоящем описании термин «тиокарбонил» означает карбонил, в котором атом кислорода был замещен на серу.

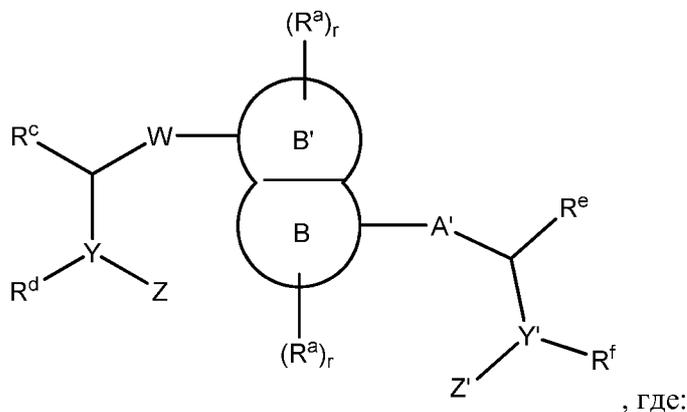
[0166] Каждый R независимо выбран из водорода, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфониаида, аино и оксо.

[0167] Каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфониаида. Два R^N могут совместно с С, О, N или S, к которым они присоединены, образовывать 5-7-членное кольцо, которое может необязательно содержать дополнительный гетероатом.

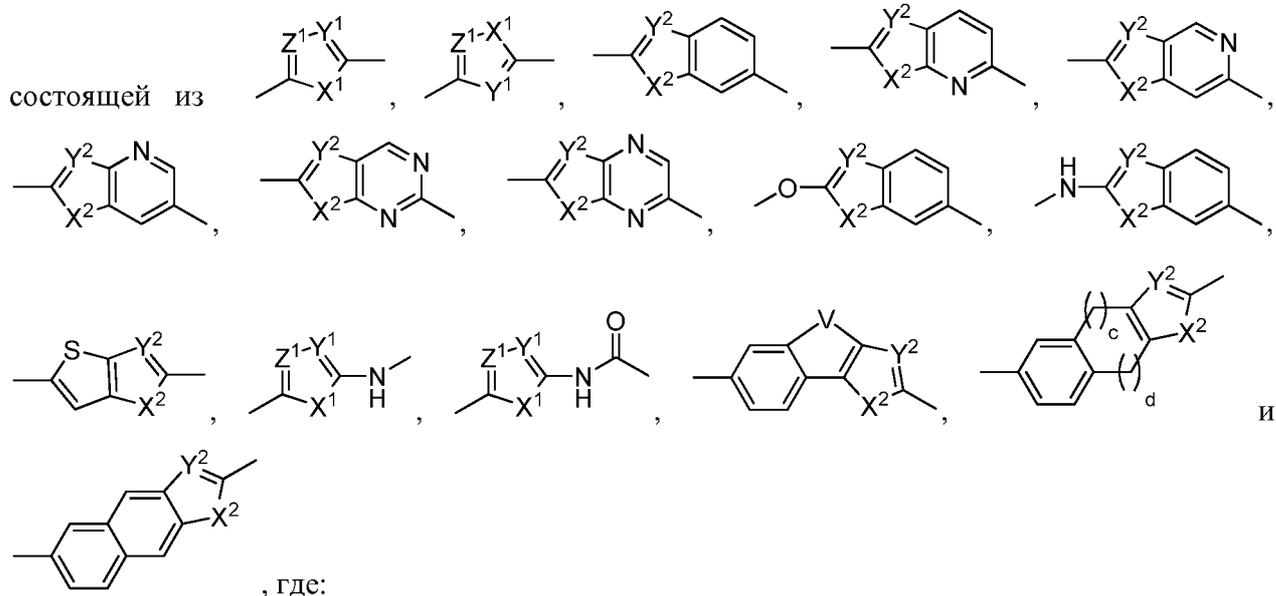
[0168] Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для ингибирования или снижения активности ВГС, в частности, белка NS5A ВГС. В данных случаях ингибирование и снижение активности белка NS5A относится к более низкому уровню измеренной активности по сравнению с контрольным экспериментом, в котором на клетки или субъекты не действуют исследуемым соединением. В соответствии с конкретными аспектами ингибирование или снижение измеренной активности представляет собой по меньшей мере 10% снижение или ингибирование. Для специалиста в данной области техники очевидно, что снижение или ингибирование измеренной активности,

составляющее по меньшей мере 20%, 50%, 75%, 90% или 100%, или любое число в данном диапазоне, может быть предпочтительным для конкретных видов применения.

[0169] В соответствии с первым аспектом предложены соединения формулы I:



A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ и $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$, и гетероарильной группы, выбранной из группы,



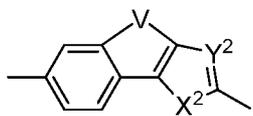
X¹ представляет собой CH₂, NH, O или S,

Y¹, Y² и Z¹ каждый независимо представляет собой CH или N,

X² представляет собой NH, O или S,

V представляет собой $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ или $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b оба не равны

0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

каждый из атомов углерода гетероарильной группы независимо обязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и amino,

каждый из атомов азота гетероарильной группы, если таковые присутствуют, независимо обязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из -ОН, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида,

а и b независимо равны 1, 2 или 3.

с и d независимо равны 1 или 2,

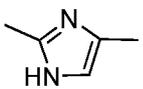
п и r независимо равны 0, 1, 2 или 3,

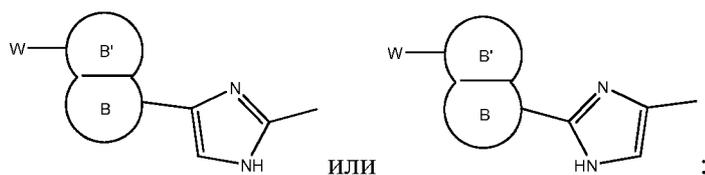
k равен 0, 1 или 2,

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и amino,

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида, и

где В может быть присоединен к любой стороне А' так, что в примере, когда А'

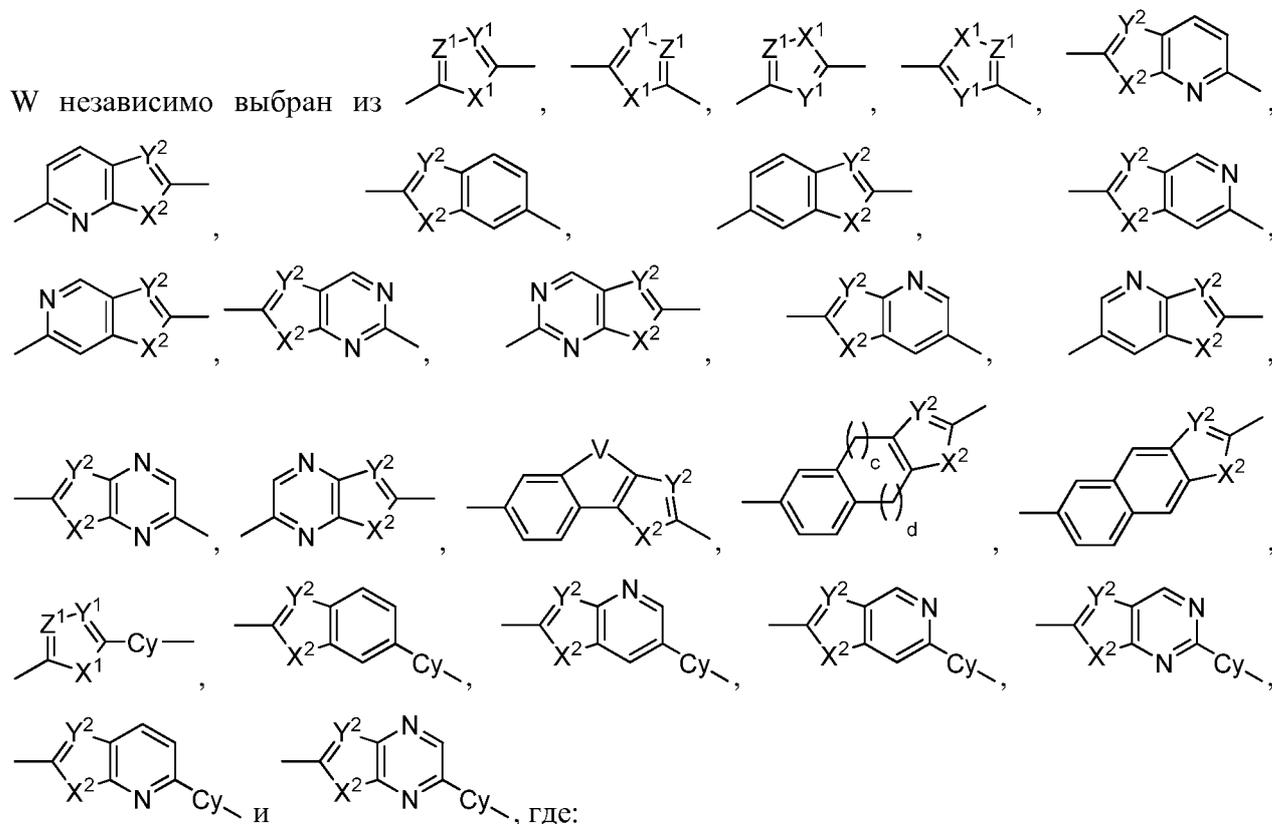
представляет собой , W-B-A' может представлять собой



В и В' каждый независимо представляют собой 4-8-членное кольцо, представляющее собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, и где по меньшей мере один из В или В' является ароматическим;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонилла, сульфоната, сульфонамида и амино; и если В или В' не является ароматическим, он также может содержать в качестве заместителей одну или более оксогрупп;

каждый g независимо равен 0, 1, 2 или 3;

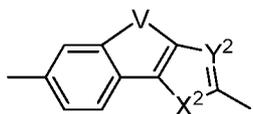


X¹ представляет собой CH₂, NH, O или S,

Y¹, Y² и Z¹ каждый независимо представляет собой CH или N,

X^2 представляет собой NH, O или S,

V представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CH}_2)_b-$ или $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b оба не равны 0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

W обязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, галогена, C_1-C_{12} алкила, C_1-C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина, W и кольцо V' могут быть связаны либо через атом углерода, либо через атом азота в V', и

Su представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую 5-12-членную циклоалкильную, гетероциклическую, арильную группу или гетероарильную группу, где до трех гетероатомов независимо представляют собой N, S или O, и которая обязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, галогена, C_1-C_{12} алкила, C_1-C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина; каждый R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, аралкила и 4-8-членного кольца, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

каждый из R^c , R^d , R^e и R^f может обязательно содержать в качестве заместителей C_1-C_8 алкил, C_1-C_8 гетероалкил, аралкил или 4-8-членное кольцо, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, и где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

R^c и R^d обязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который обязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом, и

R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом;

Y и Y' каждый независимо представляет собой углерод или азот; и

Z и Z' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила и 1-3 аминокислот, $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ и $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$, где

U выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(S)-$ и $-S(O)_2-$,

каждый R^4 , R^5 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}_2$, $-S(O)_2-R^{81}$ и $-S(O)_2-N-R^{81}_2$, где каждый R^{81} независимо выбран из

группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

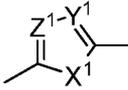
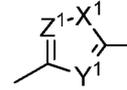
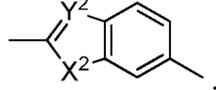
необязательно, R^7 и R^8 совместно образуют 4-7-членное кольцо,

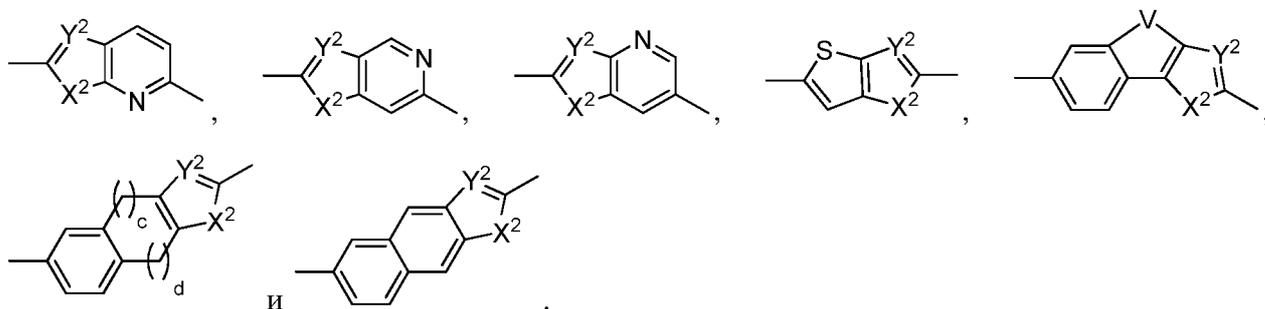
каждый t независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4 и

u равен 0, 1 или 2.

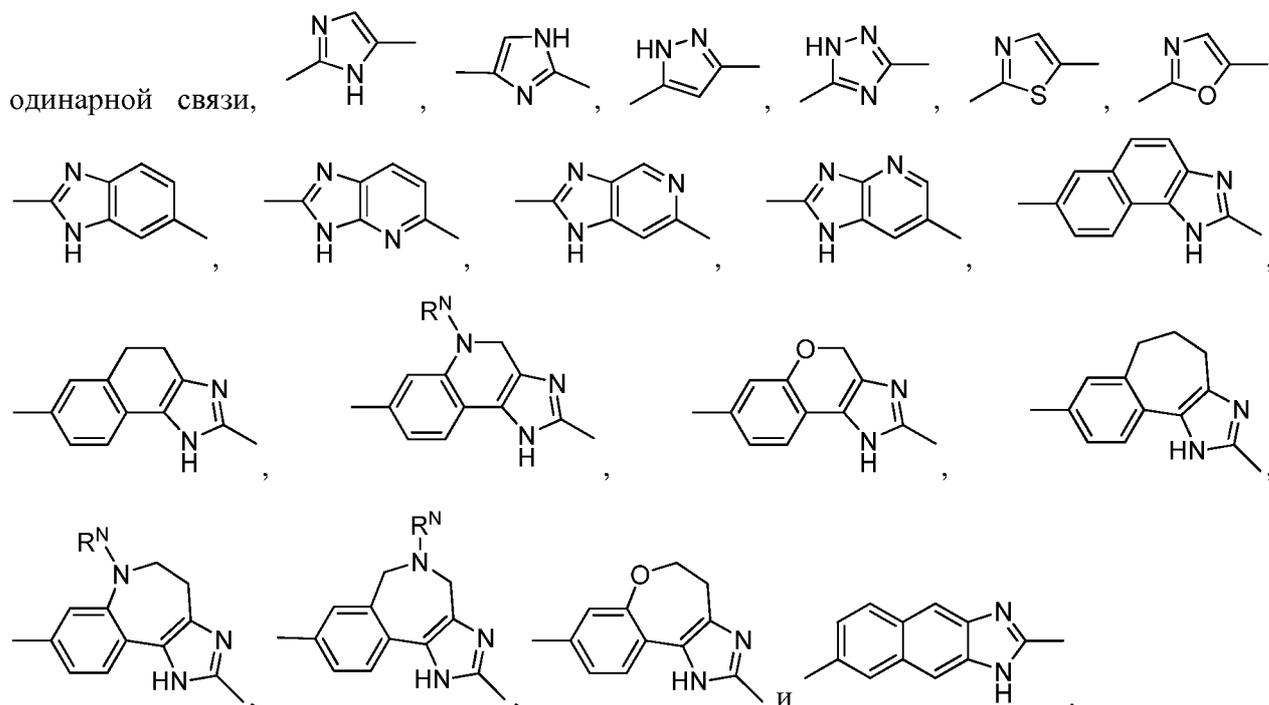
[0170] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения I, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0171] В первом варианте реализации первого аспекта A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ и $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$, и гетероарильной

группы, выбранной из группы, состоящей из , , ,



[0172] Во втором варианте реализации первого аспекта A' выбран из группы, состоящей из

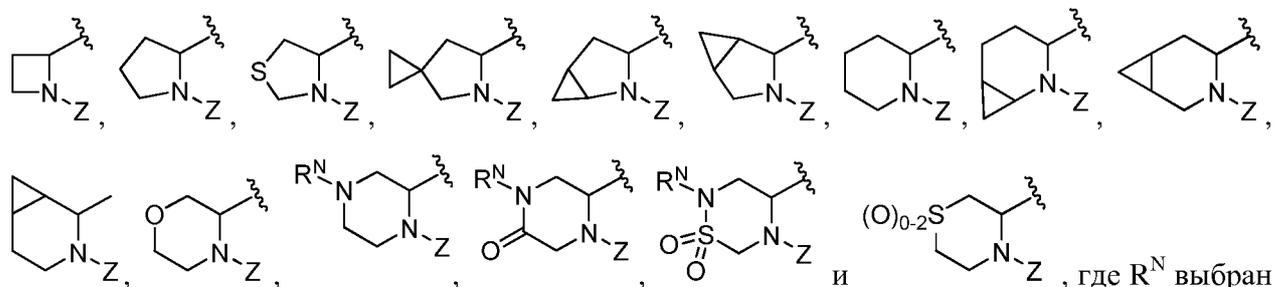


[0173] В третьем варианте реализации первого аспекта R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 гетероалкила, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

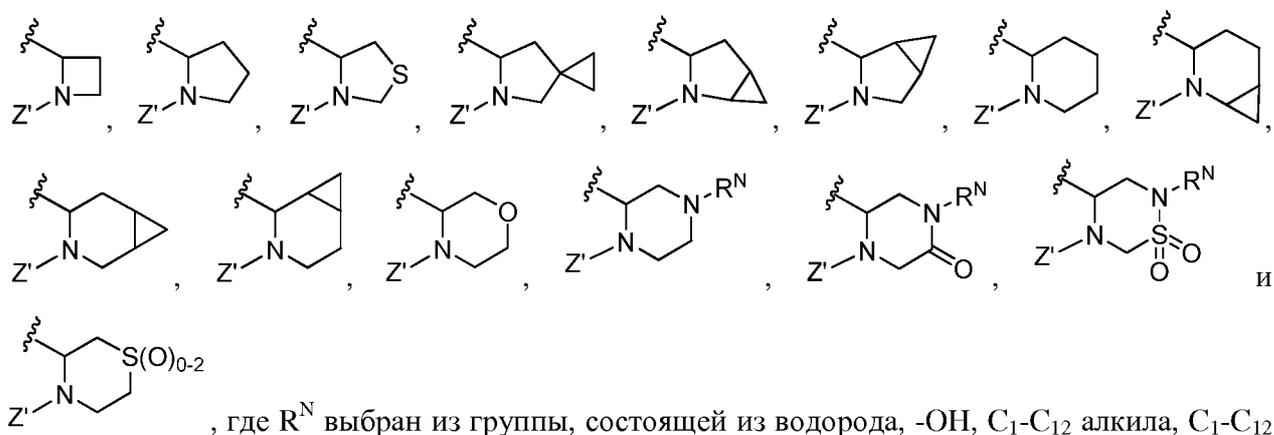
[0174] В четвертом варианте реализации первого аспекта R^c и R^d или R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0175] В пятом варианте реализации первого аспекта R^c и R^d объединены и образуют гетероциклическую конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:



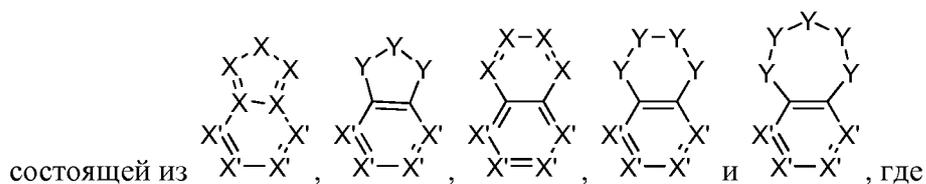
из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0176] В шестом варианте реализации первого аспекта R^e и R^f объединены и образуют гетероциклическую конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:



где R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0177] В седьмом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе выбраны из группы,



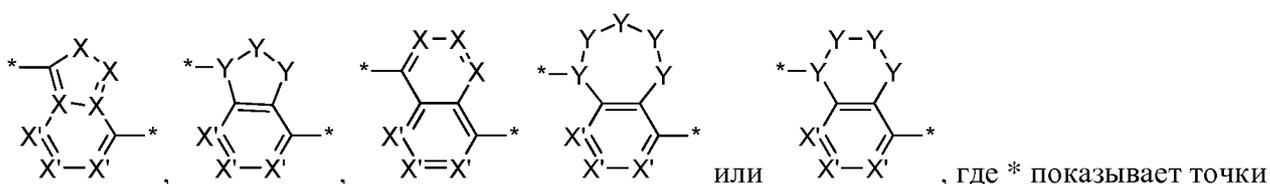
каждый X независимо представляет собой N или C и в случае C может содержать водород, необходимый для заполнения валентной оболочки;

каждый X' независимо представляет собой -N- или -CH- при условии, что не более двух X' представляют собой -N-;

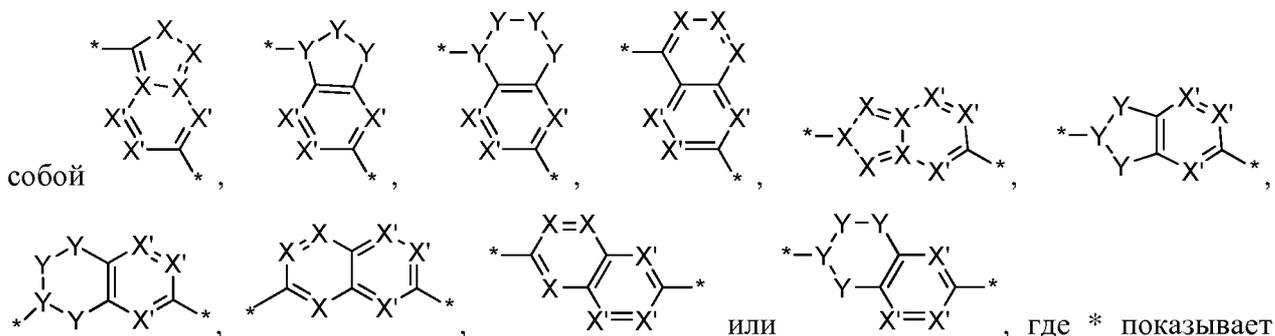
каждый Y независимо выбран из -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)₂- или -S(O)₁₋₂-; и

V и V' присоединяются к остальной части соединения в любой доступной точке присоединения в молекуле.

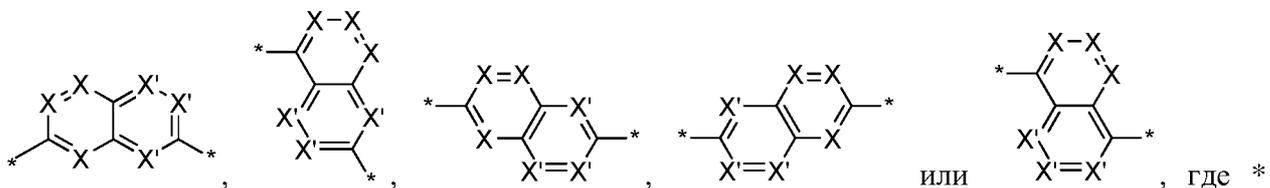
[0178] В восьмом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой



[0179] В девятом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой

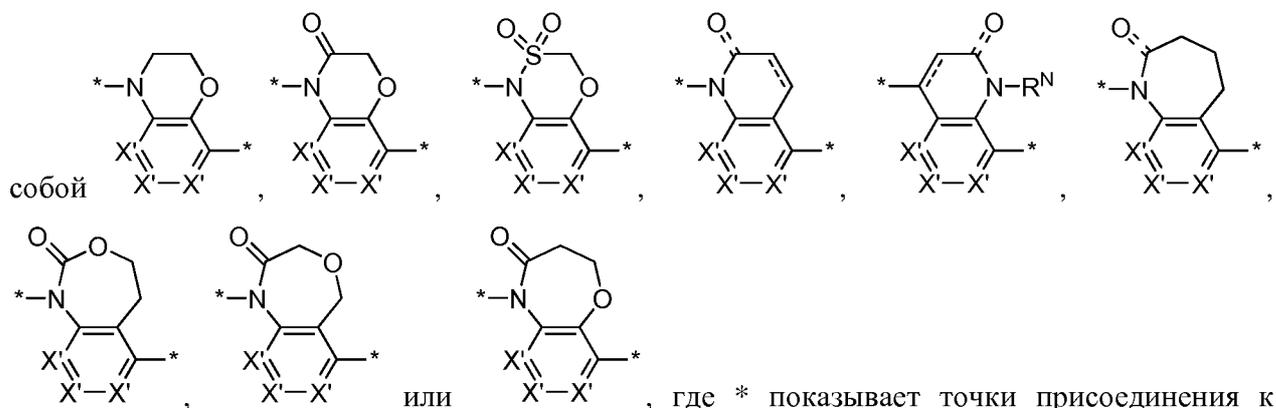


[0180] В десятом варианте реализации первого аспекта V и V' вместе представляют собой



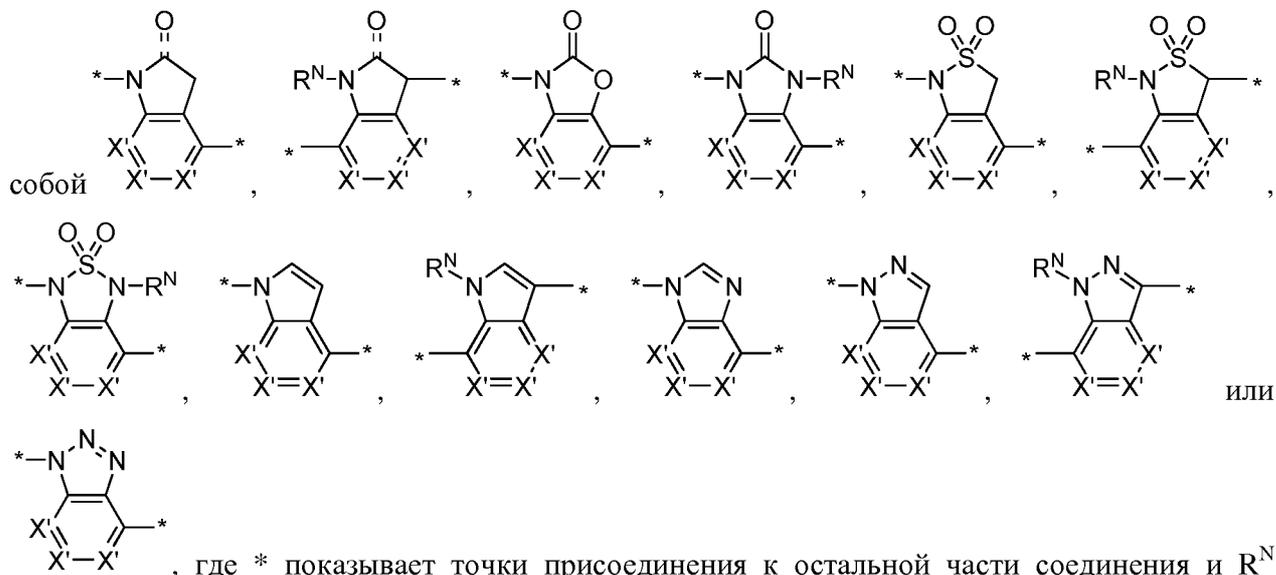
показывает точки присоединения к остальной части соединения, при этом не более 2 из X представляют собой азот.

[0181] В одиннадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



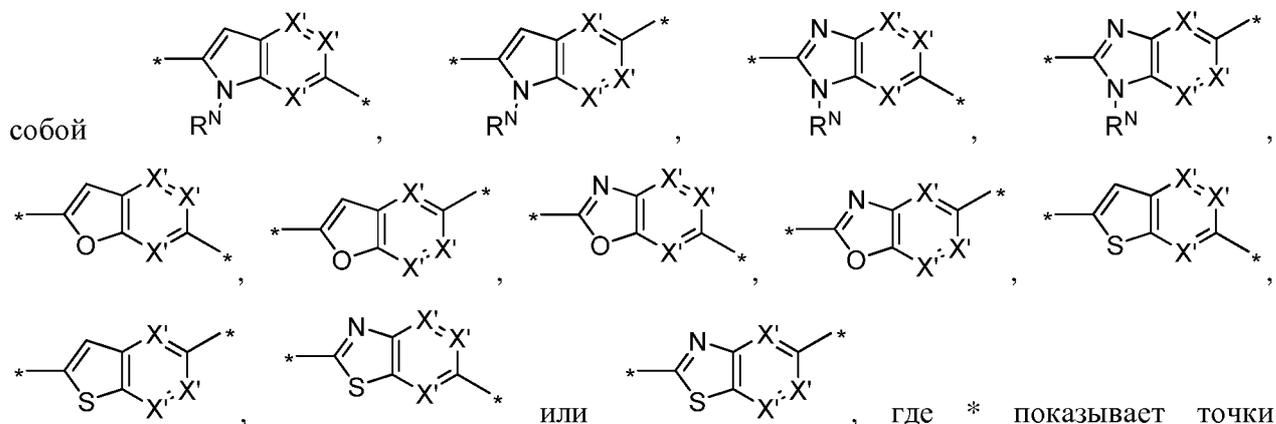
остальной части соединения и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0182] В двенадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют

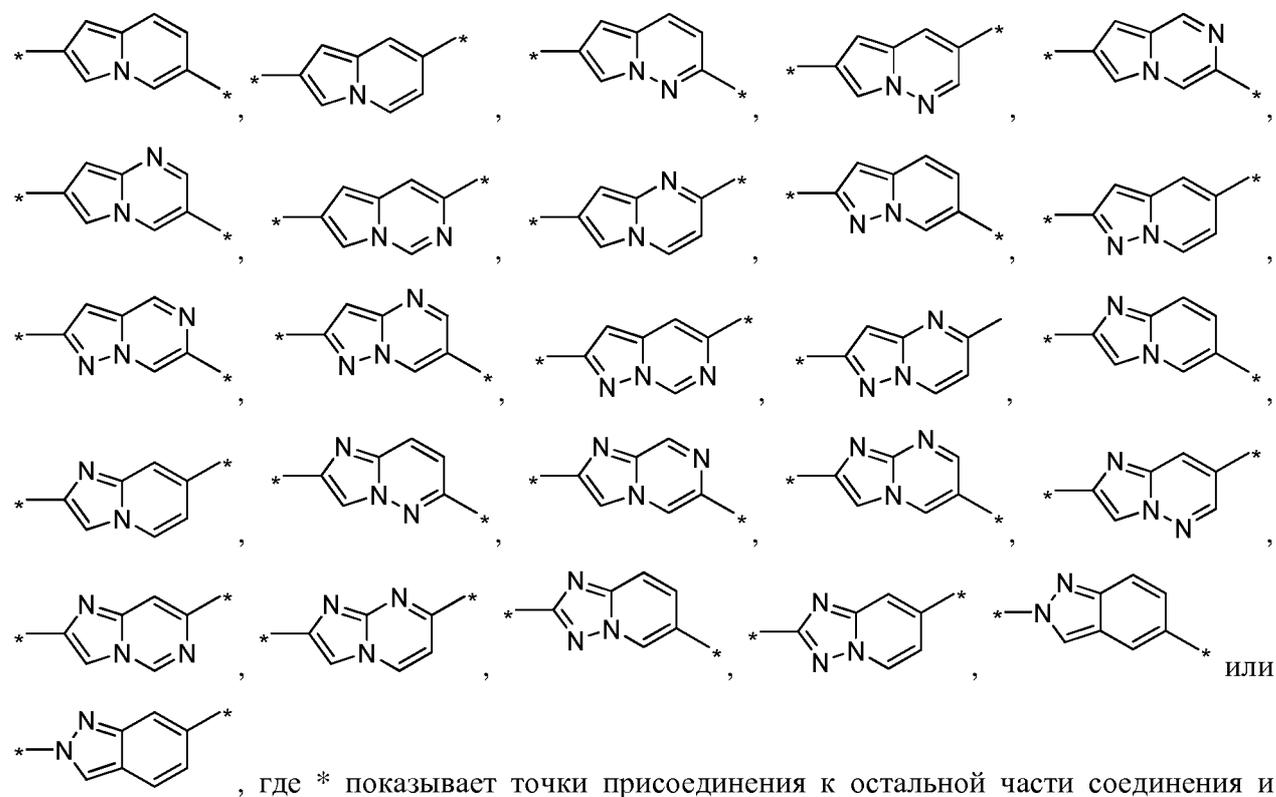


выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

[0183] В тринадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют

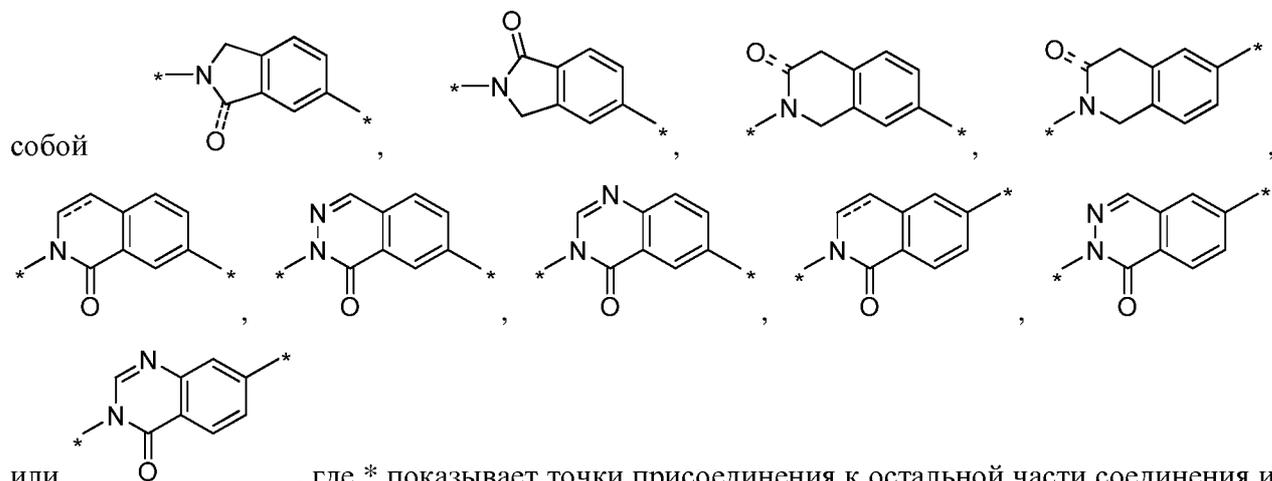


[0184] В четырнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют собой

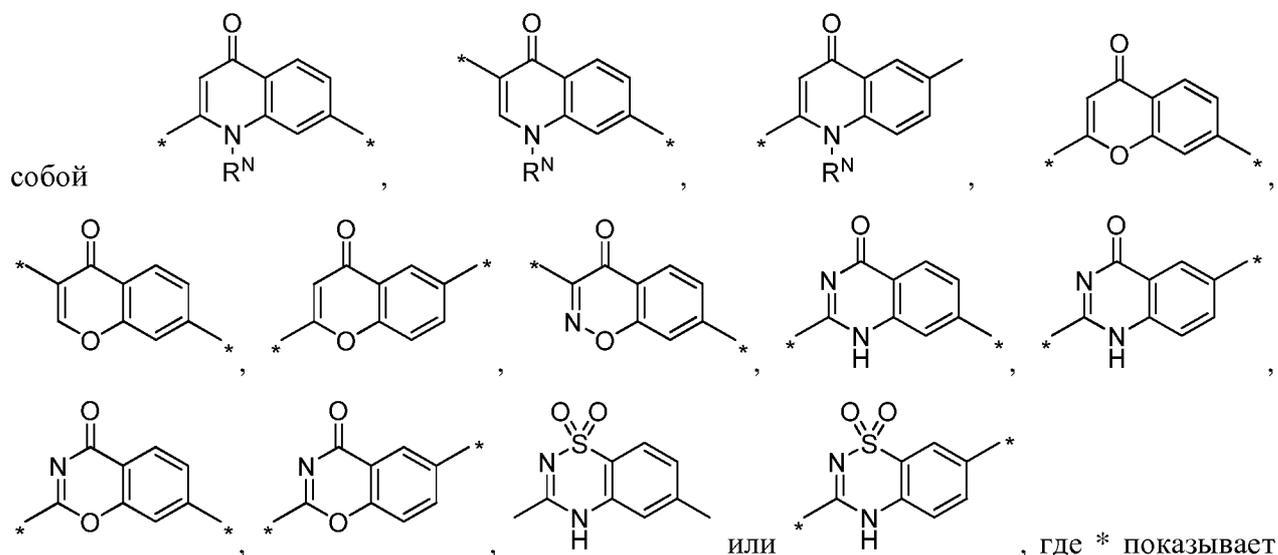


качестве гетероатомов при условии, что общее число атомов азота в указанном шестичленном кольце не превышает два.

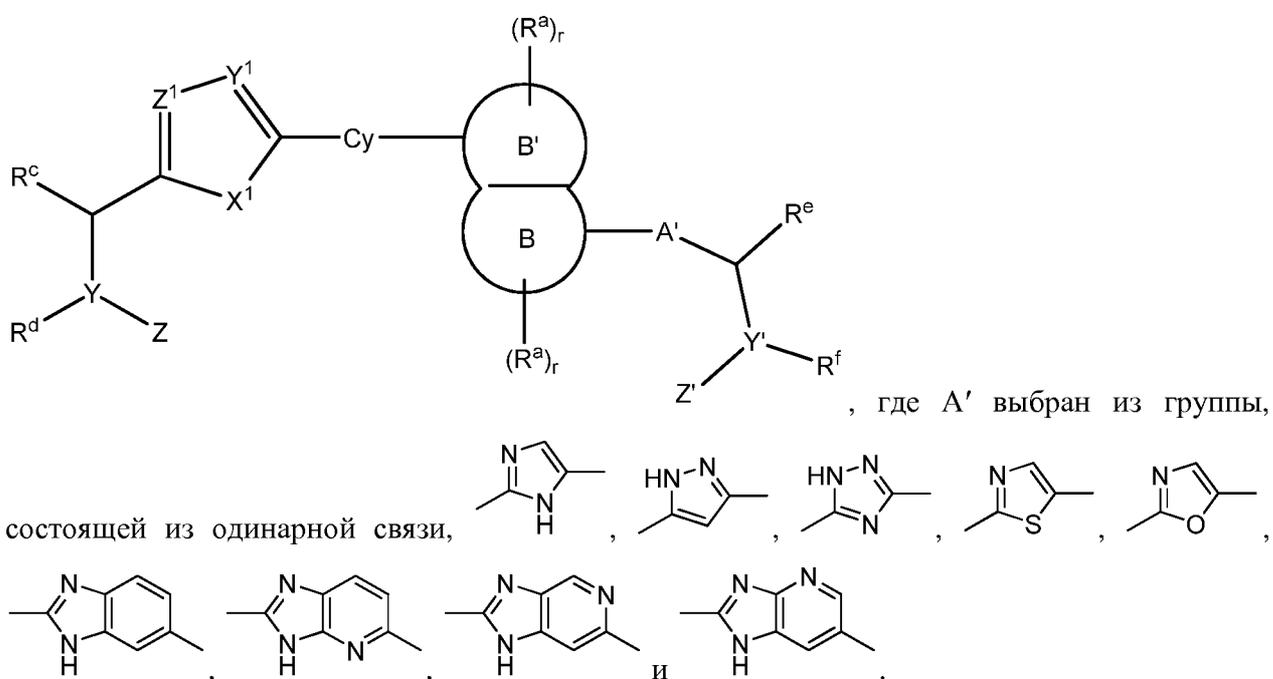
[0185] В пятнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



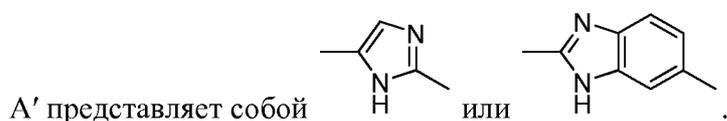
[0186] В шестнадцатом варианте реализации первого аспекта В и В' вместе представляют



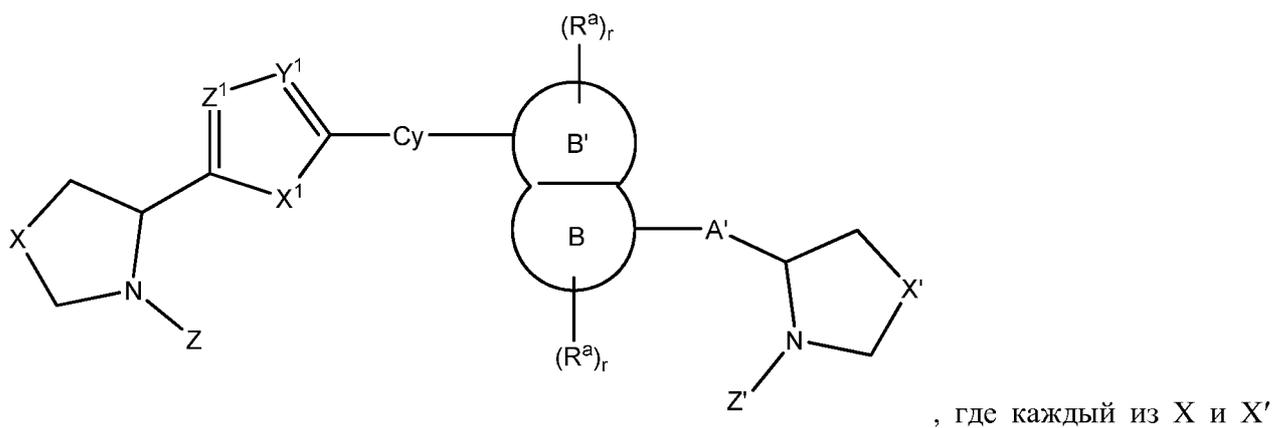
[0187] В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу II:



[0188] В первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу II, где



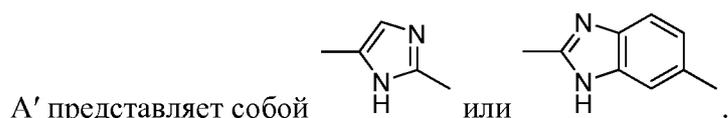
[0189] Во втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIа:



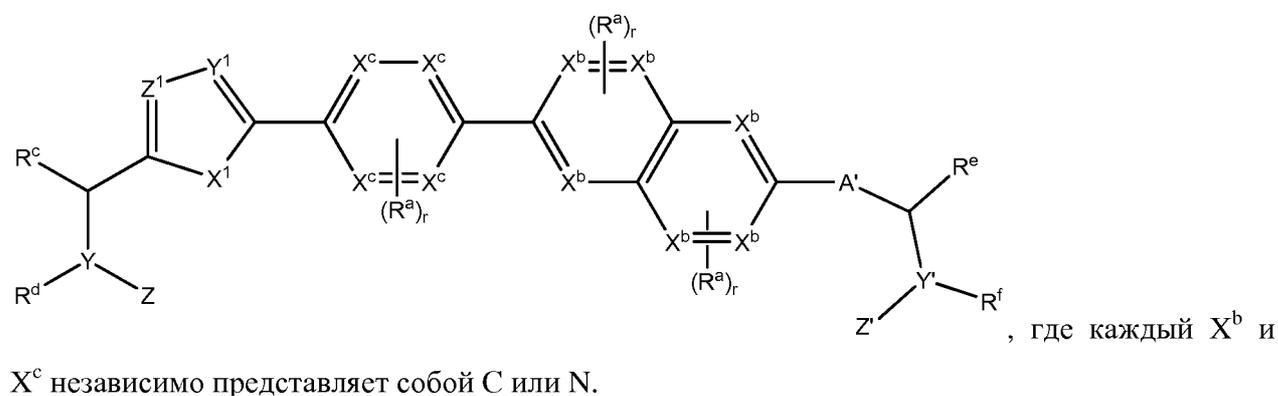
из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0190] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIa, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0191] В третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIa, где

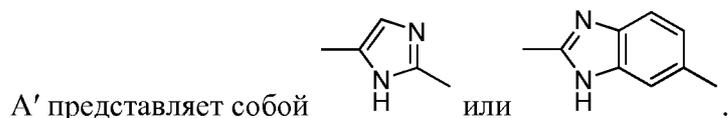


[0192] В четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIb:

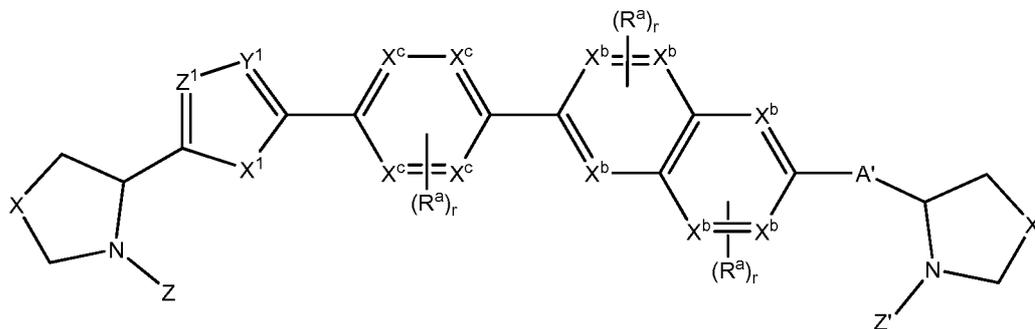


[0193] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIb, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0194] В пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIb, где



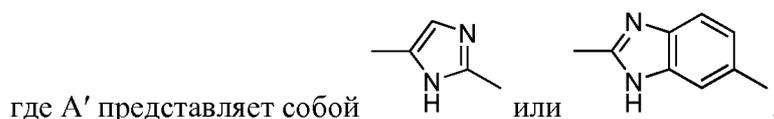
[0195] В шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIc:



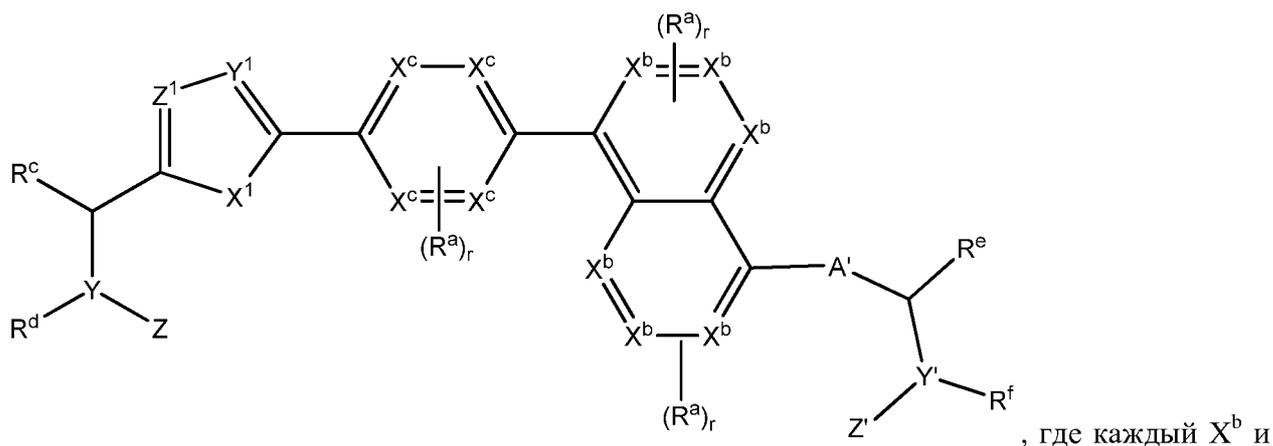
, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0196] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Ic, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0197] В седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Ic,



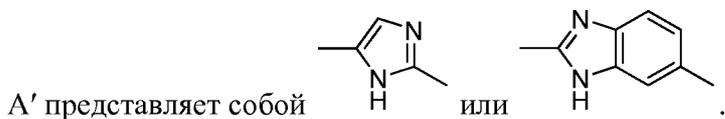
[0198] В восьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Id:



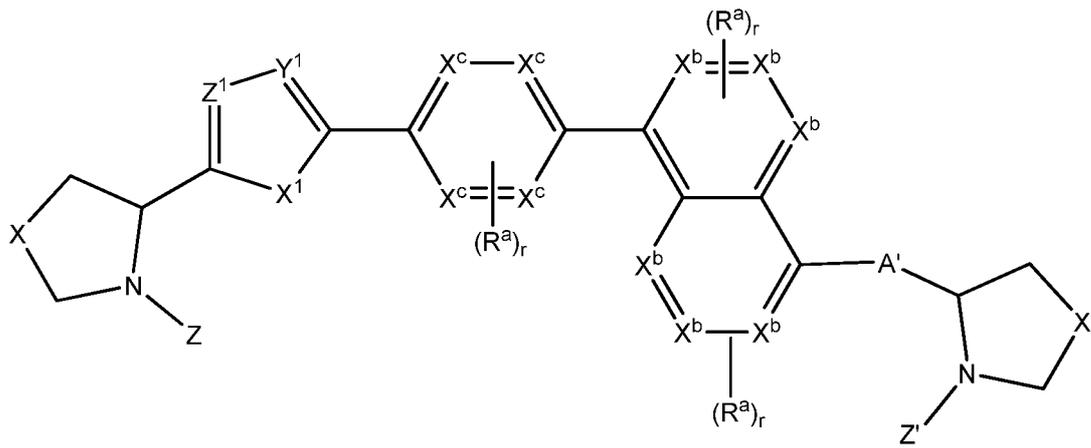
, где каждый X^b и X^c независимо представляет собой C или N.

[0199] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Id, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0200] В девятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Pd, где



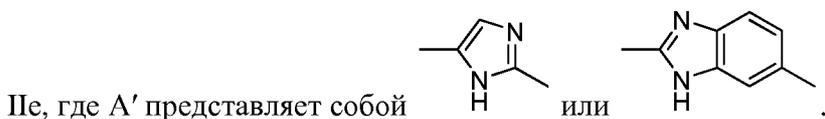
[0201] В десятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Pe:



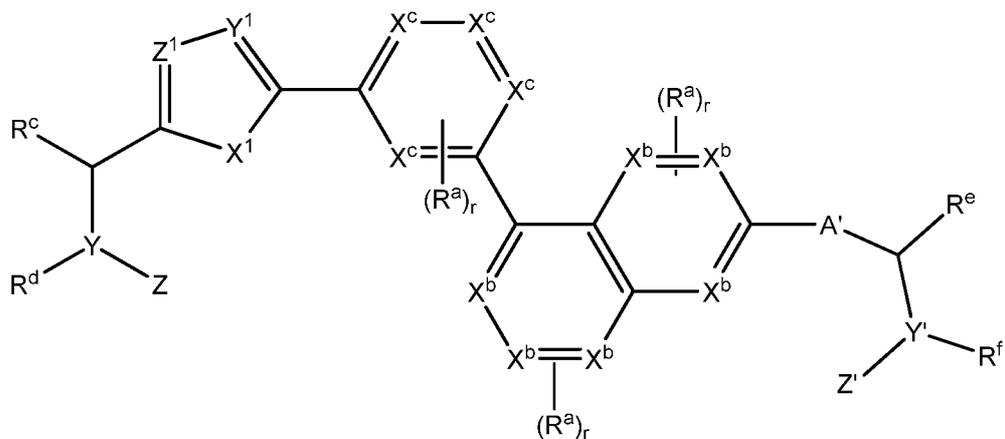
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонил.

[0202] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Pe, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0203] В одиннадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



[0204] В двенадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Pf:

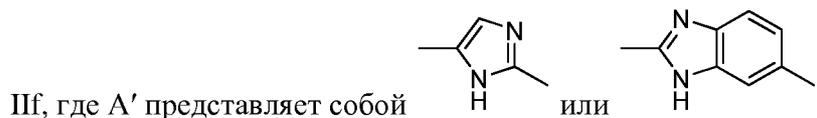


, где каждый X^b и

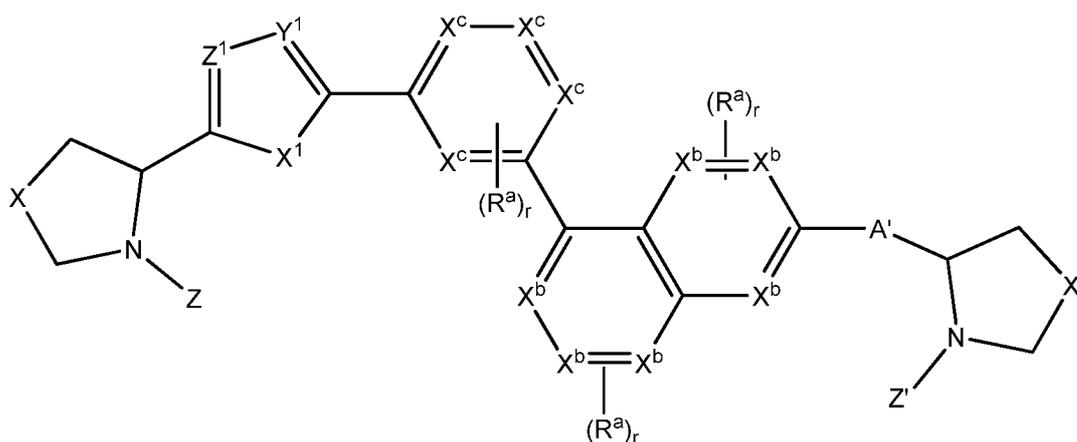
X^c независимо представляет собой C или N.

[0205] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIe, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0206] В тринадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



[0207] В четырнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIg:



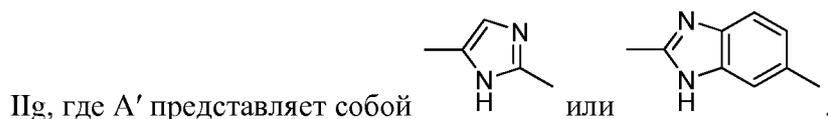
, где каждый

из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила,

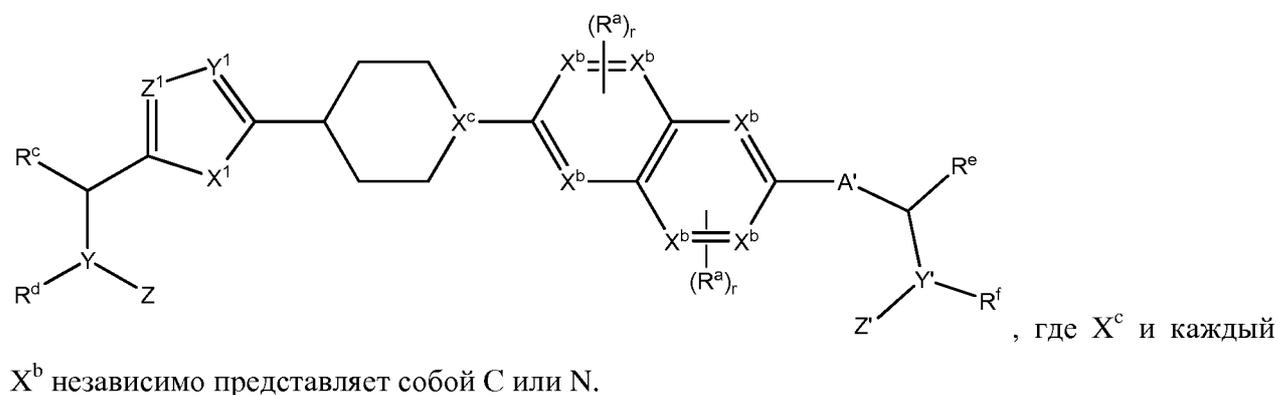
гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0208] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIg, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0209] В пятнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу

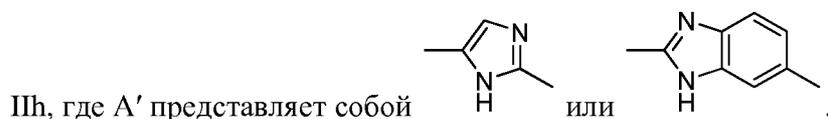


[0210] В шестнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIh:

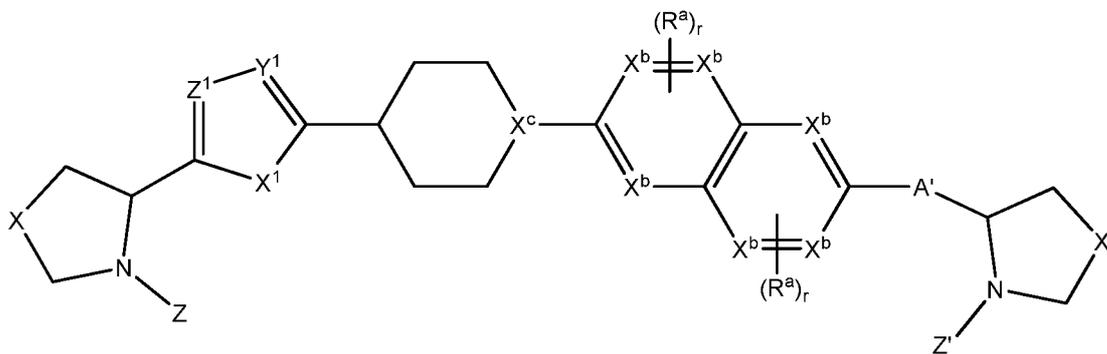


[0211] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIh, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0212] В семнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



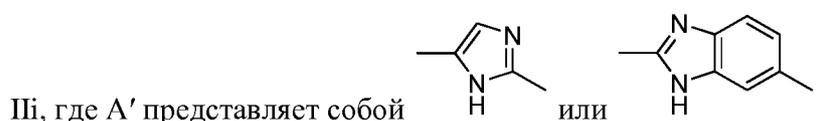
[0213] В восемнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIi:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0214] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения III, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

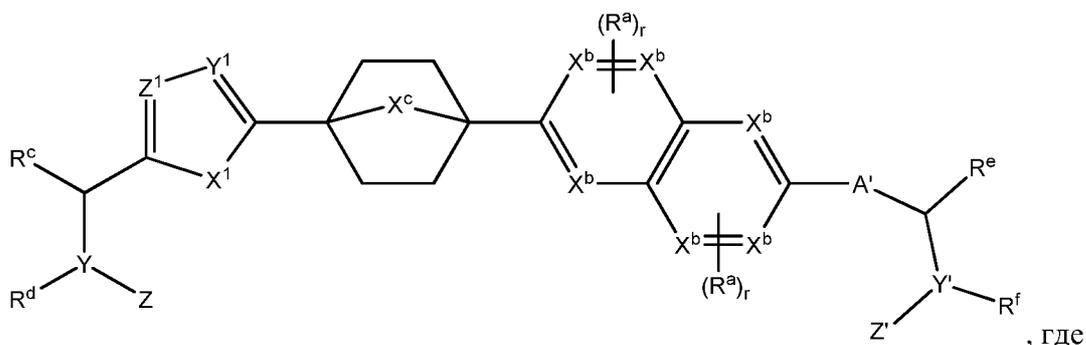
[0215] В девятнадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



[0216] В двадцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу III или III', где X^c представляет собой C.

[0217] В двадцатом первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу III или III', где X^c представляет собой N.

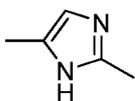
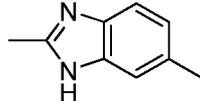
[0218] В двадцатом втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIj:



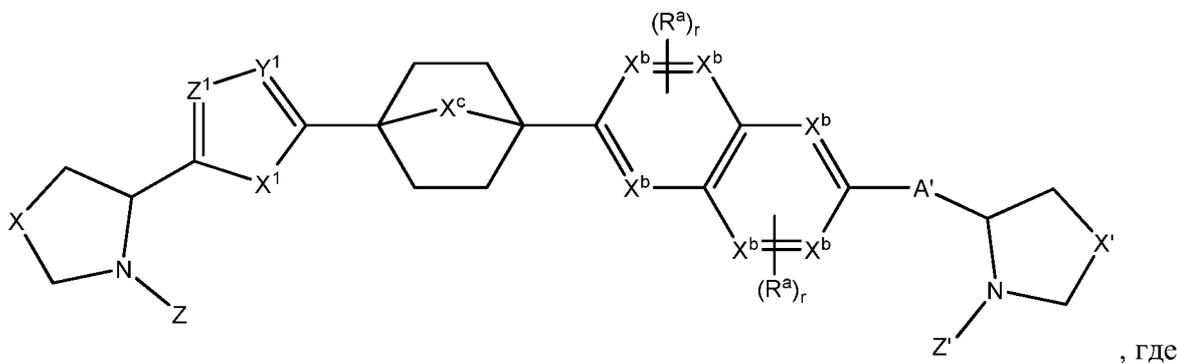
X^c представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и каждый X^b независимо представляет собой С или N.

[0219] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIj, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0220] В двадцать третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют

формулу IIj, где A' представляет собой  или .

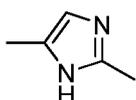
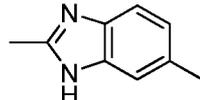
[0221] В двадцатом четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIk:



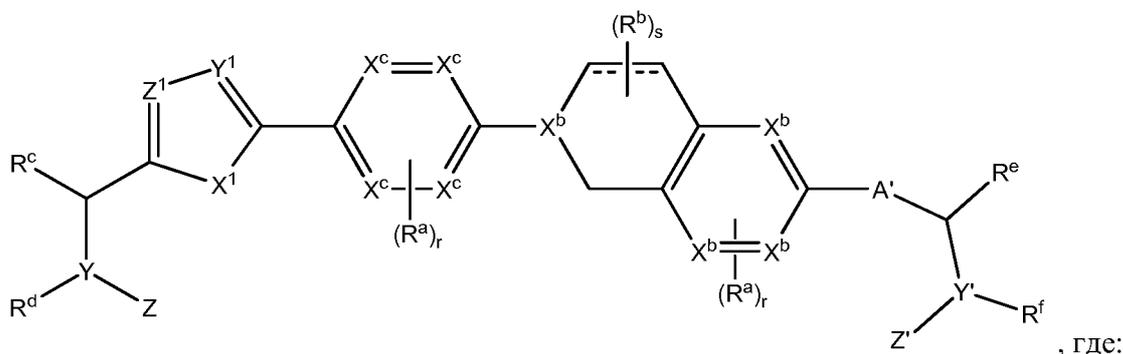
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0222] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIk, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0223] В двадцать пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу

IIk, где A' представляет собой  или .

[0224] В двадцатом шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу III:



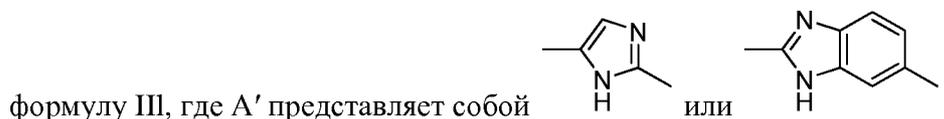
каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонида и амино; и

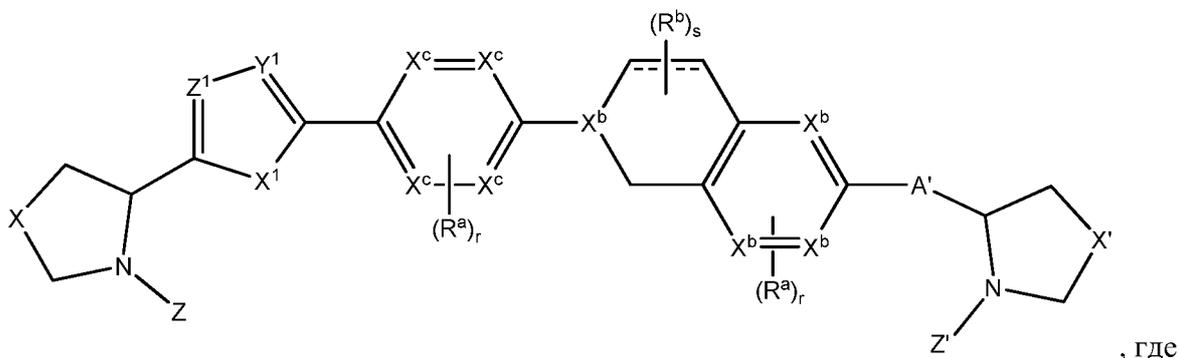
s равен 0, 1, 2 или 3.

[0225] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения III, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0226] В двадцать седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют



[0227] В двадцатом восьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIIм:

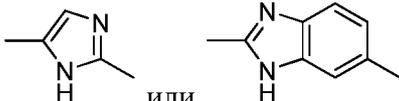
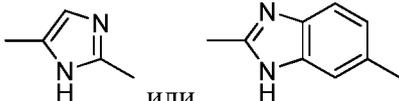


каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла,

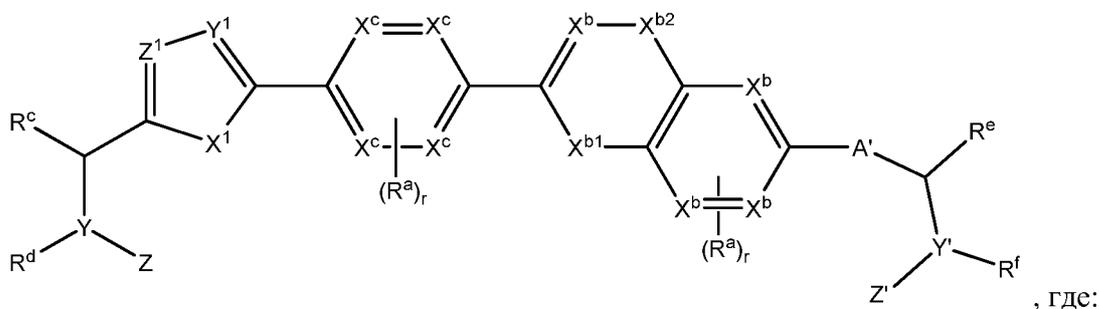
арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0228] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения II_m, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0229] В двадцать девятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют

формулу II_m, где A' представляет собой  или .

[0230] В тридцатом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу II_n:



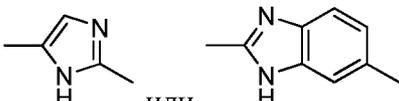
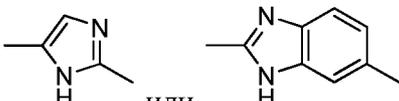
каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

X^{b1} представляет собой N или O; и

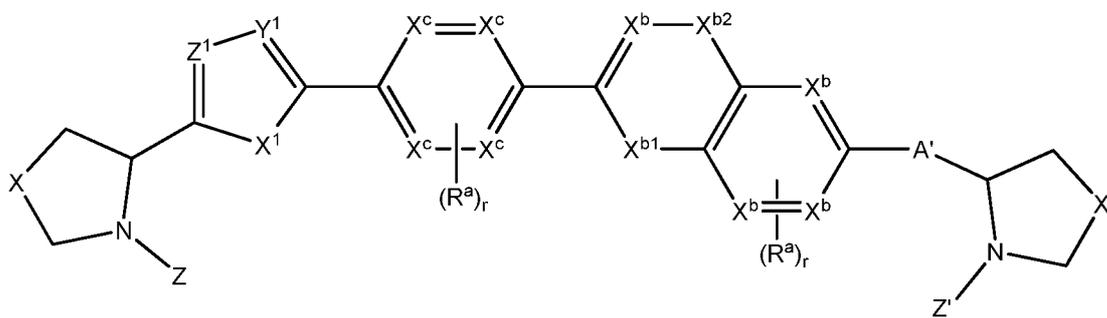
X^{b2} представляет собой S(O)₂ или C(O).

[0231] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения II_n, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0232] В тридцать первом варианте реализации второго аспекта соединения имеют

формулу II_n, где A' представляет собой  или .

[0233] В тридцать втором варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу II_o:



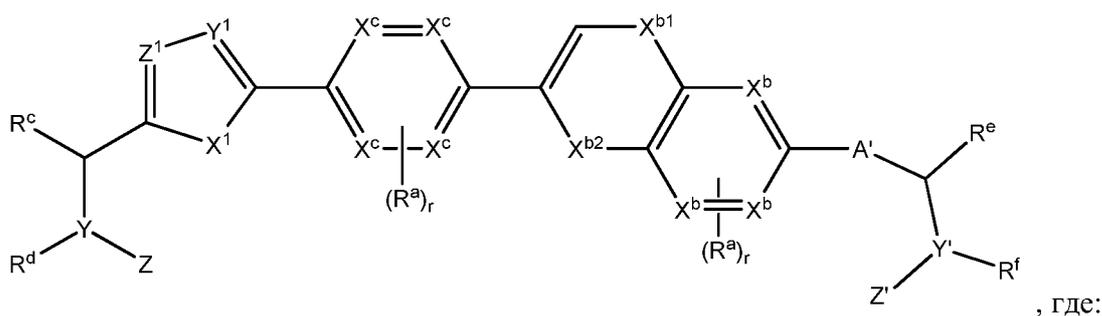
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0234] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения По, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0235] В тридцать третьем варианте реализации второго аспекта соединения имеют



[0236] В тридцать четвертом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу Пр:



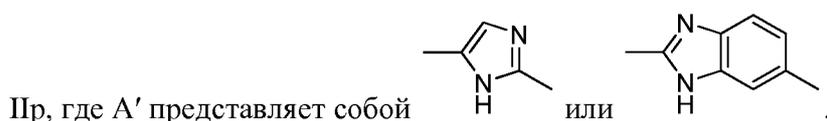
каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

X^{b1} представляет собой N или O; и

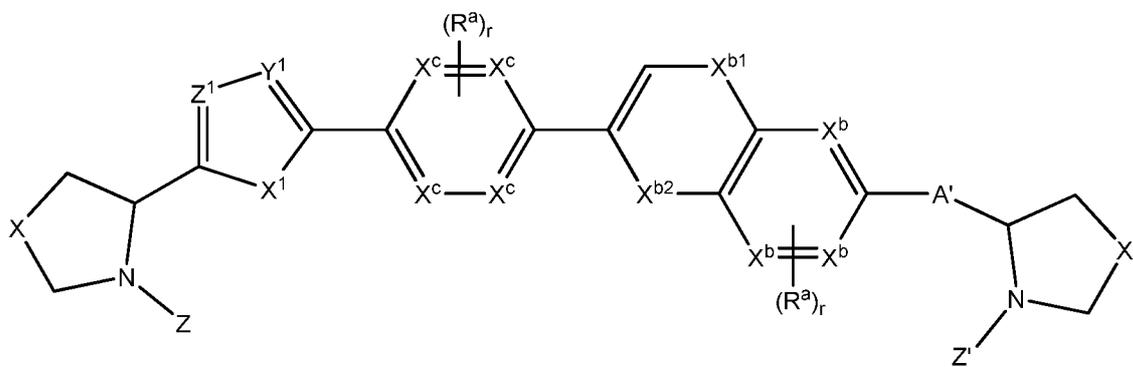
X^{b2} представляет собой $\text{S}(\text{O})_2$ или $\text{C}(\text{O})$.

[0237] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIр, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0238] В тридцать пятом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу



[0239] В тридцать шестом варианте реализации второго аспекта соединения имеют формулу IIq:



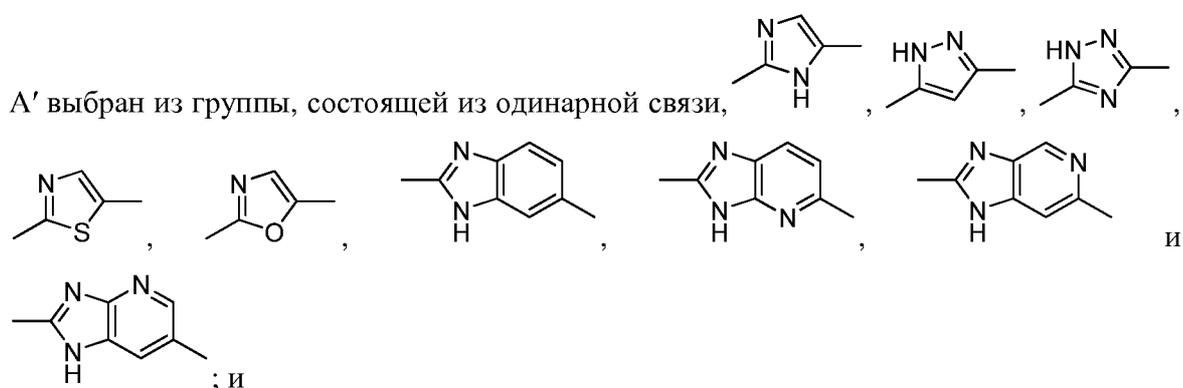
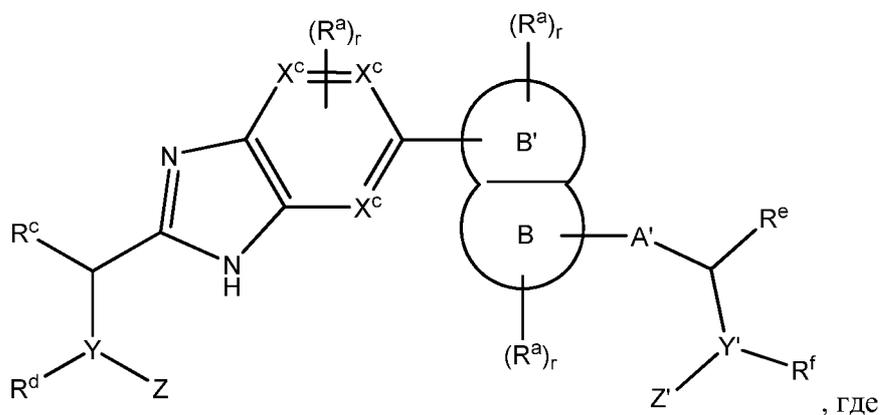
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0240] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIq, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0241] В тридцать седьмом варианте реализации второго аспекта соединения имеют



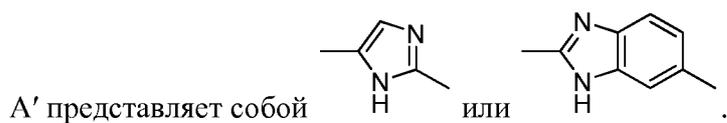
[0242] В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу III:



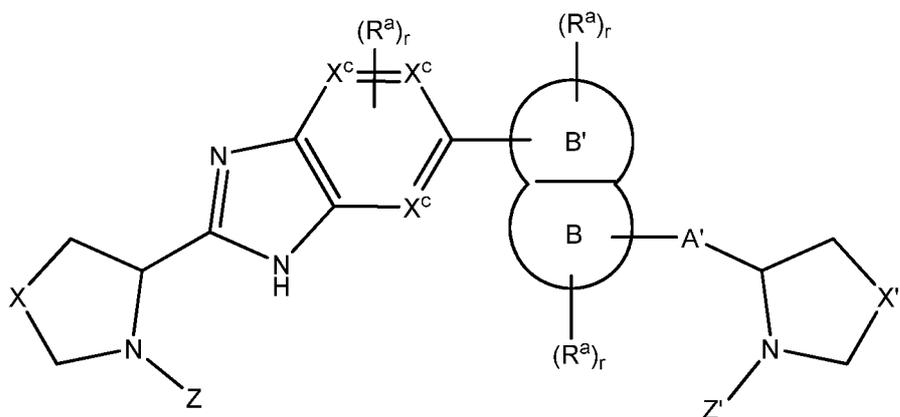
каждый X^c независимо представляет собой C или N.

[0243] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения III, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0244] В первом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу III, где



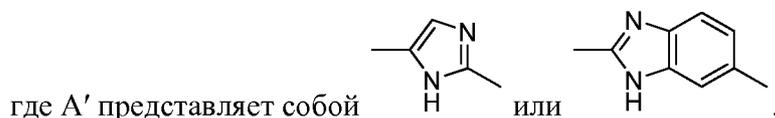
[0245] Во втором варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIa:



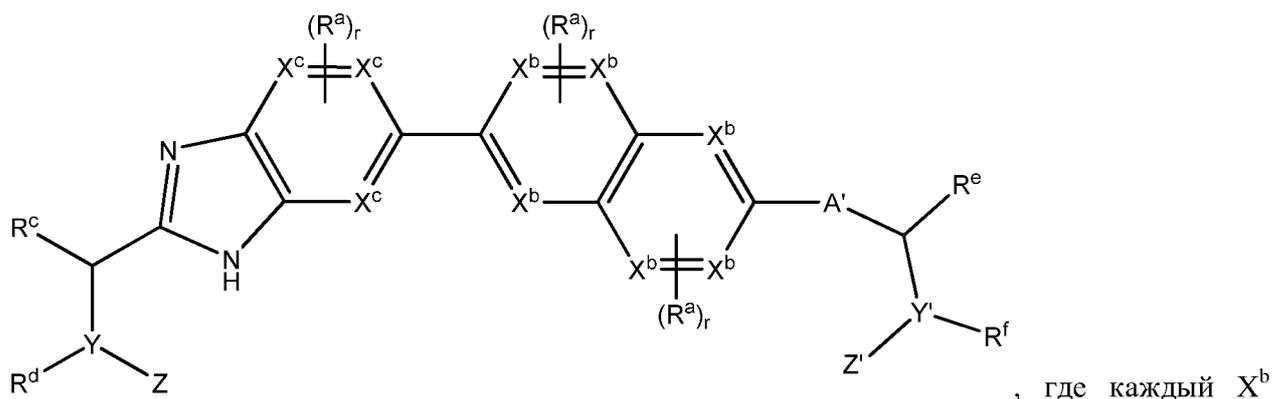
, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0246] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIa, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0247] В третьем варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIa,



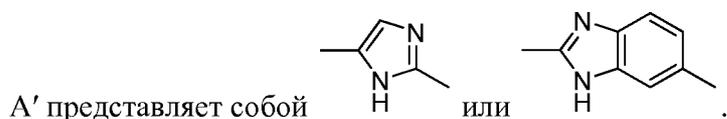
[0248] В четвертом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIb:



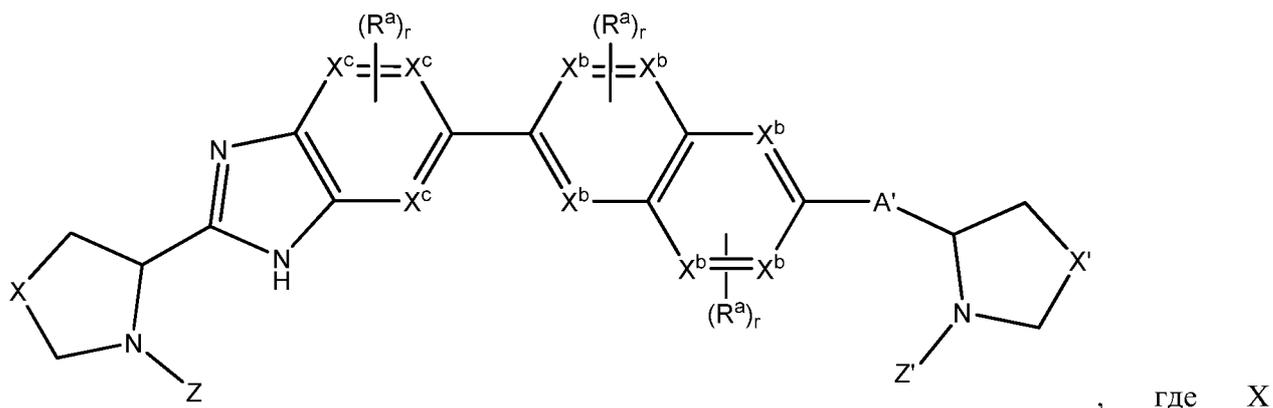
независимо представляет собой C или N.

[0249] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIb, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0250] В пятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIb, где



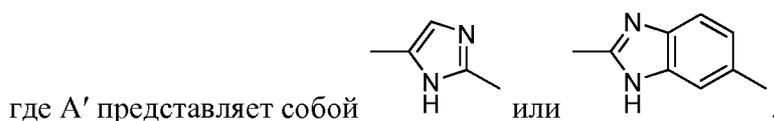
[0251] В шестом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIc:



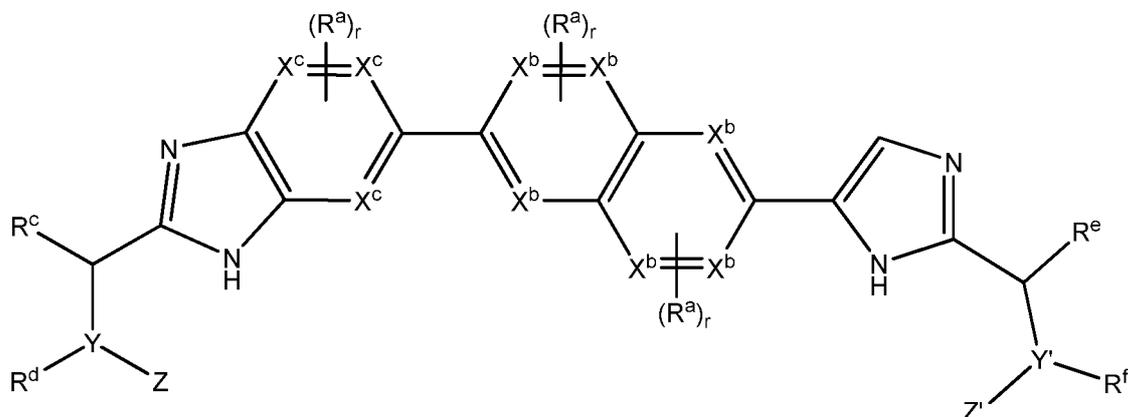
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0252] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIc, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0253] В седьмом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIc,

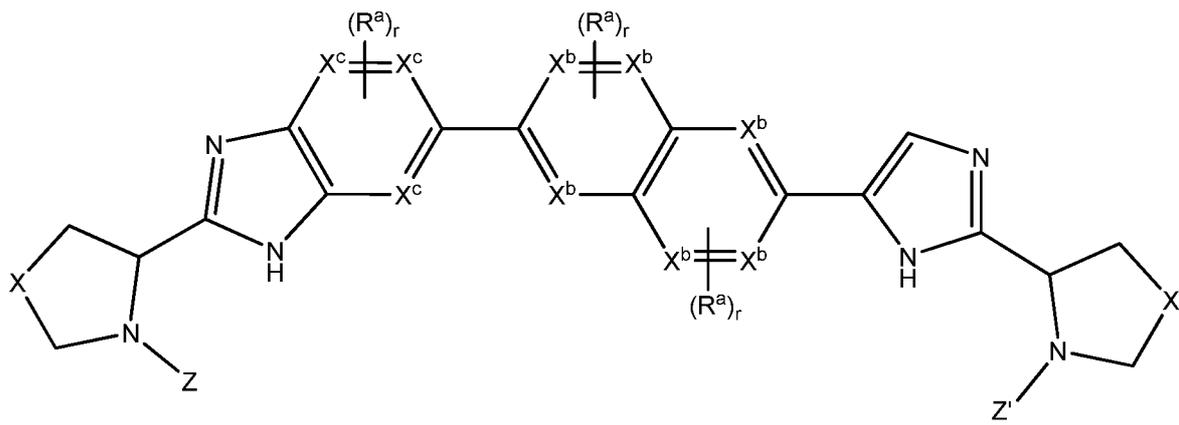


[0254] В восьмом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIId:



[0255] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIc, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

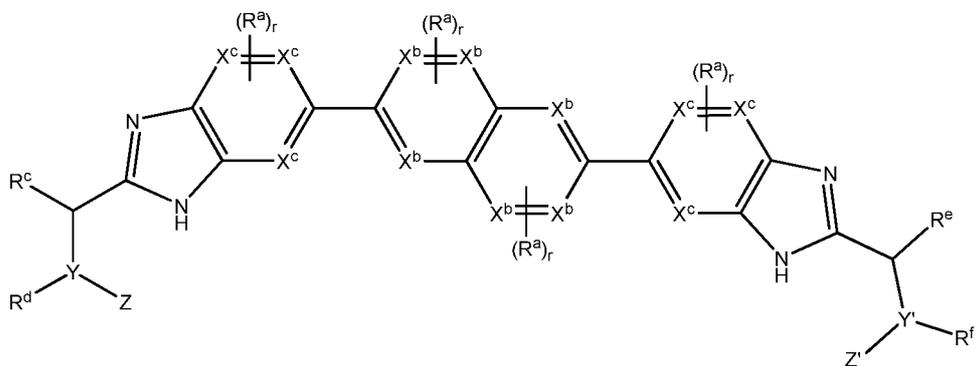
[0256] В девятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIe:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

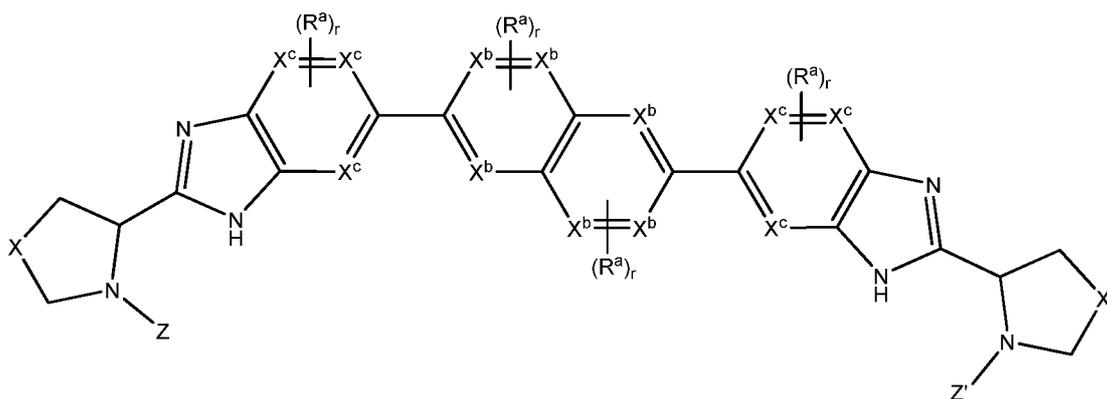
[0257] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIe, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0258] В десятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIf:



[0259] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIe, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

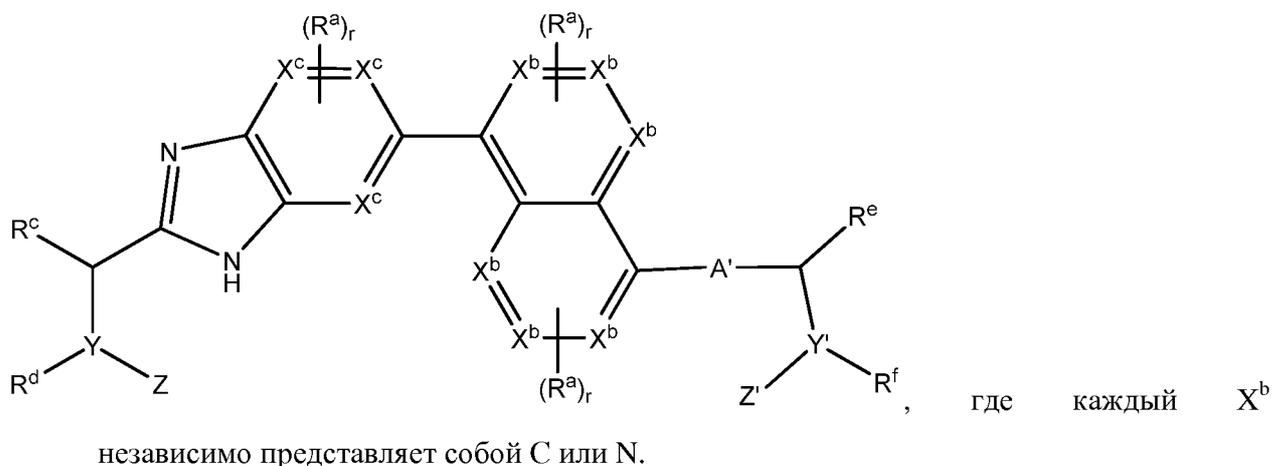
[0260] В одиннадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIg:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

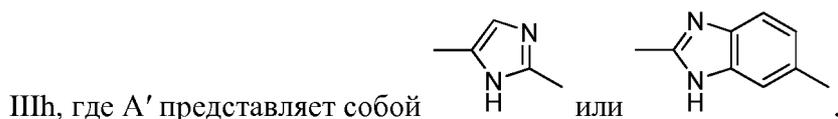
[0261] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIg, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0262] В двенадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIh:

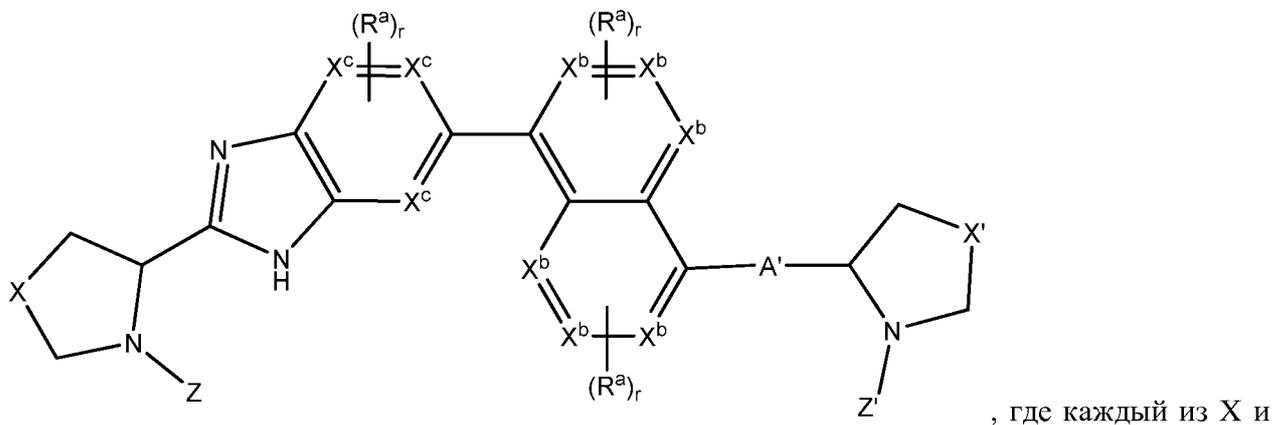


[0263] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIh, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0264] В тринадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу

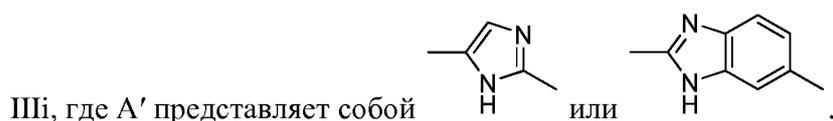


[0265] В четырнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIi:

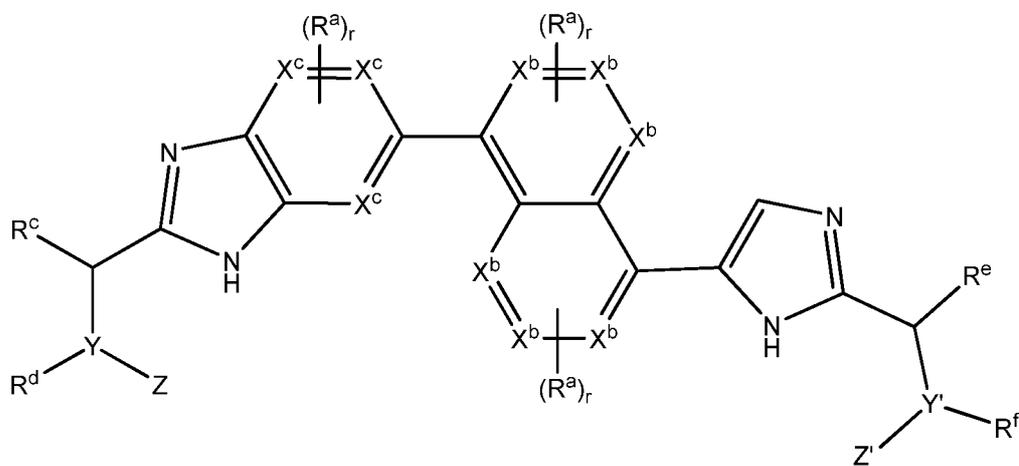


[0266] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIi, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0267] В пятнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу

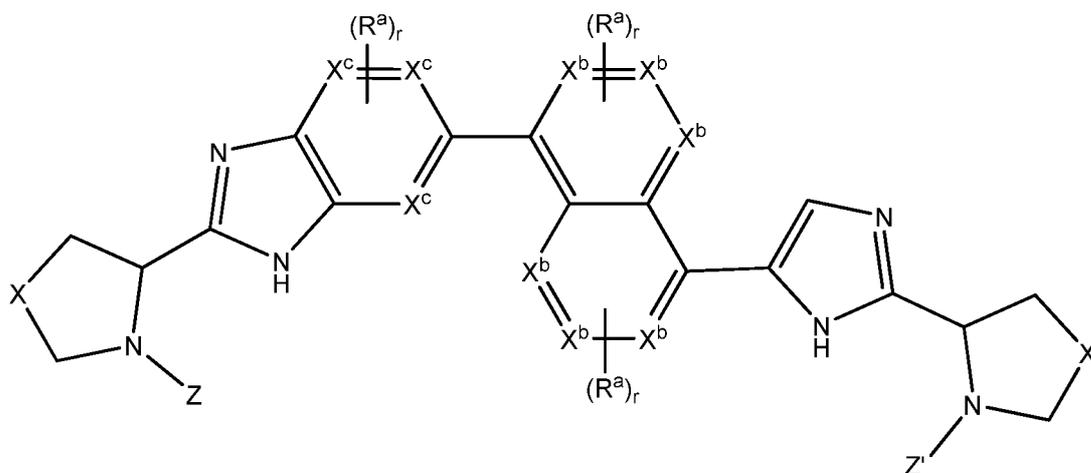


[0268] В шестнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIj:



[0269] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIj, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

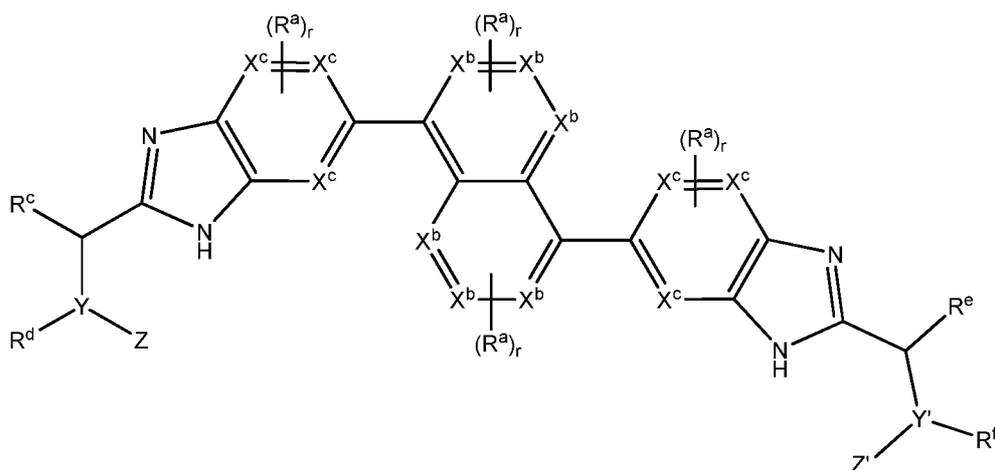
[0270] В семнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIk:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфоила.

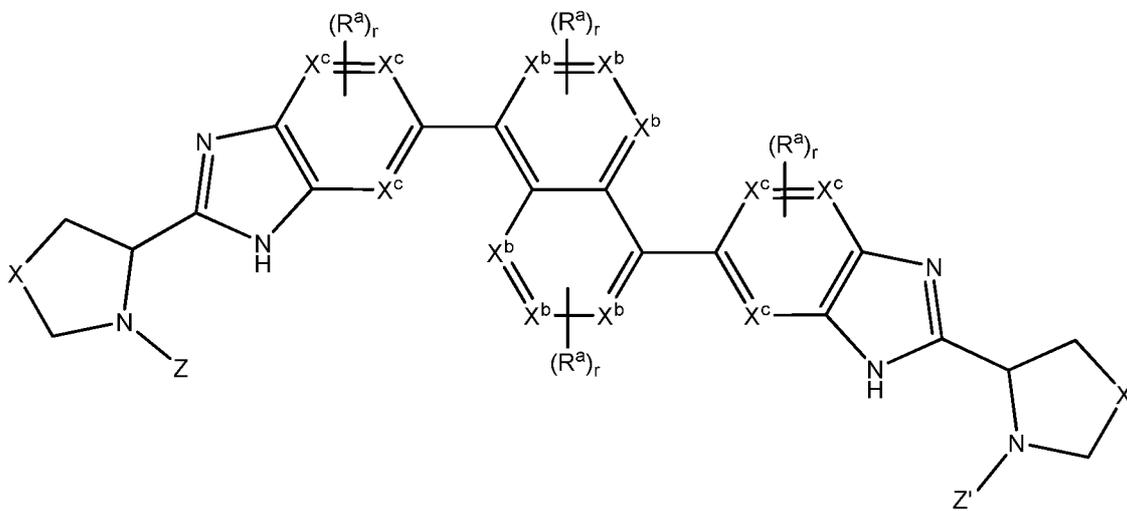
[0271] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIк, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0272] В восемнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу III:



[0273] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения III, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

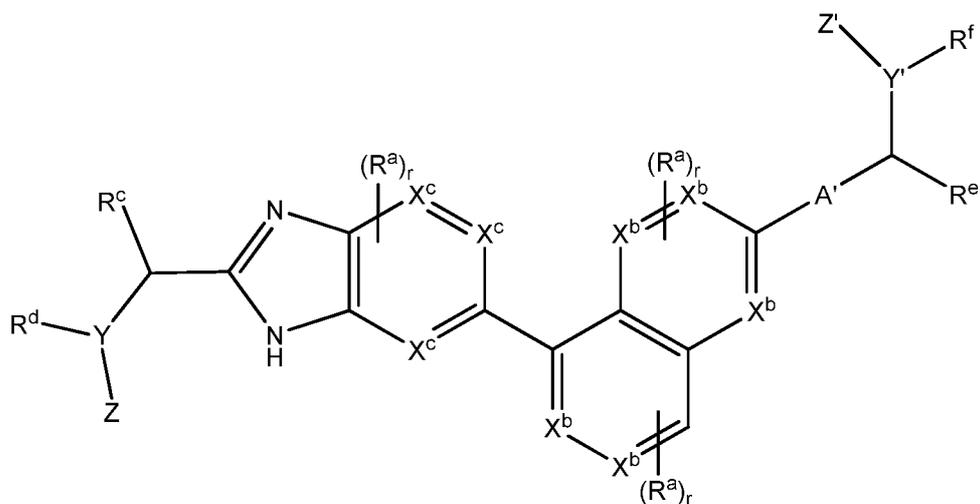
[0274] В девятнадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIм:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0275] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIм, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

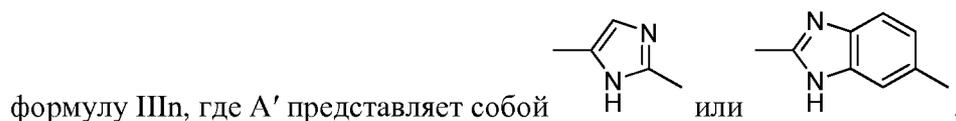
[0276] В двадцатом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIн:



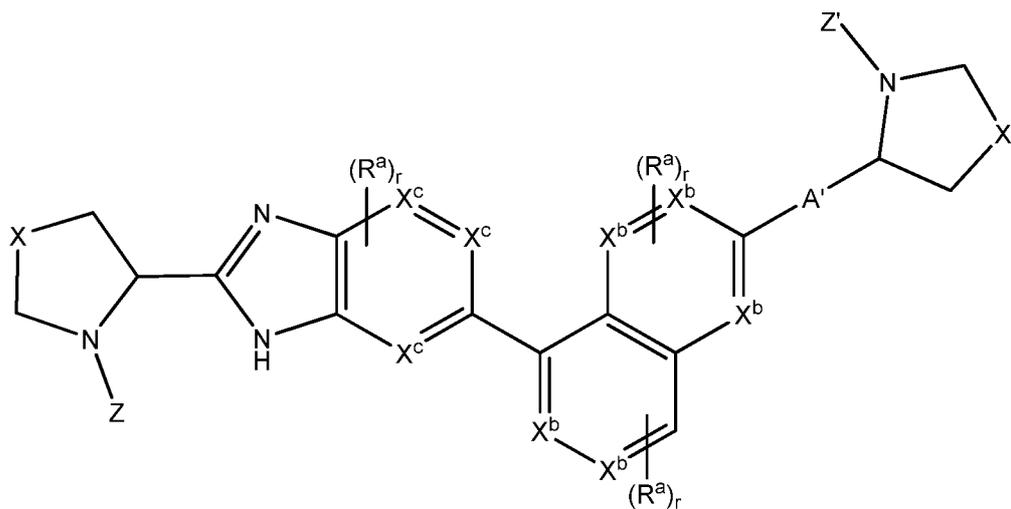
, где каждый X^b независимо представляет собой C или N.

[0277] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIa, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0278] В двадцать первом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют



[0279] В двадцать втором варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу IIIc:

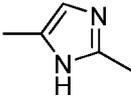
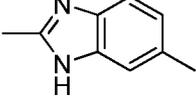


, где каждый из X и X' независимо из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей

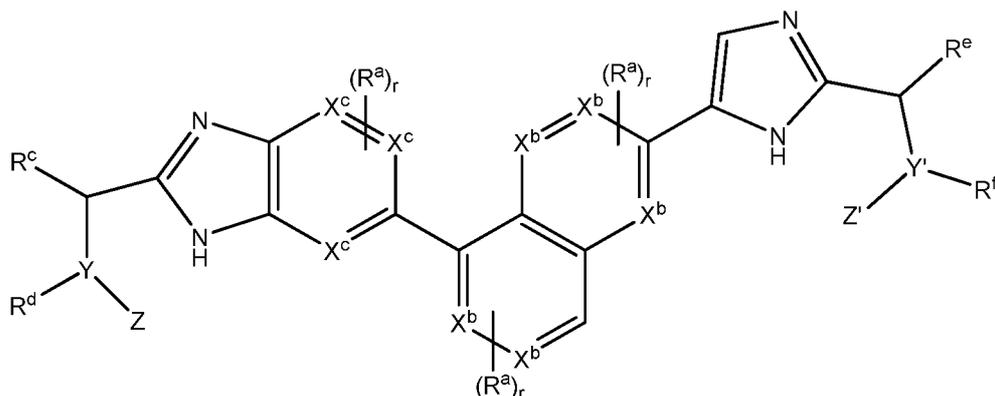
из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0280] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Шо, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0281] В двадцать третьем варианте реализации третьего аспекта соединения имеют

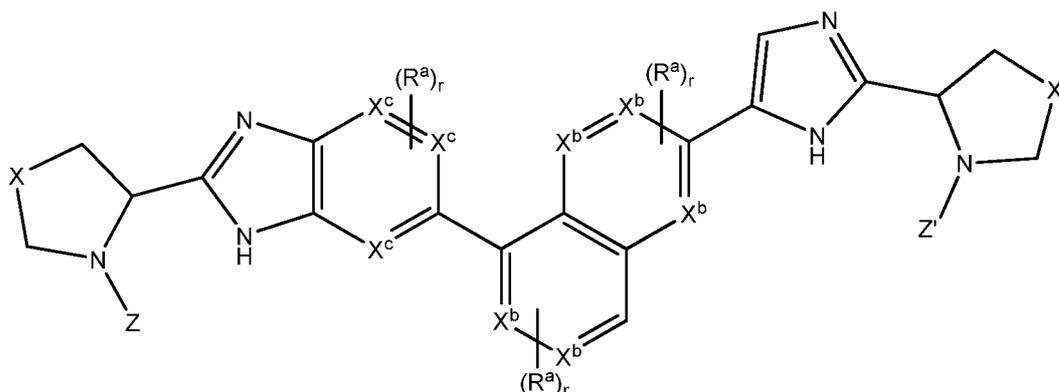
формулу Шо, где А' представляет собой  или .

[0282] В двадцать четвертом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шр:



[0283] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Шр, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

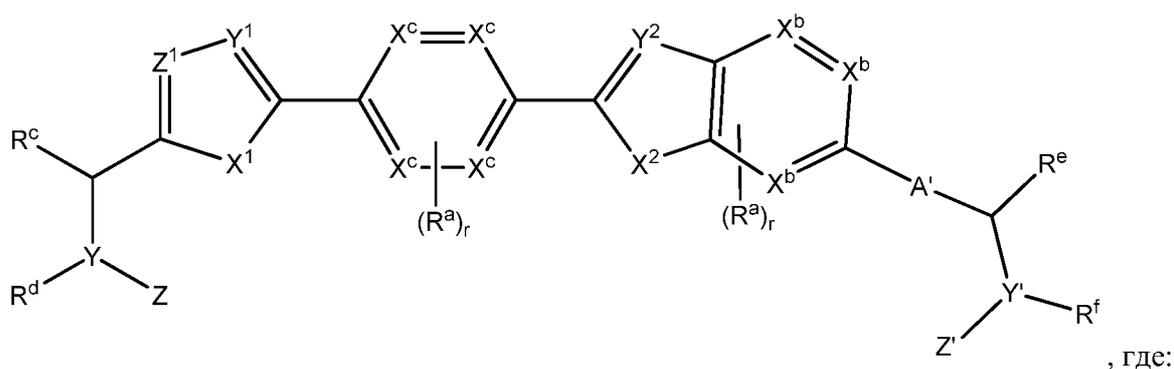
[0284] В двадцать пятом варианте реализации третьего аспекта соединения имеют формулу Шq:

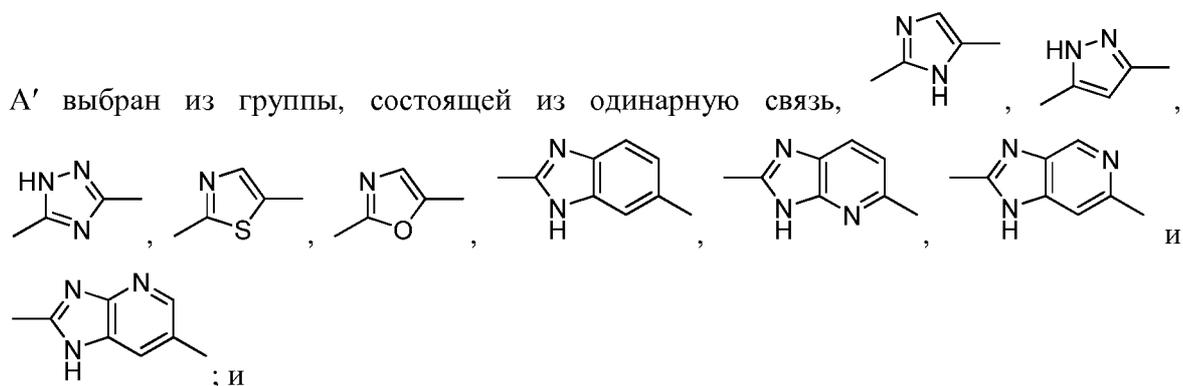


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —O—, —S—, —S(O)₁₋₂—, —CH₂O—, —CH₂S—, —CH₂S(O)₁₋₂— и —CH₂N(R¹)—, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0285] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IIIq, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0286] В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу IV:

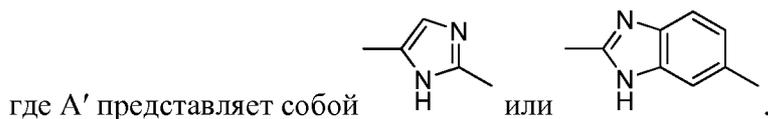




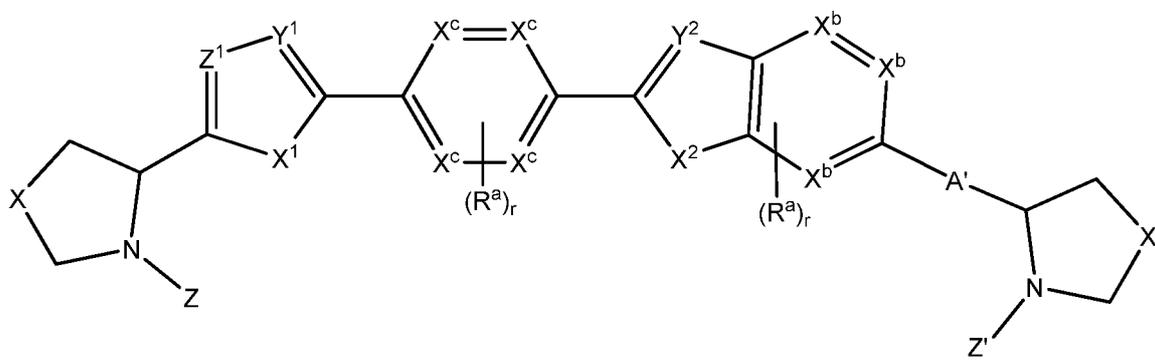
каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N.

[0287] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IV, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0288] В первом варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IV,



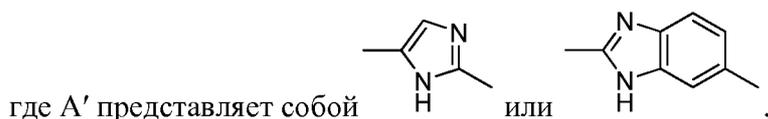
[0289] Во втором варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IVa:



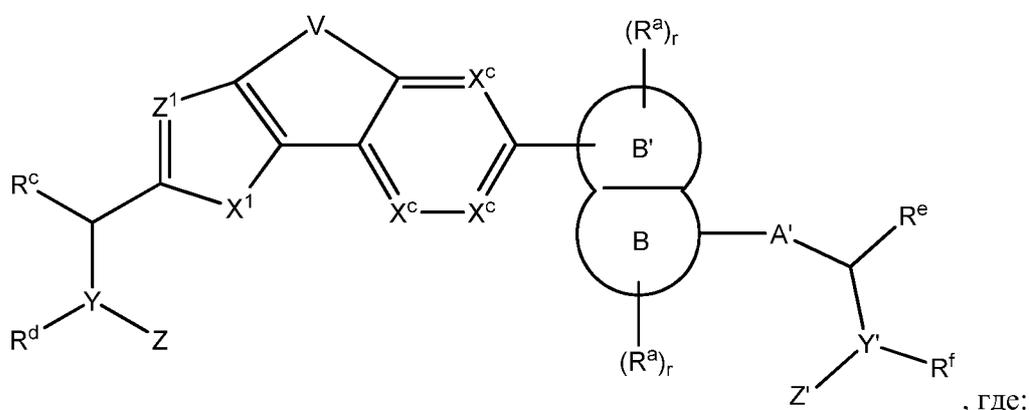
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0290] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения IVa, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

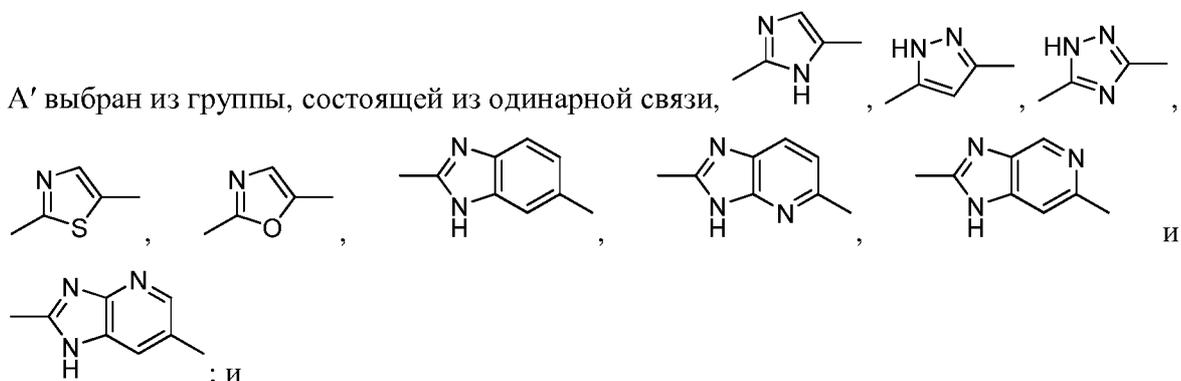
[0291] В третьем варианте реализации четвертого аспекта соединения имеют формулу IVa,



[0292] В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения соединения имеют формулу V:



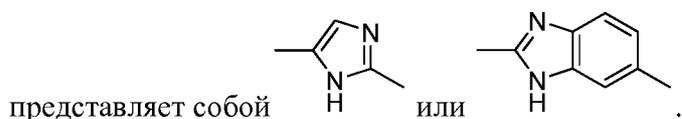
A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи,



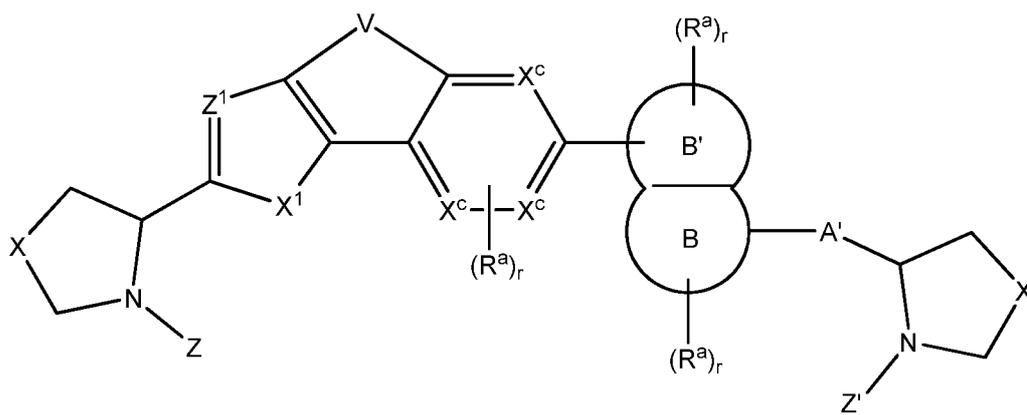
каждый X^c независимо представляет собой C или N при условии, что не более двух X^c представляют собой N.

[0293] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения V, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0294] В первом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу V, где A'



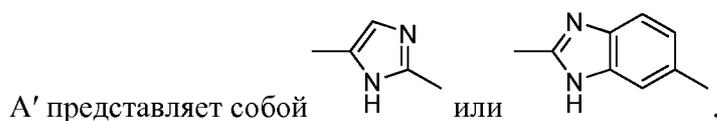
[0295] Во втором варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Va:



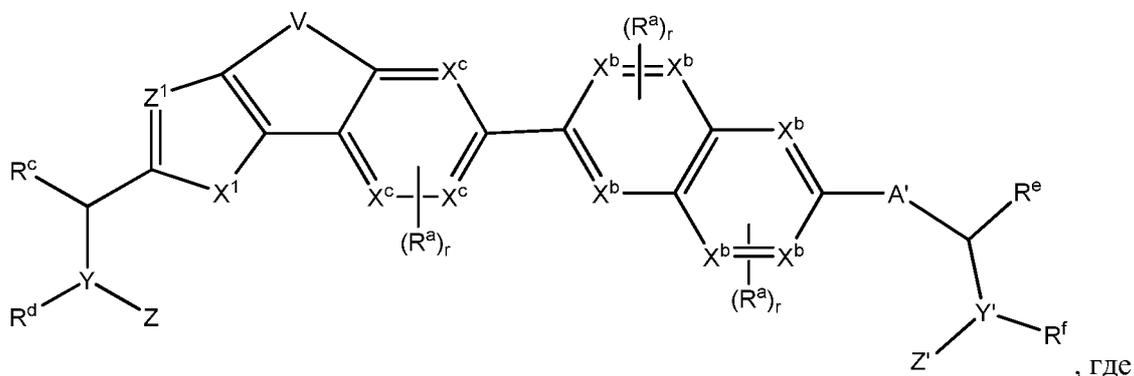
, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

[0296] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Va, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0297] В третьем варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Va, где



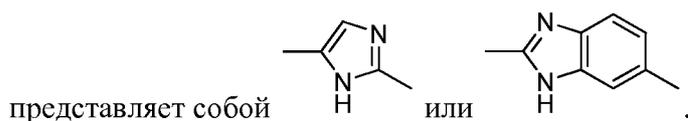
[0298] В четвертом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vb:



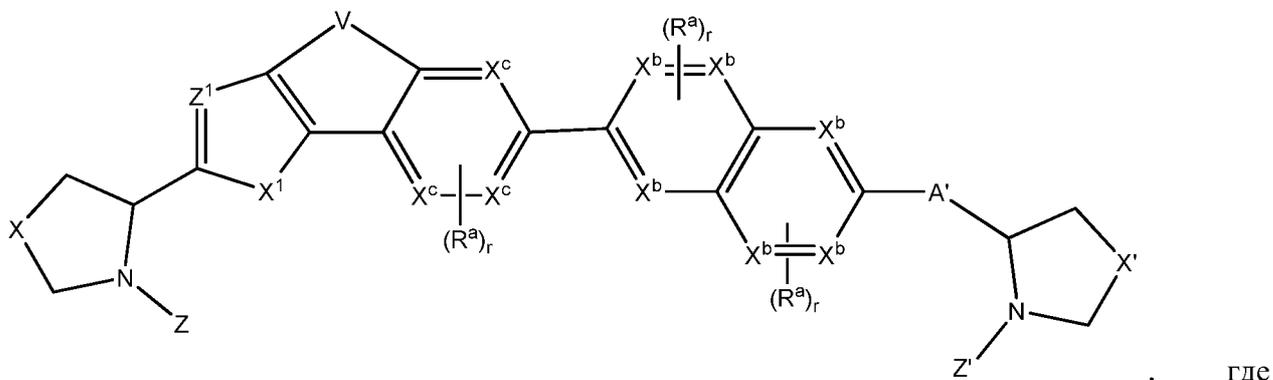
каждый X^b независимо представляет собой C или N.

[0299] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Vb, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0300] В пятом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vb, где A' представляет собой



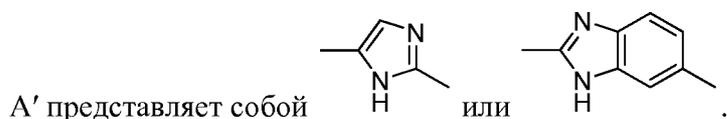
[0301] В шестом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vc:



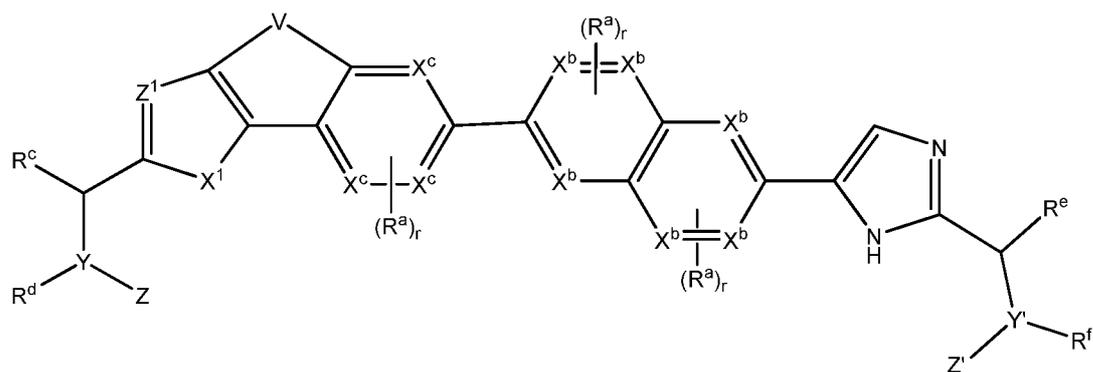
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

[0302] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Vc, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0303] В седьмом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vc, где

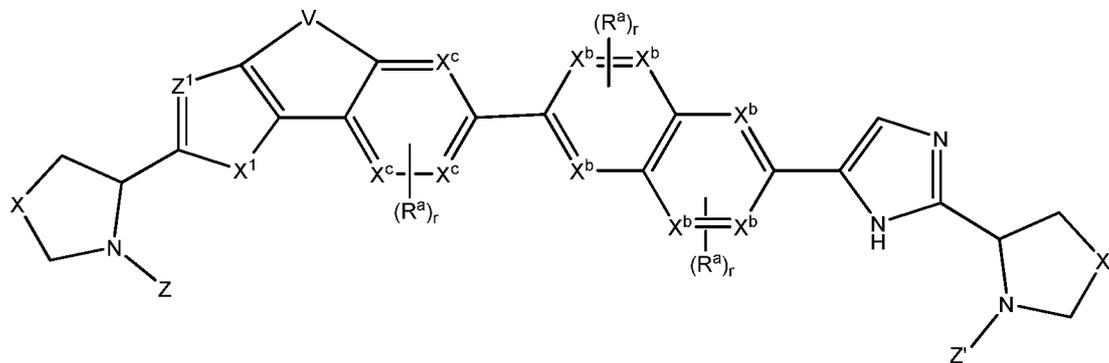


[0304] В восьмом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Vd:



[0305] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Vd, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0306] В девятом варианте реализации пятого аспекта соединения имеют формулу Ve:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонла.

[0307] Соединения согласно настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли соединения Ve, а также оптически чистый энантиомер, рацемат или диастереомерные смеси указанного соединения.

[0308] В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения в любом соединении согласно любому из аспектов со второго по пятый R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 гетероалкила, где,

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0309] В первом варианте реализации шестого аспекта R^c и R^d или R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0310] Во втором варианте реализации шестого аспекта как R^c и R^d , так и R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

[0311] В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения каждый R^a , если присутствует, согласно любому из других аспектов настоящего изобретения, независимо представляет собой $-CN$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$ или $-F$.

[0312] В соответствии с восьмым аспектом настоящего изобретения, если присутствует в любом соединении согласно любому из других аспектов, один из Y и Y' представляет собой N.

[0313] В первом варианте реализации восьмого аспекта как Y, так и Y' представляют собой N.

[0314] В соответствии с девятым аспектом настоящего изобретения Z и Z' согласно любому из предшествующих аспектов каждый представляет собой 1-3 аминокислоты.

[0315] В первом варианте реализации девятого аспекта указанные аминокислоты находятся в D-конфигурации.

[0316] В соответствии с десятым аспектом настоящего изобретения Z и Z' согласно любому из предшествующих аспектов каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_l-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$, $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ и $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_l-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0317] В первом варианте реализации десятого аспекта как Z , так и Z' представляют собой $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0318] Во втором варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0319] В третьем варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0320] В четвертом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0321] В пятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0322] В шестом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0323] В седьмом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0324] В восьмом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0325] В девятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

[0326] В десятом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

[0327] В одиннадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

[0328] В двенадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

[0329] В тринадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0330] В четырнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0331] В пятнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0332] В шестнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0333] В семнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

[0334] В восемнадцатом варианте реализации десятого аспекта один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$.

Общий синтез

[0335] Следующие схемы иллюстрируют некоторые способы синтеза, которые используют для получения соединений и их аналогов, включенных в настоящее изобретение. Специалисту в данной области техники понятно, что также могут быть использованы альтернативные способы для получения аналогично и подобным образом функционализированных промежуточных веществ и целевых молекул. Также возможны альтернативные реагенты для данного превращения.

[0336] В настоящей заявке используют следующие сокращения:

| | |
|---------------|---|
| ACN | Ацетонитрил |
| вод. | Водный |
| Bn | Бензил |
| BnOH | Бензиловый спирт |
| Boc | <i>трет</i> -бутоксикарбонил |
| ДХЭ | Дихлорэтан |
| ДХМ | Дихлорметан |
| DI EA (DIPEA) | Диизопропилэтиламин |
| DMA | <i>N,N</i> -Диметилацетамид |
| ДМЭ | 1,2-Диметоксиэтан |
| ДМФА | <i>N,N</i> -Диметилформаид |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| DMTMM | Хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолия |
| DPPA | Дифенилфосфорилазид |
| DTT | Дитиотреитол |
| EDC | Гидрохлорид этилкарбодиимида |

| | | |
|------------------------|---|----------------------------|
| EDCI | Гидрохлорид пропил]карбодиимида | 1-этил-3-[3-(диметиламино) |
| ЭДТА | Этилендиаминтетрауксусная кислота | |
| ESI | Ионизация электрораспылением | |
| Et ₃ N, ТЭА | Триэтиламин | |
| EtOAc, EtAc | Этилацетат | |
| EtOH | Этанол | |
| г | Грамм (граммы) | |
| ч | Час (часы) | |
| HBTU | О-Безотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат | |
| HOBT | 1-Гидроксибензотриазол | |
| IC ₅₀ | Концентрация ингибитора, вызывающая 50% снижение измеряемой активности | |
| LiAlH | Алюмогидрид лития | |
| LDA | Диизопропиламид лития | |
| ЖХМС | Жидкостная хроматография с масс-спектроскопией | |
| MeI | Метилиодид | |
| MeOH | Метанол | |
| мин | Минута (минуты) | |
| ммоль | Миллимоль (миллимоли) | |
| NMM | 4-Метилморфолин | |
| NMP | N-метилпирролидинон | |
| PG | Защитная группа | |
| PTT | Фенилтриметил трибромид | |
| Pu | Пиридин | |
| rt | Комнатная температура | |
| ТЭА | Триэтиламин | |
| Tf | Трифторметансульфонат | |
| ТФУ | Трифторуксусная кислота | |
| ТФУА | Трифторуксусный ангидрид | |

| | |
|-----|----------------------------|
| ТГФ | Тetraгидрофуран |
| ТСХ | Тонкослойная хроматография |

[0337] Реагенты и растворители, применяемые ниже, могут быть получены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре ЯМР Bruker 400 МГц или 500 МГц. Значимые пики сводили в таблицы в следующем порядке: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет), константа (константы) взаимодействия в герцах (Гц) и число протонов. Анализ методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на масс-спектрометре с электрораспылением Hewlett-Packard 1100 MSD с использованием HP1 100 ВЭЖХ для доставки образца. Результаты масс-спектрометрии описаны как отношение массы к заряду с последующей относительной распространенностью каждого иона (в скобках) или отдельным значением m/z для иона M+H (или, как указано, M-H), включая наиболее распространенные атомные изотопы. Изотопные образцы соответствуют ожидаемой формуле во всех случаях. Как правило, аналит растворяли в метаноле при 0,1 мг/мл и 5 микролитров вводили с помощью доставляющего растворителя в масс-спектрометр, который сканировал 100 - 1500 дальтон. Все соединения можно анализировать в положительном режиме ESI с применением градиента ацетонитрил/Н₂О (10%-90%) ацетонитрила в Н₂О с 0,1% муравьиной кислотой в качестве растворителя для доставки. Соединения, приведенные ниже, также можно анализировать в отрицательном режиме ESI с использованием 2 мМ NH₄OAc в смеси ацетонитрил/Н₂О в качестве растворителя для доставки. Энантиомерную чистоту определяли с применением системы Hewlett-Packard Series 1050, оснащенной хиральной колонкой ВЭЖХ (ChiralPak AD, 4,6 мм x 150 мм), и изократического элюирования с использованием смеси изопропанол-гексан 5:95 в качестве подвижной фазы.

[0338] Названия соединений были получены с применением программы ChemDraw Cambridge Soft Inc.

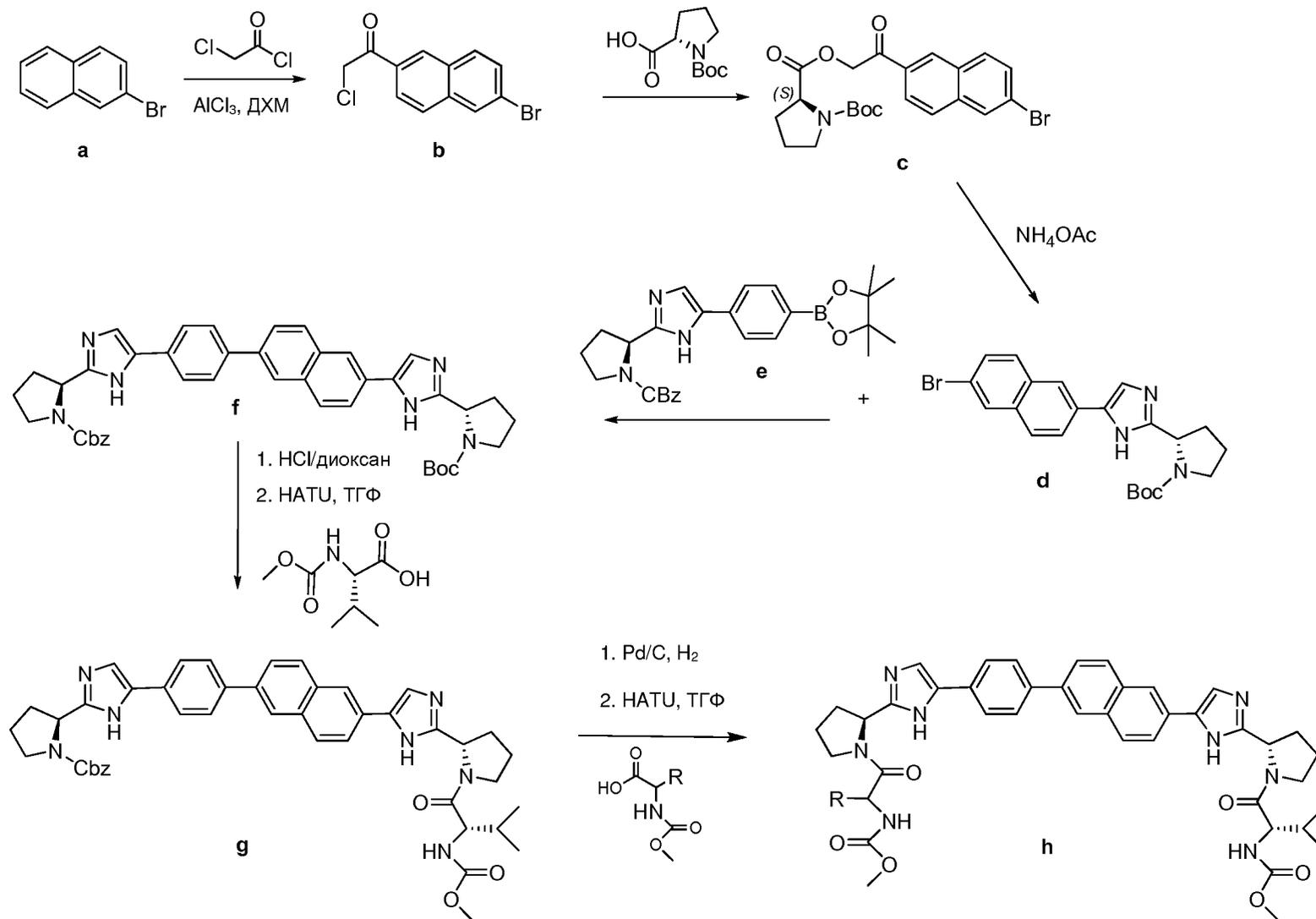


Схема 1-1

ПРИМЕР 1 – Синтез соединений Формулы Пс

[0339] На Схеме 1-1 описано получение целевых молекул и их аналогов с симметричными и несимметричными функциональными концевыми группами.

[0340] **Стадия а.** К раствору 2-бромнафталина **a** (62,0 г, 300 ммоль) в ДХМ (1 л) добавляли AlCl_3 (44,0 г, 330 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (34,0 г, 330 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем добавляли H_2O (500 мл) и экстрагировали. Органический слой промывали H_2O , сушили безводным Na_2SO_4 , выпаривали при пониженном давлении с получением 80 г неочищенного продукта, который очищали при помощи перекристаллизации из 10% смеси EtOAc -гексан (об./об.) с получением **b** (28 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H) ppm; ЖХ-МС (ESI) m/z 282,9 (M + H)⁺.

[0341] **Стадия b.** К раствору **b** (28,0 г, 100 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли *N*-Вос-*L*-Pro-OH (24,7 г, 115 ммоль) и Et_3N (70,0 мл, 500 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **c**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 462,1 (M + H)⁺.

[0342] **Стадия c.** К раствору **c** (46,0 г, 100 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли NH_4OAc (77 г, 1,0 моль) и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 1:1 (об./об.)) с получением **d** (30 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ESI) m/z 442,1 (M + H)⁺.

[0343] **Стадия d.** К раствору **d** (10,0 г, 23,0 ммоль) в безводном ДМЭ (200 мл) и эквимолярном количестве бороната **e** добавляли PPh_3 (1,2 г, 4,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,6 г, 2,3 ммоль) и 2,0 М раствор Na_2CO_3 . Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали H_2O , экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл).

Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 3:1 (об./об.)) с получением **f** (10 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 709,3 (M+H)⁺.

[0344] **Стадия е.** К перемешиваемому раствору **f** (150 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (3 мл) по каплям добавляли 4,0 Н раствор HCl в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов, затем концентрировали с получением желтоватого твердого вещества (134 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии. Остаток (134 мг, 0,290 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл), добавляли DIPEA (0,32 мл), а затем N-метоксикарбонил-L-Val-OH (151 мг, 0,860 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляли HATU (328 мг, 0,860 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 часов, затем концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением **g** (40 мг, выход 19%).

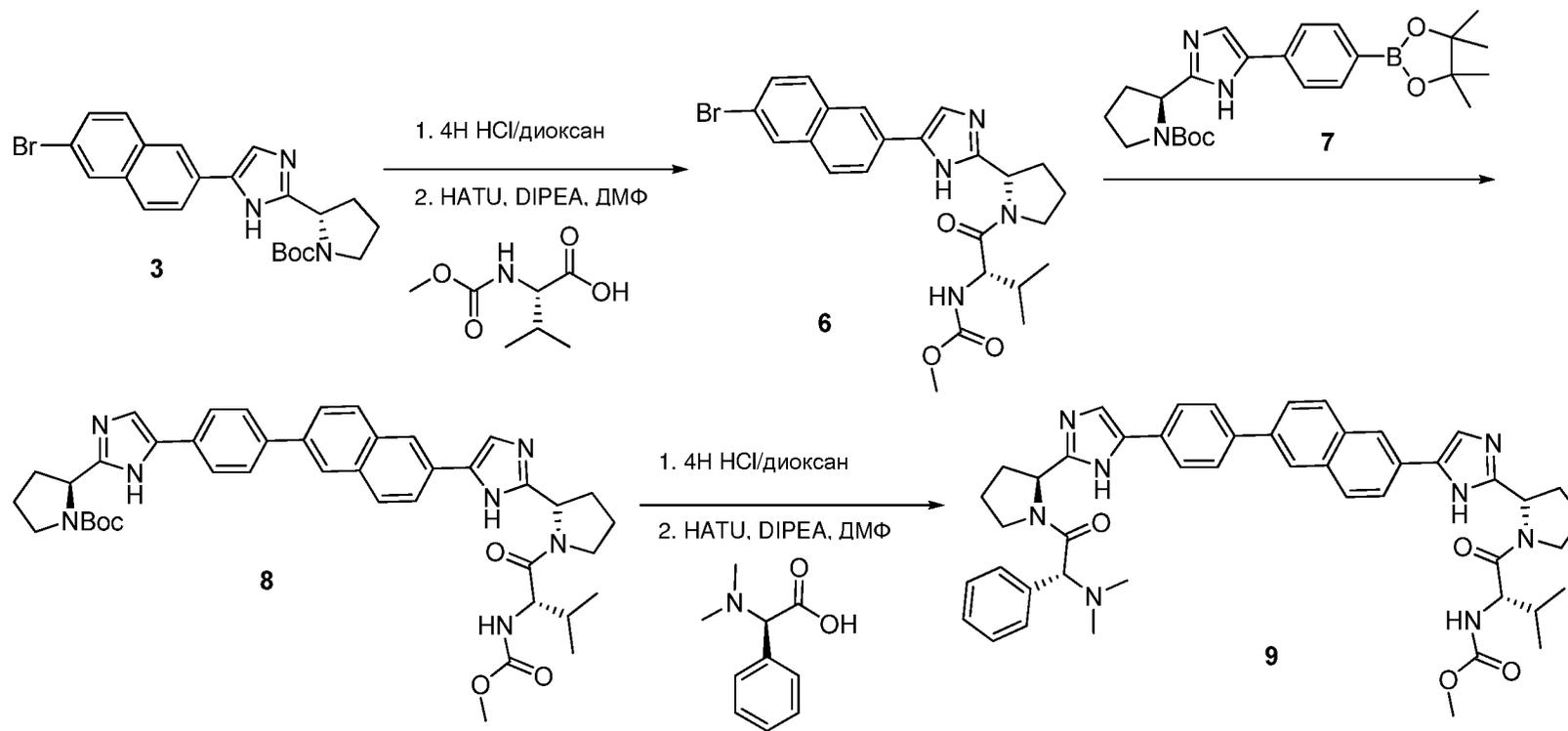


Схема 1-2

[0345] Стадия а. В соответствии со Схемой 1-2 к раствору соединения **3** (2,0 г, 4,5 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли 4,0 Н раствор HCl в диоксане (25 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением желтоватого твердого вещества (2,1 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0346] Стадия b. К остатку, полученному на стадии а (4,5 ммоль) добавляли ДМФ (25 мл), затем DIPEA (3,7 мл, 22,5 ммоль) и N-метилкарбамат-L-валина (945 мг, 5,4 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 минут реакционную смесь медленно добавляли в H₂O (400 мл). Отфильтровывали белое осажденное твердое вещество и сушили с получением соединения **6** (2,2 г, выход 98%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 499,1 (M+N)⁺.

[0347] Стадия с. К смеси соединения **6** (800 мг, 1,6 ммоль), соединения **7** (718 мг, 1,6 ммоль) и NaHCO₃ (480 мг, 5,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (59 мг, 0,08 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 80°C в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Осадок разделяли в смеси 20% метанол/CHCl₃ (100 мл) и H₂O (100 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl₃ (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 15:1 (об./об.)) с получением соединения **8** (1,0 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 732,4 (M+N)⁺.

[0348] Стадия d. К раствору соединения **8** (200 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl с количественным выходом, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0349] Стадия e. К раствору соли (0,27 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль), затем N,N-диметил-D-фенилглицин (59 мг, 0,33 ммоль) и HATU (125 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь

разделяли в H₂O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H₂O и солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **9**. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 793,4 (M+H)⁺.

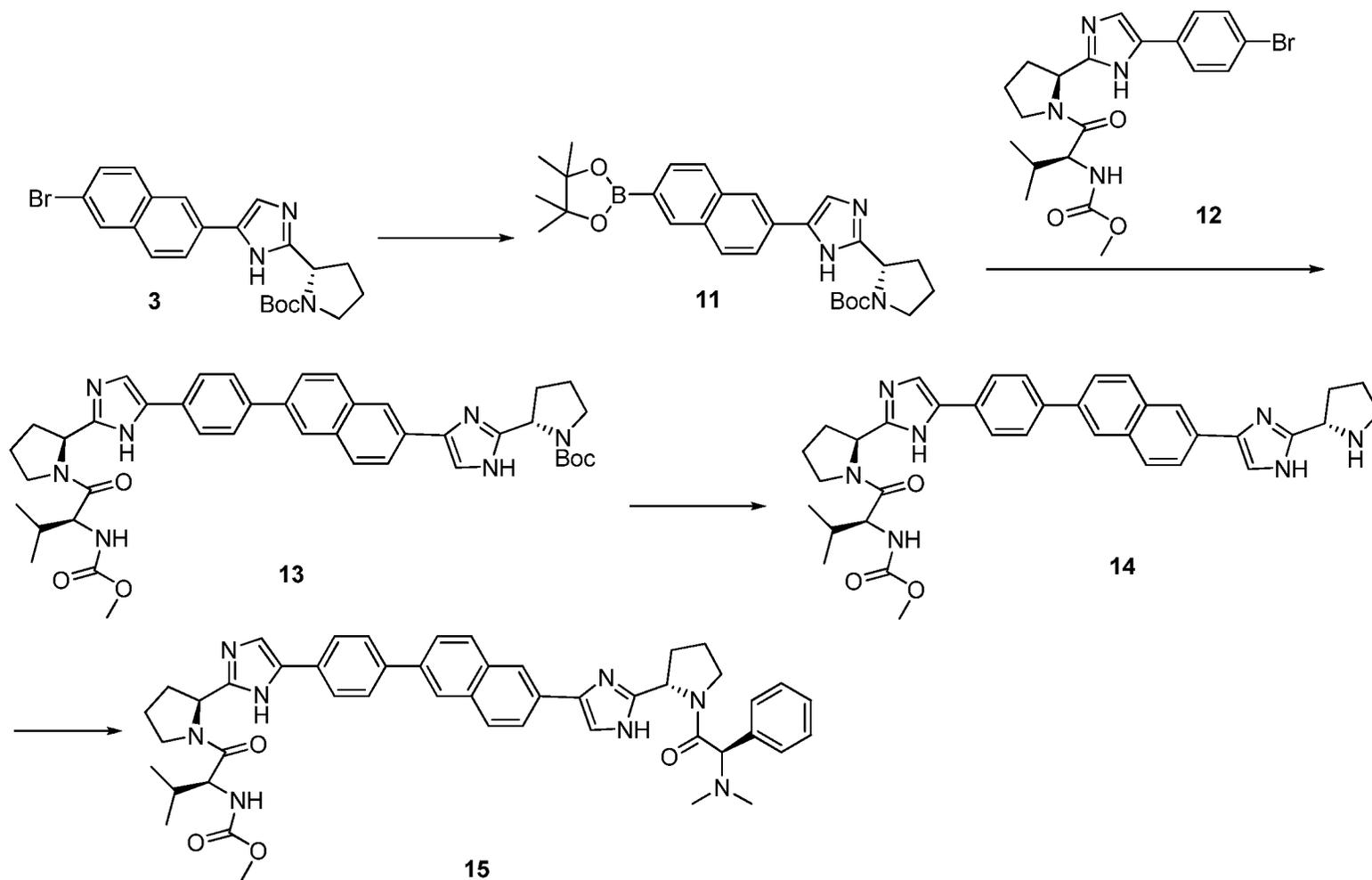


Схема 1-3

[0350] Стадия а. К смеси соединения **3** (3,2 г, 7,2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,86 г, 15,2 ммоль) и KOAc (1,85 г, 18,8 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (440 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 3 часов в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **11** (2,8 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 490,3 (M+H)⁺.

[0351] Стадия b. К смеси соединения **11** (626 мг, 1,27 ммоль), соединения **12** (570 мг, 1,27 ммоль) и NaHCO₃ (420 мг, 4,99 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (139 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl₃ (100 мл) и H₂O (100 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl₃ (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **13** (635 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 732,4 (M+H)⁺.

[0352] Стадия c. К раствору соединения **13** (200 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl соединения **14** с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0353] Стадия d. К раствору соли (0,27 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль), затем N,N-диметил-D-фенилглицин (59 мг, 0,33 ммоль) и NATU (125 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь разделяли в H₂O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H₂O и солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **15**. ЖХ-МС (ESI): m/z (M+H)⁺.

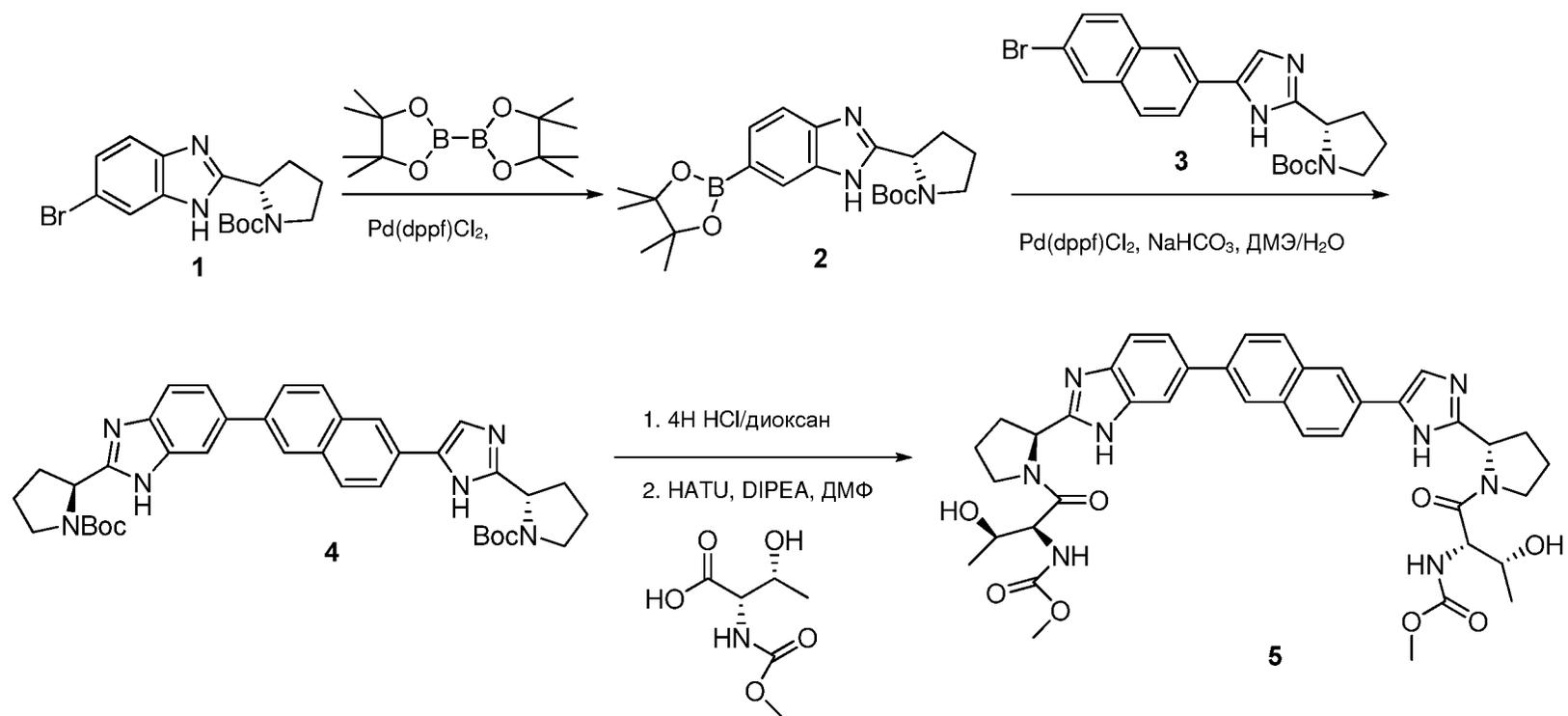


Схема 2-1

ПРИМЕР 2 – Синтез соединений Формулы Ше

[0354] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 2-1 к смеси соединения **1** (5,05 г, 13,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,1 г, 27,9 ммоль) и КОАс (3,2 г, 32,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (400 мг, 0,5 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 3 часов в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **2** (3,0 г, выход 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 414,2 (M+H)⁺.

[0355] **Стадия б.** К смеси соединения **2** (522 мг, 1,26 ммоль), соединения **3** (500 мг, 1,13 ммоль) и NaHCO₃ (333 мг, 3,96 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (74 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl₃ (100 мл) и H₂O (100 мл). Отделяли органическую фазу, а водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl₃ (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50:1 (об./об.)) с получением соединения **4** (450 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 649,3 (M+H)⁺.

[0356] **Стадия с.** К перемешиваемому раствору соединения **4** (160 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0357] **Стадия д.** К раствору полученной ранее соли (0,25 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) добавляли DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль), затем N-метилкарбамат L-треонина (110 мг, 0,62 ммоль) и HATU (240 мг, 0,63 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь разделяли в H₂O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H₂O и солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **5** в виде белого порошка. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 767,3 (M+H)⁺.

[0358] На Схеме 2-1-1 предложен альтернативный способ синтеза соединений, описанных в настоящей патентной заявке.

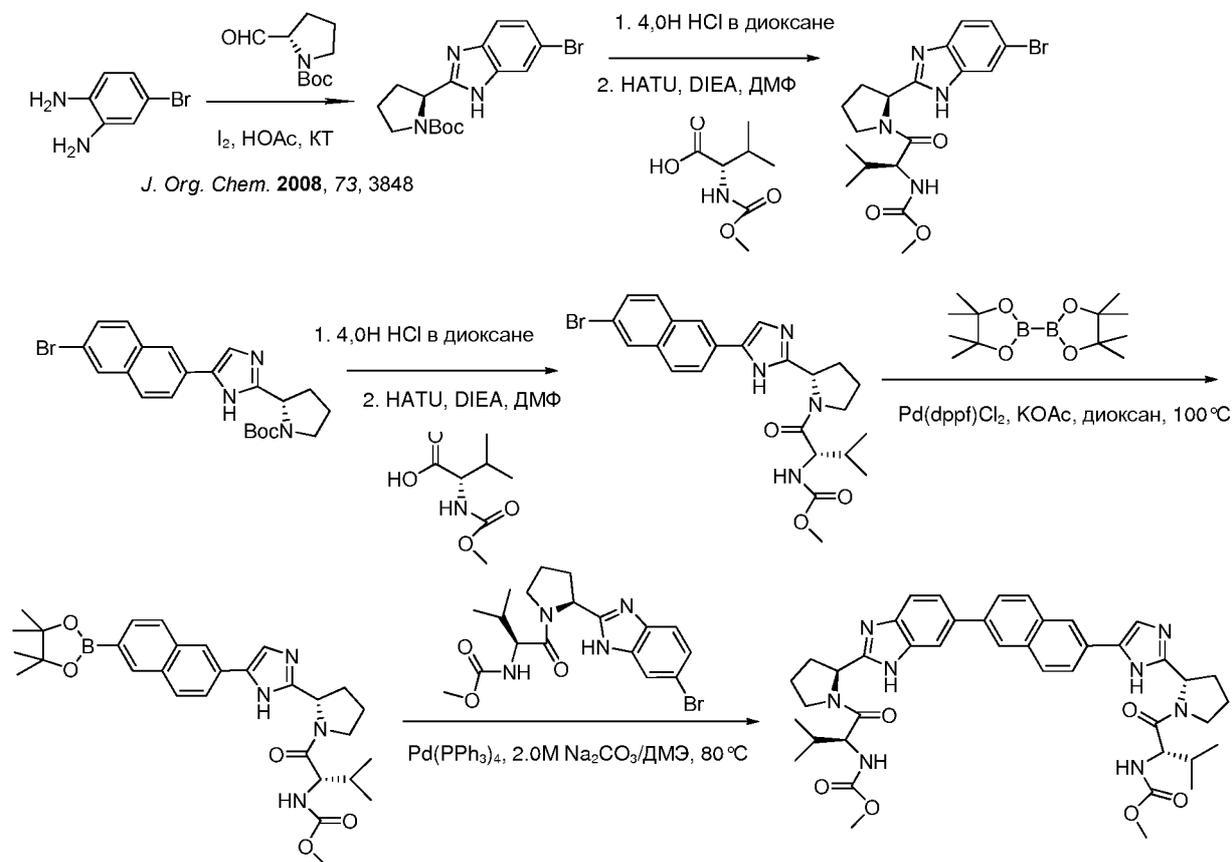


Схема 2-1-1

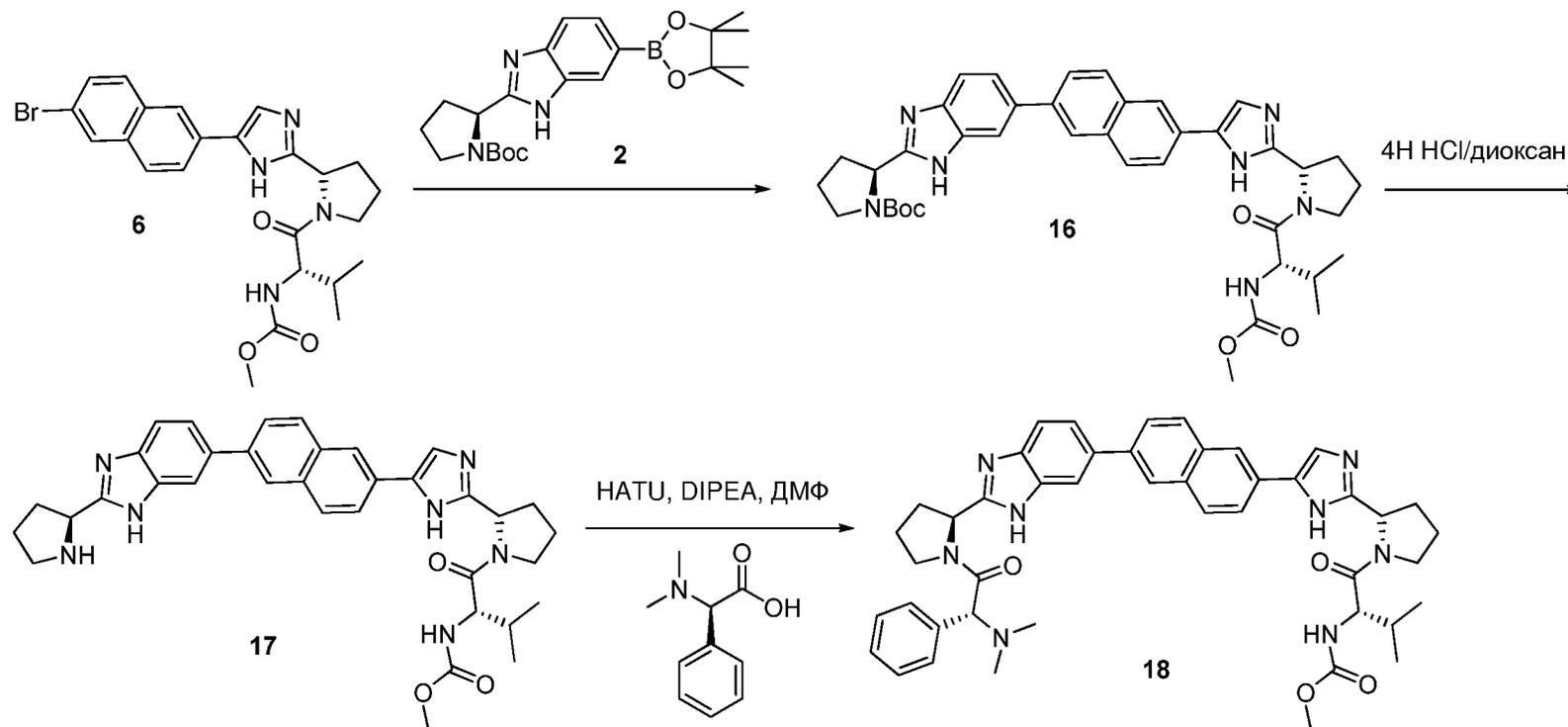


Схема 2-2

[0359] Стадия а. В соответствии со Схемой 2-2 к смеси соединения **2** (1,16 г, 2,32 ммоль), соединения **6** (1,40 г, 3,39 ммоль) и NaHCO_3 (823 мг, 9,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (103 мг, 0,14 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/ CHCl_3 (150 мл) и H_2O (150 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/ CHCl_3 (150 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 1,5/1 (об./об.)) с получением соединения **16** (1,32 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 706,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

[0360] Стадия б. К раствору соединения **16** (200 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением соли HCl соединения **17** с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии.

[0361] Стадия с. К раствору соли (0,28 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль), затем N,N-диметил-D-фенилглицин (61 мг, 0,34 ммоль) и HATU (129 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при КТ реакционную смесь разделяли в H_2O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H_2O и солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **18**. ЖХ-МС (ESI): m/z 767,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

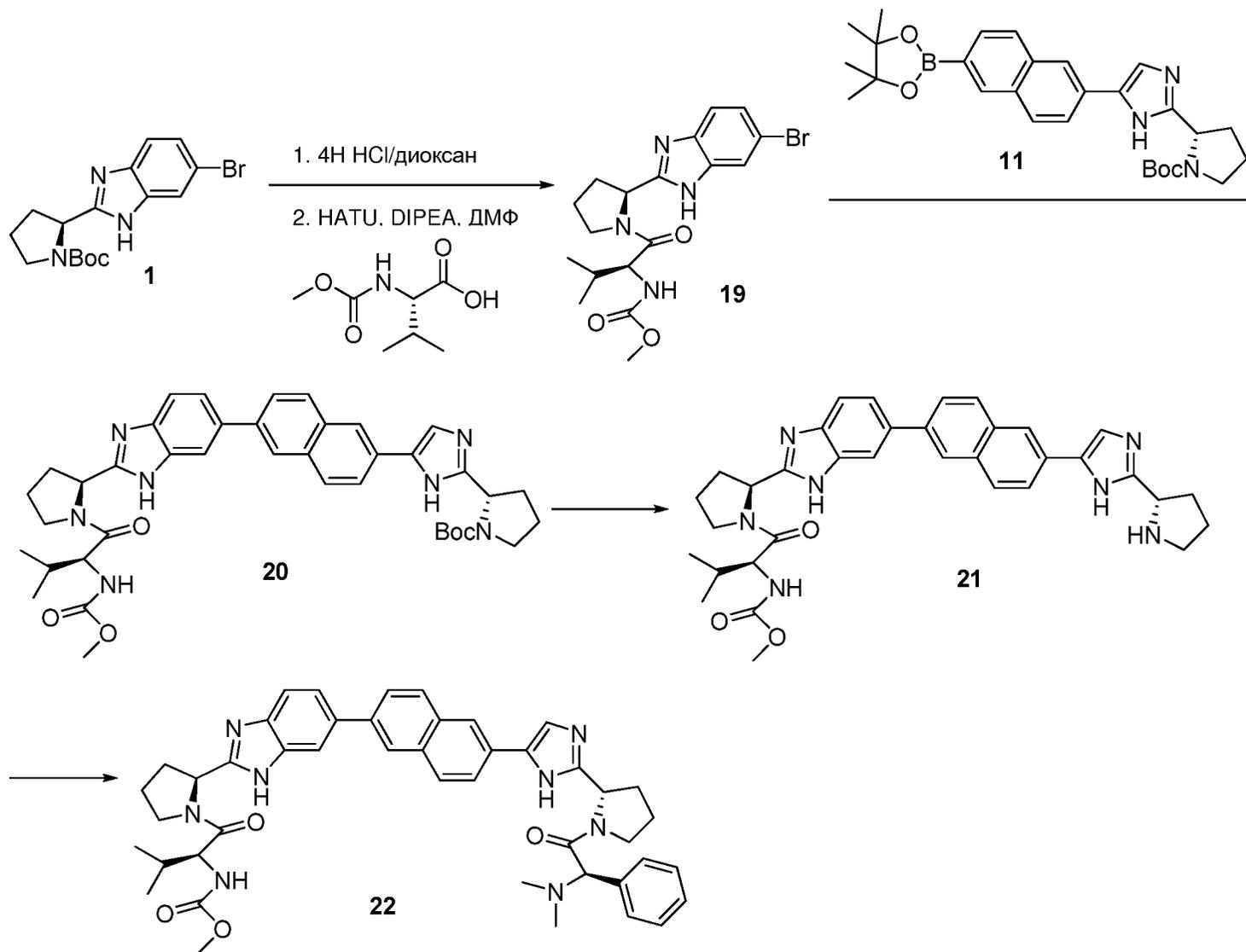


Схема 2-3

[0362] Стадия а. В соответствии со Схемой 2-3 к раствору соединения **1** (4,0 г, 10,9 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (40 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток промывали ДХМ, фильтровали и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли с количественным выходом, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0363] Стадия б. К раствору соли (10,9 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли DIPEA (5,8 мл, 33,0 ммоль), затем N-метоксикарбонил-L-валин (2,1 г, 12,1 ммоль) и HATU (4,6 г, 12,1 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь разделяли в H₂O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H₂O и солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/петролейный эфир = 4/4 (об./об.)) с получением соединения **19** (3,0 г, выход 65%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 423,1 (M+H)⁺.

[0364] Стадия с. К смеси соединения **11** (800 мг, 1,9 ммоль), соединения **19** (700 мг, 1,7 ммоль) и NaHCO₃ (561 мг, 6,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл) и H₂O (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (183 мг, 0,25 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl₃ (100 мл) и H₂O (100 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl₃ (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **20** (600 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 706,4 (M+H)⁺.

[0365] Стадия d. К раствору соединения **20** (200 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl соединения **21** с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0366] Стадия е. К раствору соединения **21** (0,28 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль), затем N,N-диметил-D-фенилглицин (64 мг, 0,36 ммоль) и

НАТУ (129 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь разделяли в H₂O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H₂O и соевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **22**. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 767,4 (M+H)⁺.

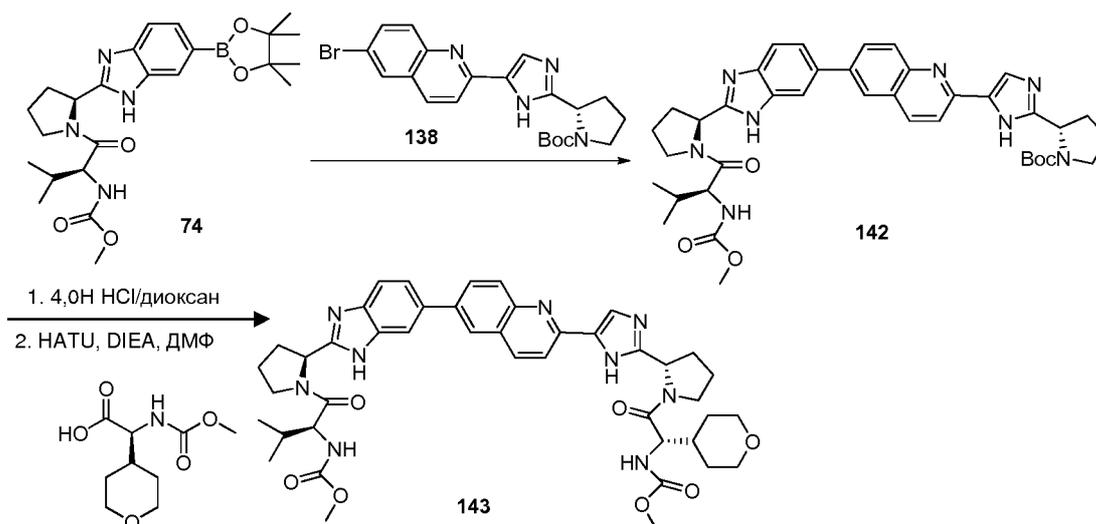


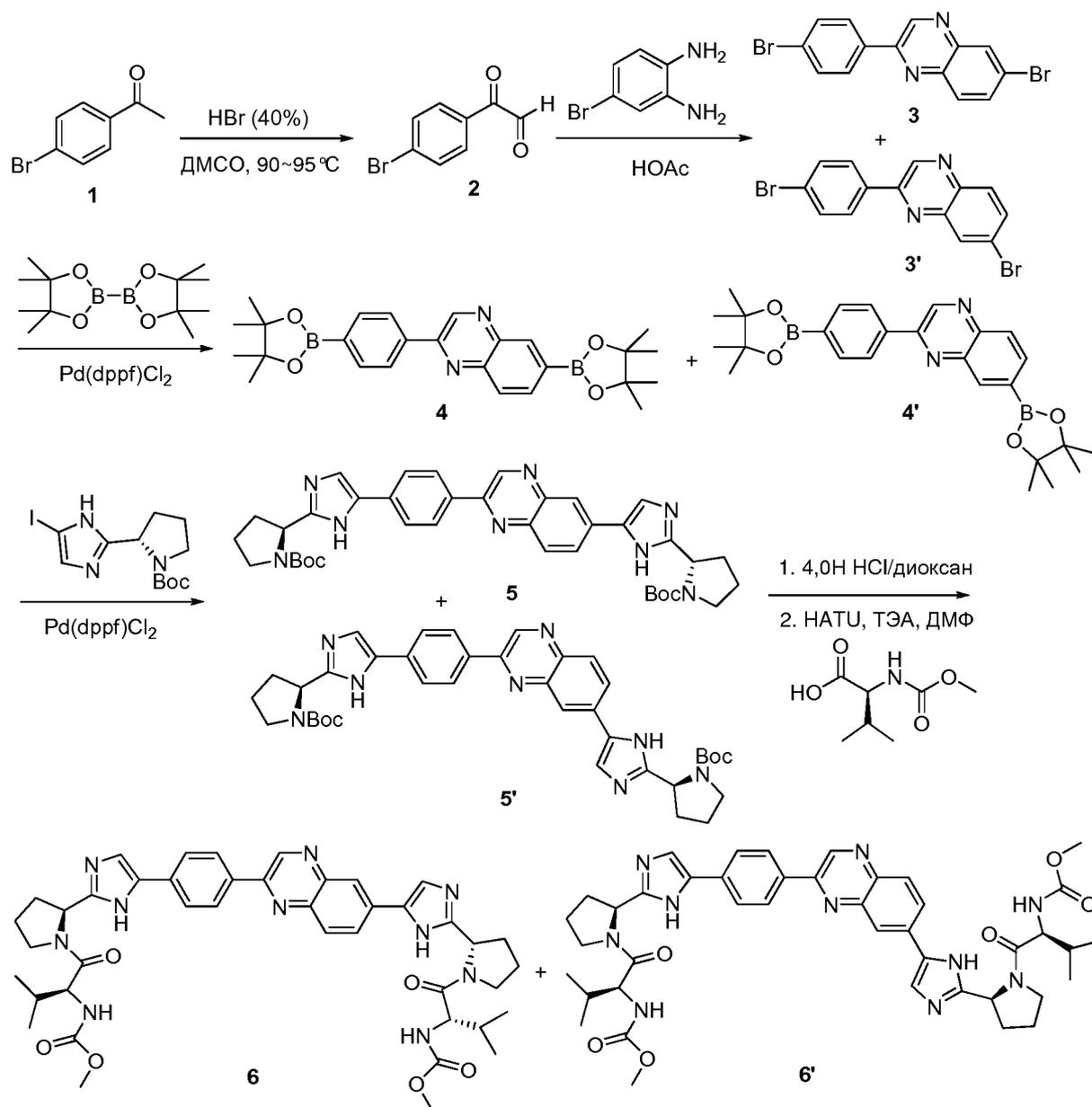
Схема 2-4

[0367] Стадия а. К смеси соединения **74** (510 мг, 1,09 ммоль), соединения **138** (300 мг, 0,68 ммоль), NaHCO₃ (228 мг, 2,72 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (111 мг, 0,140 ммоль) при КТ в атмосфере N₂. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/2 (об./об.)) с получением соединения **142** (360 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 707,4 (M+H)⁺.

[0368] Стадия б. К раствору соединения **142** (115 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с

получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 607,3 (M + H)⁺.

[0369] **Стадия с.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл), к полученной смеси добавляли DIEA (0,28 мл, 1,6 ммоль), N-Мос-L-(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)глицин (41 мг, 0,19 ммоль) и NATU (73 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 минут реакционную смесь концентрировали, остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **143**. ЖХ-МС: (ESI) m/z 806,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 3 – Синтез дополнительных соединений Формулы Пс**Схема 3-1**

[0370] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 3-1 к раствору соединения **1** (49,7 г, 0,25 моль) в ДМСО по каплям при КТ добавляли 40% водный раствор HBr (0,50 моль). После перемешивания при 90°C в течение 3 часов реакционную смесь выливали в H₂O и полученную смесь выдерживали при 50~60°C. Желтое твердое вещество собирали при

помощи фильтрования и двукратной перекристаллизации из смеси ацетон/Н₂О (1/19 (об./об.)) с получением соединения **2** (50 г, выход 87%). ЖХ-МС (ESI): m/z 212,9 (M+H)⁺.

[0371] Стадия **b**. Смесь соединения **2** (19,0 г, 80,0 ммоль) и 4-бромбензол-1,2-диамина (15,0 г, 80,0 ммоль) в НОАс (180 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в ледяную Н₂О. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединений **3** и **3'** (2,8 г, выход 10%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 362,9 (M+H)⁺.

[0372] Стадия **c**. Смесь соединения **3** (4,8 г, 5,4 ммоль), бис(пинаколато)дибора (9,6 г, 38 ммоль), ацетата калия (3,8 г, 38 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (524 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 часов в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь фильтровали. Отфильтрованный осадок несколько раз промывали EtOAc (50 мл x 3). Фильтрат промывали Н₂О и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10:1 (об./об.)) с получением соединений **4** и **4'** (2,2 г, выход 89%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 459,3 (M+H)⁺. (Соответствующую бороновую кислоту также выделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии).

[0373] Стадия **d**. Смесь соединений **4** и **4'** (1,0 г, 2,2 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1-Н-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,4 ммоль), бикарбоната натрия (1,5 г, 18 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (427 мг, 0,44 ммоль) в ДМЭ/Н₂О (3/1 (об./об.)) (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 часов в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10:1 (об./об.)) с получением соединений **5** и **5'** (590 мг, выход 40%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 677,3 (M+H)⁺.

[0374] Стадия **e**. Смесь соединений **5** и **5'** (200 мг, 0,3 ммоль) в 4,0Н растворе HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель, остаток

сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 477,2 (M+H)⁺.

[0375] **Стадия f.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл), к полученной смеси последовательно добавляли Et₃N (304 мг, 3,0 ммоль), N-Бос-L-Val-OH (116 мг, 0,66 ммоль) и HATU (251 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь выливали в H₂O (50 мл), полученную суспензию несколько раз экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили безводным MgSO₄. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединений **6** и **6'** в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 791,4 (M+H)⁺.

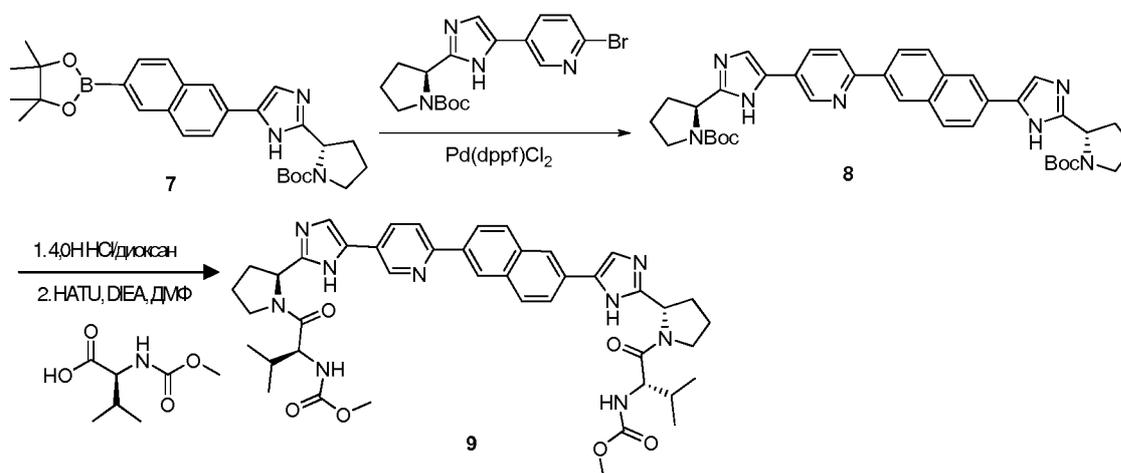


Схема 3-2

[0376] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 3-2 к раствору соединения **7** (909 мг, 1,86 ммоль), (S)-*трет*-бутил 2-(5-(6-бромпиридин-3-ил)пирролин)-1-карбоксилата (800 мг, 2,04 ммоль) и NaHCO₃ (625 мг, 7,44 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) и H₂O (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (152 мг, 0,186 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли CH₂Cl₂ (200 мл). Органический слой промывали H₂O и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50:1 (об./об.)) с получением соединения **8** (700 мг, выход 55%). ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)⁺.

[0377] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору соединения **8** (200 мг, 0,296 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)⁺.

[0378] **Стадия c.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл), в полученную смесь последовательно добавляли DIEA (388 мг, 3,0 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (116 мг, 0,66 ммоль) и HATU (251 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь выливали в H₂O (50 мл), полученную суспензию несколько раз экстрагировали в ДХМ (20 мл x 3). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором и сушили безводным MgSO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **9**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31-8,34 (m, 3H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,91 (m, 1H), 5,29-5,31 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,60-2,62 (m, 3H), 2,32-2,33 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 5H), 2,10-2,11 (m, 3H), 1,00-1,02 (m, 2H), 0,96-0,98 (m, 6H), 0,92-0,93 (m, 6H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 (M+H)⁺.

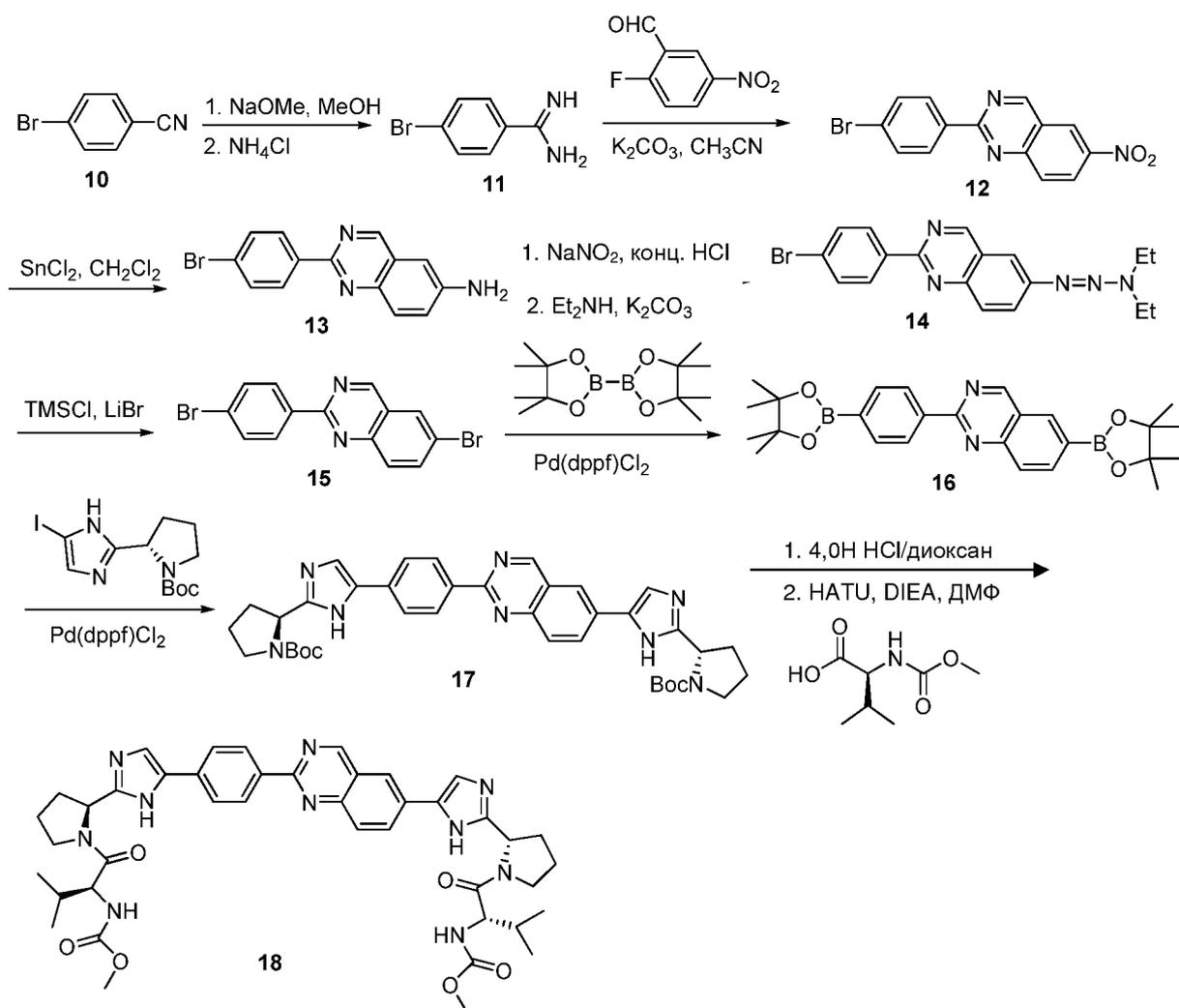


Схема 3-3

[0379] Стадия а. В соответствии со Схемой 3-3 к раствору соединения **10** (45,0 г, 247 ммоль) в MeOH (500 мл) при КТ добавляли NaOMe (1,4 г, 25 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 48 часов в реакционную смесь добавляли NH₄Cl (13,4 г, 250 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 24 часов. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением соединения **11**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 199,0 (M+H)⁺.

[0380] Стадия б. К раствору соединения **11** (15 г, 75 ммоль) в CH₃CN (500 мл) добавляли K₂CO₃ (11,4 г, 83,0 ммоль), затем 2-фтор-5-нитробензальдегид (12,7 г, 75,0 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение 12 часов реакционную

смесь концентрировали, и остаток промывали MeOH с получением неочищенного соединения **12** (12 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ESI) $m/z = 330,0$ (M+H)⁺.

[0381] **Стадия с.** К раствору соединения **12** (5,0 г, 15 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли хлорид олова (II) (14,3 г, 75,0 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (17 мл). После перемешивания при КТ в течение 3,5 часов в реакционную смесь осторожно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (470 мл). Полученную смесь экстрагировали в этилацетате (100 мл x 3). Экстракты объединяли и промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **13** (2,5 г). ЖХ-МС: (ESI) $m/z = 300,0$ (M+H)⁺.

[0382] **Стадия d.** К раствору соединения **13** (300 мг, 1,0 ммоль) в концентрированной HCl (0,25 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор NaNO₂ (76 мг, 1,1 ммоль) в H₂O (1 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут реакционную смесь добавляли к раствору K₂CO₃ (207 мг, 1,5 ммоль) и Et₂NH (0,11 г, 1,5 ммоль) в ледяной H₂O (1 мл). Затем к смеси добавляли диэтиловый эфир (100 мл). Отделяли органический слой, промывали H₂O (15 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **14** (350 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 384,1 (M+H)⁺.

[0383] **Стадия e.** К раствору соединения **14** (1,8 г, 4,7 ммоль) и LiBr (834 мг, 9,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при КТ добавляли TMSCl (782 мг, 7,2 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 15 минут реакционную смесь охлаждали до КТ и обрабатывали 5% водным раствором NaHCO₃ (30 мл). Смесь концентрировали и остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (50 мл x 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (пентан/диэтиловый эфир = 1/19 (об./об.)) с получением соединения **15** (1,0 г, выход 59%). ЖХ-МС: (ESI) $m/z = 362,9$ (M+H)⁺.

[0384] **Стадия f.** К раствору соединения **15** (300 мг, 0,82 ммоль) в диоксане (20 мл) последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (915 мг, 3,63 ммоль), ацетат калия (403

мг, 4,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (134 мг, 0,160 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение 17 часов в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H₂O и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 3/1 (об./об.)) с получением соединения **16** (227 мг, выход 60%). ЖХ-МС (ESI): m/z 459,3 (M+H)⁺. (Соответствующую бороновую кислоту также отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии).

[0385] **Стадия g.** К раствору соединения **16** (300 мг, 0,65 ммоль) в ДМЭ/Н₂O (3/1 (об./об.); 30 мл) последовательно добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (595 мг, 1,64 ммоль), NaHCO₃ (443 мг, 5,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (126 мг, 0,13 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение 17 часов в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **17** (151 мг, выход 34%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 677,3 (M+H)⁺.

[0386] **Стадия h.** К раствору соединения **17** (100 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи удаляли растворитель, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 477,2 (M+H)⁺.

[0387] **Стадия i.** К раствору соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,5 ммоль), затем N-Мос-L-Val-ОН (65 мг, 0,37 ммоль) и HATU (141 мг, 0,37 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционный раствор выливали в H₂O (50 мл). Суспензию фильтровали и твердое вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **18**. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,69 (s, 1H), 8,80 (d, 2H, J = 7,5), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, 2H, J = 8,0), 8,24 (d, 2H, J = 8,5), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,93 (d, 2H, J = 8,5), 5,30–5,26 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 6,5), 4,12 (s, 2H), 3,91 (s, 2H),

3,67 (s, 6H), 2,61–2,60 (m, 2H), 2,31–2,17 (m, 6H), 2,08–2,05 (m, 2H), 1,02–0,91 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI) m/z : 791,4 (M + H)⁺.

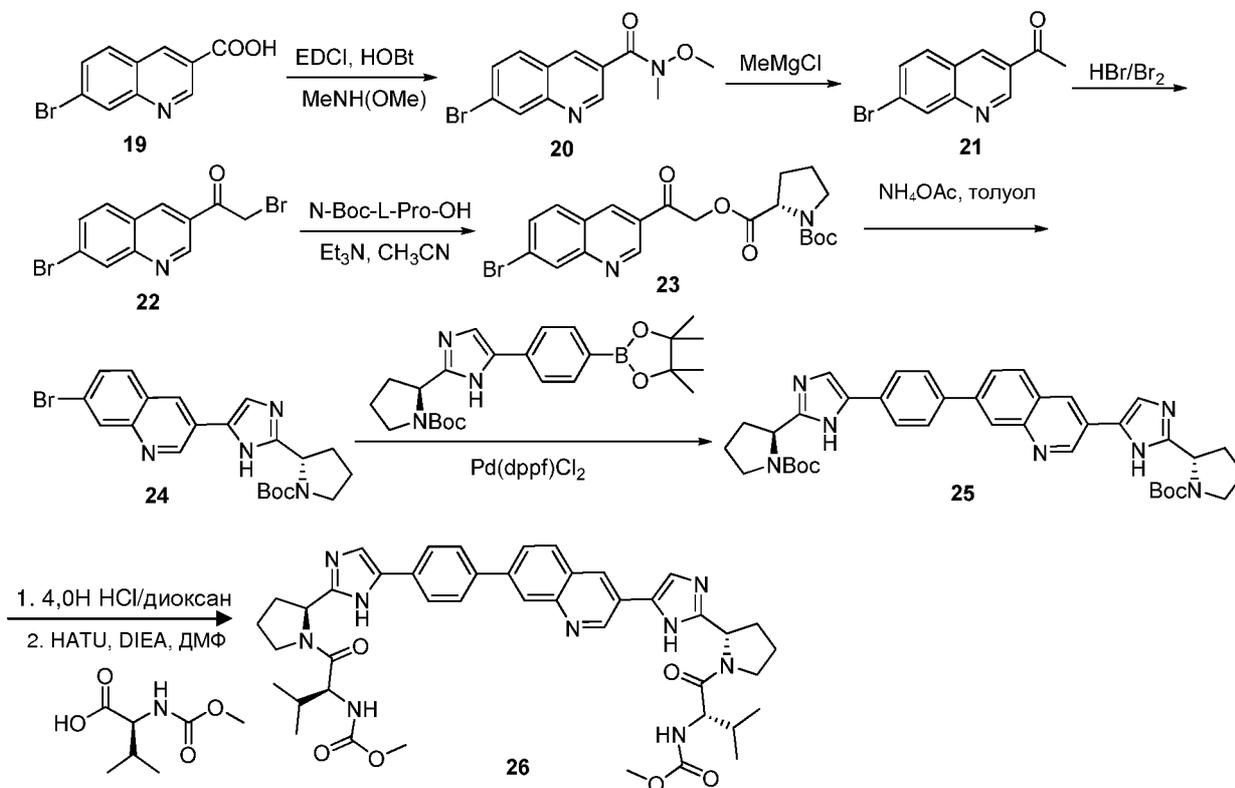


Схема 3-4

[0388] Стадия а. В соответствии со Схемой 3-4 к раствору соединения **19** (5,00 г, 19,8 ммоль) в CH₃CN (200 мл) при КТ последовательно добавляли EDCI (9,10 г, 47,6 ммоль), HOBT (1,34 г, 5,95 ммоль), MeNH(OMe)HCl (2,93 г, 30 ммоль) и Et₃N (6,6 г, 65,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **20** (5,1 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 295,0 (M + H)⁺.

[0389] Стадия б. К раствору соединения **20** (2,0 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (4,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 0°C в течение 1 часа, а затем при КТ в течение 1 часа реакционную смесь гасили при помощи добавления нескольких капель водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водным раствором NaHCO₃.

(5 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/AcOEt = 10:1 (об./об.)) с получением соединения **21** (1,0 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 250,0 (M+H)⁺.

[0390] **Стадия с.** К раствору соединения **21** (500 мг, 2,0 ммоль) в HOAc (20 мл) и 48% водном растворе HBr (0,5 мл) при КТ медленно добавляли Br₂ (320 мг, 2,0 ммоль) в 48% водном растворе HBr (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакцию смесь концентрировали и остаток разбавляли H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали в EtOAc (100 мл x 3). Объединяли экстракты и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл x 3) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **22** (440 мг) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 327,9 (M+H)⁺.

[0391] **Стадия d.** К раствору соединения **22** (415 мг, 1,26 ммоль) в CH₃CN (15 мл) при КТ последовательно добавляли N-Вос-L-Pro-OH (300 мг, 1,36 ммоль) и Et₃N (382 мг, 3,78 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакцию смесь концентрировали и остаток сушили в вакууме с получением соединения **23** (580 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ЖХ-МС (ESI): *m/z* 463,1 (M+H)⁺.

[0392] **Стадия e.** Смесь соединения **23** (580 мг, 1,25 ммоль) и NH₄OAc (962 мг, 12,5 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 9/1 (об./об.)) с получением соединения **24** (400 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 443,1 (M+H)⁺.

[0393] **Стадия f.** К смеси соединения **24** (380 мг, 0,86 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил 2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (378 мг, 0,860 ммоль) и NaHCO₃ (253 мг, 3,01 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (35 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере N₂. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакцию смесь концентрировали. Остаток

разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Экстракты объединяли и промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/2 (об./об.)) с получением соединения **25** (550 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)⁺.

[0394] **Стадия g.** К раствору соединения **26** (150 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)⁺.

[0395] **Стадия h.** К смеси соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,37 мл, 2,3 ммоль), затем N-Мос-L-Val-ОН (101 мг, 0,58 ммоль) и HATU (218 мг, 0,58 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **26**. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,96 (d, 2H, $J=11,5$), 7,83 - 7,78 (m, 4H), 7,72 (d, 2H, $J=8,0$), 5,56 (m, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 2H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 4,27 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,97 - 3,94 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 2,89 - 2,86 (m, 1H), 2,64 - 2,62 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 3H), 2,01 - 1,96 (m, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 (M + H)⁺.

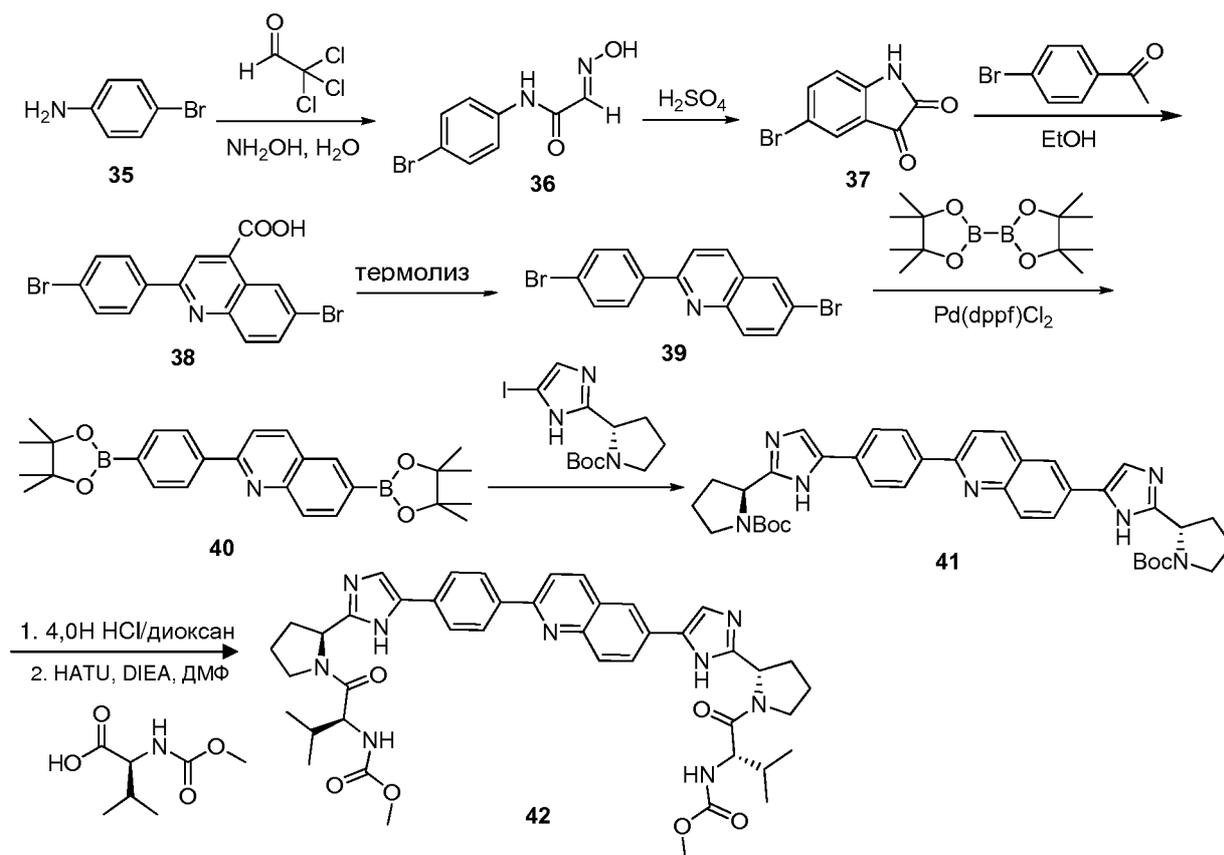


Схема 3-5

[0396] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 3-5 к смеси трихлорацетальдегида (7,2 г, 48 ммоль) в воде (120 мл) добавляли Na_2SO_4 (104 г), затем 4-бромбензамин (35) в конц. водном растворе HCl (10 мл) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8,8 г, 0,13 моль) в H_2O (100 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 1 часа реакционную смесь охлаждали до КТ. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и сушили в вакууме с получением соединения 36 (8,0 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z : 243,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0397] **Стадия б.** В круглодонную колбу помещали 20 мл H_2SO_4 (98%) и нагревали раствор до 50°C. Затем добавляли соединение 36 (4,8 г, 20 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура находилась в диапазоне от 60 до 70°C. После завершения добавления соединения 36 полученную смесь нагревали до 80°C и дополнительно перемешивали в течение 10 минут. Смесь охлаждали до КТ и выливали в лед (200 г). Твердое вещество собирали при помощи фильтрования, промывали несколько раз водой и сушили в вакууме

с получением соединения **37** (3,6 г, выход 80%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z : 225,9 (M+H)⁺.

[0398] Стадия с. Смесь соединения **37** (1,35 г, 6,0 ммоль), 1-(4-бромфенил)этанона (1,14 г, 5,7 ммоль) и гидроксида калия (1,02 г, 18,3 ммоль) в этаноле (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли петролейным эфиром (100 мл) и водой (200 мл). Водную фазу отделяли, подкисляли при помощи добавления 1N раствора HCl, затем экстрагировали в этилацетате (50 мл x 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **38** (1,2 г) в виде красного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z : 405,9 (M+H)⁺.

[0399] Стадия d. Колбу, содержащую соединение **5** (1,2 г, 2,95 ммоль), нагревали до 300°C в течение 30 минут в атмосфере Ar. Затем твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 19:1 (об./об.)) с получением соединения **39** (160 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z : 361,9 (M+H)⁺.

[0400] Стадия e. Смесь соединения **39** (0,11 г, 0,30 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,34 г, 1,3 ммоль), ацетата калия (0,15 г, 1,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0,06 ммоль) и диоксане (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H₂O (50 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **40** (0,12 г, выход 86%). ЖХ-МС (ESI) m/z : 458,3 (M+H)⁺. (Соответствующую бороновую кислоту также отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии).

[0401] Стадия f. К раствору соединения **40** (120 мг, 0,26 ммоль) в ДМЭ/H₂O (3/1 (об./об.); 24 мл) последовательно добавляли (S)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (290 мг, 0,80 ммоль), NaHCO₃ (220 мг, 2,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (62 мг, 0,064 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл).

Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **17** (151 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0402] **Стадия g.** К перемешиваемому раствору соединения **41** (120 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли смесь 4Н НСl/диоксан (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли НСl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0403] **Стадия h.** К смеси соли НСl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,8 ммоль), затем N-Мос-L-Val-ОН (79 мг, 0,45 ммоль) и HATU (169 мг, 0,45 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь медленно выливали в H_2O . Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **42**. ¹Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,96 (d, 2H, $J = 9,5$ Гц), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, $J = 10,0$ Гц), 8,40–8,39 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, $J = 13$ Гц), 5,29–5,28 (m, 2H), 4,26–4,24 (m, 2H), 4,11–4,10 (m, 2H), 3,99–3,97 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,30–2,24 (m, 3H), 2,21–2,19 (m, 3H), 2,14–2,09 (m, 2H), 1,00–0,83 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI) m/z : 790,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

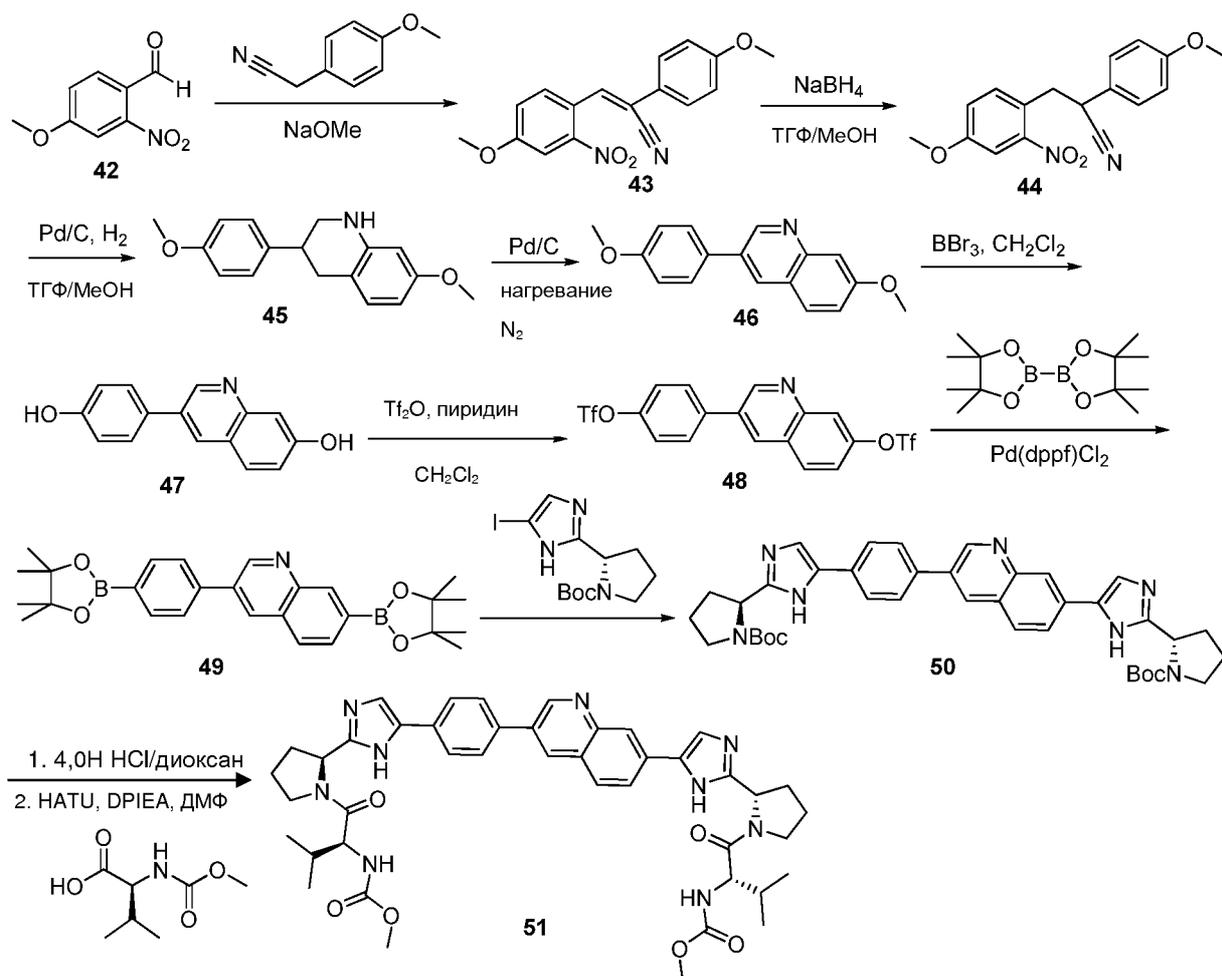


Схема 3-6

[0404] Стадия а. В соответствии со Схемой 3-6 к раствору метилата натрия (0,4 г, 7,7 ммоль) в метаноле (10 мл) при КТ добавляли смесь 4-метокси-2-нитробензальдегида (42) (1,4 г, 7,7 ммоль) и 4-метоксифенилацетонитрила (1,13 г, 7,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 часов реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество последовательно промывали водой и 95% этанолом, и сушили в вакууме с получением соединения 43 (1,82 г, выход 77%) в виде желтого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 311,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0405] Стадия б. К раствору соединения 43 (15,5 г, 50 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (5/1 (об./об.), 240 мл) при КТ добавляли NaBH_4 (2,8 г, 75 ммоль). После перемешивания

при КТ в течение 4 часов реакционную смесь выливали в ледяную воду и обрабатывали 1Н водным раствором HCl. Полученную смесь экстрагировали в EtOAc (50 мл x 2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **44** (9,8 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 335,1 (M+Na)⁺.

[0406] **Стадия с.** Смесь соединения **44** (9,0 г, 29 ммоль) и 10% Pd/C (4,5 г) в ТГФ (240 мл) и MeOH (60 мл) перемешивали при 45°C в течение 48 часов в атмосфере H₂. Полученную смесь фильтровали через CELITE™545; отфильтрованный осадок промывали MeOH (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 9:1) с получением соединения **45** (5,5 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,16 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 270,1 (M + H)⁺.

[0407] **Стадия d.** Смесь соединения **45** (2,7 г, 10 ммоль) и 10% Pd/C (1,4 г) перемешивали при 270~280°C в течение 30 минут в атмосфере Ar. Смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 6/1 (об./об.)) с получением соединения **46** (1,8 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 266,1 (M+H)⁺.

[0408] **Стадия e.** К раствору соединения **46** (0,80 г, 3,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) при -40°C добавляли смесь 4Н ВВr₃/CH₂Cl₂ (4,5 мл, 18 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь обрабатывали 1Н водным раствором NaOH для доведения до значения рН, равного 8, и экстрагировали в EtOAc (60 мл x 2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **47** (0,7 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 238,1 (M+H)⁺.

[0409] **Стадия f.** К раствору соединения **47** (0,82 г, 3,5 ммоль) и пиридина (1,3 г, 16 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) при 0°C добавляли Tf_2O (3,6 г, 13 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали, остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **48** (0,40 г, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 502,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0410] **Стадия g.** Смесь соединения **48** (0,40 г, 0,80 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,0 г, 4,0 ммоль), ацетата калия (0,55 г, 5,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (200 мг, 0,24 ммоль) и диоксана (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar . Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H_2O (50 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **49** (0,20 г, выход 54%). ЖХ-МС (ESI) m/z : 458,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. (Соответствующую бороновую кислоту отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии).

[0411] **Стадия h.** К раствору соединения **49** (160 мг, 0,35 ммоль) в ДМЭ/ H_2O (3/1 (об./об.); 40 мл) последовательно при КТ в атмосфере Ar добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбосилат (388 мг, 1,07 ммоль), NaHCO_3 (289 мг, 3,44 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (71 мг, 0,090 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **50** (151 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0412] **Стадия i.** К перемешиваемому раствору соединения **50** (140 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0413] **Стадия j.** К смеси соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,35 мл, 2,1 ммоль), затем N-Вос-L-Val-ОН (92 мг, 0,53 ммоль) и NATU (200 мг, 0,530 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь выливали в воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **51**. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,29 (br, 1H), 8,67–8,63 (m, 1H), 8,44–8,41 (m, 1H), 8,29–8,21 (m, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 5,31–5,25 (m, 2H), 4,26–4,23 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,05–3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,31–1,95 (m, 7H), 1,01–0,86 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

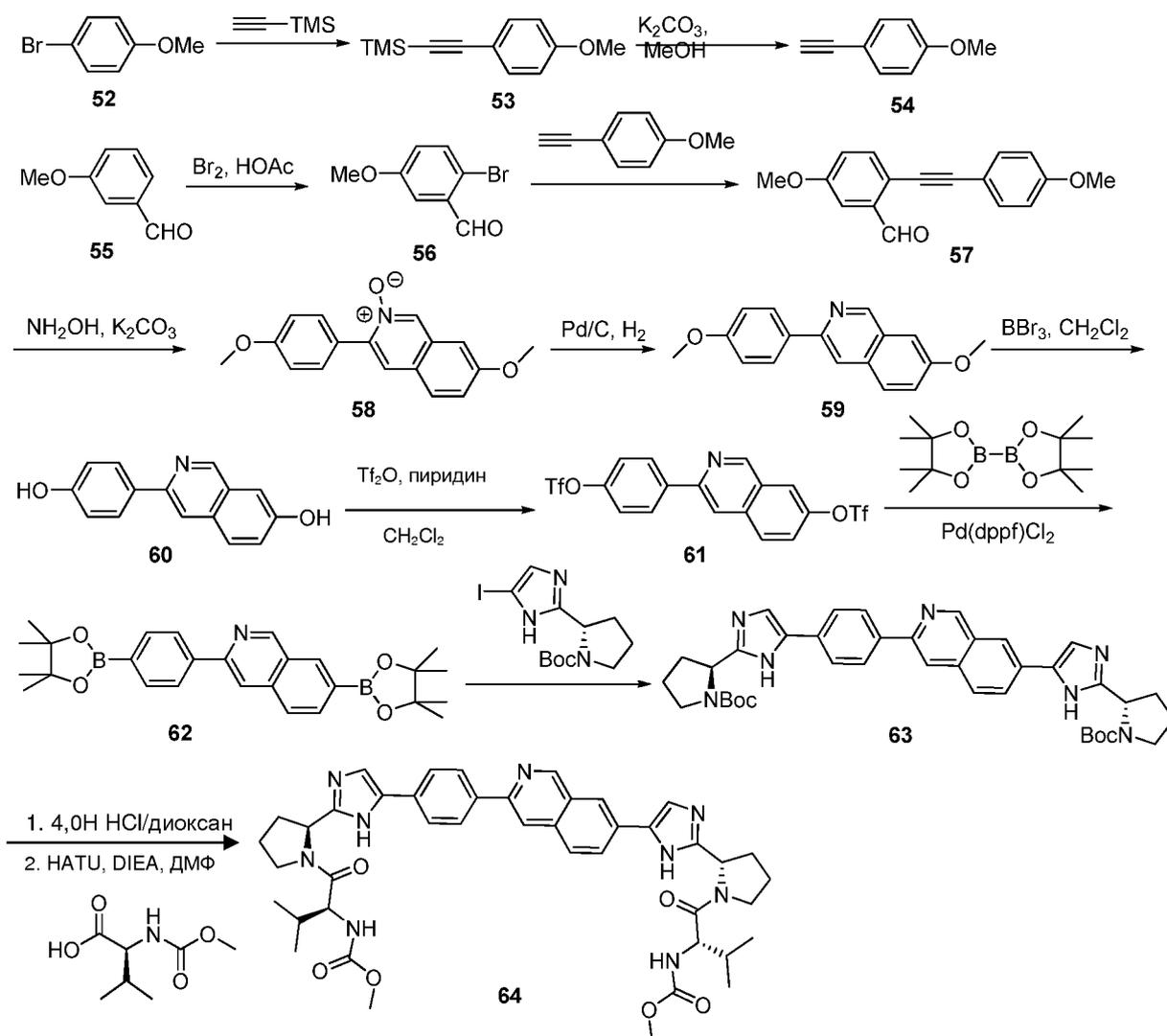


Схема 3-7

[0414] Стадия а. В соответствии со Схемой 3-7 смесь соединения **52** (9,35 г, 50 ммоль), TMS-ацетилен (7,35 г, 75 ммоль), DIEA (21,0 мл, 150 ммоль), CuI (475 мг, 2,50 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,51 г, 5,0 ммоль) и PPh₃ (2,62 г, 10,0 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **53** (10,0 г, 98%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 205,1 (M+H)⁺.

[0415] Стадия б. Смесь соединения **53** (2,4 г, 11,7 ммоль) и K₂CO₃ (4,9 г, 35,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали при КТ в течение 3 часов. Удаляли растворитель и остаток разбавляли EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **54** (1,3 г, 84%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 133,1 (M+H)⁺.

[0416] Стадия с. К раствору соединения **55** (25,0 г, 184 ммоль) в AcOH (125 мл) добавляли Br₂ (11,0 мл, 220 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество промывали H₂O и сушили в вакууме с получением соединения **56** (38 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 215,0 (M+H)⁺.

[0417] Стадия d. Смесь соединения **54** (17,9 г, 83,3 ммоль), соединения **56** (11,0 г, 83,3 ммоль), CuI (1,59 г, 0,25 ммоль), Et₃N (23,00 мл, 166,6 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,95 г, 4,20 ммоль) и PPh₃ (4,40 г, 16,7 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **57** (9,8 г, 45%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 267,1 (M+H)⁺.

[0418] Стадия e. К раствору соединения **57** (5,5 г, 21 ммоль) в EtOH (100 мл) последовательно добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,73 г, 25,0 ммоль) и NaOAc (2,05 г, 25,0 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (4,3 г, 31 ммоль) и H₂O (15 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **58** (5,8 г). ЖХ-МС (ESI): m/z 282,1 (M+H)⁺.

[0419] Стадия f. Смесь соединения **58** (100 мг, 0,36 ммоль) и 5% Pd/C (75 мг) в EtOH (25 мл) перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через CELITE™545. Отфильтрованный осадок промывали MeOH (25 мл x 3). Концентрировали фильтрат, очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **59** (50 мг, 53%). ЖХ-МС (ESI): m/z 266,1 (M+H)⁺.

[0420] Стадия g. К раствору соединения **59** (2,0 г, 7,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (75 мл) при -40°C в атмосфере N₂ добавляли 4Н раствор BBr₃ в CH₂Cl₂ (12 мл, 45 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь гасили при помощи добавления воды (10 мл). Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ для достижения значения pH, равного 8. Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **60** (1,36 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 238,1 (M+H)⁺.

[0421] Стадия h. К раствору субстрата **7** (1,36 г, 5,7 ммоль) и пиридина (2,03 г, 25,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (120 мл) при 0°C добавляли Tf₂O (5,84 г, 20,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **61** (2,4 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 502,0 (M+H)⁺.

[0422] Стадия i. Смесь соединения **61** (2,0 г, 4,0 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,1 г, 20 ммоль), ацетата калия (2,7 г, 28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,98 г, 1,2 ммоль) и

диоксана (80 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H₂O (50 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **62** (986 мг, выход 54%). ЖХ-МС (ESI) m/z : 458,3 (M+H)⁺. (Соответствующую бороновую кислоту отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии).

[0423] Стадия j. К раствору соединения **62** (1,7 г, 3,7 ммоль) в ДМЭ/H₂O (3/1 (об./об.); 40 мл) при КТ в атмосфере Ar последовательно добавляли (S)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3,70 г, 10,0 ммоль), NaHCO₃ (2,7 г, 32 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,65 мг, 0,80 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **63** (650 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)⁺.

[0424] Стадия k. К перемешиваемому раствору соединения **63** (200 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)⁺.

[0425] Стадия l. Затем к смеси соли HCl в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (0,5 мл, 3,0 ммоль), затем N-Мос-L-Val-OH (130 мг, 0,740 ммоль) и HATU (281 мг, 0,740 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь выливали в H₂O. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **64**. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,80 (s, 1H), 8,87-8,71 (m, 2H), 8,41-8,18 (m, 6H), 8,05-7,80 (m, 3H), 5,30-5,27 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,61 (s, 2H), 2,31-2,08 (m, 8H), 1,09-0,90 (m, 12H); ЖХМС (ESI): m/z 790,4 (M + H)⁺.

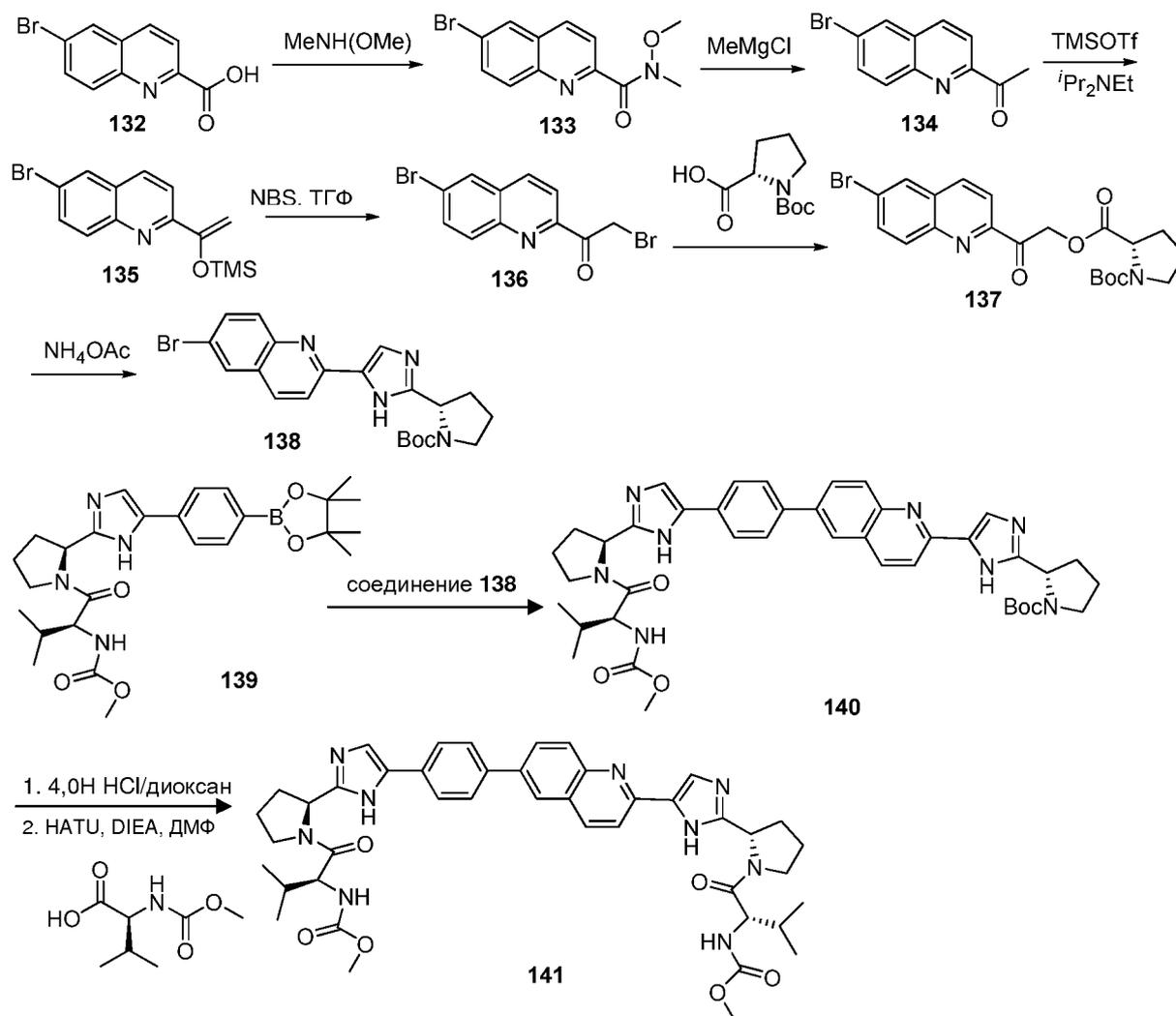


Схема 3-8

[0426] Стадия а. В соответствии со Схемой 3-8 к раствору соединения **132** (3,70 г, 14,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) при КТ добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,46 г, 15,0 ммоль), HATU (6,15 г, 16,2 ммоль) и Et₃N (2,22 г, 22,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 24 часов реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (150 мл). Смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле

(петролейный эфир/EtOAc = 4/1 (об./об.)) с получением соединения **133** (3,78 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 295,0 (M+H)⁺.

[0427] **Стадия b.** К раствору соединения **133** (3,53 г, 12,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°C медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (6 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа, а затем при КТ в течение еще одного часа реакцию смесь гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл) и EtOAc (100 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением соединения **134** (3,0 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 250,0 (M+H)⁺.

[0428] **Стадия c.** К раствору соединения **134** (2,80 г, 11,2 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли *i*-Pr₂NEt (5,79 г, 44,8 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TMSOTf (7,47 г, 33,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, а затем при КТ в течение 1 часа реакцию смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **135** (3,6 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 322,0 (M+H)⁺.

[0429] **Стадия d.** К раствору соединения **135** (3,60 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор NBS (1,79 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (20 мл). После перемешивания при 10°C в течение 1 часа реакцию смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (150 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **136** (3,6 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 327,9 (M+H)⁺.

[0430] **Стадия e.** К раствору соединения **136** (3,6 г, 10,9 ммоль) в EtOAc (100 мл) при КТ добавляли (S)-N-Вос-Pro-OH (2,47 г, 11,5 ммоль) и Et₃N (3,31 г, 32,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 часов реакцию смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли

растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **137** (5,0 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 463,1 (M+H)⁺.

[0431] **Стадия f.** Смесь неочищенного соединения **137** (5,0 г) и NH₄OAc (8,39 г, 109 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 115°C в течение ночи. Удаляли растворитель и разбавляли остаток EtOAc (200 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1 (об./об.)) с получением соединения **138** (1,2 г, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 443,1 (M+H)⁺.

[0432] **Стадия g.** К смеси соединения **138** (442 мг, 1,00 ммоль), соединения **139** (546 мг, 1,10 ммоль) и NaHCO₃ (336 мг, 4,00 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл) и H₂O (2 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (163 мг, 0,20 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (50 мл) и H₂O (10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/2 (об./об.)) с получением соединения **140** (500 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 733,4 (M+H)⁺.

[0433] **Стадия h.** К раствору соединения **140** (139 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в воде (5 мл), и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ для достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь насыщали NaCl и экстрагировали в ДХМ (15 мл x 5). Объединяли экстракты и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением свободного основания, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 633,3 (M+H)⁺.

[0434] **Стадия i.** Затем свободное основание растворяли в ДХМ (5 мл) и к смеси добавляли N-Мос-L-Val-OH (40 мг, 0,23 ммоль) и DIC (29 мг, 0,23 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 20 минут реакционную смесь концентрировали и

остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **141**. ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 (M+H)⁺.

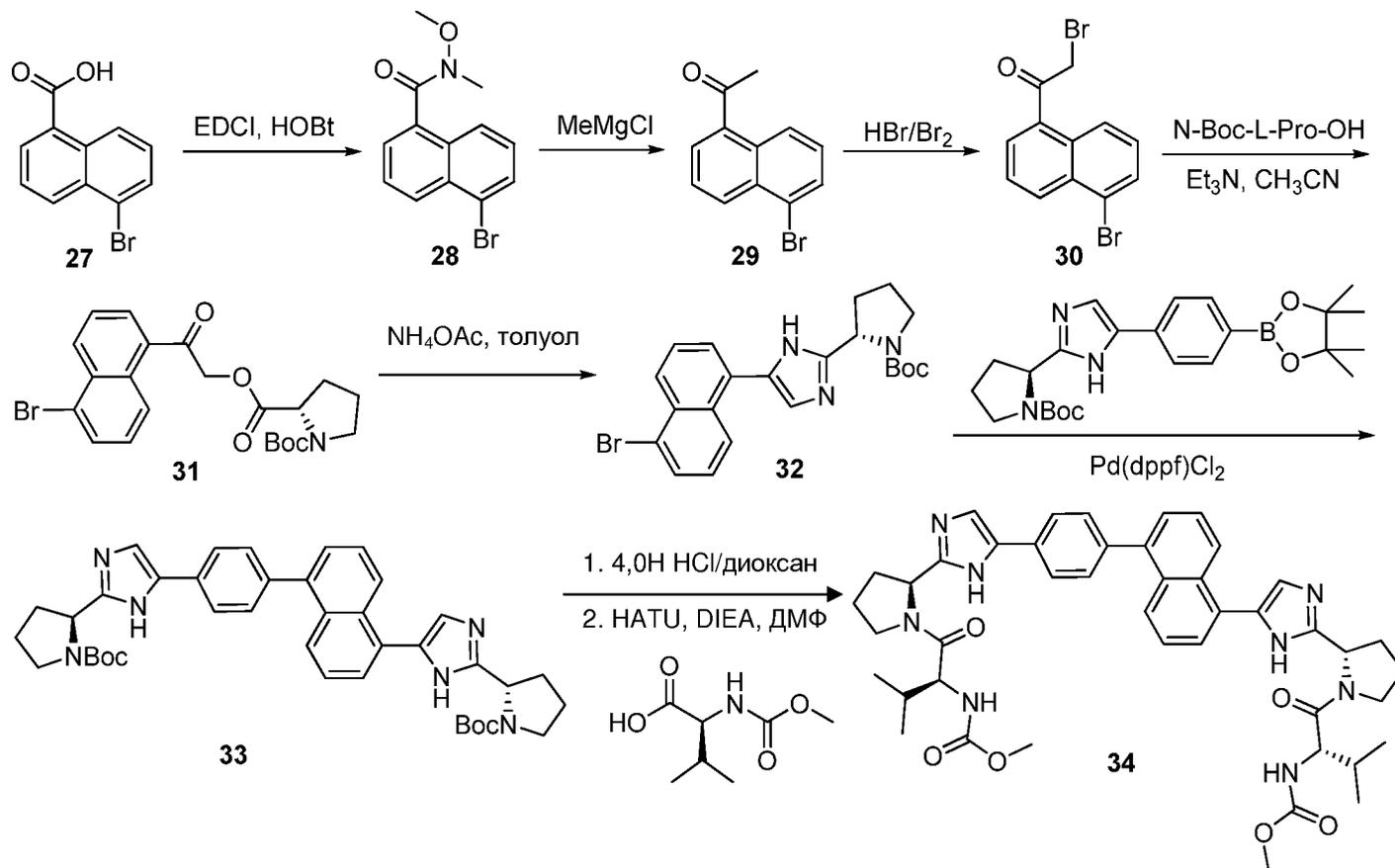


Схема 4-1

ПРИМЕР 4 – Синтез соединения Формулы Пс

[0435] Стадия **a**. В соответствии со Схемой 4-1 к раствору соединения **27** (5,0 г, 20 ммоль) в CH₃CN (200 мл) при КТ добавляли EDCI (5,8 г, 30 ммоль), HOBT (675 мг, 30 ммоль), MeNH(OMe)·HCl (2,93 г, 30 ммоль) и Et₃N (6,1 г, 60 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **28** (5,4 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 294,0 (M+H)⁺.

[0436] Стадия **b**. К раствору соединения **28** (2,9 г, 10 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°С в атмосфере N₂ медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (20 ммоль). После перемешивания при 0°С в течение 1 часа, а затем при КТ в течение 1 часа реакционную смесь гасили при помощи добавления нескольких капель водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (100 мл). Промывали органическую фазу насыщенным водным раствором NaHCO₃ и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1 (об./об.)) с получением соединения **29** (2,3 г, выход 92%). ЖХ-МС (ESI): m/z 249,0 (M+H)⁺.

[0437] Стадия **c**. К раствору соединения **29** (1,84 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°С по каплям добавляли Br₂ (18,8 г, 14,7 ммоль). После перемешивания при 0°С в течение 30 минут реакционную смесь нагревали до КТ при перемешивании в течение 2 часов. Затем реакционную смесь последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и сушили органическую фазу безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **30** (2,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 326,9 (M+H)⁺.

[0438] Стадия **d**. К раствору соединения **30** (1,95 г, 5,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) при КТ добавляли N-Вос-L-Про-ОН (1,6 г, 7,3 ммоль) и Et₃N (1,7 мл, 12,2 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь последовательно промывали насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором; сушили органическую фазу безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением

неочищенного соединения **31** (2,4 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 462,1 (M+H)⁺.

[0439] Стадия *e*. Смесь соединения **31** (2,4 г, 5,2 ммоль) и NH₄OAc (4,0 г, 52 ммоль) в толуоле (52 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc (100 мл). Последовательно промывали смесь насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (50 мл x 2) и соевым раствором; сушили органическую фазу Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **32** (1,4 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 442,1 (M+H)⁺.

[0440] Стадия *f*. К смеси соединения **32** (1,0 г, 2,3 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил 2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,3 ммоль) и NaHCO₃ (0,76 г, 9,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H₂O (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂ (277 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток H₂O (50 мл) и экстрагировали водную фазу в EtOAc (50 мл x 3). Объединяли экстракты и промывали соевым раствором, и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/2 (об./об.)) с получением соединения **33** (1,0 г, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 675,4 (M+H)⁺.

[0441] Стадия *g*. К перемешиваемому раствору соединения **33** (250 мг, 0,37 ммоль) в диоксане (3 мл) по каплям при КТ добавляли 4,0N раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 475,3 (M+H)⁺.

[0442] Стадия *h*. Затем соль HCl суспендировали в ТГФ (5 мл) и DIPEA (0,35 мл) и N-Мос-L-Val-OH (130 мг, 0,74 ммоль) при КТ. После перемешивания при КТ в течение 15 минут добавляли NATU (340 мг, 0,89 ммоль) и полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 часов. Удаляли растворитель и очищали

остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **34**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,04-8,06 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,91-7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7,71 (m, 2H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,60-7,61 (m, 2H), 5,29-5,31 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,63 (s, 2H), 2,17-2,32 (m, 6H), 2,12 (s, 2H), 0,93 - 0,97 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 789,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ПРИМЕР 5 – Синтез соединений Формулы III

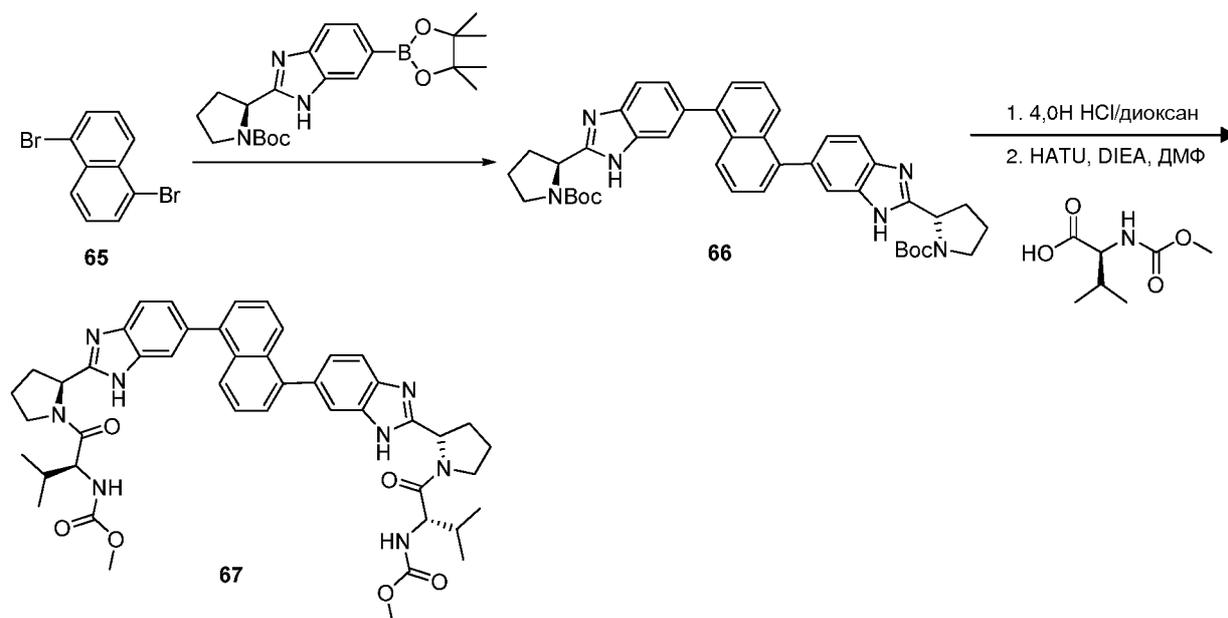
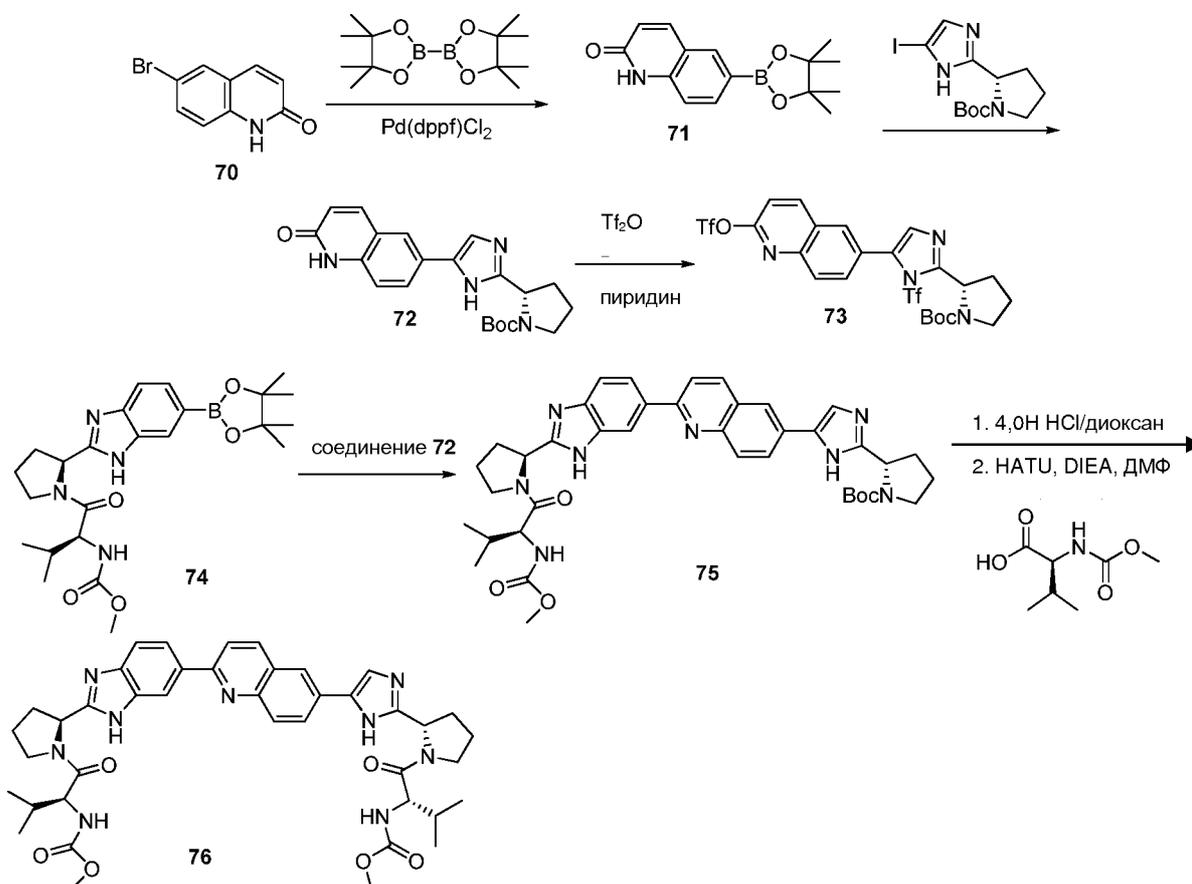


Схема 5-1

[0443] Стадия а. В соответствии со Схемой 5-1 к смеси соединения **65** (300 мг, 1,05 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,14 г, 2,75 ммоль) и NaHCO_3 (740 мг, 8,80 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (179 мг, 0,220 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток ДХМ (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **66** (650 мг, 86%). ЖХ-МС (ESI): m/z 699,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0444] **Стадия b.** К раствору соединения **66** (110 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4,0Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 499,3 (M+H)⁺.

[0445] **Стадия c.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл), затем при КТ добавляли DIPEA (207 мг, 16 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (68 мг, 0,39 ммоль) и NATU (148 мг, 0,39 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 минут реакционную смесь добавляли в воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **67**. ЖХ-МС (ESI) m/z 813,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 6 – Синтез соединений Формулы IIIд**Схема 6-1**

[0446] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 6-1 к смеси соединения **70** (8,00 г, 35,7 ммоль, приобретено в Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin, США), бис(пинаколато)дибора (10,9 г, 42,8 ммоль), K_2CO_3 (10,50 г, 107,1 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) при КТ в атмосфере N_2 добавляли Pd(dppf)Cl_2 (2,9 г, 3,6 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов в атмосфере N_2 реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через Celite®545. Отфильтрованный осадок промывали EtOAc (100 мл x 3). Фильтрат концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный

эфир/ацетон = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **71** (8,28 г, выход 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 272,1 (M+H)⁺.

[0447] Стадия **b**. К смеси соединения **71** (5,90 г, 21,8 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил 2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (9,50 г, 26,2 ммоль), NaHCO₃ (7,30 г, 87,2 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (500 мл) в воде (150 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,6 г, 4,4 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (250 мл) и водой (50 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **72** (5,30 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 381,2 (M+H)⁺.

[0448] Стадия **c**. К раствору соединения **72** (2,0 г, 5,26 ммоль) в 40 мл пиридина по каплям при 0°C добавляли Tf₂O (3,71 г, 13,1 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа и при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали. Очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 4/1 (об./об.)) с получением соединения **73** (2,04 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 645,1 (M+H)⁺.

[0449] Стадия **d**. К смеси соединения **73** (500 мг, 0,78 ммоль), метил (*S*)-3-метил-1-оксо-1-((*S*)-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бутан-2-илкарбамата (**74**) (419 мг, 0,89 ммоль) и NaHCO₃ (299 г, 3,56 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл) и воде (20 мл) при КТ в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂ (147 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **75** (0,40 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 707,4 (M+H)⁺.

[0450] Стадия **e**. К раствору соединения **75** (114 мг, 0,161 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с

получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 607,3 (M+H)⁺.

[0451] **Стадия f.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл), затем при КТ добавляли Et₃N (0,11 мл, 0,81 ммоль), N-Бос-L-Val-OH (32 мг, 0,18 ммоль) и HATU (69 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **76**. ЖХ-МС (ESI): m/z 764,4 (M+H)⁺.

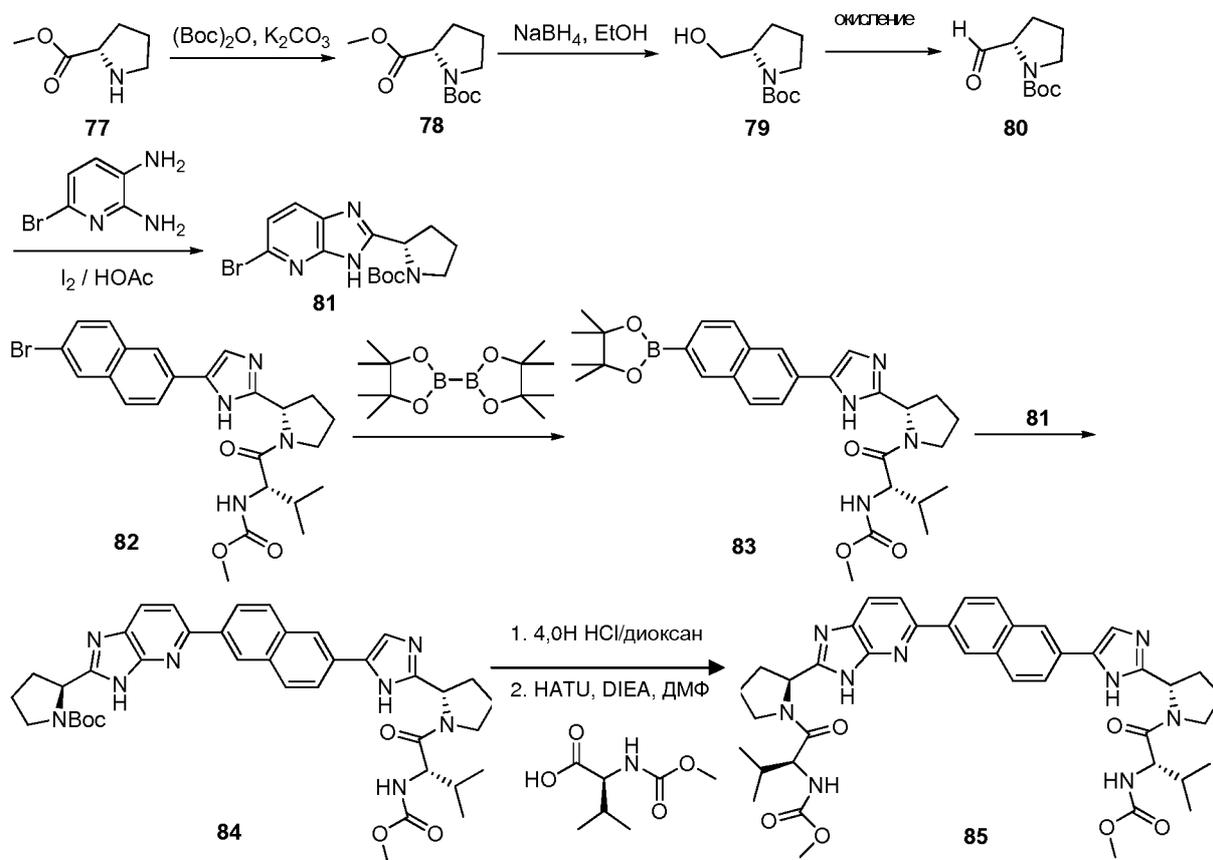


Схема 6-2

[0452] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 6-2 к раствору соединения **78** (50,0 г, 0,30 моль) в ТГФ (500 мл) и H₂O (500 мл) добавляли K₂CO₃ (83 г, 0,60 моль) и (Boc)₂O (73,0 г, 0,330 моль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и экстрагировали остаток EtOAc (250 мл x 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **78** (62 г), которое

применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 230,1 (M+H)⁺.

[0453] **Стадия b.** К раствору соединения **78** (60,0 г, 260 ммоль) в EtOH (1 л) при КТ медленно добавляли NaBH₄ (50,0 г, 1,30 моль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь гасили при помощи добавления ацетона (10 мл). Полученную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили в вакууме. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **79** (42,0 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 202,1 (M+H)⁺.

[0454] **Стадия c.** К раствору соединения **79** (30,0 г, 150 ммоль) и ДМСО (35,0 г, 450 ммоль) в ДХМ (1 л) при -78°C добавляли оксалилхлорид (28,0 г, 220 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 4 часов к реакционной смеси добавляли Et₃N (60,0 г, 600 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа при -78°C. Затем реакционную смесь гасили при помощи добавления H₂O. Отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали ДХМ (200 мл x 2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **80** (22,0 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которое немедленно применяли без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 200,1 (M+H)⁺.

[0455] **Стадия d.** Смесь соединения **80** (7,7 г, 38,5 ммоль), 6-бромпиридин-2,3-диамина (8,0 г, 42,8 ммоль) (публикация Международной Заявки РСТ **WO 2008021851**) и йода (1,08 г, 4,28 ммоль) в AcOH (30 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Нейтрализовали реакционную смесь при помощи добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 80/1 (об./об.)) с получением соединения **81** (7,8 г, выход 55%). ЖХ-МС (ESI) m/z 367,1 (M+H)⁺.

[0456] **Стадия e.** Смесь соединения **82** (10,0 г, 20,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,65 г, 30,1 ммоль), ацетата калия (6,89 г, 70,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (886 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Фильтровали реакцию смесь через CELTET™545 и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (200 мл x 3). Промывали фильтрат солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50/1 (об./об.)) с получением соединения **83** (9,8 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ESI) *m/z* 547,3 (M+H)⁺.

[0457] **Стадия f.** Смесь соединения **81** (2,0 г, 5,4 ммоль), соединения **83** (2,9 г, 5,4 ммоль), NaHCO₃ (1,60 г, 18,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (239 мг, 0,27 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (90 мл) и воде (30 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂. Концентрировали реакцию смесь и к остатку добавляли ДХМ (200 мл) и воду (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 80/1 (об./об.)) с получением соединения **84** (1,5 г, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) *m/z* 707,4 (M+H)⁺.

[0458] **Стадия g.** К раствору соединения **84** (200 мг, 0,28 ммоль) в 3 мл диоксана добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакцию смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) *m/z* 607,3 (M+H)⁺.

[459] **Стадия h.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл) и к полученной смеси добавляли Et₃N (0,20 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (55 мг, 0,31 ммоль) и HATU (118 мг, 0,31 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакцию смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **85**. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 764,4 (M+H)⁺.

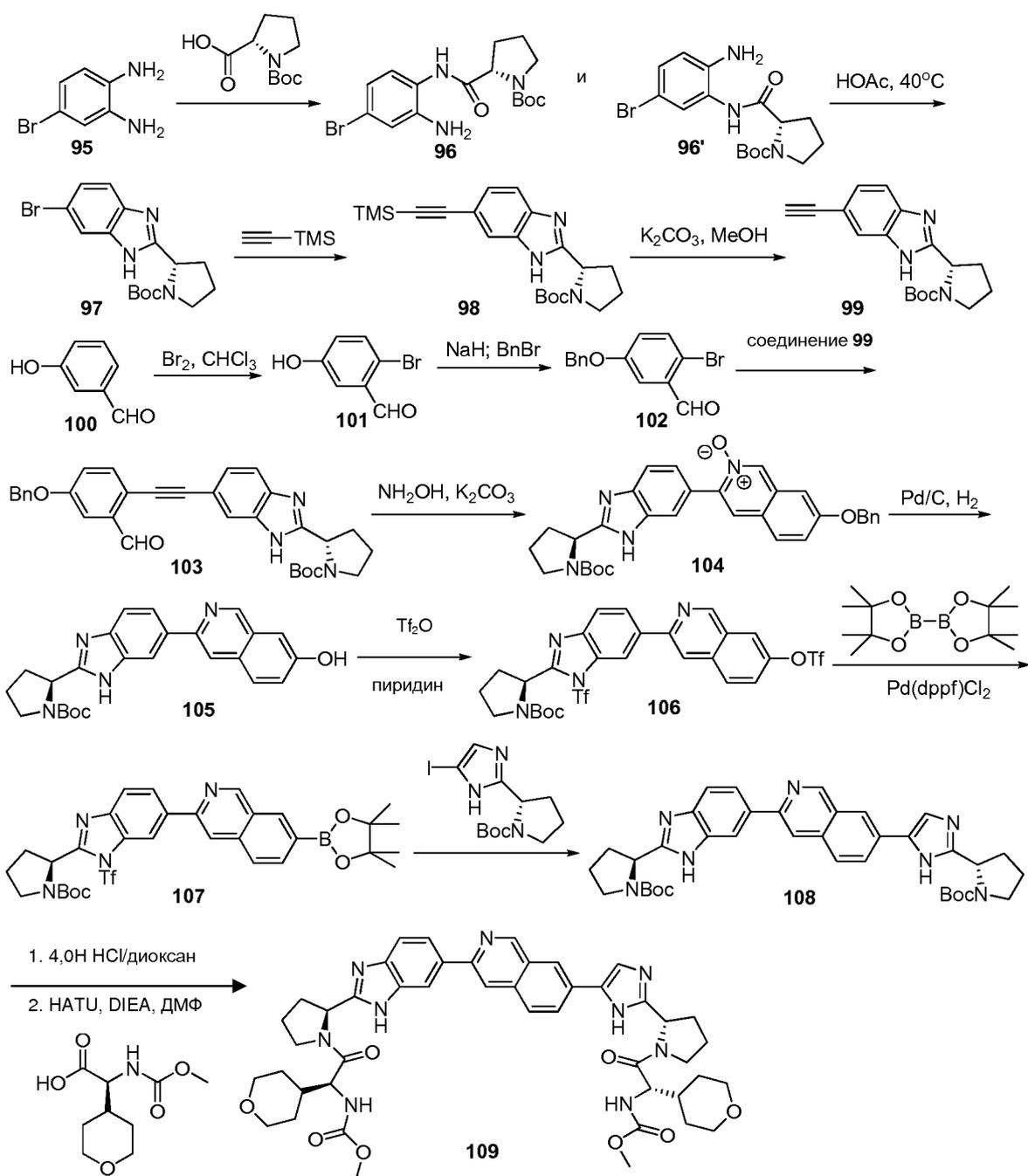


Схема 6-3

[0460] Стадия а. В соответствии со Схемой 6-3 к раствору N-Вос-L-Pro-ОН (29 г, 135 ммоль) и DIPEA (29 г, 225 ммоль) в ТГФ (500 мл) при КТ добавляли NATU (51 г, 135 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 10 минут добавляли 4-бромбензо-1,2-диамин (**95**) (25 г, 135 ммоль) и полученный раствор дополнительно перемешивали при

КТ в течение нескольких часов. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь несколько раз промывали водой (100 мл x 3) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением смеси неочищенных соединений **96** и **96'**, которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 384,1 (M+H)⁺.

[0461] Стадия b. Смесь неочищенных соединений **96** и **96'**, полученных в представленной выше реакции, в AcOH (1000 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь осторожно нейтрализовали при помощи добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь несколько раз экстрагировали в EtOAc (250 мл x 3). Объединяли экстракты, промывали водой и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1 (об./об.)) с получением соединения **97** (35 г, выход 71%, получено в две стадии из соединения **95**) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 366,1 (M+H)⁺.

[0462] Стадия c. Смесь соединения **97** (10,0 г, 27,3 ммоль), триметилсилилацетилена (4,0 г, 41,0 ммоль), DIPEA (3,5 г, 27,3 ммоль), CuI (220 мг, 1,15 ммоль), PPh₃ (1,2 г, 4,6 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,6 г, 2,3 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N₂. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток EtOAc (250 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1 (об./об.)) с получением соединения **98** (7,8 г, выход 85%). ЖХ-МС (ESI): m/z 384,2 (M+H)⁺.

[0463] Стадия d. Смесь соединения **98** (7,7 г, 20 ммоль) и K₂CO₃ (27,6 г, 0,2 моль) в ТГФ (150 мл) и MeOH (150 мл) перемешивали при КТ в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь через CELITE™545 и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (100 мл x 3). Концентрировали фильтрат и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон

= 2/1 (об./об.) с получением соединения **99** (4,7 г, выход 75%). ЖХ-МС (ESI): m/z 312,2 (M+H)⁺.

[0464] Стадия **e**. К раствору *мета*-гидроксибензальдегида (**100**) (30,0 г, 0,24 моль) в сухом CHCl₃ (245 мл) медленно в течение 40-45 минут при КТ добавляли бром (12,36 мл, 0,24 моль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. Затем для нейтрализации смеси осторожно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Промывали органический слой солевым раствором и сушили Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **101** (37 г) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 200,9 (M+H)⁺.

[0465] Стадия **f**. К раствору соединения **101** (10 г, 49,8 моль) в безводной смеси ТГФ/ДМФ (5/1 (об./об.), 120 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли NaNH (2,0 г, 51 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания при КТ в течение 30 минут к реакционной смеси в течение 20-25 минут добавляли бензилбромид (8,7 мл, 73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и гасили реакционную смесь при помощи добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл). Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **102** (11 г, выход 77%). ЖХ-МС (ESI): m/z 291,0 (M+H)⁺.

[0466] Стадия **g**. Смесь соединения **99** (2,80 г, 9,0 ммоль), соединения **102** (2,6 г, 9,0 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,3 г, 0,9 ммоль), CuI (2,55 г, 1,34 ммоль), Et₃N (2,5 мл, 18 ммоль) и PPh₃ (4,7 г, 1,8 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **103** (4,0 г, выход 86%). ЖХ-МС (ESI): m/z 522,2 (M+H)⁺.

[0467] **Стадия h.** К раствору соединения **103** (4,1 г, 7,9 ммоль) в EtOH (100 мл) при КТ последовательно добавляли гидрохлорид гидроксиламина (650 мг, 9,4 ммоль) и NaOAc (770 мг, 9,4 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (1,64 г, 11,85 ммоль) и воду (20 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (200 мл) и водой (20 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 5/1 (об./об.) до ДХМ/MeOH = 5/1 (об./об)) с получением соединения **104** (1,5 г, выход 36%). ЖХ-МС (ESI): m/z 537,2 (M+H)⁺.

[0468] **Стадия i.** Смесь соединения **104** и 10% Pd/C (1,5 г) в MeOH (50 мл) перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере H₂. Затем реакционную смесь фильтровали через CELITE™545 и отфильтрованный осадок промывали MeOH (50 мл x 3). Концентрировали фильтрат и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **105** (670 мг, выход 56%). ЖХ-МС (ESI): m/z 431,2 (M+H)⁺.

[0469] **Стадия j.** К раствору соединения **105** (650 мг, 1,5 ммоль) в безводном пиридине (711 мг, 9,0 ммоль) при 0°C добавляли Tf₂O (1,07 г, 3,8 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (100 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **106** (720 мг, выход 69%). ЖХ-МС (ESI): m/z 695,1 (M+H)⁺.

[0470] **Стадия k.** Смесь соединения **106** (410 мг, 0,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (227 мг, 0,9 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (100 мг, 0,12 ммоль) и KOAc (235 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь применяли на следующей стадии без какой-либо обработки. ЖХ-МС (ESI): m/z 673,2 (M+H)⁺.

[0471] **Стадия l.** К полученной выше реакционной смеси в атмосфере N₂ добавляли (S)-*трет*-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (370 мг,

1,02 ммоль), затем NaHCO_3 (201 мг, 2,4 ммоль), 1,2-диметоксиэтан (4 мл), воду (2 мл) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (691 мг, 5 ммоль) и MeOH (20 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **108** (140 мг, выход 36%; получено в две стадии из соединения **107**). ЖХ-МС (ESI) m/z 650,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0472] **Стадия m.** К раствору соединения **108** (135 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI): m/z 450,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0473] **Стадия n.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл) и к полученной смеси добавляли DIPEA (0,33 мл, 2,0 ммоль), N-THPoc-L-Val-OH (108 мг, 0,50 ммоль) и HATU (190 мг, 0,50 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 минут реакционную смесь добавляли в ледяную воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **109**. ЖХ-МС (ESI): m/z 848,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

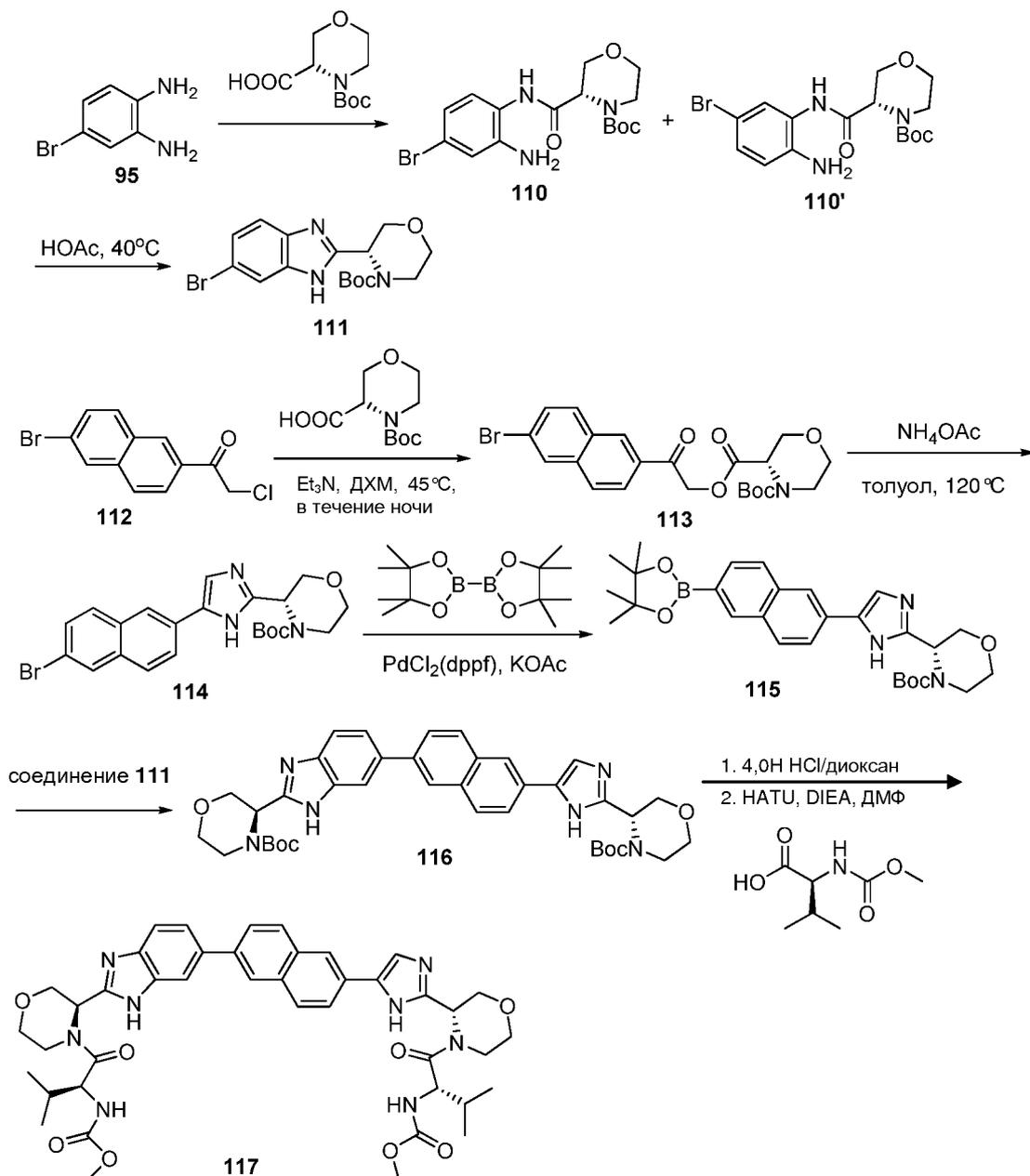


Схема 6-4

[0474] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 6-4 к раствору (S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)морфин-3-карбоновой кислоты (4,1 г, 22,0 ммоль) и DIPEA (4,3 г, 33,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при КТ добавляли соединение **95** (4,6 г, 20,0 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут к реакционной смеси добавляли HATU (7,6 г, 20,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Концентрировали

реакционную смесь и разбавляли остаток EtOAc (200 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенной смеси соединений **110** и **110'** (10 г), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 400,1 (M+H)⁺.

[0475] **Стадия b.** Смесь соединений **110** и **110'** (10 г) в AcOH (50 мл) перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь добавляли в ледяную воду (200 мл) и нейтрализовали при помощи добавления насыщенного водного раствора Na₂CO₃ для достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь экстрагировали в EtOAc (100 мл x 3), объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/3 (об./об.)) с получением соединения **111** (4,5 г, выход 60%; получено в две стадии из соединения **95**) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 382,1 (M+H)⁺.

[0476] **Стадия c.** К раствору 1-(6-бромнафталин-2-ил)-2-хлорэтанона (**112**) (27,0 г, 95,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) последовательно добавляли (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфин-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 86,6 ммоль) и Et₃N (60,0 мл, 433 ммоль). После перемешивания при 45°C в течение ночи реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл), насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **113** (41,4 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 478,1 (M+H)⁺.

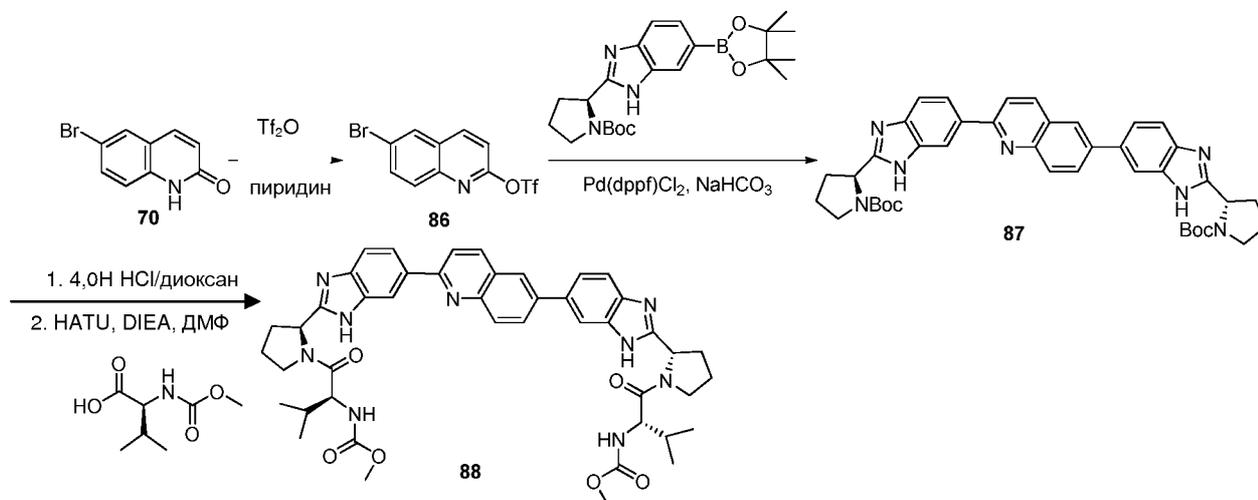
[0477] **Стадия d.** Смесь неочищенного соединения **113** (41,4 г) и NH₄OAc (100 г, 1,30 моль) в толуоле (300 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = градиент от 6/1 до 1/1 (об./об.)) с получением соединения **114** (24 г, 61%; получено в две стадии из соединения **112**) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 458,1 (M+H)⁺.

[0478] **Стадия e.** К смеси соединения **114** (3 г, 6,55 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,83 г, 7,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,67 г, 17,03 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DXM$ (0,8 г, 0,98 ммоль). После перемешивания при $80^\circ C$ в течение ночи в атмосфере N_2 реакционную смесь фильтровали через CELTETTM545 и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (100 мл x 3). Промывали фильтрат солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (DXM/MeOH = 50/1 (об./об.)) с получением соединения **115** (2,0 г, выход 61%). ЖХ-МС (ESI): m/z 506,3 (M+H)⁺.

[0479] **Стадия f.** К смеси соединения **111** (500 мг, 1,3 ммоль), соединения **115** (900 мг, 1,78 ммоль) и $NaHCO_3$ (328 мг, 3,9 ммоль) в ДМЭ (15 мл) и воде (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DXM$ (106 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания при $80^\circ C$ в течение ночи в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 4/1 (об./об.)) с получением соединения **116** (310 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 703,3 (M+Na)⁺.

[0480] **Стадия g.** К перемешиваемому раствору соединения **116** (150 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (3,0 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0481] **Стадия h.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3,0 мл) и к полученной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (136 мг, 0,78 ммоль) и HATU (353 мг, 0,93 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **117**. ЖХ-МС (ESI): m/z 795,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 7 – Синтез соединений Формулы IIIg**Схема 7-1**

[0482] Стадия а. В соответствии со Схемой 7-1 к раствору 6-бромхинолин-2(1H)-она (**70**) (0,40 г, 1,8 ммоль) в безводном пиридине (12 мл) при 0°C по каплям добавляли Tf_2O (0,81 г, 2,9 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа и при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (100 мл); полученную смесь промывали водой (25 мл x 3) и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения **86** (0,54 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 355,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0483] Стадия б. К смеси соединения **86** (0,54 г, 1,5 ммоль), (*S*)-*tert*-бутил 2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,24 г, 3,0 ммоль) и NaHCO_3 (1,01 г, 12,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,27 г, 0,3 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Отделяли органическую фазу, промывали солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **87** (1,0 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 700,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0484] **Стадия с.** К раствору соединения **87** (100 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 500,2 (M+H)⁺.

[0485] **Стадия d.** Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл) и к полученной смеси последовательно добавляли Et₃N (0,20 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (55 мг, 0,32 ммоль) и HATU (122 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **88**. ЖХ-МС (ESI): m/z 814,3 (M+H)⁺.

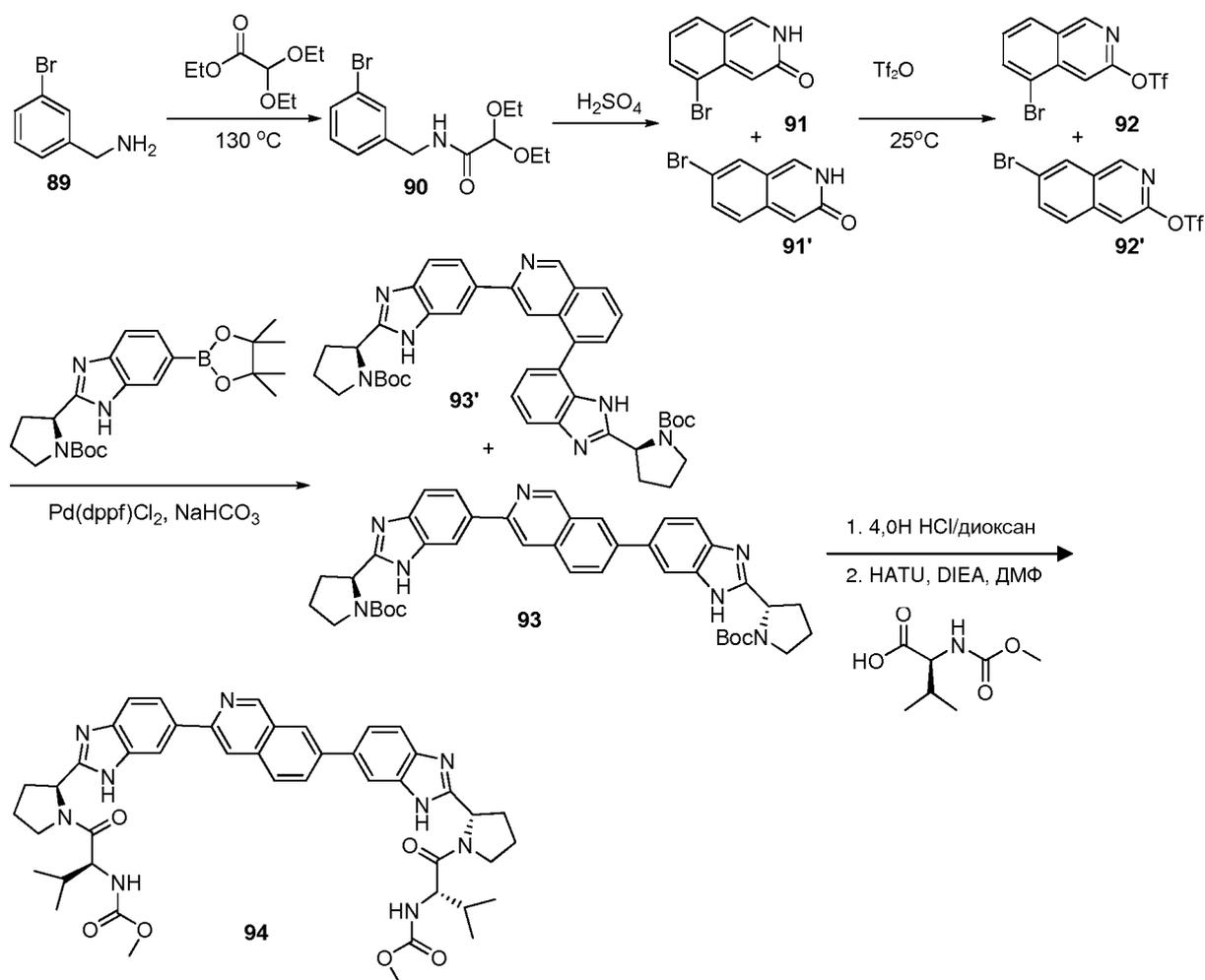


Схема 7-2

[0486] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 7-2 смесь соединения **89** (7,44 г, 40,0 ммоль) и этил 2,2-диэтоксиацетата (9,15 г, 52,0 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 7 часов. Реакционную смесь растворяли в петролейном эфире (250 мл). Полученную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и соевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **90** (11,4 г) в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) *m/z* 316,0 (M+H)⁺.

[0487] **Стадия б.** Смесь соединения **90** (12,4 г, 40 ммоль) в конц. H₂SO₄ (50 мл) перемешивали при КТ в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в смесь лед-вода. Фильтровали суспензию и нейтрализовали фильтрат при помощи 10% NH₄OH.. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением смеси соединений **91** и **91'**. ЖХМС (ESI) *m/z* 224,0 (M+H)⁺.

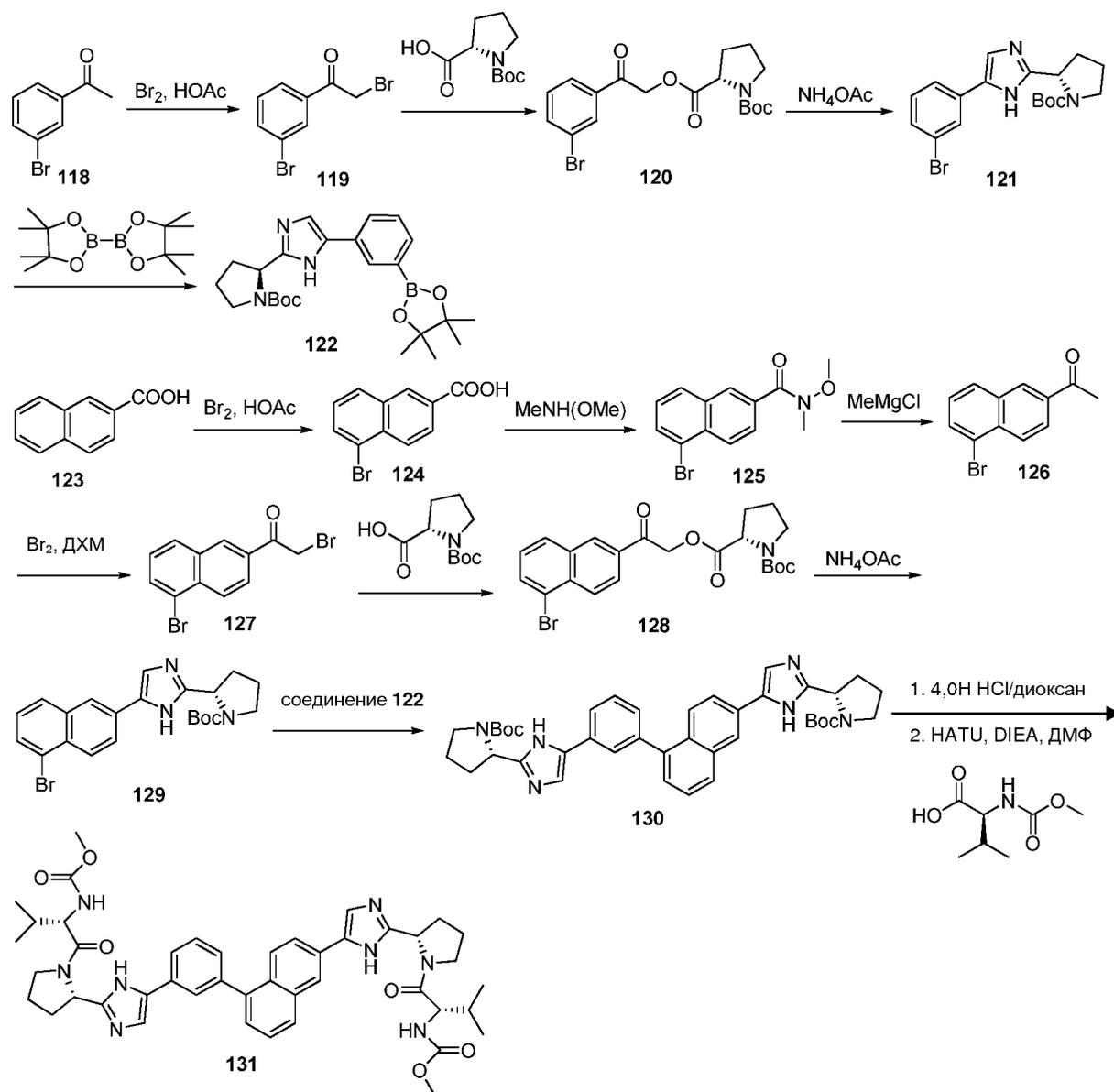
[0488] **Стадия с.** К смеси соединений **91** и **91'** (222 мг, 1,0 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) при 0°C добавляли Tf₂O (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 8 часов реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в ДХМ (50 мл). Промывали смесь водой (25 мл x 3) и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 5/1 (об./об.)) с получением смеси соединений **92** и **92'** (160 мг, выход 45%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI) *m/z* 355,9 (M+H)⁺.

[0489] **Стадия d.** К смеси соединений **92** и **92'** (160 мг, 0,45 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (463 мг, 1,12 ммоль) и NaHCO₃ (227 мг, 2,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (80 мг, 0,09 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи концентрировали реакционную смесь и к остатку добавляли EtOAc (100 мл) и воду (20 мл). Отделяли органическую фазу, промывали соевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением

соединения **93** (180 мг, выход 57%) и соединения **93'** (60 мг, выход 19%). ЖХ-МС (ESI) m/z 700,4 (M+H)⁺.

[0490] Стадия **e**. К раствору соединения **93** (100 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 500,2 (M+H)⁺.

[0491] Стадия **f**. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл) и к смеси последовательно добавляли Et₃N (0,2 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (55 мг, 0,32 ммоль) и HATU (122 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **94**. ЖХ-МС (ESI): m/z 814,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 8 – Синтез соединений Формулы IIg**Схема 8-1**

[0492] Стадия а. В соответствии со Схемой 8-1 к раствору соединения **118** (57,5 г, 290 ммоль) в HOAc (100 мл) при КТ медленно добавляли Br₂ (49,0 г, 290 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов к реакционной смеси медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с

получением неочищенного соединения **119** (60 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 276,9 (M+H)⁺.

[0493] **Стадия b.** К раствору соединения **119** (25,0 г, 89,9 ммоль) в CH₃CN (100 мл) при КТ добавляли (S)-N-Вос-Pro-OH (19,4 г, 89,9 ммоль), затем Et₃N (37,35 мл, 269,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли ДХМ (250 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением соединения **120** (37 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 313,2 (M+H)⁺.

[0494] **Стадия c.** Смесь неочищенного соединения **120** (37 г) и NH₄OAc (69,2 г, 899 ммоль) в ксилоле (100 мл) перемешивали при 140°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток ДХМ (500 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **121** (12 г, выход 40%; получено в три стадии из соединения **119**) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 392,1 (M+H)⁺.

[0495] **Стадия d.** К смеси соединения **121** (3 г, 7,65 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4,24 г, 16,8 ммоль), KOAc (1,87 г, 19,1 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂ (624 мг, 0,765 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ фильтровали реакционную смесь через CELTE™545 и промывали отфильтрованный осадок EtOAc (100 мл x 3). Промывали фильтрат солевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 8/1 (об./об.)) с получением соединения **122** (2,9 г, выход 86%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 440,3 (M+H)⁺.

[0496] **Стадия e.** К кипящему раствору 2-нафтойной кислоты (**123**) (50,0 г, 290 ммоль) в HOAc (100 мл) медленно добавляли смесь Br₂ (46,3 г, 290 ммоль) и I₂ (1,25 г, 43,5 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до КТ и фильтровали. Промывали твердое вещество HOAc и сушили в вакууме с получением неочищенного

соединения **124** (50 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 251,0 (M+H)⁺.

[0497] **Стадия f.** К смеси соединения **124** (10,0 г, 39,8 ммоль) в CH₃CN (200 мл) при КТ добавляли EDCI (18,3 г, 95,5 ммоль), Et₃N (16,08 мл, 159,2 ммоль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (4,8 г, 50 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Последовательно промывали смесь насыщенным водным раствором NH₄Cl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 8/1 (об./об.)) с получением соединения **125** (3,6 г, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 294,0 (M+H)⁺.

[0498] **Стадия g.** К раствору соединения **125** (3,60 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (8,31 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа и при КТ в течение 1 часа реакцию гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (5 мл). Удаляли растворитель и разбавляли остаток ДХМ. Промывали смесь водой и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/AcOEt = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **126** (3,05 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 249,0 (M+H)⁺.

[0499] **Стадия h.** К раствору соединения **126** (3,05 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (100 мл) при КТ медленно добавляли Br₂ (1,93 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (10 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл). Промывали органический слой соевым раствором и сушили безводным Na₂SO₄. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **127** (4,0 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 326,9 (M+H)⁺.

[0500] **Стадия i.** К раствору неочищенного соединения **127** (4,0 г) в CH₃CN (15 мл) добавляли (S)-N-Вос-Pro-OH (3,14 г, 14,6 ммоль) и Et₃N (3,70 г, 36,6 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (200 мл). Затем смесь последовательно промывали насыщенным

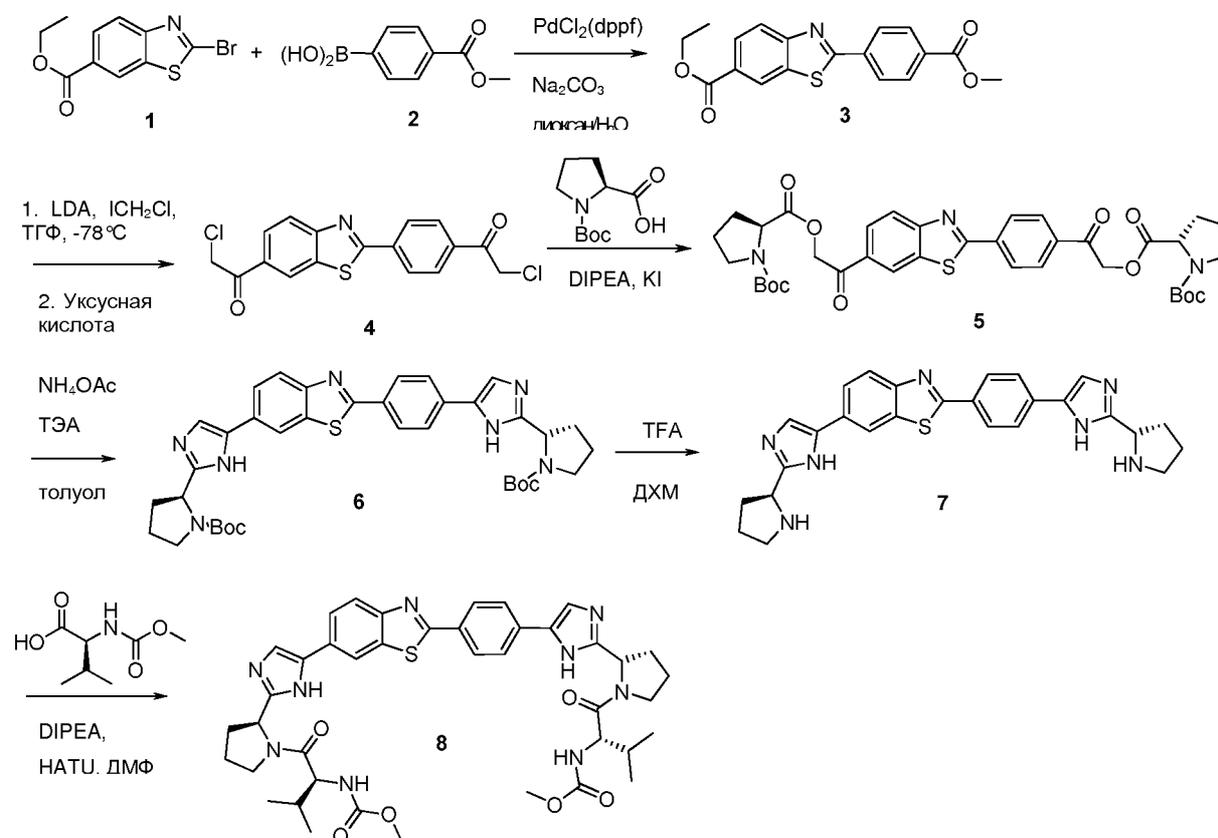
водным раствором NH_4Cl и водой и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения **128** (5,6 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 462,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0501] Стадия **j**. Смесь неочищенного соединения **128** (5,6 г) и NH_4OAc (9,36 г, 122 ммоль) в толуоле (80 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения **129** (3,0 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 442,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0502] Стадия **k**. К смеси соединения **122** (633 мг, 1,44 ммоль), соединения **129** (500 мг, 1,31 ммоль) и NaHCO_3 (330 мг, 3,01 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и воде (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (107 мг, 0,131 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na_2SO_4 . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения **130** (400 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 675,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0503] Стадия **l**. К раствору соединения **130** (150 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 475,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0504] Стадия **m**. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2,0 мл) и к смеси при КТ добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,2 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (86 мг, 0,49 ммоль) и HATU (202 мг, 0,49 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **131**. ЖХ-МС (ESI): m/z 789,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

ПРИМЕР 9 – Синтез соединений Формулы Formula IVa**Схема 9-1**

[0505] Стадия а. В соответствии со Схемой 9-1 смесь 2-бромбензотиазола **1** (2,72 г, 9,5 ммоль), 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (**2**) (1,80 г, 10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (388 мг, 0,475 ммоль) в 2М Na₂CO₃ (10 мл) и диоксане (20 мл) трижды обрабатывали при помощи повторяющегося процесса дегазирования и повторного заполнения азотом. Затем реакционную смесь перемешивали при 95°С в атмосфере азота в течение 4 часов. После охлаждения смесь разбавляли ТГФ, затем фильтровали через подложку CELITE™545. Концентрировали фильтрат и непосредственно неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (с применением метиленхлорида в качестве элюента) с получением соединения **3** (1,96 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

[0506] Стадия б. В раствор диизопропиламина (6,97 г, 68,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°С в течение 15 минут медленно добавляли раствор *n*-бутиллития (2,5М раствор в диоксане, 25,3 мл, 63,1 ммоль). После добавления раствор оставляли перемешиваться в

течение 30 минут при -78°C , затем нагревали до 0°C . Для следующей стадии раствор LDA охлаждали до -78°C .

[0507] **Стадия с.** Раствор соединения **3** (1,96 г, 5,74 ммоль) и хлоридметана (7,30 г, 41,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C . Полученный ранее раствор LDA медленно добавляли через трубку к указанному раствору в течение 20 минут. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили при помощи медленного добавления раствора уксусной кислоты в ТГФ (1/1 (об./об.), 40 мл) при -78°C . Нагревали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой и этилацетатом. Экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт **4** (1,80 г) сушили в вакууме, и остаток непосредственно применяли в следующей реакции конденсации.

[0508] **Стадия d.** Смесь соединения **4** (0,59 г, 1,61 ммоль), N-Вос-L-Пролина (0,83 г, 3,85 ммоль), KI (0,64 г, 3,85 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,64 г, 3,85 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Выпаривали растворитель и обрабатывали остаток водой. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и дважды промывали водой. После осушения в вакууме неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (этилацетат/гексан = от 1/9 до 1/5 (об./об.)) с получением соединения **5** (0,92 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

[0509] **Стадия e.** Смесь сложного диэфира **5** (0,81 г, 1,12 ммоль), ацетата аммония (2,59 г, 33,5 ммоль) и триэтиламина (3,39 г, 33,5 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 140°C в течение 90 минут в герметизированной трубке. После охлаждения реакционную смесь переносили в колбу и концентрировали насухо. Разделяли остаток в хлороформе и воде, органический слой промывали водой и солевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (NH_4OH /ацетон/этилацетат = 1/2/100 (об./об./об.)) с получением соединения **6** (0,51 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

[0510] **Стадия f.** К раствору соединения **6** в метиленхлориде (10 мл) при КТ медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали досуха. Растворяли

остаток в воде и подщелачивали водный раствор до pH 11. Экстрагировали продукт хлороформом 5 раз. После удаления растворителя получали соединение **7** (274 мг, 76%) в виде соли TFA.

[0511] Стадия **g**. Смесь *N*-метоксикарбонил-L-валина (40 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (98 мг, 0,76 ммоль) и HATU (87 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ перемешивали при КТ в течение 30 минут. Добавляли соединение **7** (80 мг, 0,076 ммоль) в виде твердого вещества. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов и затем по каплям добавляли в воду. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **8** (16 мг). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,8-7,6 (4H, m), 7,5-7,3 (3H, m), 7,08 (2H, s), 5,5-5,4 (2H, d), 5,3-5,2 (2H, m), 5,05 (1H, s), 4,5-4,3 (2H, m), 4,2-4,1 (1H, m), 3,8-4,0 (4H, m), 3,74 (6H, s), 2,6-2,0 (10H, m), 1,10 (6H, d), 1,95 (6H, d) ppm. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 796,4 (M+H)⁺.

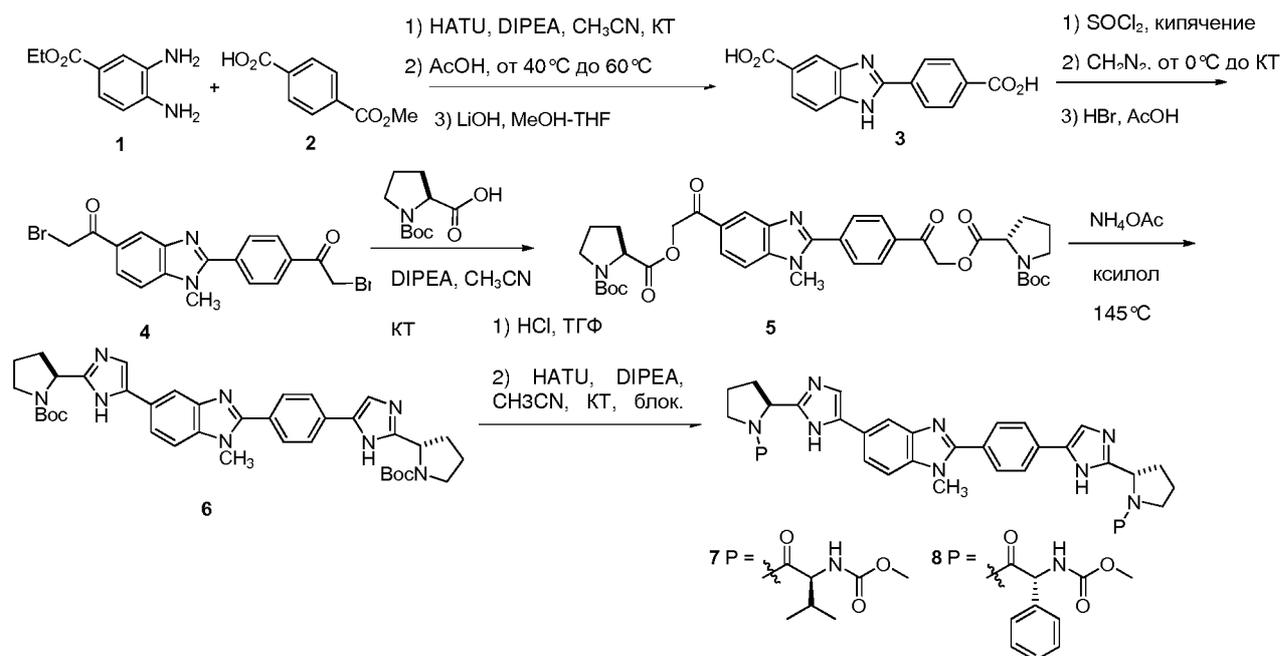


Схема 9-2

[0512] Стадия **a**. В соответствии со Схемой 9-2 к смеси соединения **2** (6,31 г, 35 ммоль) и HATU (14,63 г, 38,5 ммоль) в CH₃CN (150 мл) медленно добавляли DIPEA (9,05 г, 11,35 мл, 70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут. К смеси при КТ добавляли этиловый эфир 3,4-диаминобензойной кислоты **1** (6,31 г, 35 ммоль) и продолжали перемешивать при КТ в течение 17 часов. Реакцию гасили

насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (2 x 200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/ EtOAc = от 3/1 до 2/1 (об./об.) с получением амида (11,2 г, 94%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z (M+H)⁺: 343, (M-H)⁻: 341.

[0513] Стадия b. Смесь продукта (11,2 г, 33 ммоль), полученного в результате представленной выше реакции, в AcOH (100 мл) нагревали при 40°C в течение 18 часов. Поднимали температуру до 60°C и дополнительно нагревали смесь в течение 24 часов. Все исходные вещества были израсходованы в результате реакции в соответствии с данными анализа ЖХ-МС. Избыток растворителя удаляли в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую подвергали очистке при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/ EtOAc = 3/1 (об./об.) с получением функционализированного бензимидазола (10,2 г, выход 96%). ЖХ-МС (ESI): m/z 325,1 (M+H)⁺.

[0514] Стадия c. Смесь продукта (10,2 г, 31 ммоль), полученного в результате представленной выше реакции, и LiOH (7,54 г, 0,31 ммоль) в MeOH (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 60 часов. Мутную смесь подкисляли 10% раствором HCl до достижения pH 1 с получением белого осадка. Собирали осадок при помощи фильтрования, затем сушили в вакууме с получением соединения **3** (8,9 г, количественный выход), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 283,1 (M+H)⁺.

[0515] Стадия d. Смесь соединения **3** (8,9 г, 31 ммоль) в тионилхлориде (60 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь и остаток сушили в вакууме с получением хлорангидрида, который суспендировали в смеси осушенный диэтиловый эфир (200 мл)/ТГФ (50 мл). К суспензии по каплям добавляли свежеприготовленный раствор diazometana (примерно 166 ммоль раствора diazometana, полученного и 251 ммоль 4-N,N-триметилбензолсульфонамида) при 0°C, затем перемешивали при температуре, равной от 0°C до КТ, в течение ночи (20 часов). Все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением остатка. Очищали остаток

при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc = 3/1 (об./об.) с получением желтого твердого вещества (1,89 г, выход 17%).

[0516] **Стадия e.** К смеси 2-диазо-1-{2-[4-(2-диазоацетил)фенил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}этанона, полученного выше (1,89 г, 5,49 ммоль), в AcOH (50 мл) медленно при КТ добавляли HBr (48% раствор в AcOH, 1,62 мл, 14,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 13 часов, затем удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь дополнительно сушили с толуолом в роторном испарителе (2 x 25 мл) с получением соединения **4** в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 448,9 (M+H)⁺.

[0517] **Стадия f.** К неочищенной смеси соединения **4** (~5,49 ммоль) в CH₃CN (50 мл) при КТ добавляли N-Вос-L-пролин (2,59 г, 12,01 ммоль), затем DIPEA (3,71 мл, 22,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 часов и гасили H₂O. Экстрагировали смесь EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали H₂O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 719,3 (M+H)⁺.

[0518] **Стадия g.** К неочищенному раствору соединения **5** (~5,72 ммоль) в ксилоле (50 мл) добавляли NH₄OAc (6,61 г, 85,8 ммоль). Полученную смесь нагревали при 145°C в течение 1,5 часов, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя с градиентом от смеси гексан:EtOAc = 1:3 до чистого EtOAc. Получали желто-коричневое твердое вещество **6** (717 мг). ЖХ-МС (ESI): m/z 679,4 (M+H)⁺.

[0519] **Стадия h.** К неочищенному раствору соединения **6** (717 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при КТ добавляли HCl (4,0M раствор в диоксане, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов, затем все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (2 x 10 мл), затем дополнительно сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной

очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 479,3. На спектре ^1H ЯМР показано, что неочищенный продукт представлял собой смесь двух региоизомеров в соотношении 1:1. $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0520] **Стадия i.** К неочищенному раствору соли HCl (48 мг, $\sim 0,1$ ммоль), N -Вос- L -Val-ОН (35 мг, 0,2 ммоль) и HATU (76 мг, 0,2 ммоль) в CH_3CN (1,0 мл) добавляли DIPEA (65 μl , 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 часов, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, элюируя с градиентом от H_2O до CH_3CN . Получали два региоизомера в количестве 10,0 мг (желтое твердое вещество, **7**) и 8,7 мг (желтое твердое вещество, **7'**), соответственно. Характеристика **7**: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (br s, 1H), 7,19-7,92 (m, 8H), 5,39-5,86 (m, 2H), 5,21-5,34 (m, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 12H), 2,76 (Br s, 1H), 2,20-2,44 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 4H), 0,89-1,12 (m, 12H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z $(\text{M}+2)^{2+}$: 397, $(\text{M}+1)^+$: 794.

[0521] Характеристика соединения **7'**. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (Br s, 1H), 7,10-7,84 (m, 8H), 5,44-5,64 (m, 2H), 5,22-5,32 (m, 2H), 4,39 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,63-4,00 (m, 12H), 2,68 (br s, 1H), 2,21-2,38 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 4H), 0,87-1,07 (m, 12H). ЖХ-МС (ESI): m/z 793,4 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0522] Получали защищенный N -Мос- D -Phg-ОН аналог **8** в соответствии с процедурой, аналогичной применявшейся при синтезе соединений **7** и **7'** с применением N -Мос- D -Phg-ОН вместо N -Мос- L -Val-ОН в качестве амидного реагента. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (br s, 1H), 7,23-8,00 (m, 18H), 5,42-5,60 (m, 2H), 5,24-5,40 (m, 2H), 3,86 (br s, 4H), 3,56-3,74 (m, 6H), 2,64-2,86 (m, 2H), 2,00-2,36 (m, 4H), 1,91 (br s, 2H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z $(\text{M}+2)^{2+}$: 431, $(\text{M}+1)^+$: 860.

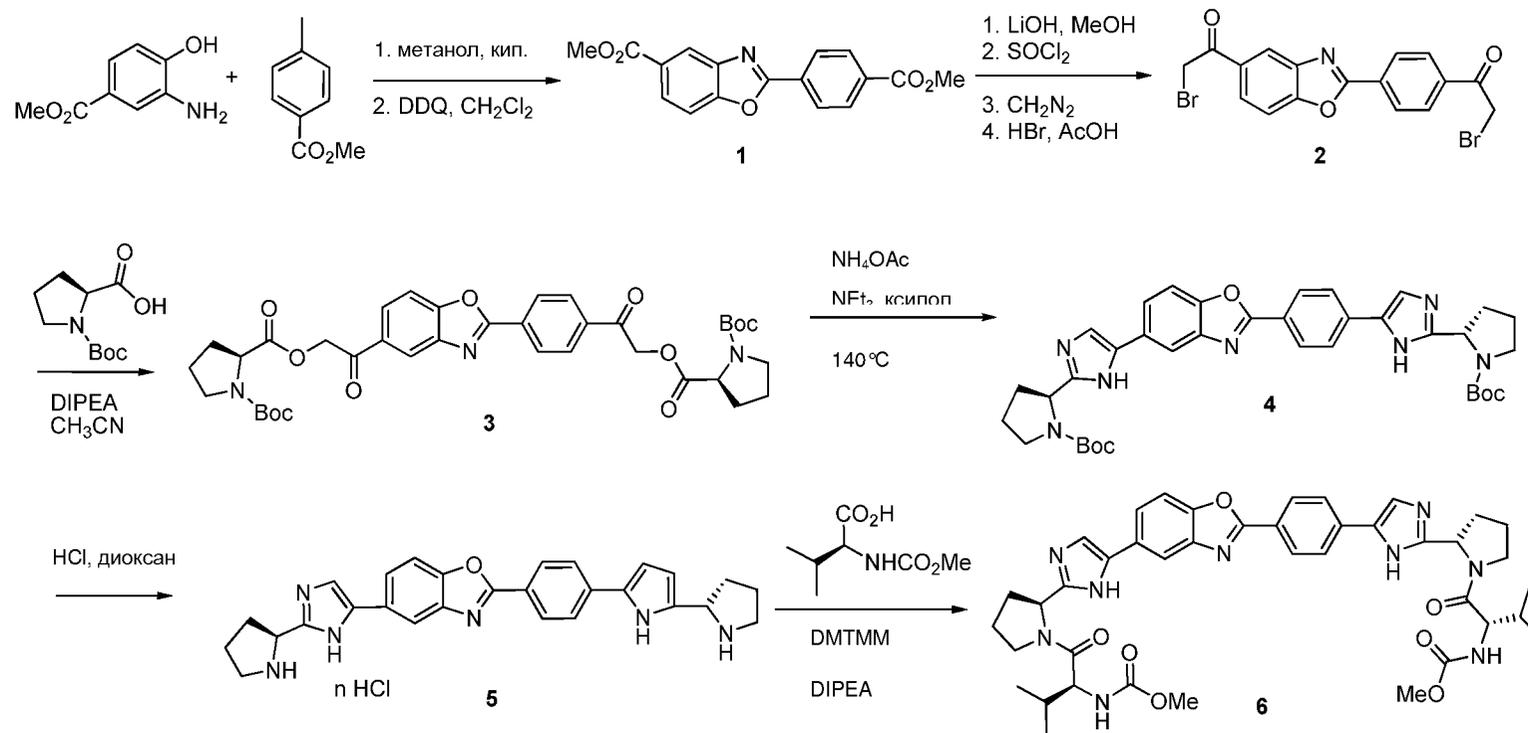


Схема 9-3

[0523] Стадия а. Смесь метил-3-амино-4-гидроксibenзоата (2,5 г, 15 ммоль) и метил 4-формилбензоата (2,46 г, 15 ммоль) в метаноле (75 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (150 мл). Добавляли DDQ (3,5 г, 15,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (200 мл). Фильтровали суспензию, полученное твердое вещество промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл) и сушили в вакууме с получением соединения **1** (4 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

[0524] Стадия б. Смесь дисложного эфира **1** (4 г, 12,8 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (2,7 г, 64 ммоль) в смеси растворителей, содержащей метанол и воду (60 мл, метанол/вода = 1/5) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Выпаривали метанол и оставшийся водный раствор нейтрализовали HCl (конц.). Полученную суспензию фильтровали, промывали твердое вещество водой (50 мл) и сушили в вакууме с получением соответствующей дикарбоновой кислоты (3,3 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

[0525] Стадия с. Навеску дикарбоновой кислоты (2,88 г, 10,2 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (30 мл), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Выпаривали реакционную смесь при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением соответствующего дихлорангидрида (3,25 г) в виде желтого твердого вещества.

[0526] Стадия d. Суспензию дихлорангидрида (1,5 г, 4,7 ммоль), полученную в диэтиловом эфире, обрабатывали диазометаном (71 мл, 0,33N раствор в диэтиловом эфире, 23 ммоль) при 0°C в течение 2 часов. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением соответствующего diazoкетона (1,55 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0527] Стадия е. Полученный diazoкетон (1,55 г, 4,7 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (10 мл) и к смеси по каплям при 0°C добавляли 48% раствор NH_4OH (3,93 г, 23,3 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 часа. Для нейтрализации кислоты в реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор Na_2CO_3 . Полученную суспензию фильтровали и промывали твердое

вещество водой и сушили в вакууме с получением бромкетона **2** (1,38 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества.

[0528] Стадия **f**. Раствор бромкетона **2** (1,38 г, 3,2 ммоль), N-Вос-L-пролина (2,7 г, 12,6 ммоль) и DIPEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Выпаривали ацетонитрил и оставшийся остаток разделяли в этилацетате (50 мл) и воде (25 мл). Затем собирали органическую фазу и сушили Na₂SO₄. После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали на силикагеле (этилацетат/гексан = 35/65) с получением сложного эфира **3** (0,56 г, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 706,3 [M+H]⁺.

[0529] Стадия **g**. Смесь сложного эфира **3** (560 мг, 0,8 ммоль) и ацетата аммония (1,84 г, 24 ммоль) в дегазированном ксилоле (3,3 мл) в герметизированном сосуде Парра перемешивали при 140°C в течение 90 минут. После удаления летучих растворителей оставшееся вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (этилацетат 100%, затем этилацетат/метанол = 90/10 (об./об.)) с получением бис-имидазола **4** (474 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 666,3 [M+H]⁺.

[0530] Стадия **h**. К раствору бис-имидазола **4** (474 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,6 мл, 14 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов. Выпаривали растворитель и сушили остаток в вакууме с получением **5** (примерно 330 мг) в виде соли HCl желтого цвета, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 465,2 [M+H]⁺.

[0531] Стадия **i**. К раствору соединения **5** (135 мг, 0,29 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (152,6 мг, 0,87 ммоль) и DMTMM (240,5 мг, 0,87 ммоль) в смеси растворителей ДМФ-ТГФ (2 мл, ДМФ/ТГФ = 1/3 (об./об.)) при КТ добавляли DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов. Выпаривали ТГФ и оставшуюся реакционную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **6** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,92 (m, 12 H), 2,05 (m, 4 H), 2,26 (m, 4 H), 3,65 (s, 6 H), 3,9 (m, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 4,22 (m, 2H), 5,18 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,1 Гц, 1 H),

7,88 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,99 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 780,4 (M+H)⁺.

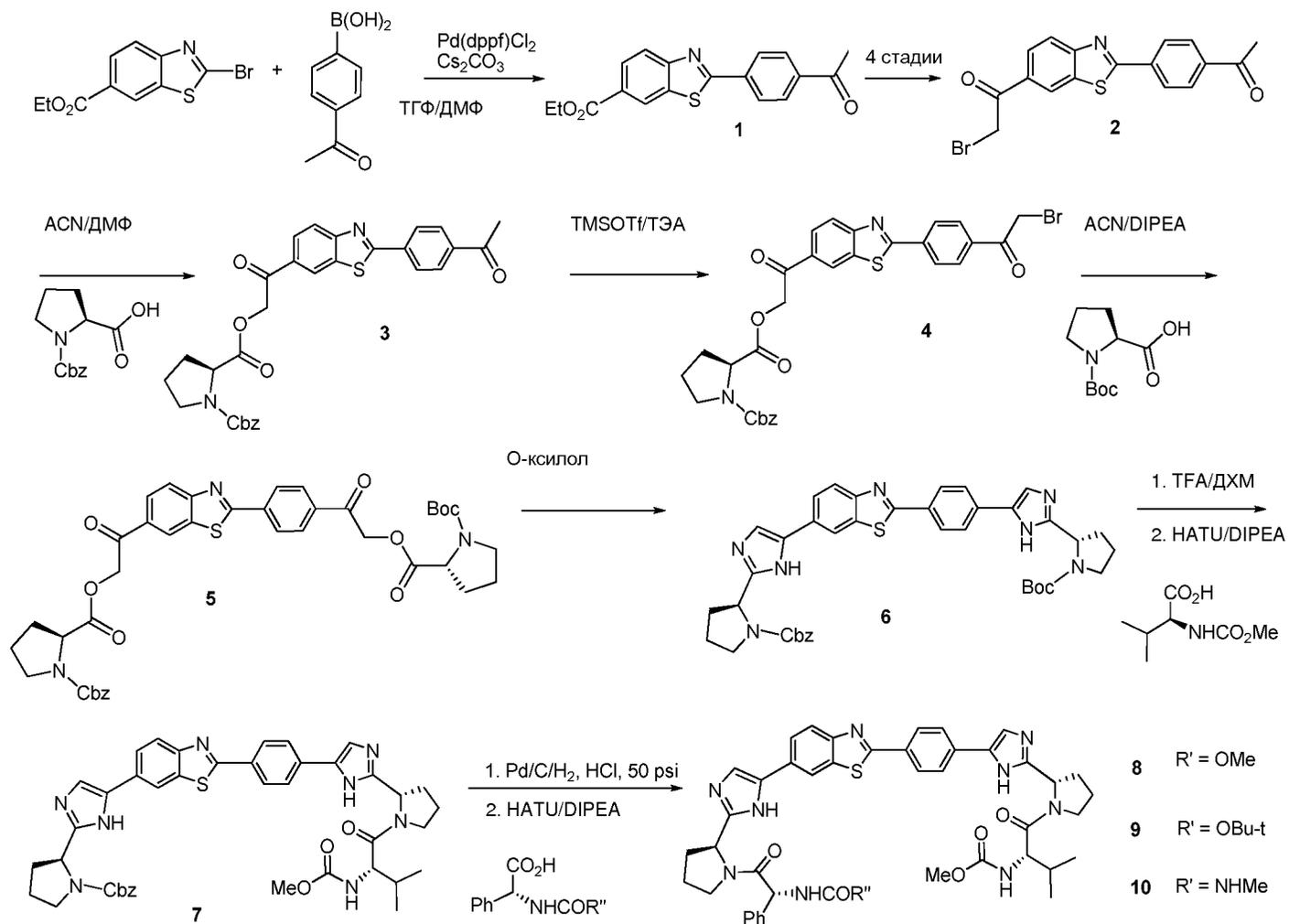


Схема 9-4

[0532] Стадия а. В соответствии со Схемой 9-4 этил-2-бром-6-бензотиазолкарбоксилат (100 мг, 0,35 ммоль), 4-ацетилфенилбороновую кислоту (69 мг, 0,42 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 0,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (228 мг, 0,70 ммоль) растворяли в смешанном растворителе (ТГФ/ДМФ = 3:2, 5 мл) в колбе Шленка. Трижды дегазировали и повторно заполняли азотом реакционную смесь. Колбу нагревали до 95°C в атмосфере азота в течение 6 часов, охлаждали до КТ. Удаляли растворитель при пониженном давлении и перерастворяли остаток в дихлорметане (ДХМ). Раствор в ДХМ промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором и сушили Na₂SO₄, концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ДХМ/MeOH = 9,8/0,2 (об./об.)) с получением соединения **1** в виде светло-желтого твердого вещества (70 мг, выход 62%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,17-8,21 (m, 3H), 8,06-8,13 (m, 3H), 4,43 (q, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,44 (t, 3H) ppm. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 326,1 (M+H)⁺.

[0533] Стадия б. К суспензии соединения **1** (4,0 г, 12,3 ммоль) в смеси растворителей ТГФ/MeOH/H₂O (100 мл) добавляли LiOH·H₂O (2,58 г, 61,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Удаляли летучие вещества и добавляли воду (50 мл), доводили pH до 1-2 при помощи 2N раствора HCl. Фильтровали осадок и сушили с получением свободной кислоты (3,6 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) *m/z*: 298,0 (M+H)⁺.

[0534] Стадия с. Навеску кислоты (3 г, 10 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (50 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и сушили остаток (3,2 г) в вакууме с получением соответствующего хлорангирида.

[0535] Стадия d. К суспензии хлорангирида, полученного выше (3 г, 9,5 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ/ТГФ (7/3 (об./об.), 100 мл) при 0°C добавляли свежеполученный раствор диазометана (5,0 экв.) в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь при температуре от 0°C до КТ в течение 1 часа. Данные ЖХ-МС и ¹H ЯМР подтверждали завершение реакции. Удаляли растворитель с получением неочищенного продукта диазокетона. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,20-8,23 (d, *J* = 7,5, 2H), 8,08-8,15 (m, 3H), 7,86 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,0 (s, 1H), 2,68 (s, 3H) ppm.

[0536] Стадия **e**. Растворяли диазокетон в уксусной кислоте (50 мл) и добавляли HBr (1,1 экв., 48% водный раствор), перемешивали при КТ в течение 1 часа, концентрировали с получением соединения **2** (4,5 г).

[0537] Стадия **f**. К раствору *N*-Cbz-*L*-пролина (3,59 г, 14,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и ДМФ (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (6,0 мл, 36 ммоль) и **2** (4,5 г, 12 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и экстрагировали продукт в дихлорметане (3х), промывали NaHCO_3 (200 мл) и солевым раствором, сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя неочищенный продукт очищали на колонке с оксидом кремния (гексан/ EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **3** (1,2 г). ЖХ-МС (ESI): m/z 543,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0538] Стадия **g**. К раствору соединения **3** (1,2 г, 2,2 ммоль) и ТЭА (2,18 мл, 13,2 ммоль) в ДХМ при -78°C добавляли TMS-OTf (0,8 мл, 4,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при нагревании до КТ в течение ночи добавляли РТТ (910 мг, 2,42 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов и гасили раствором NaHCO_3 . Разделяли смесь в воде и CH_2Cl_2 (3х), промывали органическую фазу солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **4** (1,37 г).

[0539] Стадия **h**. К раствору *N*-Boc-*L*-пролина (568 мг, 2,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0,54 мл, 3,3 ммоль) и соединение **4** (1,37 г, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и экстрагировали продукт в дихлорметане (3х), промывали NaHCO_3 (200 мл) и солевым раствором, сушили Na_2SO_4 . После удаления растворителя неочищенный продукт очищали на колонке с оксидом кремния (гексан/ EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения **5** (900 мг, выход 54%). ЖХ-МС (ESI): m/z 756,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0540] Стадия **i**. К раствору соединения **5** (900 мг, 1,19 ммоль) в *o*-ксилоле (20 мл) в трубке, стойкой к давлению, добавляли ацетат аммония (2,75 г, 35,7 ммоль) и триэтиламин (5 мл, 35,7 ммоль). Герметизировали трубку и нагревали до 140°C в течение 1,5 часов, охлаждали до КТ. Удаляли летучие компоненты в вакууме и разделяли остаток в воде и CH_2Cl_2 , сушили органическую фазу, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное твердое вещество очищали при помощи флэш-хроматографии

(гексан:ЭА:МеОН = 5:5:1) с получением соединения **6** в виде желтого остатка (630 мг, выход 74%). ЖХ-МС (ESI): m/z 716,3 (M+H)⁺.

[0541] Стадия j. К раствору соединения **6** (630 мг, 0,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов; удаляли TFA с получением соли TFA, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0542] Стадия k. К раствору соли TFA (550 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли N-Мос-L-Val-ОН (308 мг, 1,76 ммоль), HATU (502 мг, 1,32 ммоль) и DIPEA (871 μ л, 5,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/МеОН = 9,8/0,2 (об./об.)) с получением соединения **7** (500 мг, выход 74%). ЖХ-МС (ESI): m/z 773,3 (M+H)⁺.

[0543] Стадия l. К раствору соединения **7** (500 мг, 0,647 ммоль) в МеОН (20 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и несколько капель конц. HCl, продували H₂. Встряхивали реакционную смесь во встряхивателе под давлением, равным 60 psi, в течение 48 часов. Смесь фильтровали через CELITE™ и концентрировали; очищали остаток на колонке с силикагелем (ДХМ/МеОН = 8/2 (об./об.)) с получением свободного амина (300 мг).

[0544] Стадия m. К раствору свободного амина, полученного на стадии 8a (100 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли N-Мос-D-Phg-ОН (43 мг, 0,204 ммоль), HATU (60 мг, 0,157 ммоль) и DIPEA (155 μ л, 0,942 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **8** (33 мг), в котором R'' представляет собой метильную группу. ЖХ-МС (ESI): m/z 830,3 (M+H)⁺.

[0545] Дополнительные Примеры. Аналогично, взяв навеску свободного амина, полученного на стадии 8a и заменив N-Вос-D-Phg-ОН на N-Мос-D-Phg-ОН на стадии b, представленной выше, получали соответствующий Вос аналог **9** (75 мг). ЖХ-МС (ESI) m/z : 872,4 (M+H)⁺.

[0546] Брали навеску соединения **9** (70 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (15 мл) и обрабатывали TFA (4 мл). Получали соответствующий не содержащий Вос продукт, полученный в виде соли TFA.

[0547] К раствору соли TFA в ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (132 μ л, 0,8 ммоль) и CDI (39 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (определенного при помощи ЖХ-МС). К раствору добавляли гидрохлорид метиламина (54 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **10** (12 мг). ЖХ-МС (ESI): m/z 829,4 (M+H)⁺.

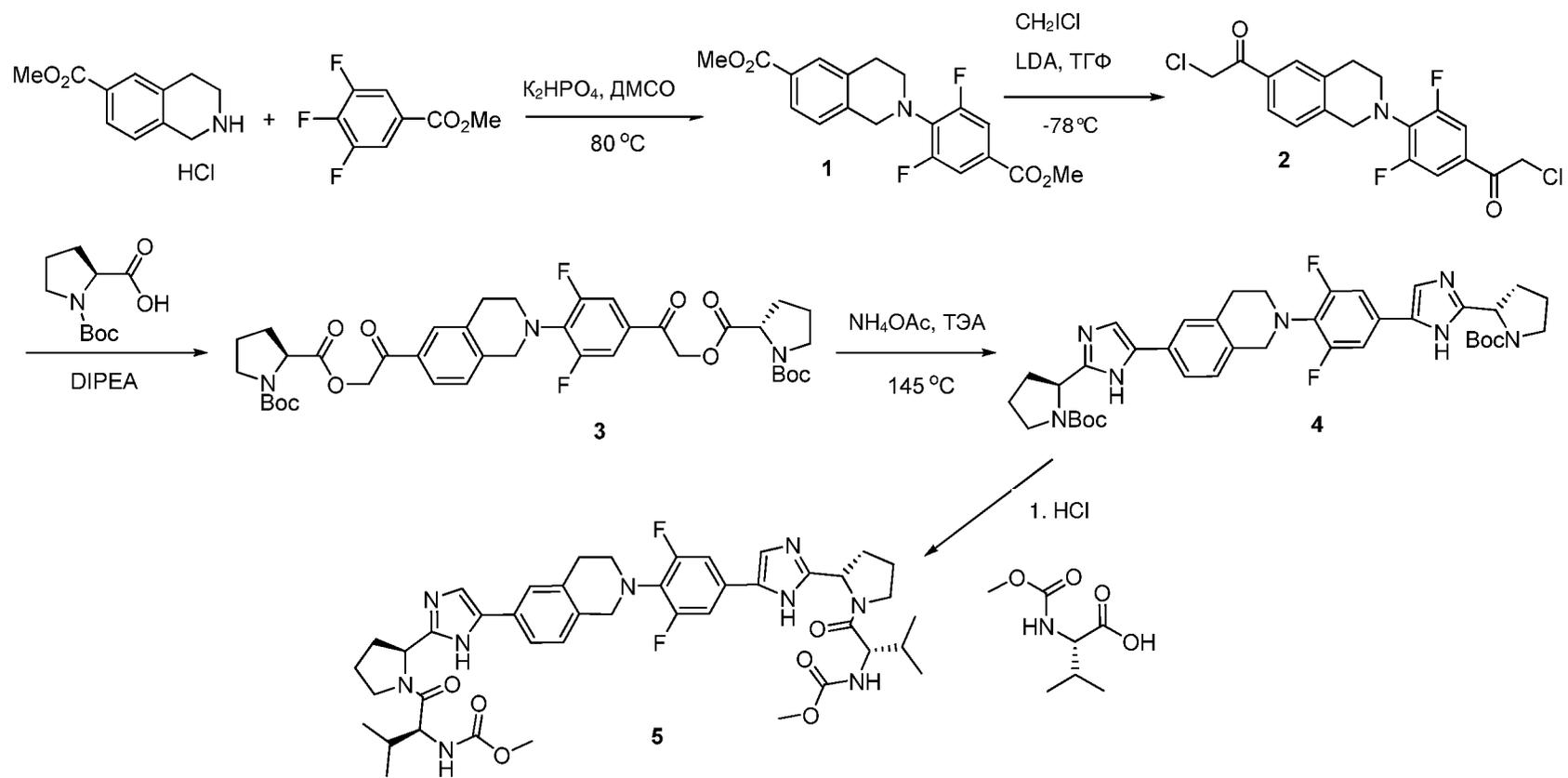


Схема 10-1

ПРИМЕР 10 – Синтез соединений Формулы Пm

[0548] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 10-1 смесь гидрохлорида метил 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилата (4,28 г, 18,8 ммоль), метилового эфира 3,4,5-трифторбензойной кислоты (3,8 г, 20 ммоль) и K_2HPO_4 (17,0 г, 98 ммоль) в 60 мл ДМСО перемешивали при 80°C в течение 8 часов. После охлаждения полученную смесь разделяли в 800 мл EtOAc и 800 мл H_2O . Промывали органический слой H_2O , затем соевым раствором и сушили (Na_2SO_4). После концентрирования очищал остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат (об./об.), от 3/1 до 1/1) с получением соединения **1** (4,1 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,48 – 7,62 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,04 (t, 2H) ppm.

[0549] **Стадия б.** К раствору соединения **1** (2,0 г, 5,53 ммоль) и хлоридметана (5,86 г, 33,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78°C через канюлю в течение 20 минут добавляли LDA (предварительно охлажденный до -78°C, свежеприготовленный из 10 мл диизопропиламина и 26,5 мл 2,5М раствора *n*-BuLi в гексане в 40 мл ТГФ). Перед гашением смеси при помощи добавления по каплям 12 мл смеси AcOH/ТГФ (об./об., 1/1) перемешивали реакционную смесь в течение двух часов при -78°C. Полученную смесь нагревали и разделяли в EtOAc и насыщенном растворе $NaHCO_3$. Промывали органический слой H_2O и сушили Na_2SO_4 . После концентрирования очищали остаток при помощи колоночной флэш-хроматографии (оксид кремния, гексан/этилацетат, об./об., 4/1) с получением соединения **2** (1,19 г, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,81 (m, 2H), 7,42 – 7,56 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,07 (t, 2H) ppm.

[0550] **Стадия с.** Растворяли соединение **2** (1,19 г, 2,99 ммоль), N-Вос-L-пролин (1,65 г, 7,64 ммоль), KI (1,27 г, 7,65 ммоль) и DIPEA (1,32 мл, 7,63 ммоль) в CH_3CN (15,3 мл). Затем нагревали реакционную смесь до 50°C в масляной бане в течение 4 часов и охлаждали до КТ. Удаляли растворитель в вакууме и разделяли неочищенное вещество в EtOAc (20 мл) и H_2O (10 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой в EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные слои EtOAc сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной

флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 2/1 до 1/1 (об./об.)) с получением **3** в виде желтого твердого вещества (1,1 г, выход 49%).

[0551] **Стадия d.** Растворяли соединение **3** (1,0 г, 1,32 ммоль), NH₄OAc (2,89 г, 39,6 ммоль), ТЭА (5,52 мл, 96,6 ммоль) в ксилоле (6,6 мл). Затем нагревали реакционную смесь в герметизированной трубке до 140°C на масляной бане в течение 2 часов, затем охлаждали до КТ. Добавляли EtOAc и H₂O и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали в EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные слои EtOAc сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 1/2 до 0/1 (об./об.)) с получением соединения **4** в виде желтого твердого вещества (0,7 г, выход 74%).

[0552] **Стадия 5.** Навеску соединения **4** (0,50 г, 0,70 ммоль), растворенную в диоксане (2 мл), при перемешивании обрабатывали 4М раствором HCl в диоксане (14,3 мл, 57,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую далее применяли без дополнительной очистки. Соль HCl (50 мг, 0,097 ммоль) и N-Мос-L-валин (34 мг, 0,194 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). К смеси добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,16 ммоль) и DMGMM (53,6 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи концентрировали реакционную смесь и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **5** (9,3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) δ 8,18 (1H, s), 7,52-6,99 (7H, m), 5,35-5,27 (1H, m), 5,19-5,11 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,25-4,19 (2H, m), 4,03-3,95 (3H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,70-3,65 (6H, s), 3,50-3,45 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m), 2,40-1,98 (12H, m), 0,99-0,88 (12H, m) ppm. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 830,4 (M+H)⁺.

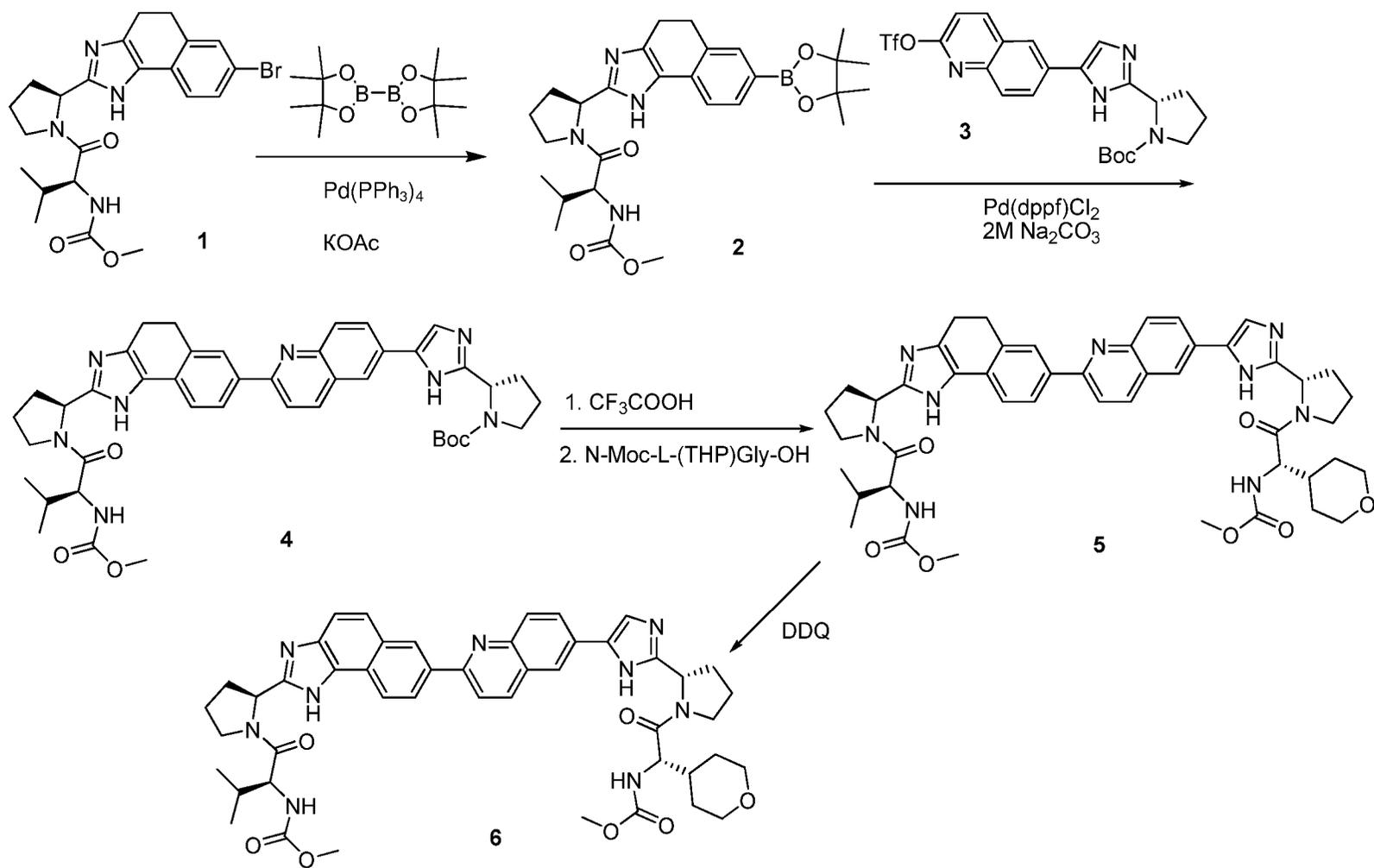


Схема 11-1

ПРИМЕР 11 – Синтез соединений Формулы Vc

[0553] Стадия **a**. В соответствии со Схемой 11-1 к раствору бромида **1** (2,0 г, 4,2 ммоль, полученного в представленных условиях) в диоксане (60 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (4,32 г, 17 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,49 г, 0,42 ммоль) и ацетат калия (2,06 г, 21 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 часов, затем разбавляли этилацетатом (150 мл). Промывали органическую фазу H₂O (20 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Дополнительно очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = от ¼ до 0/1 (об./об.)) с получением соединения **2** (1,73 г, выход 79%). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 523,3 (M+H)⁺.

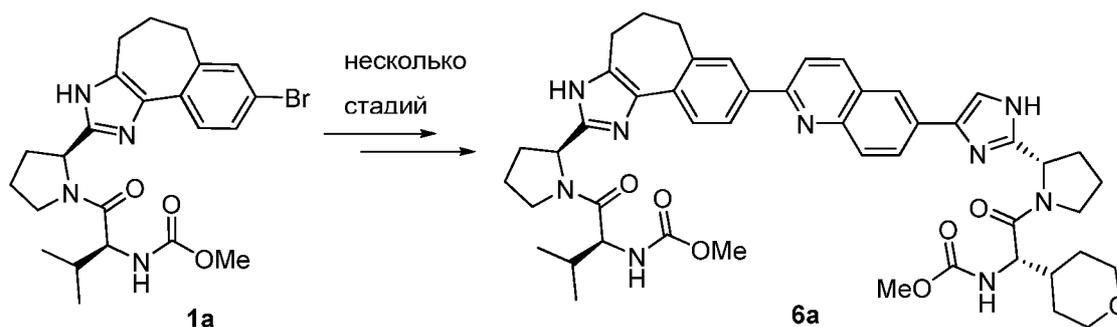
[0554] Стадия **b**. Смесь трифлата 2-хинолинола **3** (0,72 г, 1,4 ммоль), сложного эфира бороновой кислоты **2** (0,73 г, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (114 мг, 0,14 ммоль) в 2М растворе Na₂CO₃ (2,8 мл) и диоксане (5,6 мл) трижды подвергали процессу дегазирования и повторного заполнения азотом. Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 часов. После охлаждения смесь разбавляли ТГФ, затем фильтровали через подложку CELITE™. Концентрировали фильтрат и очищали неочищенный продукт при помощи флэш-хроматографии (NH₄OH/ацетонитрил/этилацетат, 1:8:100) с получением чистого продукта **4** (0,80 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 759,4 (M+H)⁺.

[0555] Стадия **c**. В раствор соединения **4** (0,80 г, 1,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при КТ медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, затем концентрировали насухо. Неочищенный продукт сушили в вакууме с получением соли TFA, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI): *m/z* 659,3 (M+H)⁺.

[0556] Стадия **d**. К смеси соли TFA (69,1 мг, 0,11 ммоль), полученной в результате представленной выше реакции, в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,4 ммоль), затем L-N-метоксикарбонил-(4-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)глицин (30 мг, 0,14 ммоль) и NATU (52 г, 0,14 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов реакционную смесь медленно по каплям при перемешивании добавляли в H₂O. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования. Неочищенный продукт очищали при помощи

препаративной ВЭЖХ с получением продукта **5** (34,5 мг). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 7,90 (m, 1H), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (broad s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,10-3,93 (m, 7H), 3,68 (m, 7H), 3,42 (m, 2H), 3,00-2,22 (m, 8H), 2,08 (m, 5H), 1,80-1,40 (4H), 1,10-0,90 (m, 6H) ppm ЖХ-МС (ESI): m/z 858,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0557] Стадия е. Раствор соединения **5** (37,7 мг, 0,044 ммоль), DDQ (10,0 мг, 0,044 ммоль) в 6 мл бензола кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **6** (23 мг) в виде желтого порошка. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8,40-7,40 (m, 10H), 7,22 (s, 1H), 5,60-5,40 (m, 3H), 5,30 (m, 2H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,20-3,80 (m, 6H), 3,70 (m, 7H), 3,44 (m, 3H), 2,50-2,00 (m, 13H), 1,10-0,92 (m, 6H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 856,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[0558] Согласно способам и условиям, описанным на Схеме 11-1 при замене соединения **1** на соединение **1a** получали соединение **6a**. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,21-9,18 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 3H), 8,26-8,19 (m, 3H), 8,10-8,07 (m, 1H), 5,32-5,25 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 3,24-3,09 (m, 6H), 2,65-2,10 (m, 12H), 1,60-1,30 (m, 4H), 1,01 – 0,91 (m, 6H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 872,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ПРИМЕР 12 – Дополнительные схемы синтеза соединений согласно настоящему изобретению

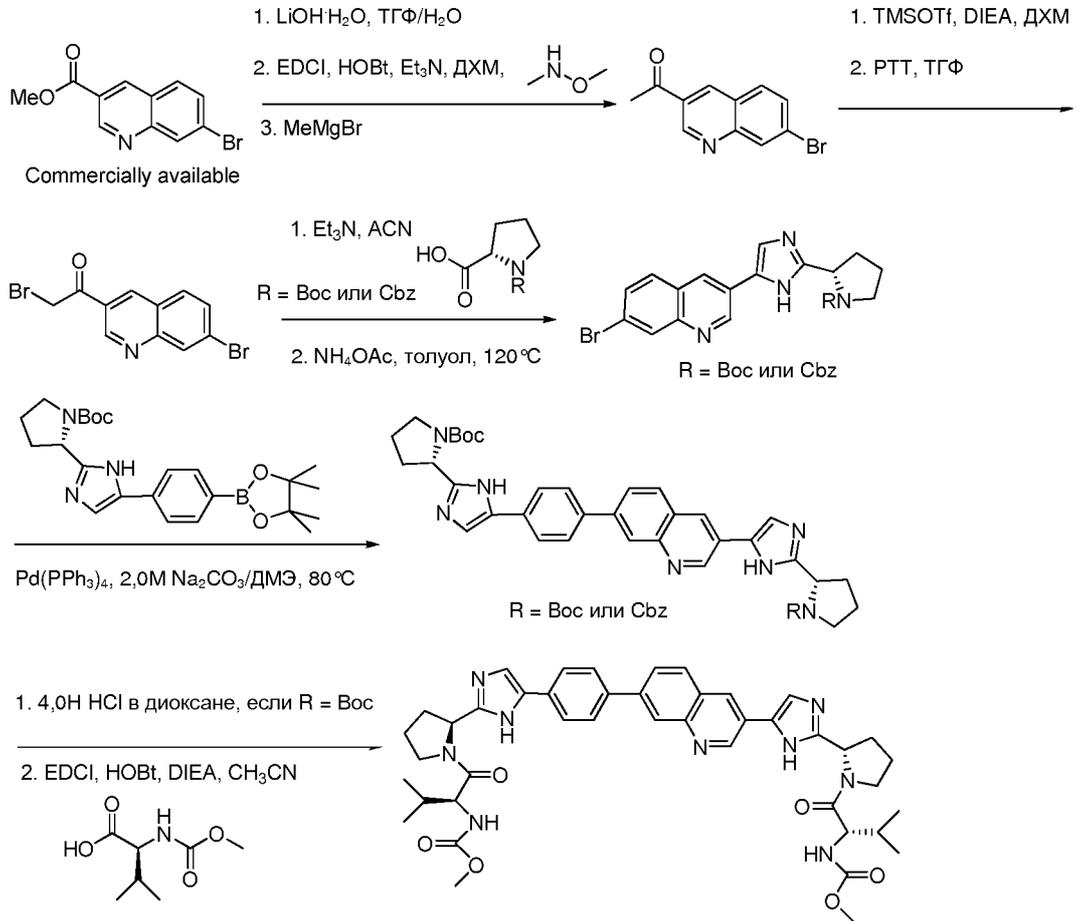


Схема 12-1

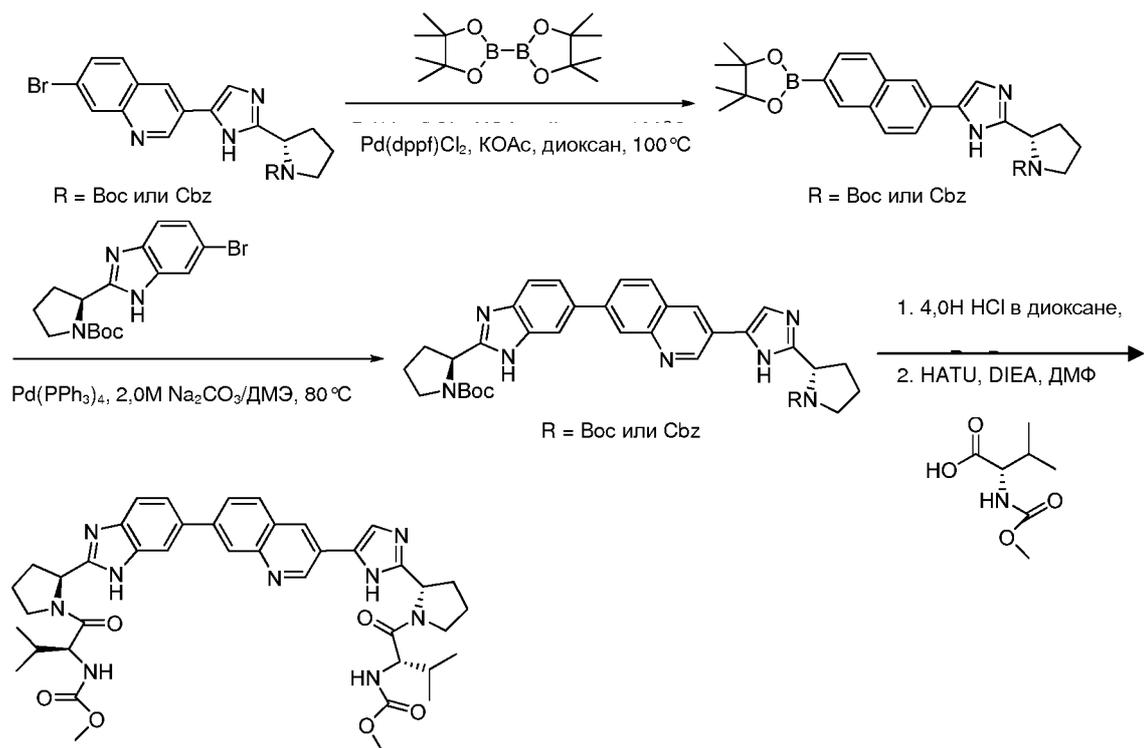


Схема 12-2

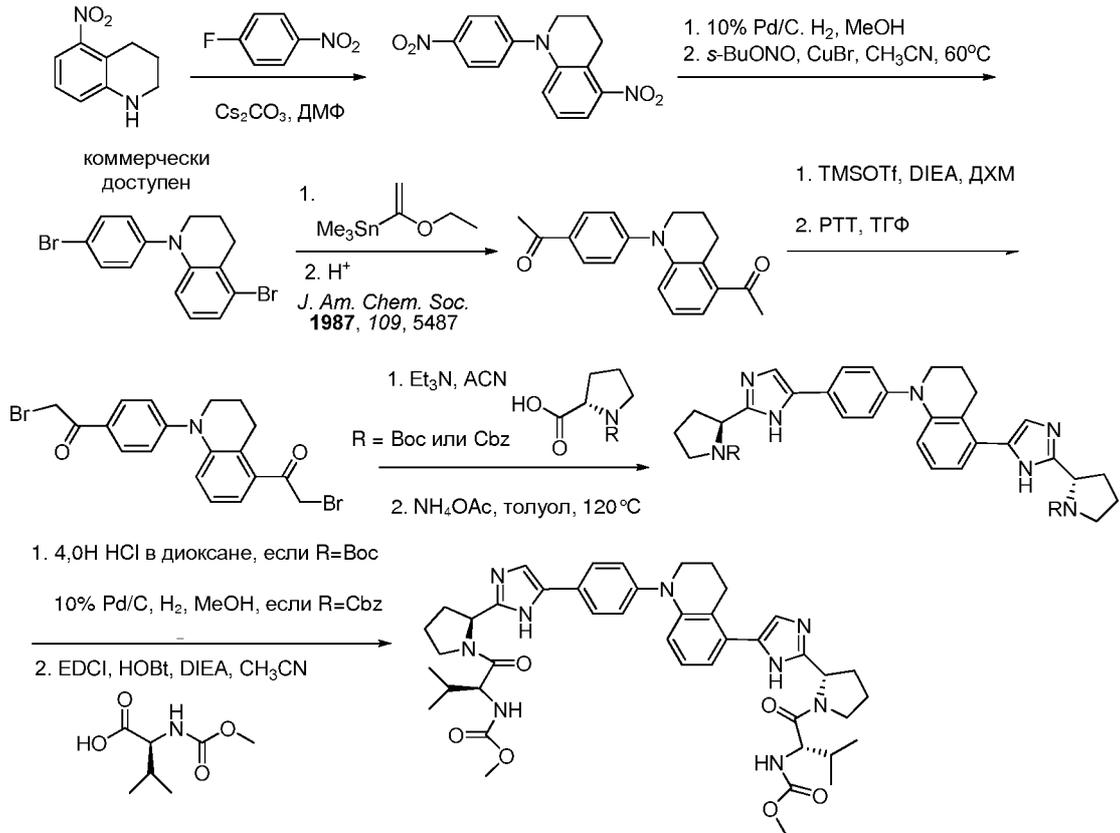


Схема 12-3

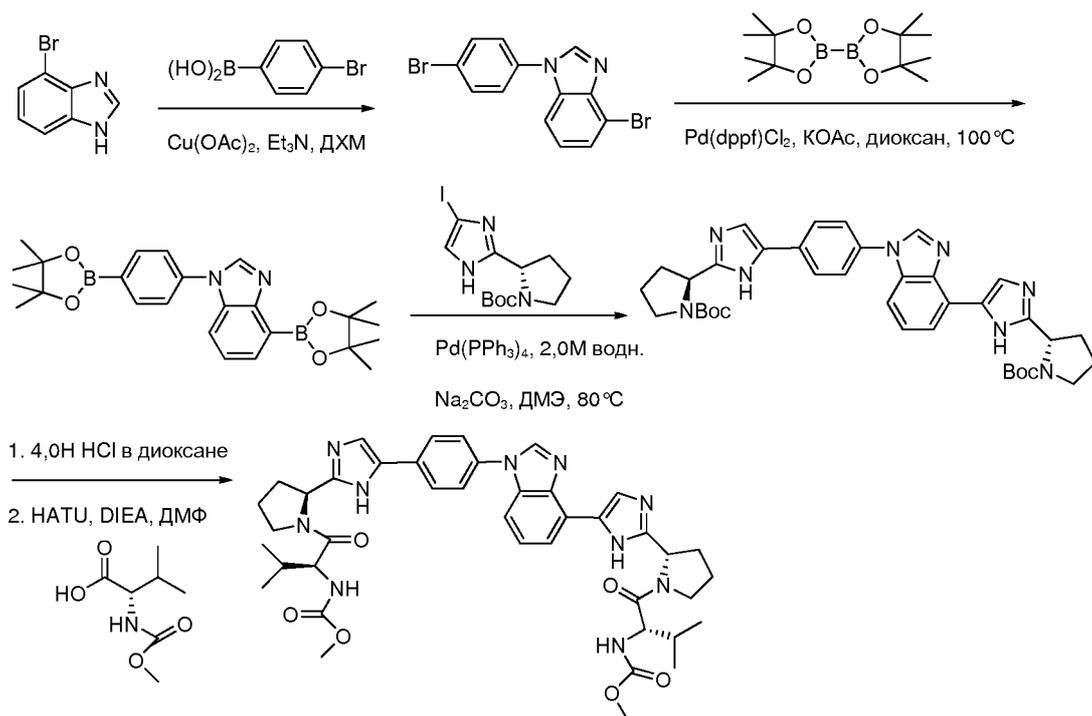


Схема 12-4

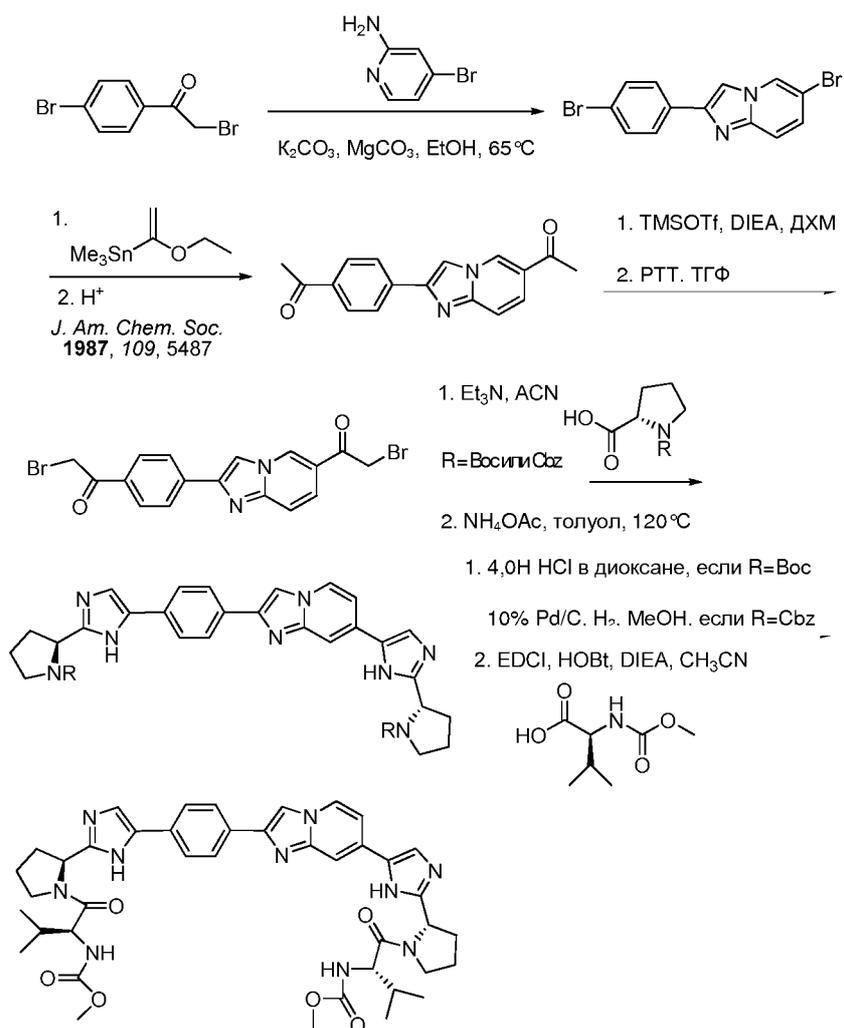


Схема 12-5

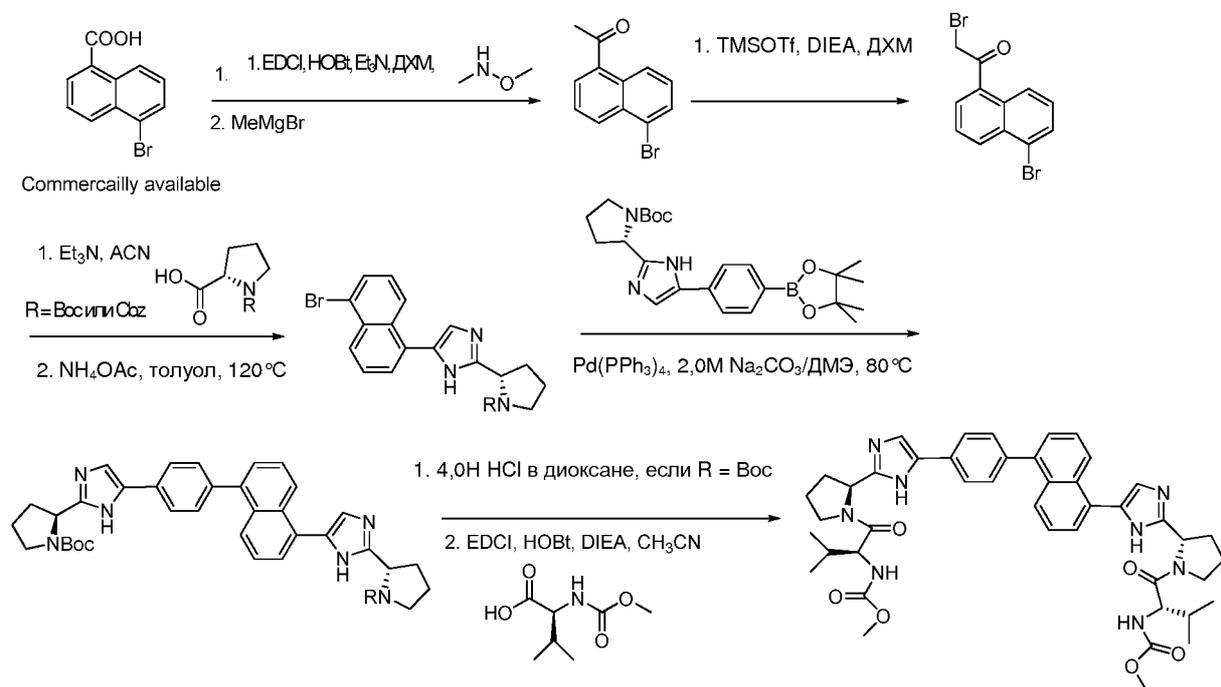


Схема 12-6

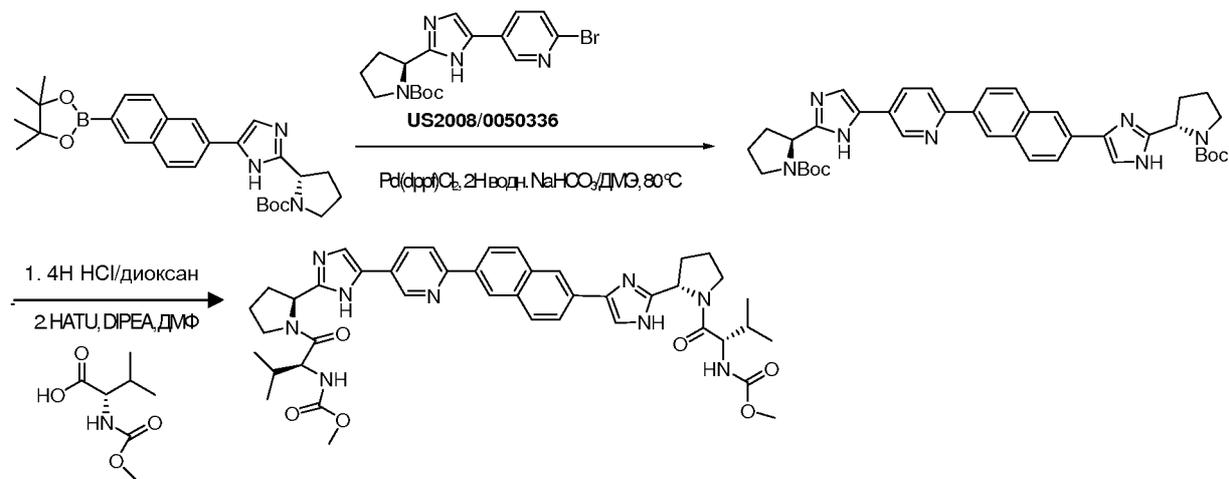


Схема 12-7

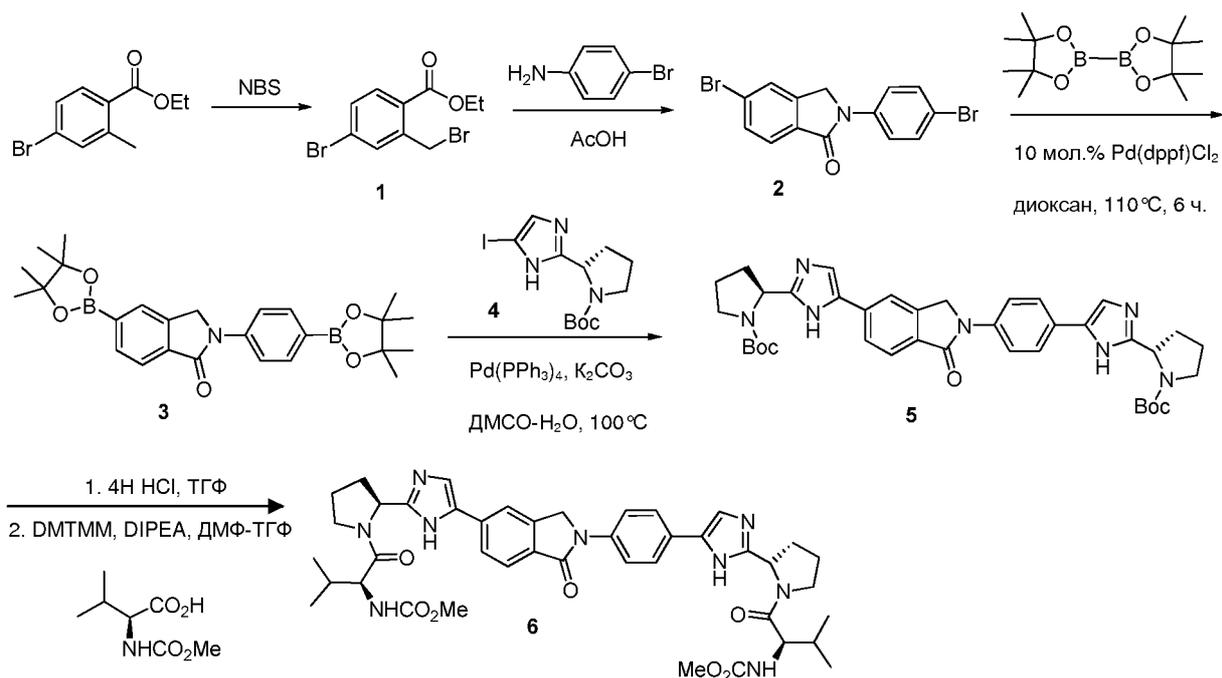


Схема 12-8

[0559] Стадия а. В соответствии со Схемой 12-8 смесь этил 4-бром-2-метилбензоата (1,0 г, 4,11 ммоль) и NBS (1,15 г, 6,46 ммоль) в CCl₄ (13,7 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Отфильтровывали белый осадок и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением желтой маслянистой жидкости **1** (1,47 г), которая содержала примерно 25% непрореагировавших исходных веществ, что определяли в результате ЖХ/МС. Неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки.

[0560] Стадия б. Неочищенный сложный эфир **1** (4,11 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (13,7 мл) и к раствору добавляли 4-броманилин (0,85 г, 4,93 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов и охлаждали до КТ. Добавляли H₂O (150 мл) и нейтрализовали твердым Na₂CO₃ до pH 7. Экстрагировали водный раствор в этилацетате (3 x 100 мл) и сушили органические слои Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 12/1 до 10/1) для удаления побочных продуктов, затем чистым этилацетатом с

получением коричневого твердого вещества **2** (0,54 г, выход 36%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,79-7,69 (m, 3H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 2H), 4,82 (m, 2H) ppm.

[0561] Стадия c. Смесь соединения **2** (0,54 г, 1,46 ммоль), диборана пинаколина (0,82 г, 3,22 ммоль), KOAc (0,86 г, 8,76 ммоль) и Pd катализатора (0,12 г, 0,15 ммоль) в диоксане (28 мл) нагревали при 110°C в течение 30 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли H_2O . Экстрагировали водный слой в этилацетате и сушили органический слой Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом с получением темно-желтого твердого вещества **3** (0,49 г, выход 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90-7,70 (m, 7H), 4,81 (s, 2H), 1,40-1,20 (m, 24H) ppm.

[0562] Стадия d. Смесь соединения **3** (400 мг, 0,87 ммоль), йодимидазольного соединения **4** (630 мг, 1,73 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (311 мг, 2,25 ммоль) в ДМСО (10 мл) и H_2O (3,5 мл) нагревали при 100°C в течение 14 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли H_2O и экстрагировали в дихлорметане. Сушили объединенные органические слои Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи флэш-хроматографии (этилацетат/метанол = 97/3 (об./об.)) с получением **5** (357 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 7,95-6,90 (m, 9H), 4,95(m, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,28-1,85 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 9H) ppm.

[0563] Стадия e. К перемешиваемой суспензии соединения **5** (40 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в 1,4-диоксане (0,6 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением соли HCl (37 мг, выход 100%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z : $[(M+2H)/2]^+$ 478,5.

[0564] Стадия f. К перемешиваемому раствору соли HCl, полученной ранее (37 мг, 0,059 ммоль) и N-метоксикарбонил-L-валина (22,6 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли NATU (49 мг, 0,13 ммоль), затем диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,59 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 4 часов реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали в дихлорметане. Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта,

которые очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения **6** (6,4 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 7,95-7,20 (m, 9H), 5,20 (m, 2H), 4,40-3,61 (m, 6H), 3,34 (s, 6H), 3,20-1,90 (m, 12H), 0,95 (dd, 6H), 0,90 (dd, 6H). ЖХ-МС (ESI) m/z : $[\text{M-H}]^-$ 793.

[0565] Стадия **g**. Аналогично, в соответствии с представленными способами получали шестичленные аналоги (**2a**, **2b**, **2c**) соединения **2**. Соединения **2a**, **2b** и **2c** также были превращены в соответствии с аналогичными описанным выше способами и условиями синтеза в соответствующие аналоги соединения **6**.

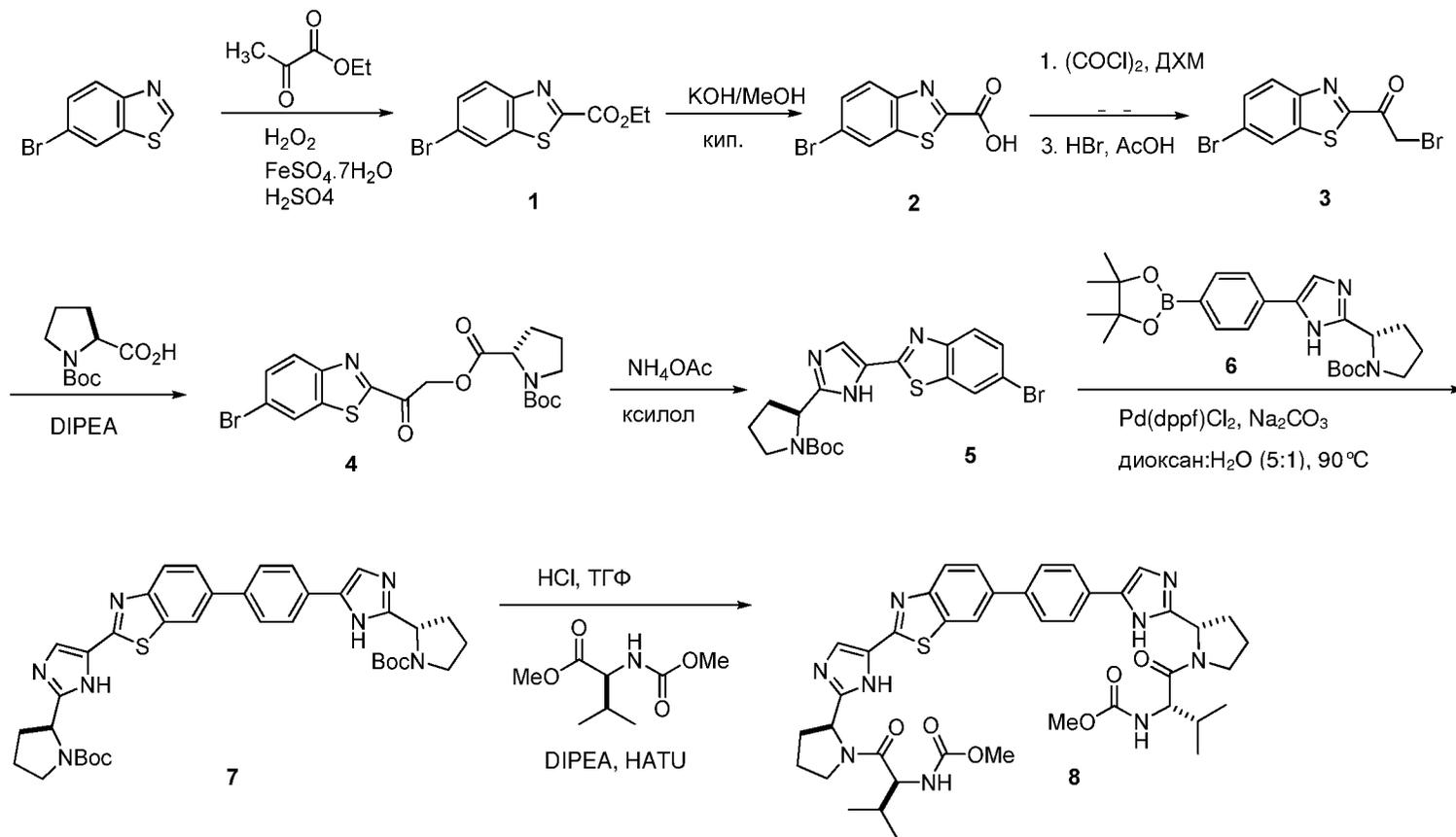


Схема 12-9

[0566] **Стадия а.** В соответствии со Схемой 12-9 к этилпирувату (24,4 г, 23,4 мл, 210 ммоль) по при 0°C каплям добавляли H₂O₂ (35%, 13,6 г, 13,6 мл, 140 ммоль), затем перемешивали в течение 5 минут. К смеси 6-бромбензотиазола (10,0 г, 46,7 ммоль) в H₂O (45 мл) и H₂SO₄ (13,7 г, 7,5 мл, 140 ммоль) при 0°C немедленно добавляли свежеприготовленную смесь этилпирувата и FeSO₄·7H₂O (38,9 г, 140 ммоль) в H₂O (90 мл). Полученную смесь выдерживали при 0°C и перемешивали при КТ в течение ночи. К смеси дополнительно добавляли H₂SO₄ (27,4 г, 15,0 мл, 280 ммоль), затем свежеприготовленную смесь этилпирувата (28,8 г этилпирувата, 46,8 мл, 420 ммоль и H₂O₂ 35%, 27,2 г, 27,2 мл, 280 ммоль) и FeSO₄·7H₂O (77,8 г, 280 ммоль) в H₂O (180 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 7,5 часов к реакционной смеси добавляли избыток льда и доводили рН до 10-11 при помощи 2,0М раствора КОН. Основную смесь экстрагировали в EtOAc (5 x 300 мл), сушили объединенные органические слои Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе с получением желтой маслянистой жидкости. Неочищенный продукт **1** применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z: (M+1)⁺ 288.

[0567] **Стадия б.** К неочищенной смеси соединения **1** (~46,7 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли КОН (25,2 г, 450 ммоль). После кипячения смеси с обратным холодильником в течение 3 часов все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество растворяли в H₂O (200 мл), затем экстрагировали в EtOAc (3 x 200 мл). Доводили рН водной фазы до 3-4 при помощи 10% раствора HCl и экстрагировали в EtOAc (5 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе с получением соединения **2** в виде желтого твердого вещества (9,66 г, выход 80%). ЖХ-МС (ESI) m/z (M+1)⁺ 260.

[0568] **Стадия с.** К смеси соединения **2** (1,43 г, 5,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) при КТ медленно добавляли оксалилхлорид (14,0 г, 9,5 мл, 110 ммоль), затем одну каплю ДМФ. После перемешивания полученной смеси при КТ в течение ночи (15 часов) удаляли все летучие вещества в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без очистки.

[0569] **Стадия d.** К раствору 6-бромбензотиазол-2-карбонилхлорида **2** (~5,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли свежеполученный раствор диазометана (примерно 16,6 ммоль раствора диазометана, полученный из 25,1 ммоль 4-N,N-триметилбензолсульфонамида). Полученную смесь перемешивали при 0°C в

течение 30 минут, затем оставляли нагреваться до КТ. После продолжения перемешивания при КТ в течение 2,5 часов удаляли все летучие вещества в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0570] **Стадия e.** К смеси 1-(6-бромбензотиазол-2-ил)-2-дiazоэтанона, полученного выше (~5,5 моль), в AcOH (30 мл) при КТ медленно добавляли водный раствор HBr (48%, 0,69 мл, 6,1 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 часов. Удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением темного твердого вещества. Неочищенную смесь дополнительно очищали при помощи выпаривания азеотропа с толуолом в роторном испарителе (15 мл x 2). Получали соединение **3** в виде темно-коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0571] **Стадия f.** К неочищенной смеси 2-бром-1-(6-бромбензотиазол-2-ил)этанона (~5,5 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли 1-трет-бутиловый эфир пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (1,31 г, 6,1 ммоль), затем при КТ добавляли DIPEA (2,14 г, 2,69 мл, 16,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 часов, затем гасили H₂O. Экстрагировали смесь в EtOAc (3 x 50 мл), затем объединенные органические фазы промывали H₂O (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Очищали неочищенную смесь при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc = от 6:1 до 4:1 (об./об.) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (297 мг, 12% выход 4 стадий из соединения **2**). ЖХ-МС (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 493.

[0572] **Стадия g.** К раствору (S)-2-(2-(6-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-2-оксоэтил) 1-трет-бутилпирролидин-1,2-дикарбоксилата **4** (297 мг, 0,63 ммоль) в ксилоле (5,0 мл) добавляли NH₄OAc (488 мг, 6,32 ммоль). Полученную смесь нагревали при 145°C в течение 2 часов, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую подвергали колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан:EtOAc (отношение от 1:1 до 0:1). Получали соединение **5** в виде коричневого твердого вещества (65 мг, 23%). ЖХ-МС (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 451.

[0573] **Стадия h.** Смесь соединения **5** (43 мг, 0,1 ммоль), соединения **6** (44 мг, 0,1 ммоль, получено в соответствии с представленным выше описанием), Pd(dppf)Cl₂ (4 мг, 5 μмоль) и Na₂CO₃ (35 мг, 0,33 ммоль) в диоксане/H₂O (2,0 мл/0,4 мл) продували N₂.

Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 часов, затем разбавляли H₂O. Реакционную смесь экстрагировали в EtOAc и сушили объединенные органические слои Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Очищали неочищенную смесь при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан:EtOAc = 1:3 (об./об.) с получением соединения **7** в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 60%). ЖХ-МС (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 683; (M-H)⁻ 681.

[0574] **Стадия i.** К неочищенному раствору соединения **7** (717 мг, 1,056 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при КТ добавляли HCl (4,0 М раствор в диоксане, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 часов, затем удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Промывали желтое твердое вещество диэтиловым эфиром (2 x 10 мл), затем дополнительно сушили в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Незащищенный свободный амин, полученный выше (48 мг, ~0,1 ммоль) растворяли в CH₃CN (1,0 мл), обрабатывали N-метоксикарбонил-L-валином (35 мг, 0,2 ммоль), HATU (76 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (52 мг, 65 μл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 часов, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Очищали неочищенную смесь при помощи препаративной ВЭЖХ с градиентным элюированием водой и CH₃CN, причем выделенное соединение обладало ~80% чистотой. Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ТСХ, элюируя EtOAc, содержащем 5% NH₄OH, с получением продукта **8** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (br s, 1H), 7,58-7,84 (m, 5H), 7,28-7,46 (m, 4H), 5,38-5,58 (m, 4H), 4,36-4,42 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,10-2,40 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 8H), 0,81-0,91(m, 12H). ЖХ-МС (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 795.

Биологическая активность

[0575] Биологическую активность соединений согласно настоящему изобретению определяли с использованием анализа репликона ВГС. Линию клеток 1b_Huh-Luc/Neo-ET, устойчиво экспрессирующую бицистронный репликон генотипа 1b в клетках Huh 7, приобретали в ReBLikon GmbH. Данную линию клеток использовали для тестирования ингибирования соединениями с использованием показания активности

фермента люциферазы в качестве измерения ингибирования соединениями уровней репликонов.

[0576] На 1 День (день после высевания) каждое соединение добавляли в трех повторностях к клеткам. Планшеты инкубировали в течение 72 часов перед проведением анализа люциферазы. Активность фермента измеряли с применением набора Bright-Glo (номер по каталогу E2620), изготовленного Promega Corporation. Следующее уравнение использовали для получения контрольного значения в процентах для каждого соединения.

$$\% \text{ Контроль} = (\text{Среднее значение соединения} / \text{Средний контроль}) * 100$$

[0577] Значение EC₅₀ определяли с использованием GraphPad Prism и следующего уравнения:

$$Y = \text{Минимальное значение} + (\text{Максимальное значение} - \text{Минимальное значение}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Наклон})})$$

[0578] Значения EC₅₀ соединений повторяются несколько раз в анализе репликона.

[0579] Примеры соединений описанного изобретения показаны в Таблицах 1 и 2. Таблица 1 включает ингибирующую активность многих соединений в отношении ВГС 1b. Кроме того, приведены результаты масс-спектрометрии. В Таблице 2 приведены дополнительные примеры соединений согласно настоящему изобретению. Биологическая активность обозначена *, **, *** или ****, что соответствует диапазонам EC₅₀, равным >1000 нМ, 999 нМ - 10 нМ, 9,9 нМ - 1 нМ или <1 нМ соответственно.

Фармацевтические композиции

[0580] В соответствии с одиннадцатым аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению. В первом варианте реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых наполнителей или носителей и, необязательно, другие терапевтические и/или профилактические ингредиенты. Указанные наполнители известны специалисту в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, основные соединения, такие как свободные основания. Полное описание фармацевтически приемлемых наполнителей и солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

[0581] В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут находиться в форме твердых, полужидких и жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны и т.д., предпочтительно в дозированной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точной дозы. Композиции будут содержать эффективное количество выбранного лекарственного средства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут содержать другие фармацевтические агенты, адъюванты, разбавители, буферы и т.д.

[0582] Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, включая изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанного соединения, совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами.

[0583] Для твердых композиций, традиционные нетоксичные твердые носители включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т.д.

[0584] Композиция для перорального введения будет, как правило, находиться в форме таблетки, капсулы, гелевой капсулы (softgel), неводного раствора, суспензии или сиропа. Таблетки и капсулы представляют собой предпочтительные формы для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения, как правило, будут содержать один или более широко используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. При применении жидких суспензий активный агент может быть комбинирован с эмульгаторами и суспендирующими агентами. При необходимости, ароматизаторы, красители и/или подсластители также могут быть добавлены. Другие возможные компоненты для включения в состав для перорального применения в настоящем описании включают, но не ограничиваются ими, консерванты, суспендирующие агенты, загустители и т.д.

[0585] В соответствии с двенадцатым аспектом настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению при получении лекарственного средства.

[0586] В первом варианте реализации двенадцатого аспекта указанное лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.

[0587] В соответствии с тринадцатым аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения гепатита С, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, возможно в фармацевтической композиции. Фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции будет доставлено указанному субъекту. Точное эффективное количество будет варьировать от субъекта к субъекту и будет зависеть от вида, возраста, объема и здоровья субъекта, характера и степени вылечиваемого состояния, рекомендаций лечащего врача и лекарственных средств или комбинации лекарственных средств, выбранных для введения. Таким образом, эффективное количество для данной ситуации может быть определено путем проведения стандартного исследования. Субъекту может быть введено столько доз, сколько необходимо для уменьшения и/или облегчения признаков, симптомов и причин рассматриваемого расстройства или осуществления любого другого необходимого изменения биологической системы. Специалист в области лечения указанных заболеваний сможет без проведения лишнего исследования и на основании личных знаний и описания данной заявки определить терапевтически эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению для данного заболевания.

Комбинированная терапия

[0588] Соединения согласно настоящему изобретению и их изомерные формы, и фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения и предупреждения инфекции ВГС отдельно или при применении в комбинации с другими соединениями, прицельно воздействующими на вирусные или клеточные элементы или функции, включенные в жизненный цикл ВГС. Классы соединений, подходящих согласно настоящему изобретению могут включать, без ограничения, все классы противовирусных препаратов ВГС. Для видов комбинированной терапии механистические классы агентов, которые могут подходить при комбинировании с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, например, нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы полимеразы ВГС, ингибиторы протеазы, ингибиторы геликазы, ингибиторы NS4B и лекарственные средства, функционально ингибирующие внутренний сайт связывания рибосомы (IRES), и другие лекарственные средства, ингибирующие связывание ВГС с клетками или проникновение вируса, трансляцию РНК ВГС, транскрипцию РНК ВГС, репликацию или созревание ВГС, сборку или высвобождение вируса. Конкретные соединения в данных классах, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими,

макроциклические, гетероциклические и линейные ингибиторы протеазы ВГС, такие как теллапревир (telaprevir) (VX-950), боцепревир (boceprevir) (SCH-503034), нарлапревир (narlaprevir) (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (также известный как TMC-435), МК-7009, BI-201335, BI-2061 (силупревир (ciluprevir)), BMS-650032, АСН-1625, АСН-1095 (ингибитор кофактора протеазы NS4A ВГС), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, АВТ-450 EP-013420 (и родственные соединения) и VBY-376; нуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) ВГС, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 и PSI-879, и различные другие нуклеозидные и нуклеотидные аналоги и ингибиторы ВГС, включая (но не ограничиваясь ими) получаемые в виде 2'-С-метил модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов), 4'-аза модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов) и 7'-деаза модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов). Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) ВГС, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ВГС-796, ВГС-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, МК-3281, АВТ-333, АВТ-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 и GL-60667.

[0589] Кроме того, ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с антагонистами циклофилина и иммунофилина (например, без ограничения, соединения DEBIO, NM-811, а также циклоспорин (cyclosporine) и его производные), ингибиторами киназ, ингибиторами белков теплового шока (например, HSP90 и HSP70), другими иммуномодулирующими агентами, которые могут включать, без ограничения, интерфероны (-альфа, -бета, -омега, -гамма-, -лямбда или синтетические), такие как Интрон АTM (Intron ATM), Роферон-АTM (Roferon-ATM), Канферон-А300TM (Canferon-A300TM), АдваферонTM (AdvaferonTM), ИнфергенTM (InfergenTM), ГумоферонTM (HumoferonTM), Сумиферон МРTM (Sumiferon MRTM), АльфаферонTM (AlfaferoneTM), IFN- β TM, ФеронTM (FeronTM) и т.д.; дериватизированные полиэтиленгликолем (пегилированные) соединения интерферона, такие как ПЕГ интерферон- α -2а (ПегасисTM (PegasysTM)), ПЕГ интерферон- α -2b (ПЕГИнтронTM (PEGIntronTM)), пегилированный IFN- α -con1 и т.д.; составы длительного действия и производные соединения интерферона, такие как соединенный с интерфероном альбумин, АльбуферонTM (AlbuferonTM), ЛоктеронTM (LocteronTM) и т.д.; интерфероны с различными типами систем контролируемой доставки (например, ИТСА-638, омега-интерферон, доставляемый посредством подкожной системы доставки DUROSTM);

соединения, стимулирующие синтез интерферона в клетках, такие как резиквимод (resiquimod) и т.д.; интерлейкины; соединения, усиливающие развитие ответа Т-хелперов 1 типа, такие как SCV-07 и т.д.; агонисты Toll-подобных рецепторов, такие как CpG-10101 (актилон (actilon)), изоторабин (isotorabine), ANA773 и т.д.; тимозин α -1 (thymosin α -1); ANA-245 и АНА-246; гистамина дигидрохлорид; пропагерманиум (propagermanium); тетрахлордекаоксид; амплиген (ampligen); IMP-321, KRN-7000; антитела, такие как сивасир (civacir), XTL-6865 и т.д. и профилактические и терапевтические вакцины, такие как Инновак С (Innovac C), ВГС E1E2/MF59 и т.д. Кроме того, любой из выше описанных способов, включающих введение ингибитора NS5A, агониста рецепторов интерферона типа I (например, IFN- α) и агониста рецепторов интерферона типа II (например, IFN- γ) может быть дополнен введением эффективного количества антагониста TNF- α . Типичные не ограничивающие антагонисты TNF- α , которые подходят для применения в указанных видах комбинированной терапии, включают ЭНБРЕЛ™ (ENBREL™), РЕМИКЕЙД™ (REMICADE™) и ХУМИРУ™ (HUMIRA™).

[0590] Кроме того, ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с противопротозойными средствами и другими противовирусными препаратами, считающимися эффективными в лечении инфекции ВГС, такими как, без ограничения, пролекарство нитазоксанид. Нитазоксанид можно применять в качестве агента в комбинации с соединениями, описанными согласно настоящему изобретению, а также в комбинации с другими агентами, подходящими для лечения инфекции ВГС, такими как пегинтерферон альфа-2а и рибавирин (см., например, Rossignol, JF and Keeffe, EB, *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008).

[0591] Ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению также можно применять с альтернативными формами интерферонов и пегилированными интерферонами, рибавирином или его аналогами (например, тарабаварином, левовирином), микро-РНК, соединениями малых интерферирующих РНК (например, SIRPLEX-140-N и т.д.), аналогами нуклеотидов или нуклеозидов, иммуноглобулинами, гепатопротекторами, противовоспалительными агентами и другими ингибиторами NS5A. Ингибиторы других мишеней в жизненном цикле ВГС включают ингибиторы геликазы NS3; ингибиторы кофактора NS4A; ингибиторы антисмысловых олигонуклеотидов, такие как ISIS-14803, AVI-4065 и т.д.; кодируемую вектором короткую шпилечную РНК (кшRNA); специфичные к ВГС рибозимы, такие как гептазим, RPI, 13919 и т.д.; ингибиторы проникновения, такие как Хепекс-С (Hepex-C),

HuMax-НерС и т.д.; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как селгосивир (celgosivir), УТ-231В и т.д.; КРЕ-02003002 и ВIVN 401, и ингибиторы ИМФДГ (инозинмонофосфатдегидрогеназы). Другие иллюстративные ингибирующие ВГС соединения включают соединения, описанные в следующих публикациях: патент США 5807876; патент США 6498178; патент США 6344465; патент США 6054472; WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO 00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 и WO 08/021927.

[0592] Кроме того, комбинации, например, рибавирина и интерферона, могут быть введены в виде сложной комбинированной терапии совместно по меньшей мере с одним из соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение не ограничивается вышеуказанными классами или соединениями и включает известные и новые соединения, и комбинации биологически активных веществ (см., Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. and Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 и Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F. and Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. and McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007, Lindenbach, B.D. and Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. and Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. and Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. and Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. and Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. and Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 and Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Подразумевается, что виды комбинированной терапии согласно настоящему изобретению включают любую химически совместимую комбинацию соединения данной группы согласно настоящему изобретению с другими соединениями группы согласно настоящему изобретению или другими соединениями, не входящими в группу согласно настоящему изобретению, при условии, что указанная комбинация не снижает

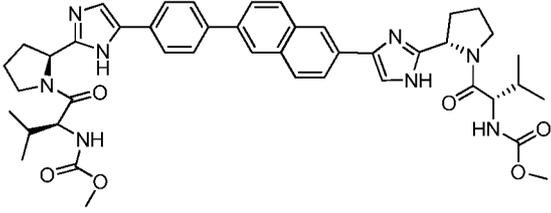
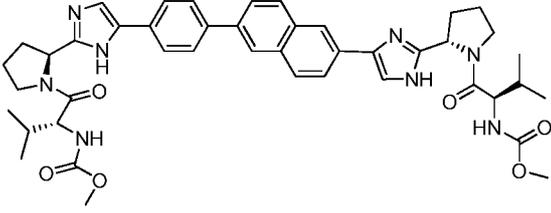
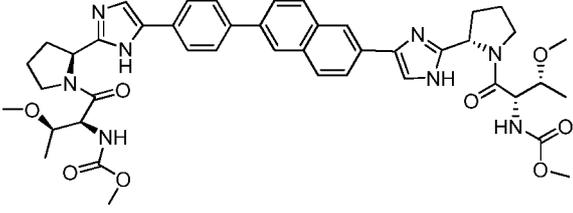
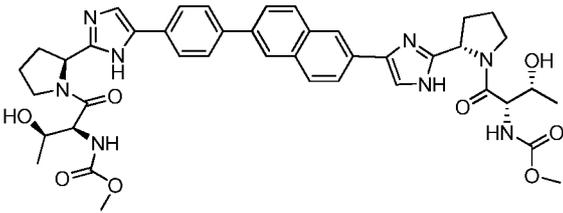
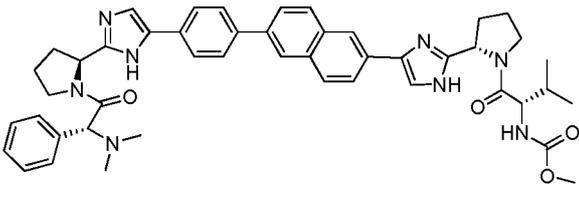
противовирусную активность соединения данной группы согласно настоящему изобретению или противовирусную активность самой фармацевтической композиции.

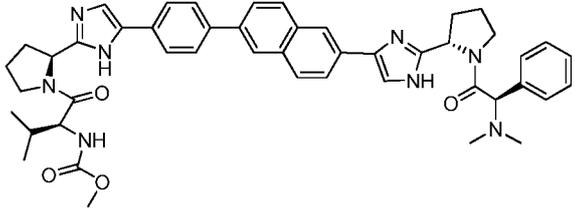
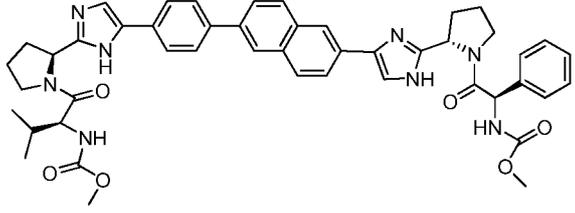
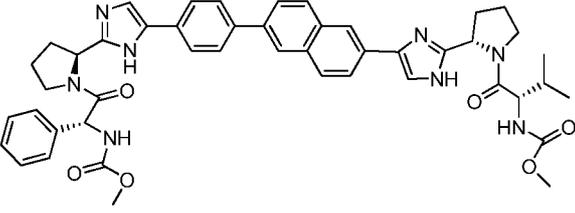
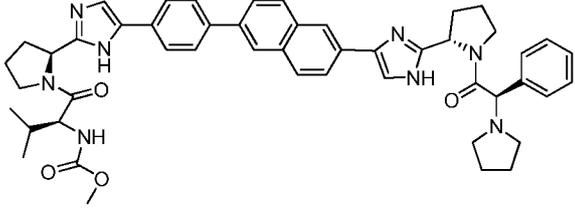
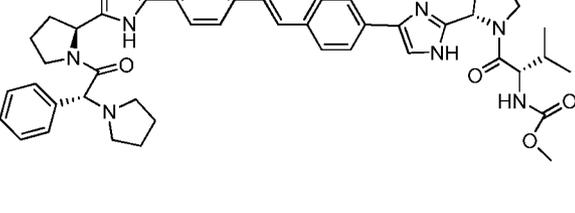
[0593] Комбинированная терапия может быть последовательной, т.е. представлять собой лечение сначала одним агентом, а затем вторым агентом (например, когда каждое лечение включает разное соединение согласно настоящему изобретению, или когда одно лечение включает соединение согласно настоящему изобретению, а другое включает одно или более биологически активных веществ) или может представлять собой лечение обоими агентами одновременно (параллельно). Последовательная терапия может включать достаточное время после завершения первой терапии до начала второй терапии. Лечение обоими агентами одновременно может быть в одной и той же суточной дозе или в отдельных дозах. Комбинированная терапия не обязательно ограничена двумя агентами и может включать три или более агентов. Дозы как для одновременной, так и последовательной комбинированной терапии будут зависеть от скорости абсорбции, распределения, метаболизма и выведения компонентов комбинированной терапии, а также других факторов, известных специалисту в данной области техники. Величины доз также будут варьировать в зависимости от тяжести облегчаемого состояния. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы и схемы дозирования могут быть со временем скорректированы в зависимости от потребности индивидуума и решения специалиста, вводящего или осуществляющего контроль за введением комбинированной терапии.

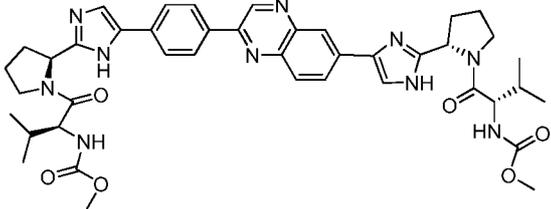
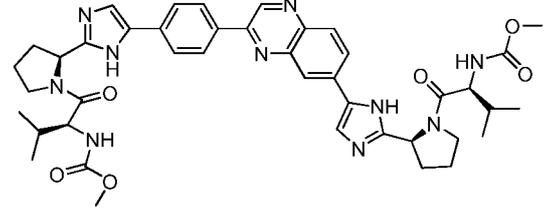
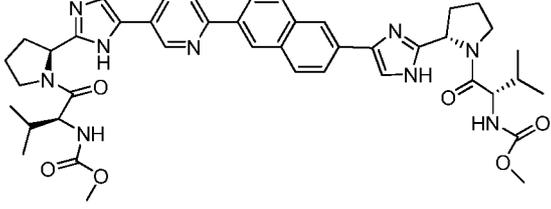
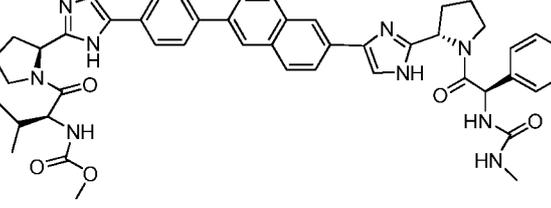
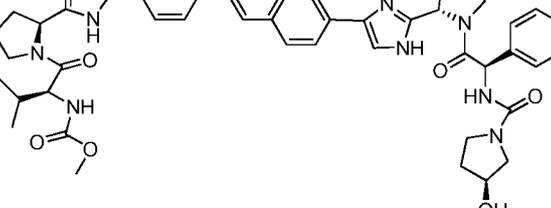
[0594] Содержание всех публикаций и заявок на патент, указанных в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылки так, как если бы каждая индивидуальная публикация или заявка на патент была специально включена отдельно.

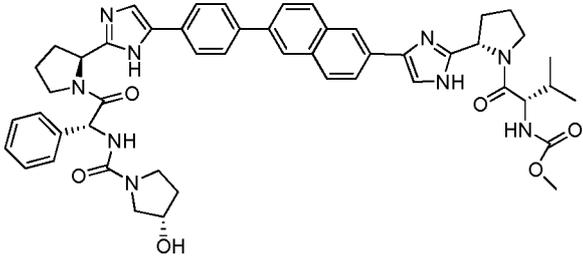
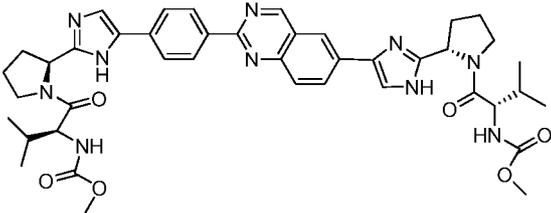
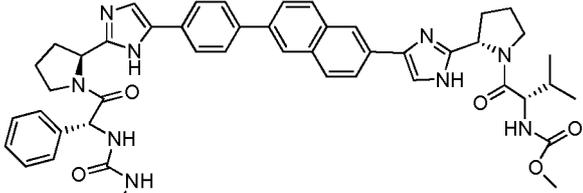
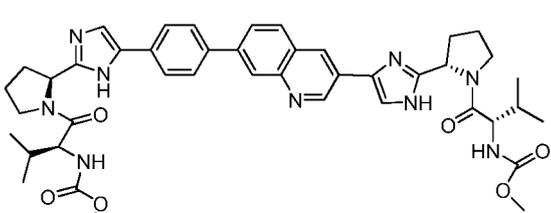
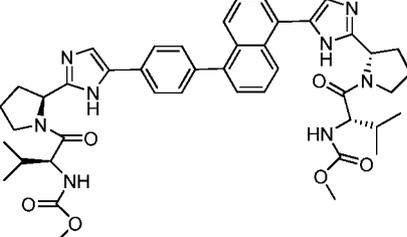
[0595] Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для его ясного и полного понимания, для специалиста в данной области техники очевидно в свете раскрытия настоящего изобретения, что возможны некоторые изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

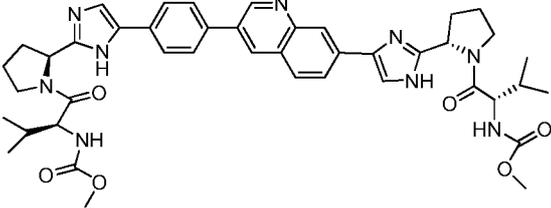
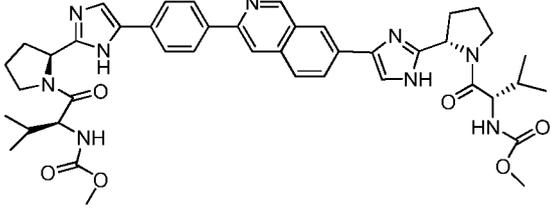
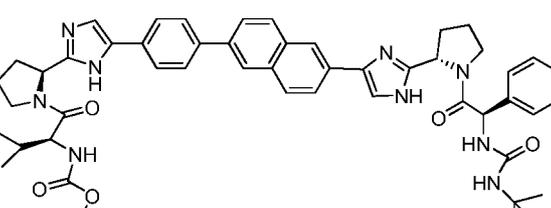
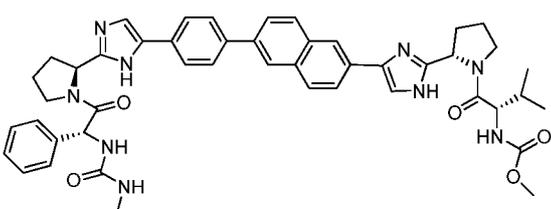
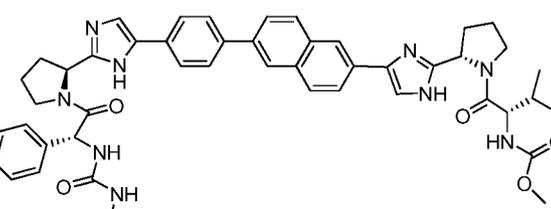
Таблица 1

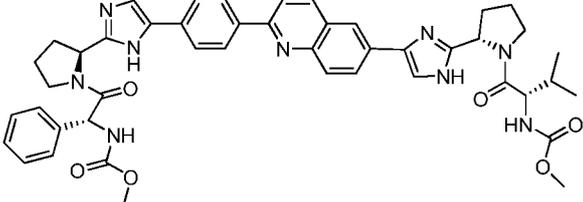
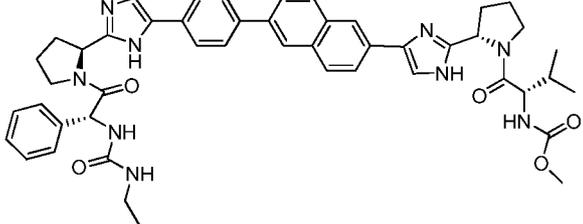
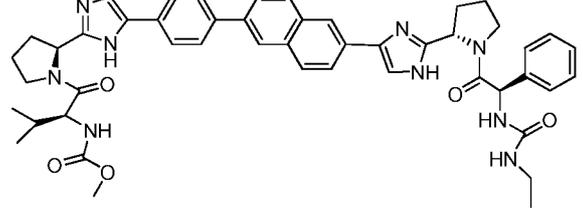
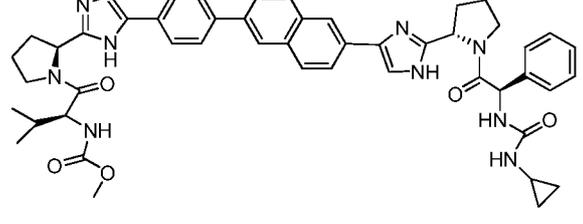
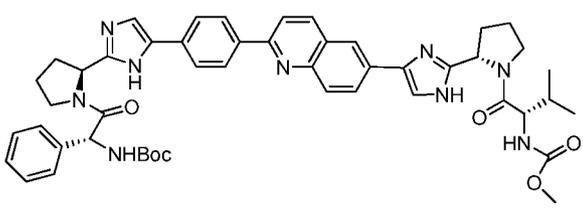
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 1 |  | **** | 789,4 |
| 2 |  | *** | 789,4 |
| 3 |  | **** | 821,4 |
| 4 |  | **** | 793,4 |
| 5 |  | **** | 793,4 |

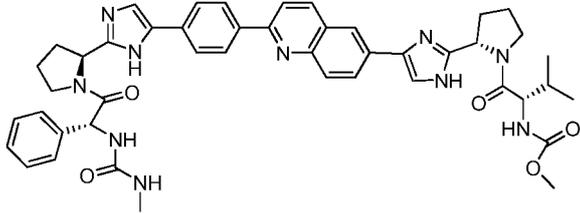
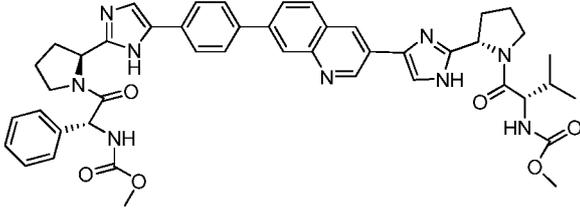
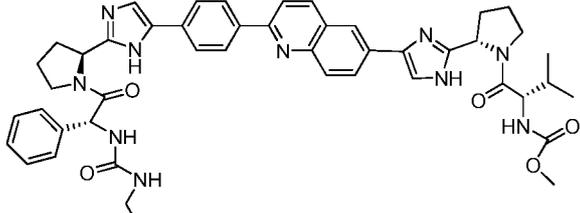
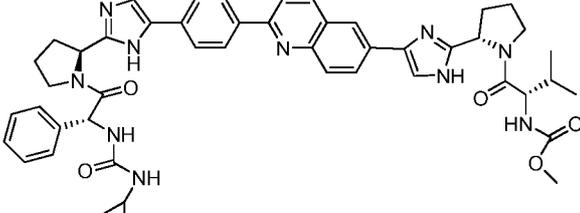
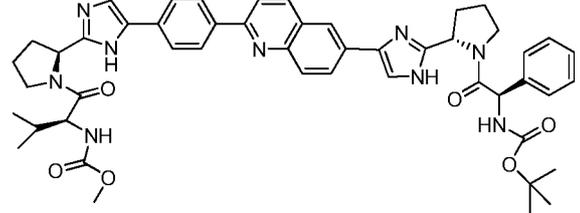
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 6 |  | **** | 793,4 |
| 7 |  | **** | 823,4 |
| 8 |  | **** | 823,4 |
| 9 |  | **** | 819,4 |
| 10 |  | **** | 819,4 |

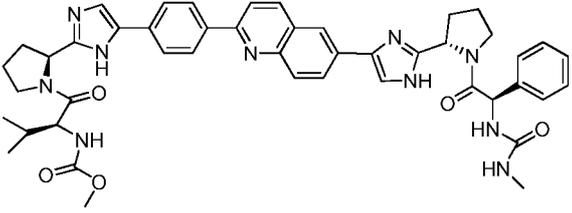
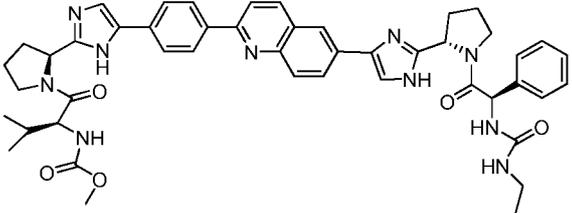
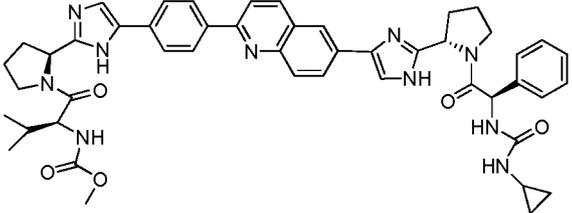
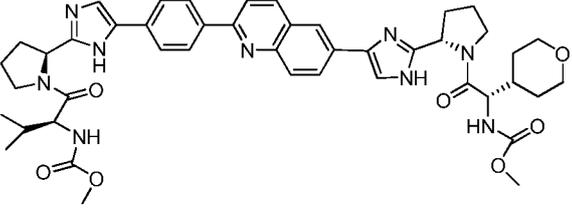
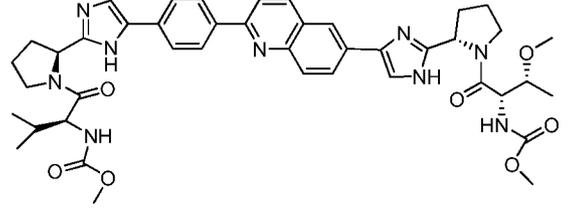
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 11 |  | **** | 791,4 |
| 12 |  | *** | 791,4 |
| 13 |  | **** | 790,4 |
| 14s |  | **** | 822,4 |
| 15 |  | **** | 878,4 |

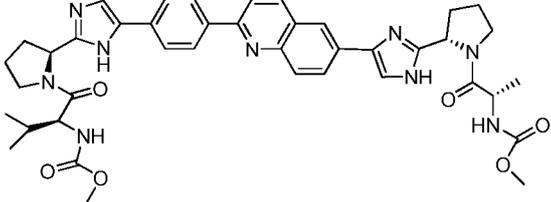
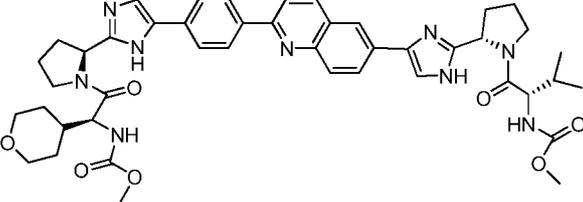
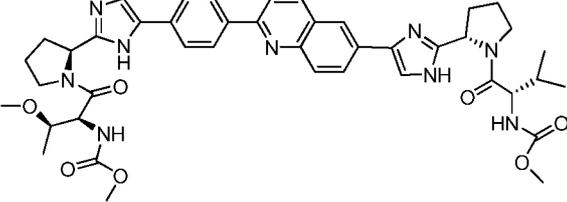
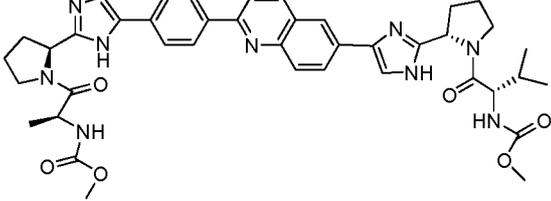
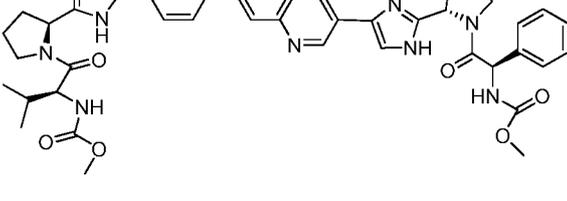
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 16 |  | **** | 878,4 |
| 17 |  | **** | 791,4 |
| 18 |  | **** | 822,4 |
| 19 |  | **** | 790,4 |
| 20 |  | **** | 789,4 |

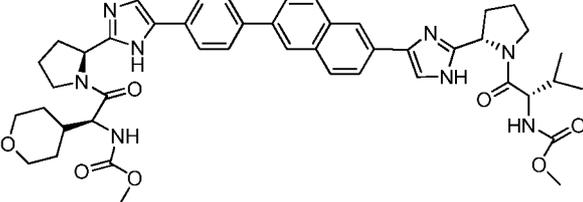
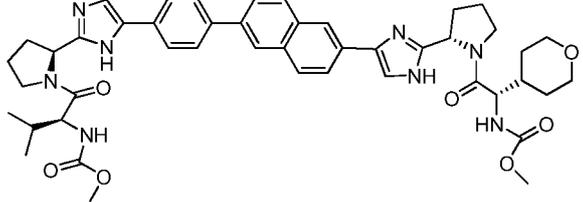
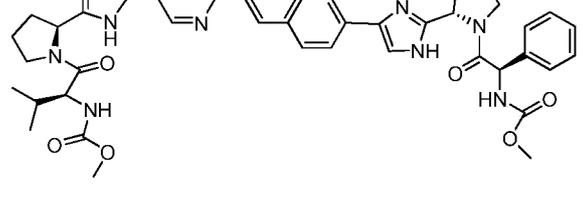
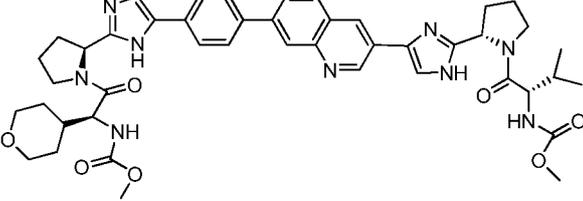
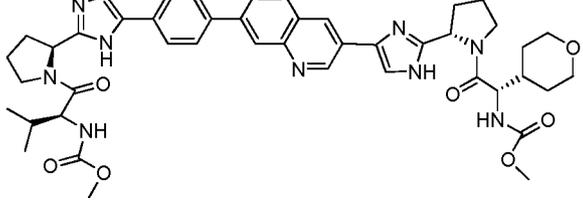
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 21 |  | **** | 790,4 |
| 22 |  | **** | 790,4 |
| 23 |  | **** | 864,4 |
| 24 |  | **** | 848,4 |
| 25 |  | **** | 864,4 |

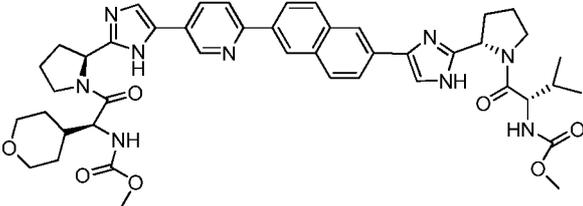
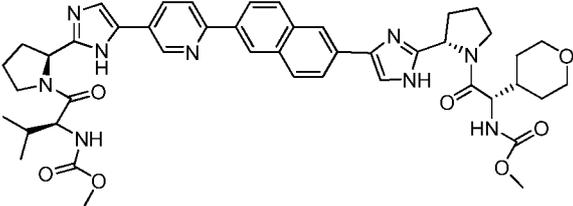
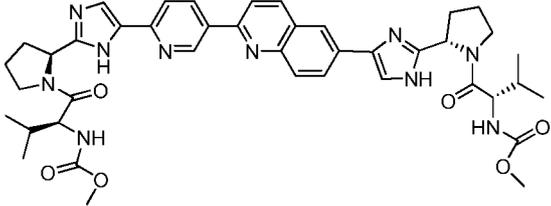
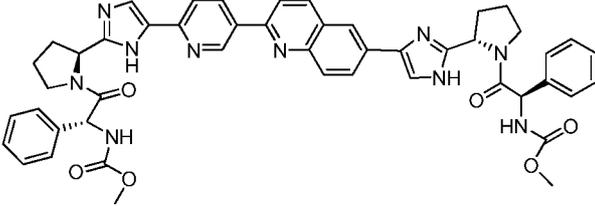
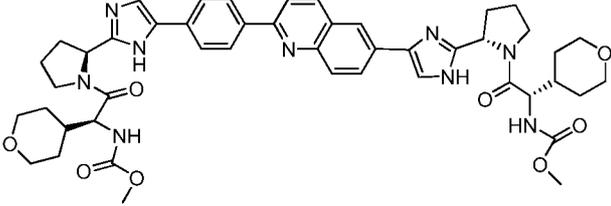
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 26 |  | **** | 824,4 |
| 27 |  | **** | 836,4 |
| 28 |  | **** | 836,4 |
| 29 |  | **** | 848,4 |
| 30 |  | **** | 866,4 |

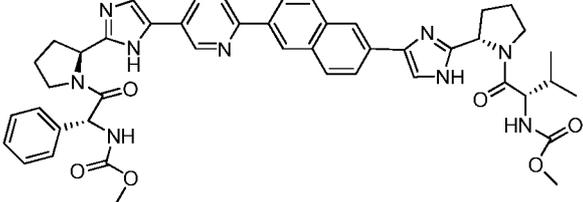
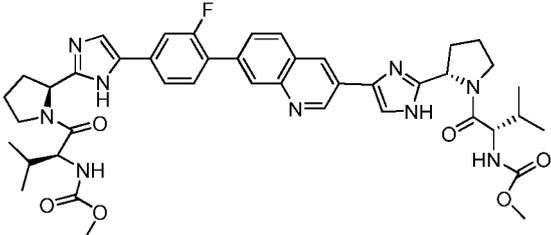
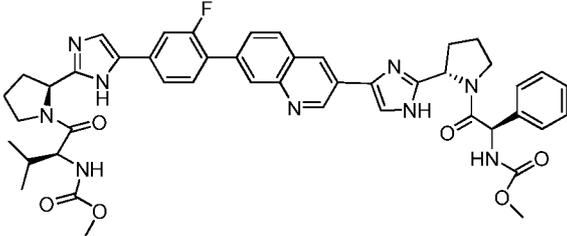
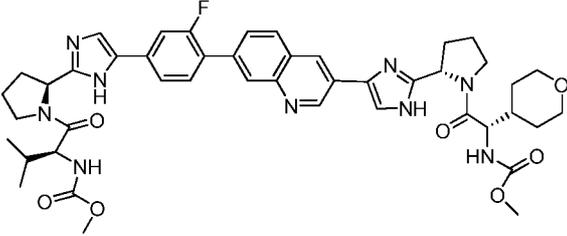
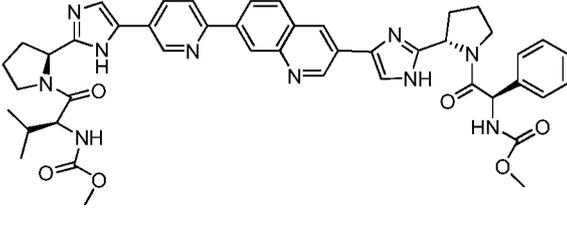
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 31 |  | **** | 823,4 |
| 32 |  | **** | 824,4 |
| 33 |  | **** | 837,4 |
| 34 |  | **** | 849,4 |
| 35 |  | **** | 866,4 |

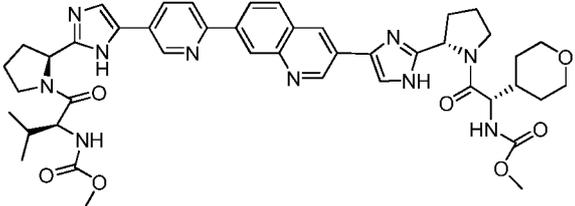
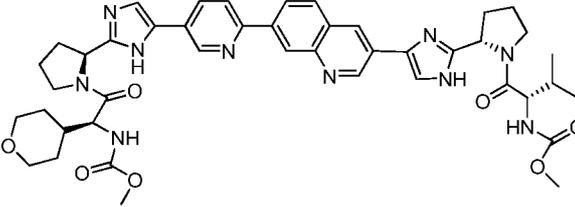
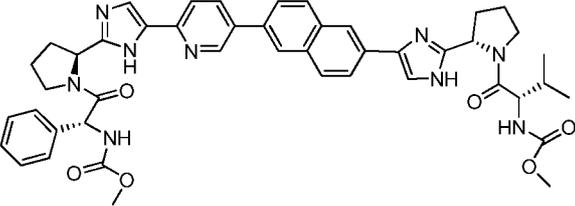
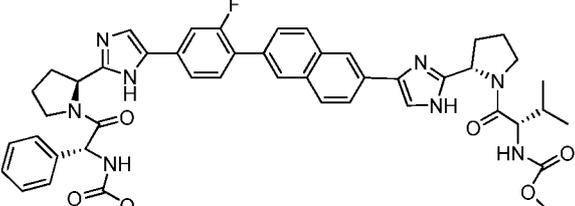
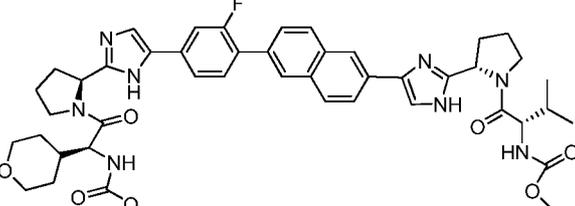
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 36 |  | **** | 823,4 |
| 37 |  | **** | 837,4 |
| 38 |  | **** | 849,4 |
| 39 |  | **** | 832,4 |
| 40 |  | **** | 806,4 |

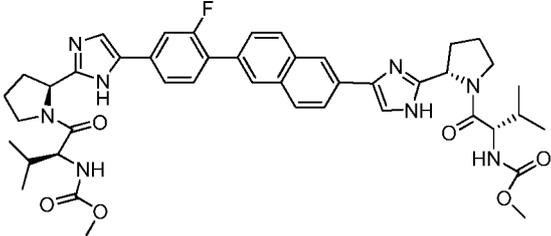
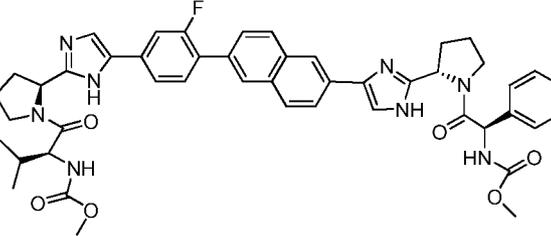
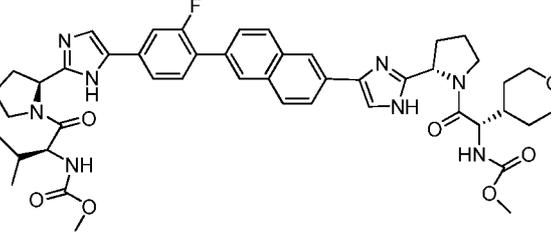
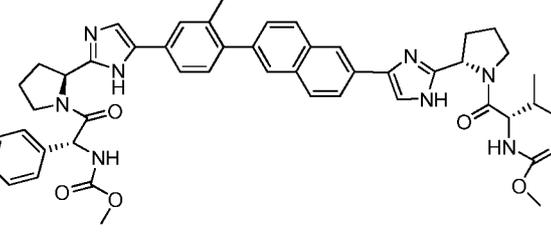
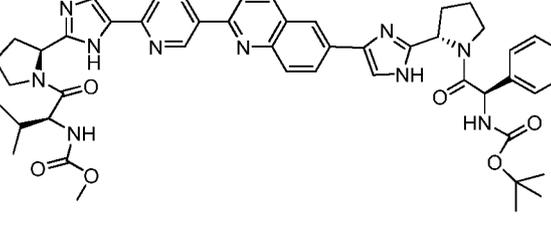
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 41 |  | **** | 762,4 |
| 42 |  | **** | 832,4 |
| 43 |  | **** | 806,4 |
| 44 |  | **** | 762,4 |
| 45 |  | **** | 824,4 |

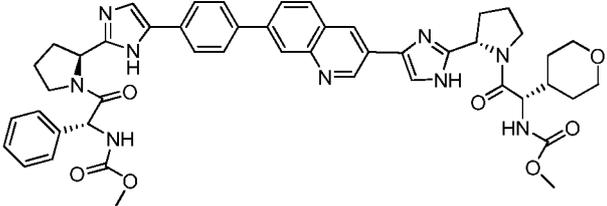
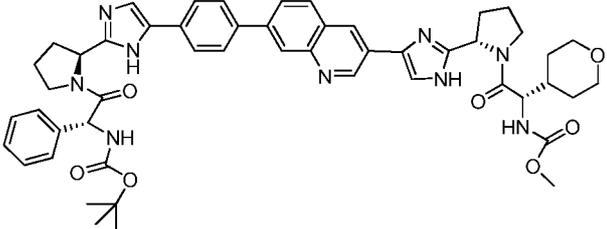
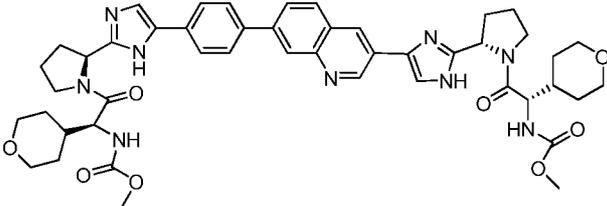
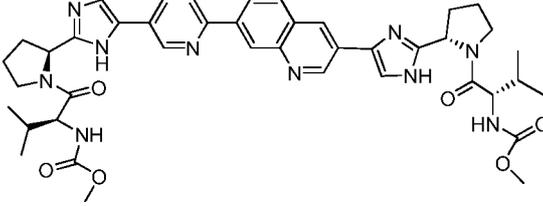
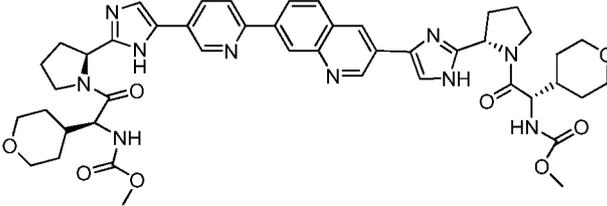
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 46 |  | **** | 831,4 |
| 47 |  | **** | 831,4 |
| 48 |  | **** | 824,4 |
| 49 |  | **** | 832,4 |
| 50 |  | **** | 832,4 |

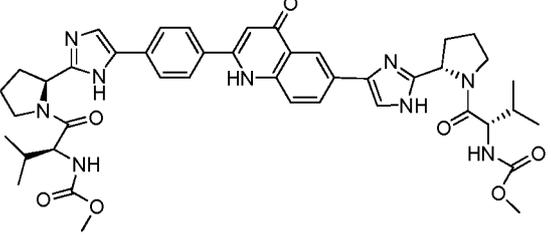
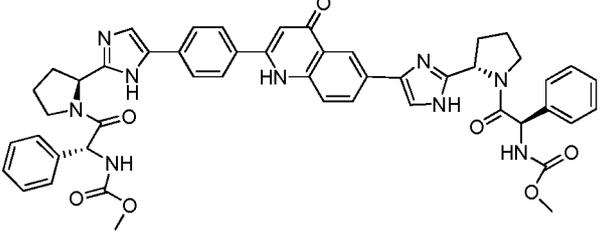
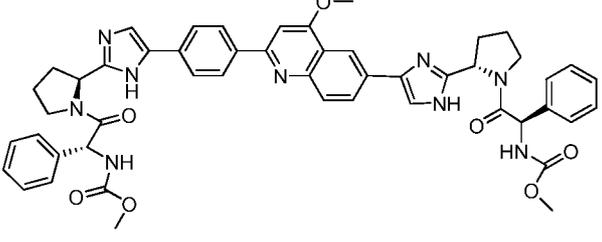
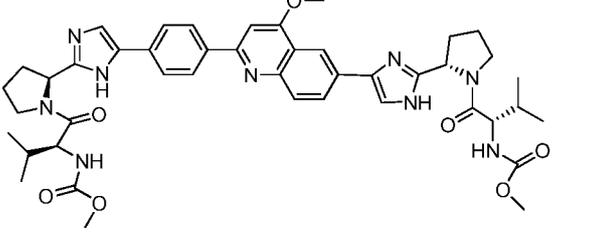
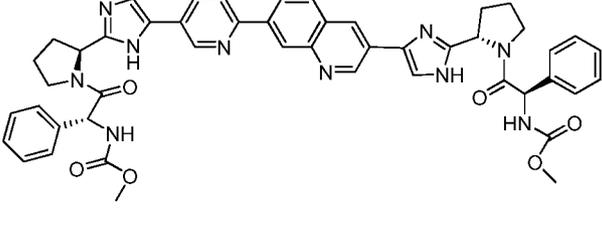
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 51 |  | **** | 832,4 |
| 52 |  | **** | 832,4 |
| 53 |  | **** | 791,4 |
| 54 |  | **** | 859,4 |
| 55 |  | **** | 877,4 |

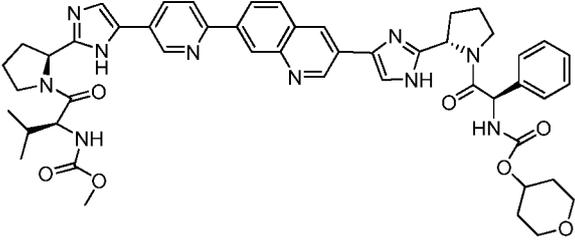
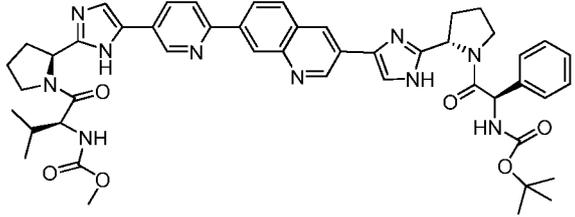
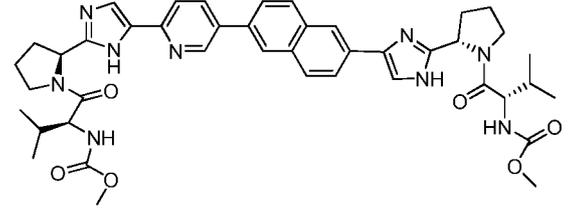
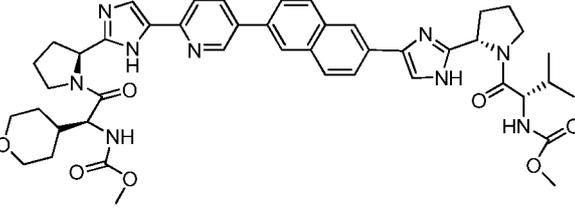
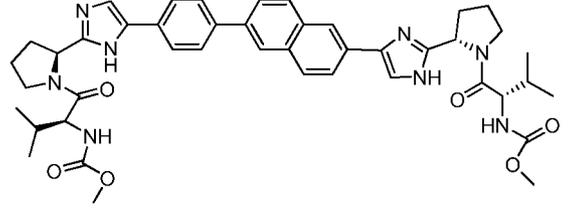
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 56 |  | **** | 824,4 |
| 57 |  | **** | 808,4 |
| 58 |  | **** | 842,4 |
| 59 |  | **** | 850,4 |
| 60 |  | **** | 825,4 |

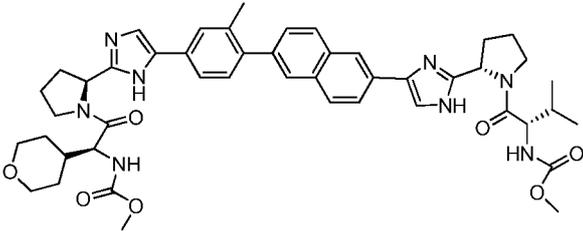
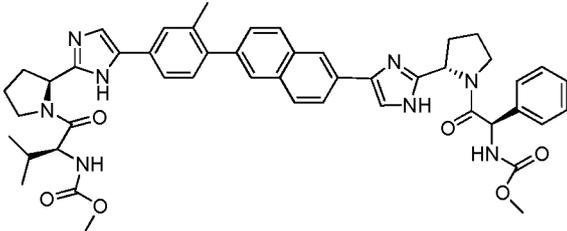
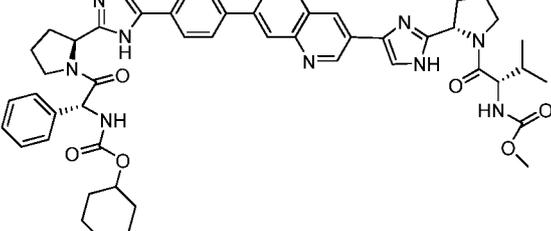
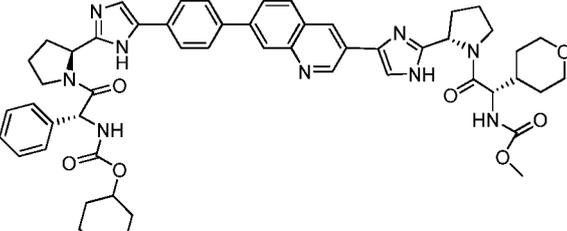
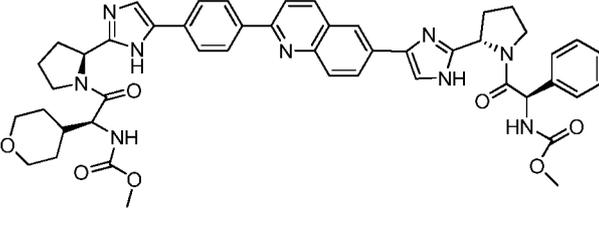
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 61 |  | **** | 833,4 |
| 62 |  | **** | 833,4 |
| 63 |  | **** | 824,4 |
| 64 |  | **** | 841,4 |
| 65 |  | **** | 849,4 |

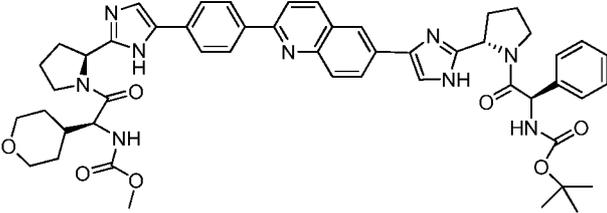
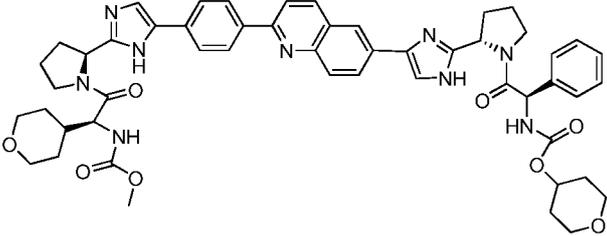
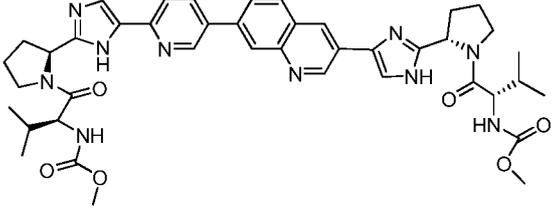
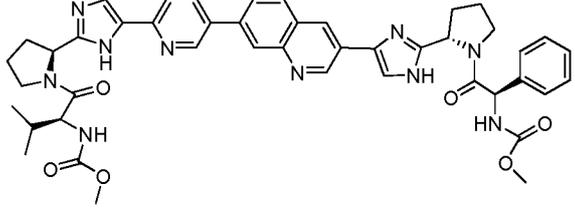
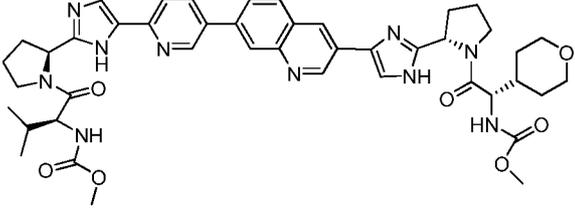
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 66 |  | **** | 807,4 |
| 67 |  | **** | 841,4 |
| 68 |  | **** | 849,4 |
| 69 |  | **** | 837,4 |
| 70 |  | **** | 867,4 |

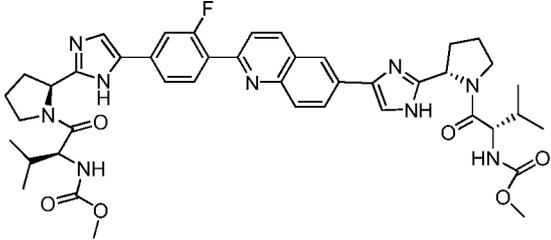
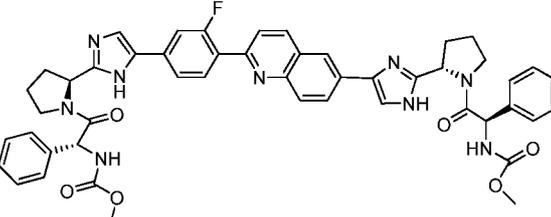
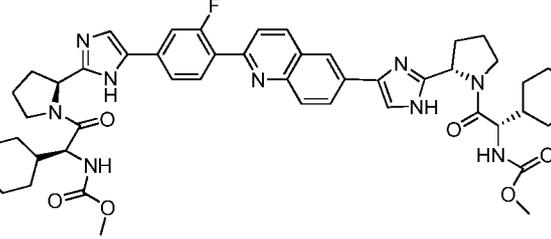
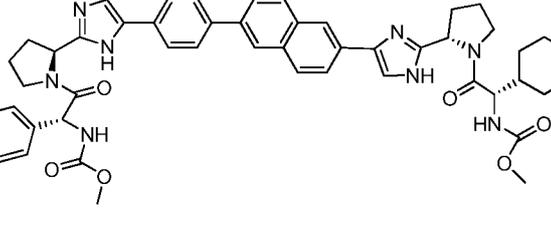
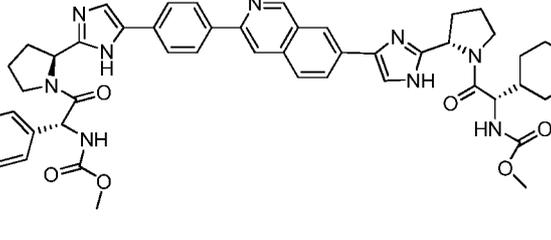
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 71 |  | **** | 866,4 |
| 72 |  | **** | 908,4 |
| 73 |  | **** | 874,4 |
| 74 |  | **** | 791,4 |
| 75 |  | **** | 875,5 |

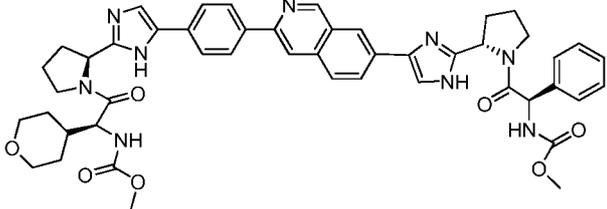
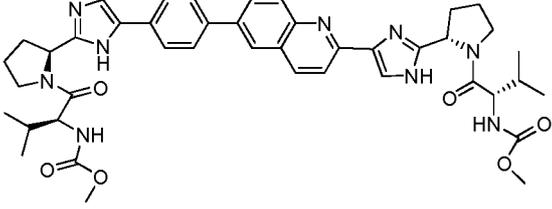
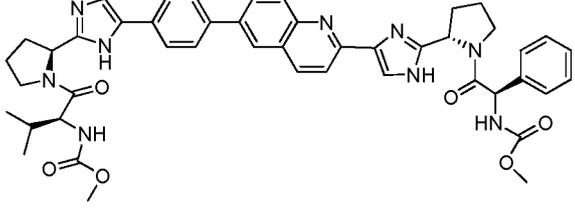
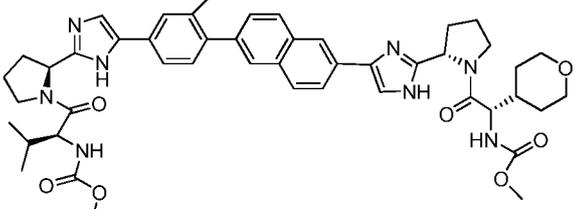
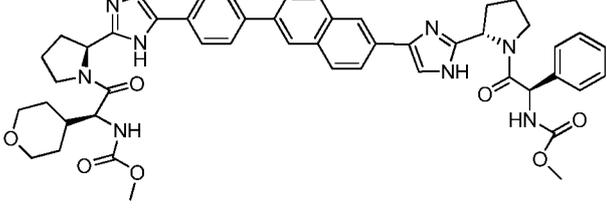
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 76 |  | **** | 806,4 |
| 77 |  | ** | 874,4 |
| 78 |  | **** | 888,4 |
| 79 |  | **** | 820,4 |
| 80 |  | **** | 859,4 |

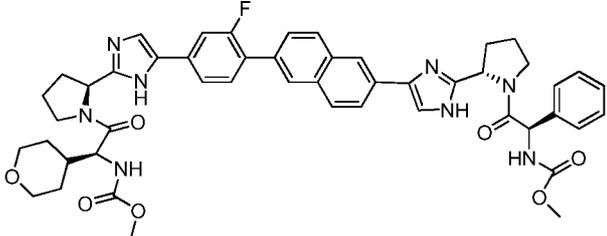
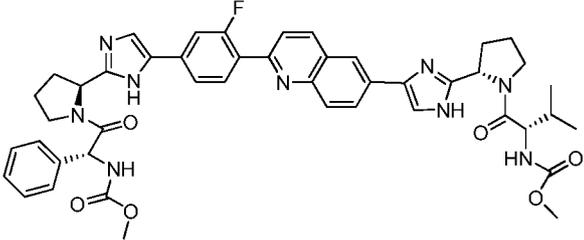
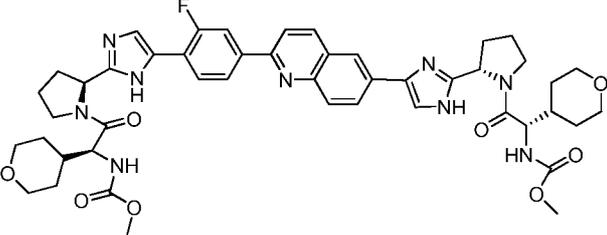
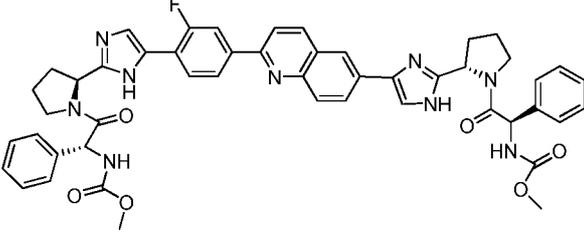
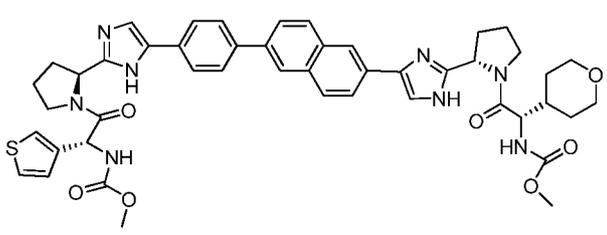
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 81 |  | **** | 895,4 |
| 82 |  | **** | 867,4 |
| 83 |  | **** | 790,4 |
| 84 |  | **** | 832,4 |
| 85 |  | **** | 803,4 |

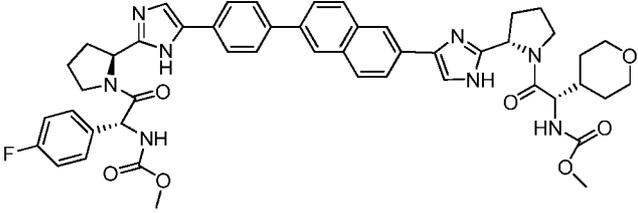
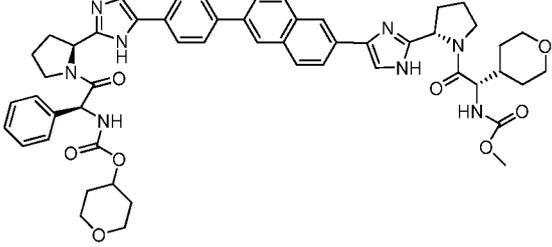
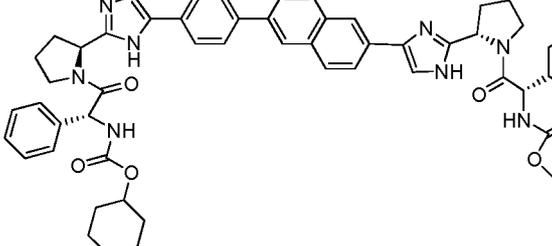
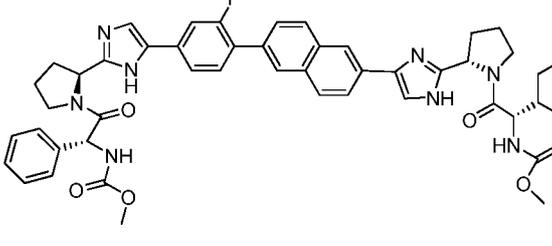
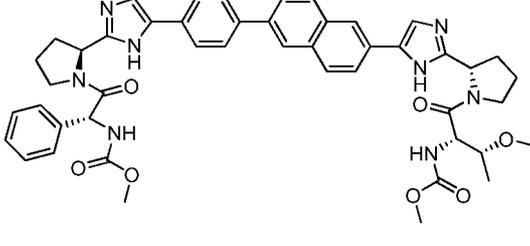
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 86 |  | **** | 845,4 |
| 87 |  | **** | 837,4 |
| 88 |  | **** | 894,4 |
| 89 |  | **** | 936,4 |
| 90 |  | **** | 866,4 |

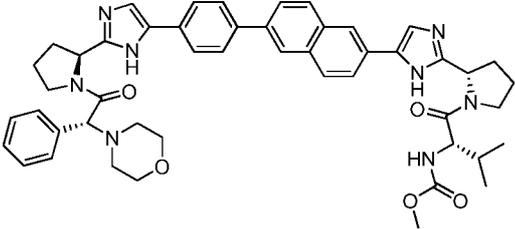
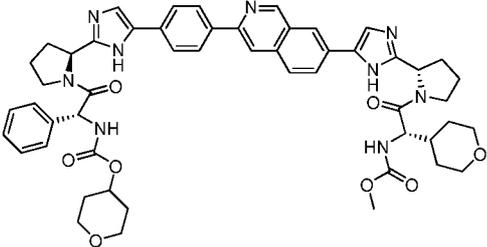
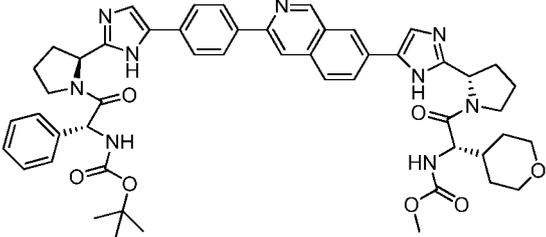
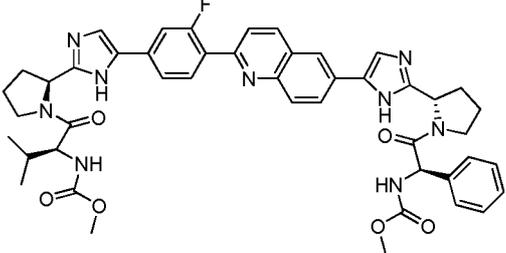
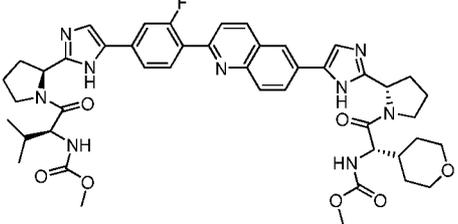
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 91 |  | **** | 908,4 |
| 92 |  | **** | 936,4 |
| 93 |  | **** | 791,4 |
| 94 |  | **** | 825,4 |
| 95 |  | **** | 833,4 |

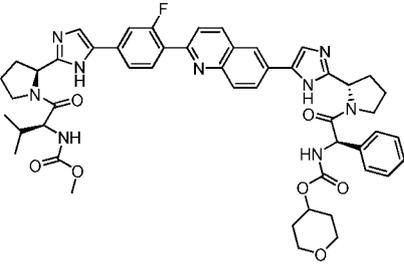
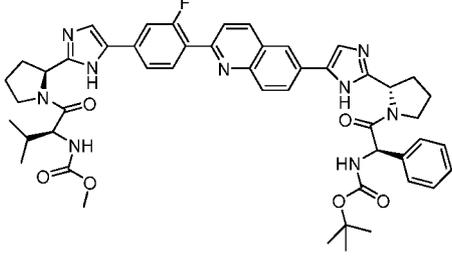
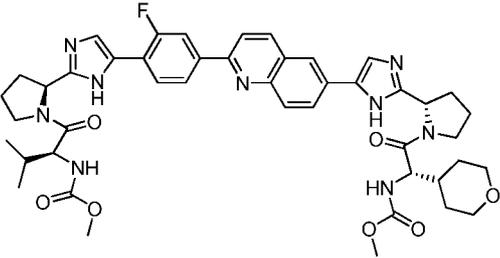
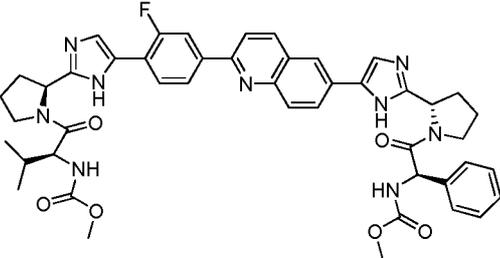
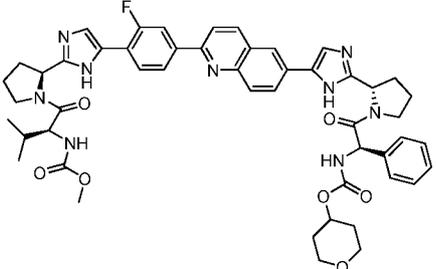
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 96 |  | **** | 808,4 |
| 97 |  | **** | 876,4 |
| 98 |  | **** | 892,4 |
| 99 |  | **** | 865,4 |
| 100 |  | **** | 866,4 |

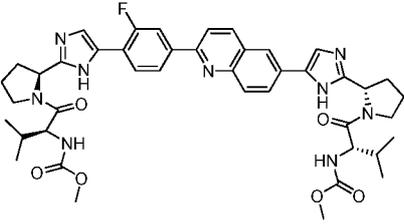
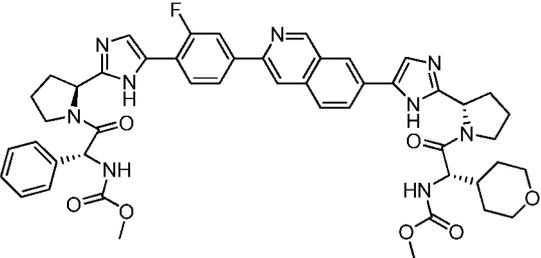
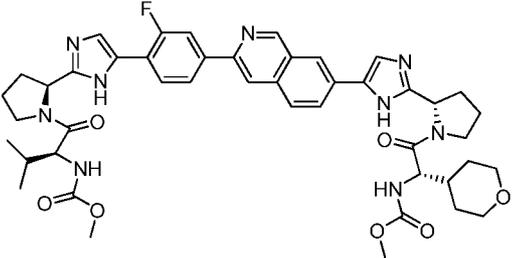
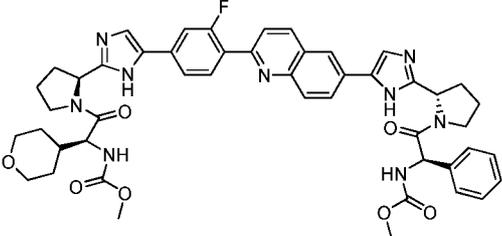
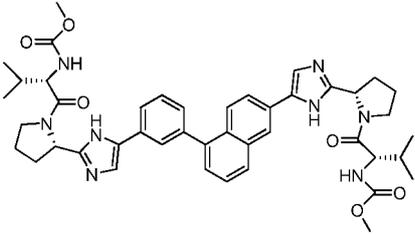
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 101 |  | **** | 866,4 |
| 102 |  | **** | 790,4 |
| 103 |  | **** | 824,4 |
| 104 |  | **** | 845,4 |
| 105 |  | **** | 865,4 |

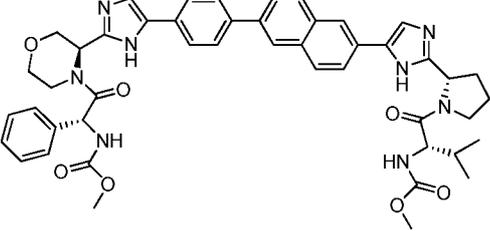
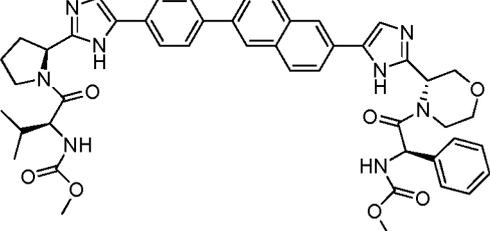
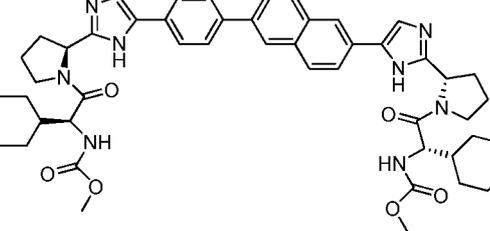
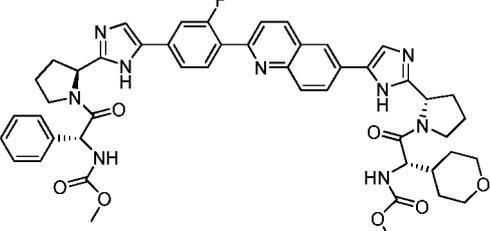
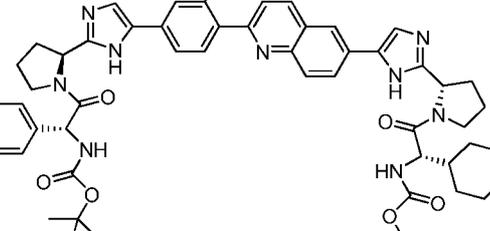
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 106 |  | **** | 883,4 |
| 107 |  | **** | 842,4 |
| 108 |  | **** | 892,4 |
| 109 |  | **** | 876,4 |
| 110 |  | **** | 871,4 |

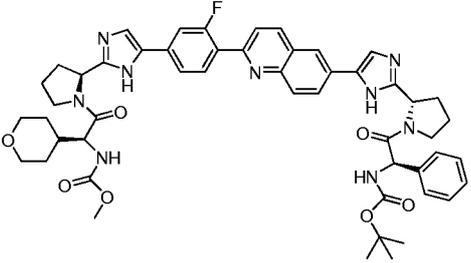
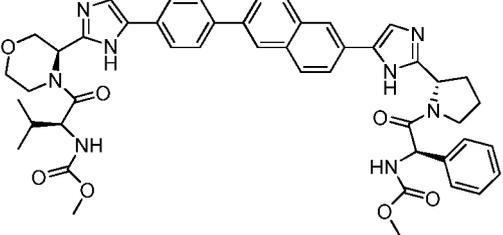
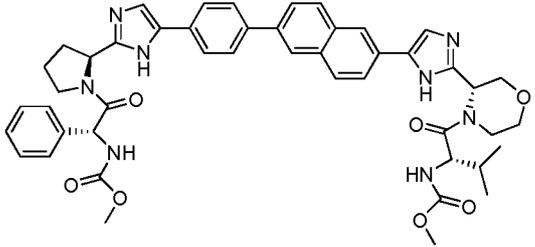
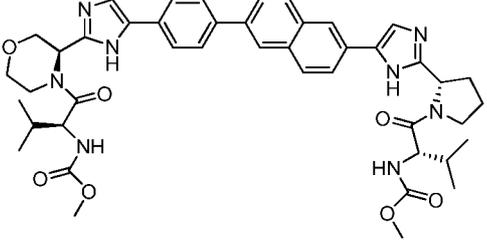
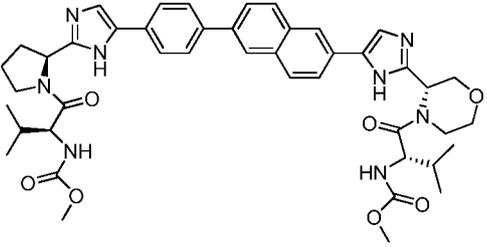
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 111 |  | **** | 883,4 |
| 112 |  | **** | 935,4 |
| 113 |  | **** | 935,4 |
| 114 |  | **** | 883,4 |
| 115 |  | **** | 839,4 |

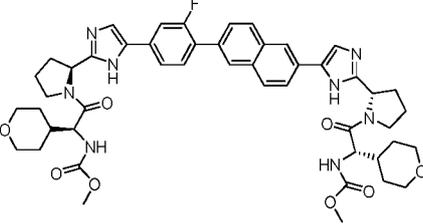
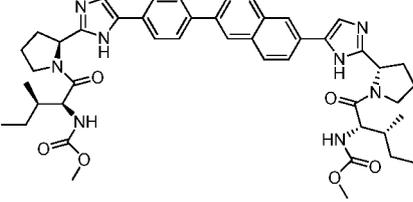
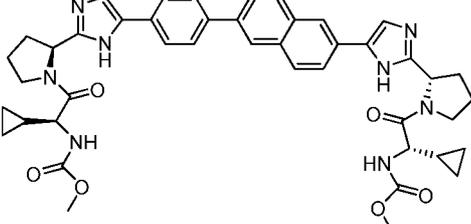
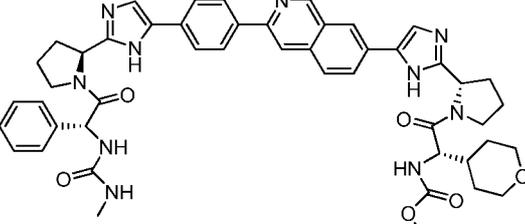
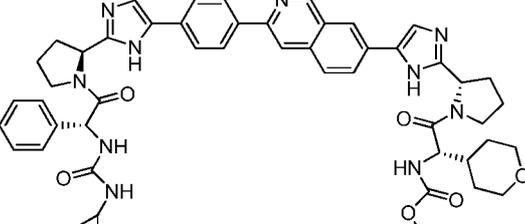
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 116 |  | **** | 835,4 |
| 117 |  | **** | 936,4 |
| 118 |  | **** | 908,4 |
| 119 |  | **** | 842,4 |
| 120 |  | **** | 850,4 |

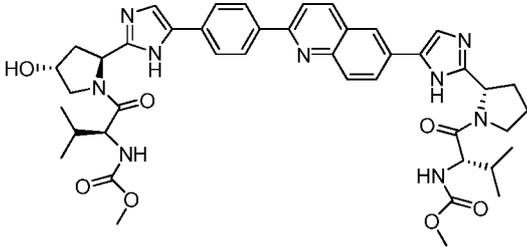
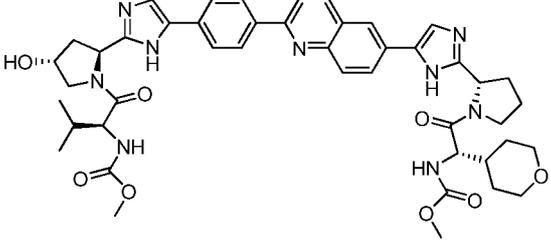
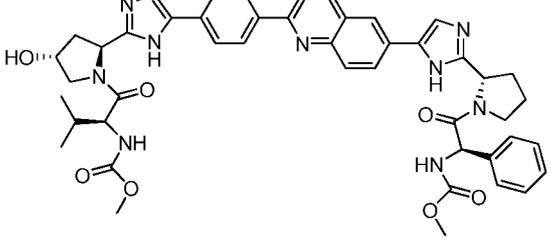
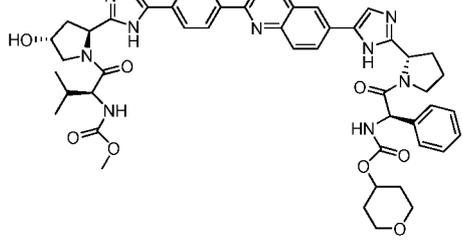
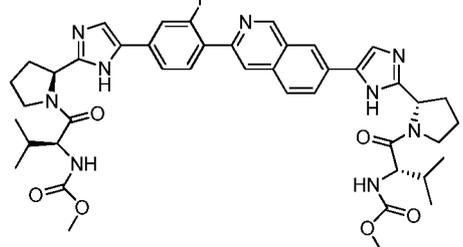
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 121 |  | **** | 912,4 |
| 122 |  | **** | 884,4 |
| 123 |  | **** | 850,4 |
| 124 |  | **** | 842,4 |
| 125 |  | **** | 912,4 |

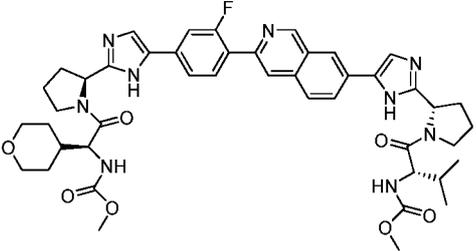
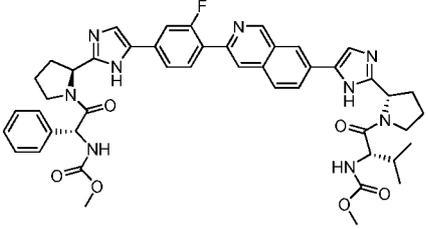
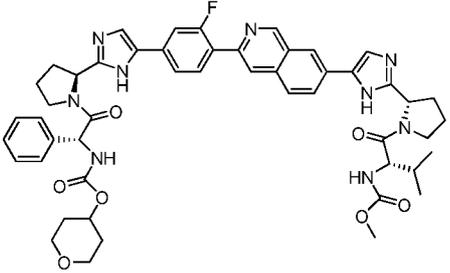
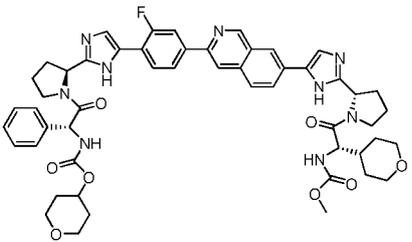
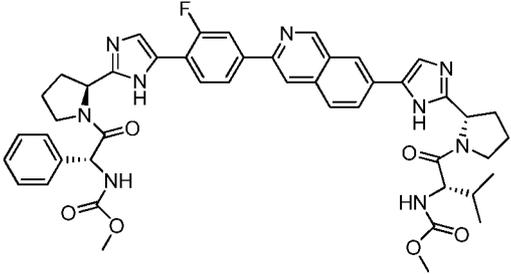
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 126 |  | **** | 808,4 |
| 127 |  | **** | 884,4 |
| 128 |  | **** | 850,4 |
| 129 |  | **** | 884,4 |
| 130 |  | **** | 789,4 |

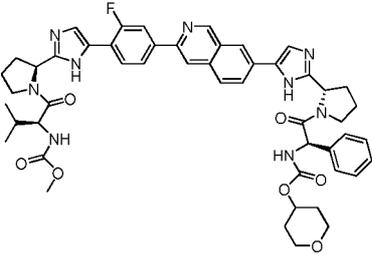
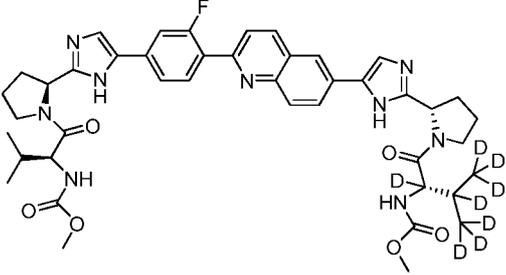
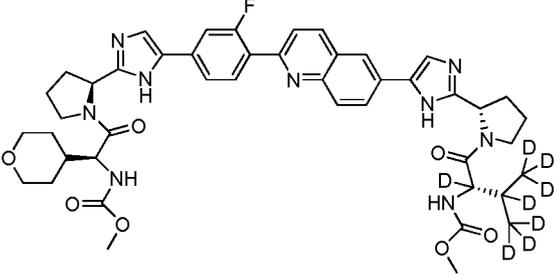
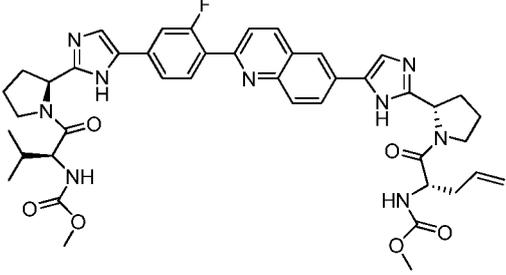
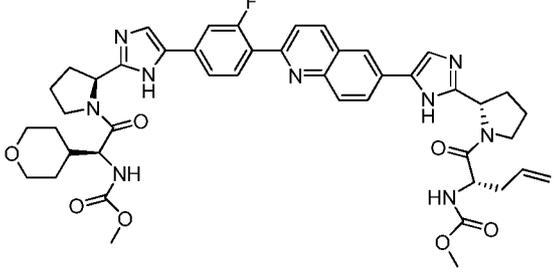
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 131 |  | **** | 839,4 |
| 132 |  | **** | 839,4 |
| 133 |  | **** | 873,4 |
| 134 |  | **** | 884,4 |
| 135 |  | **** | 926,4 |

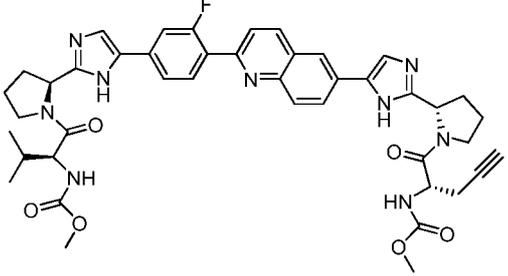
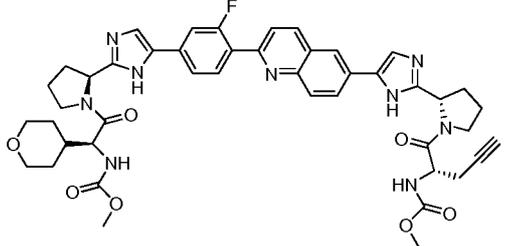
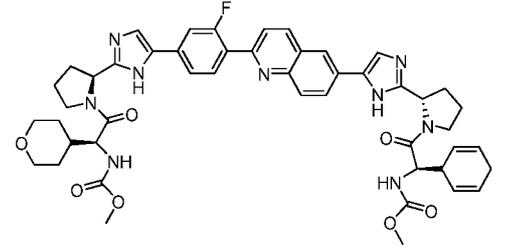
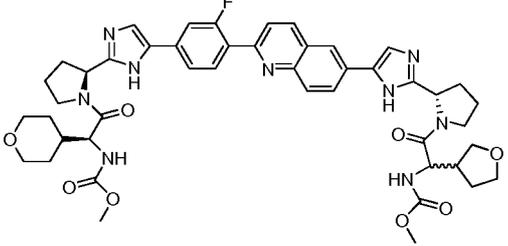
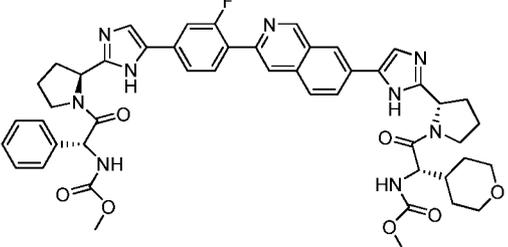
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 136 |  | **** | 926,4 |
| 137 |  | **** | 839,4 |
| 138 |  | **** | 839,4 |
| 139 |  | **** | 805,4 |
| 140 |  | **** | 805,4 |

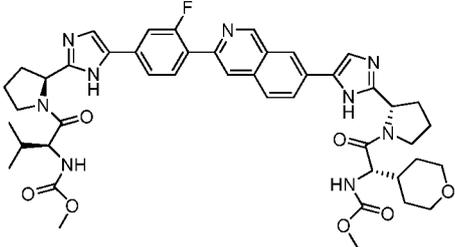
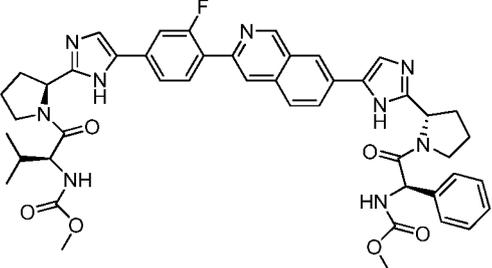
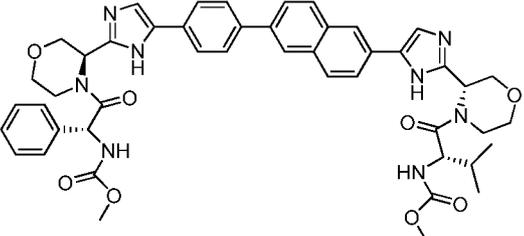
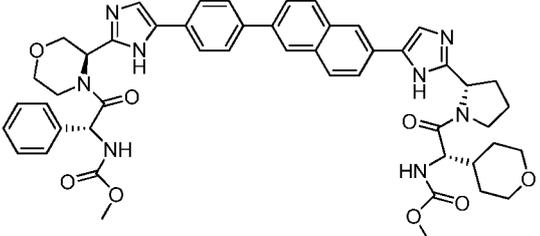
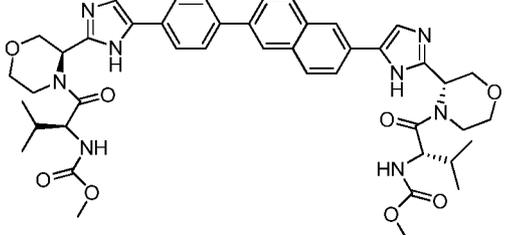
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 141 |  | **** | 891,4 |
| 142 |  | **** | 817,4 |
| 143 |  | **** | 785,4 |
| 144 |  | **** | 865,4 |
| 145 |  | **** | 891,4 |

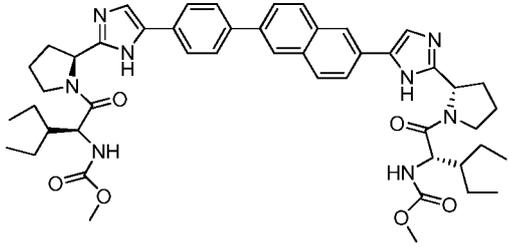
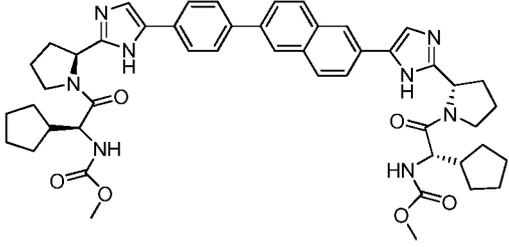
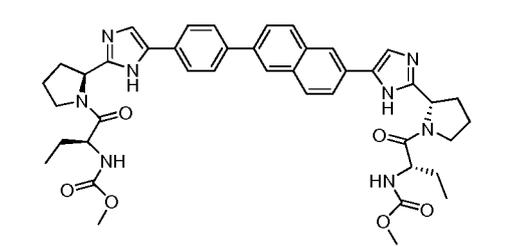
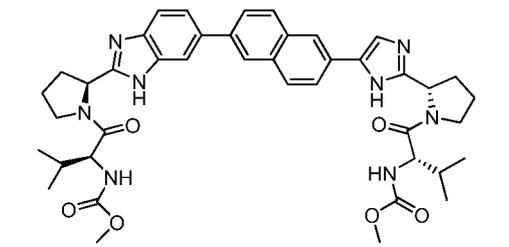
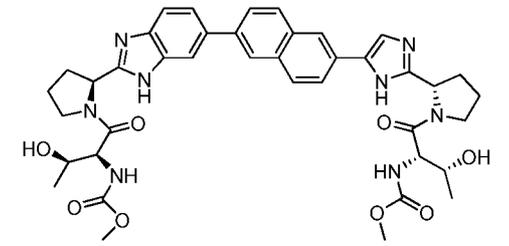
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 146 |  | **** | 806,4 |
| 147 |  | **** | 848,4 |
| 148 |  | **** | 840,4 |
| 149 |  | **** | 910,4 |
| 150 |  | **** | 808,4 |

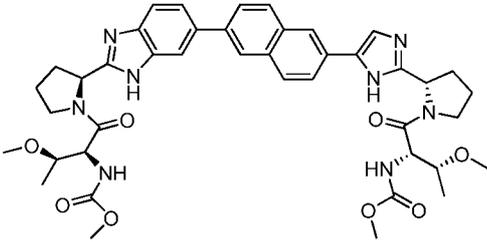
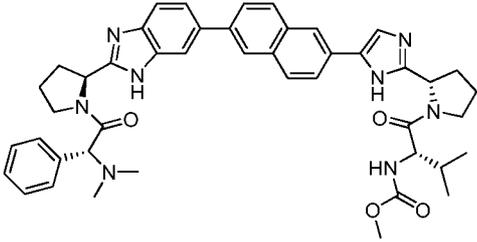
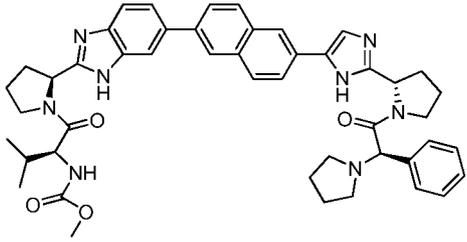
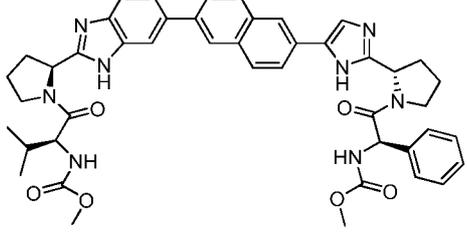
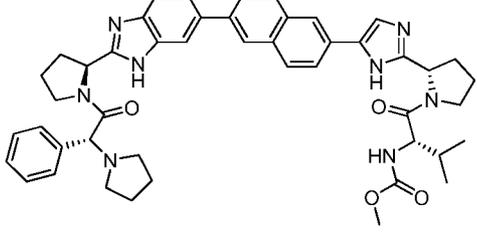
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 151 |  | **** | 850,4 |
| 152 |  | **** | 842,4 |
| 153 |  | **** | 912,4 |
| 154 |  | **** | 954,4 |
| 155 |  | **** | 842,4 |

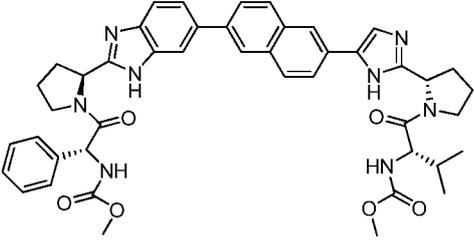
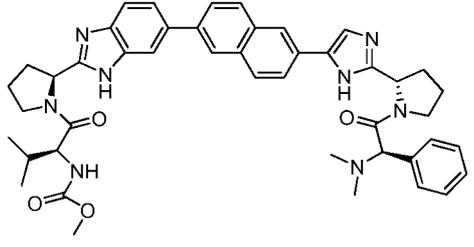
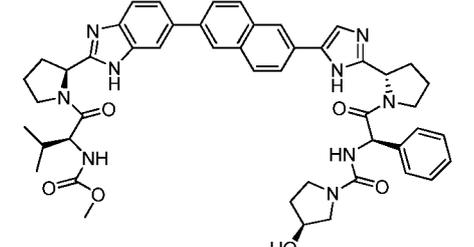
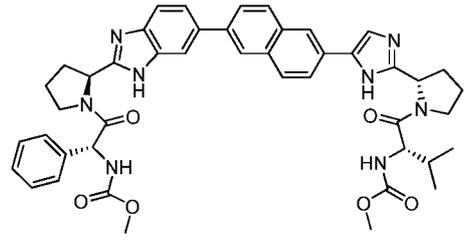
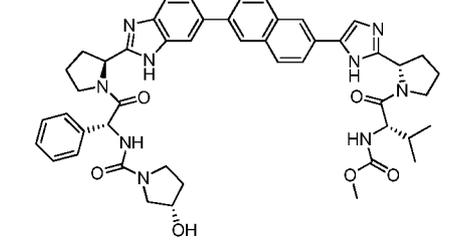
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 156 |  | **** | 912,4 |
| 157 |  | | 816,4 |
| 158 |  | | 858,4 |
| 159 |  | | 806,4 |
| 160 |  | | 848,4 |

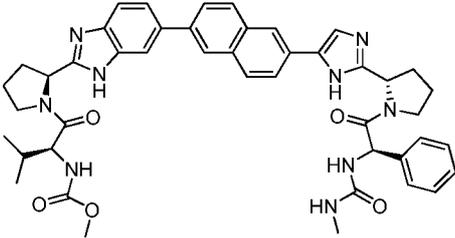
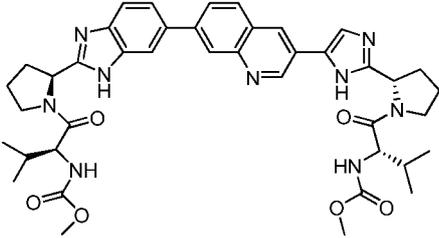
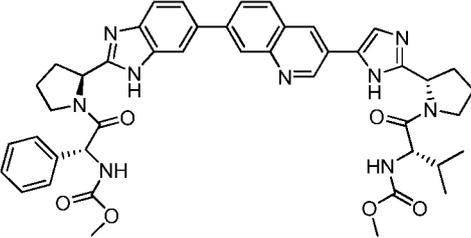
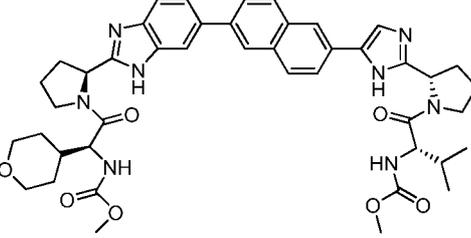
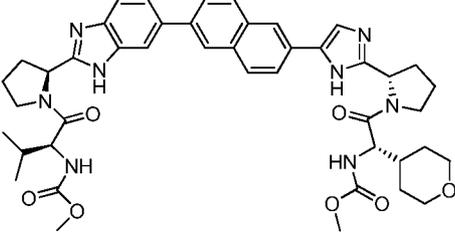
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 161 |  | | 804,4 |
| 162 |  | | 846,4 |
| 163 |  | | 886,4 |
| 164 |  | | 878,4 |
| 165 |  | | 884,4 |

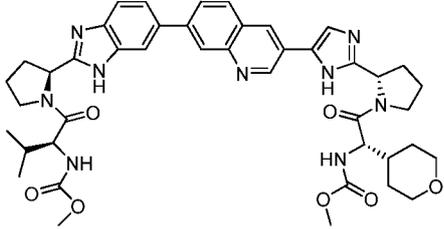
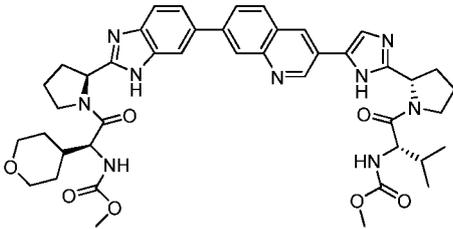
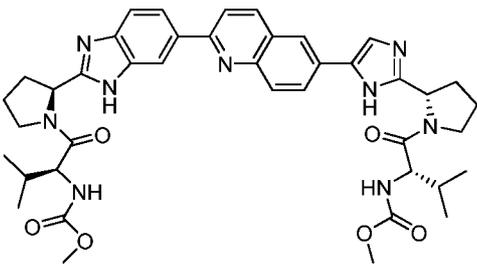
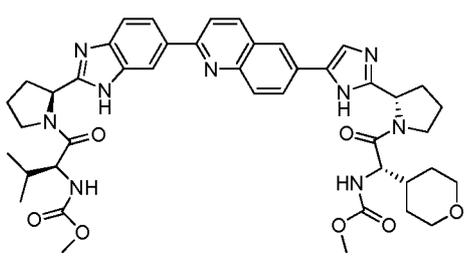
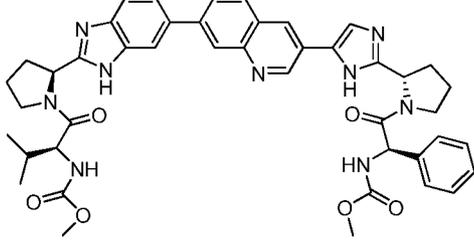
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 166 |  | | 850,4 |
| 167 |  | | 842,4 |
| 168 |  | | 855,4 |
| 169 |  | | 881,4 |
| 170 |  | | 821,4 |

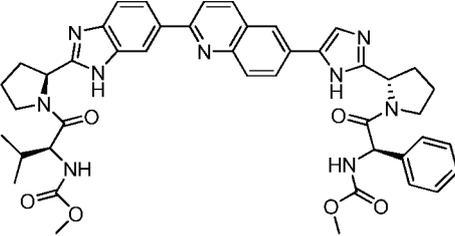
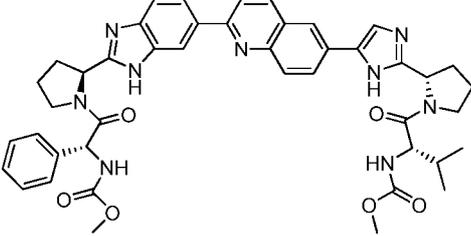
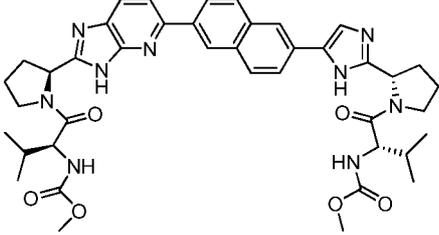
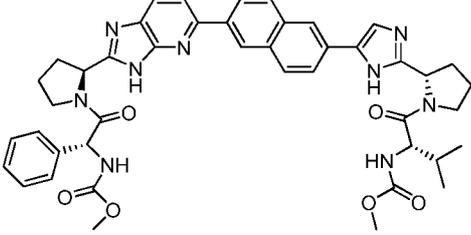
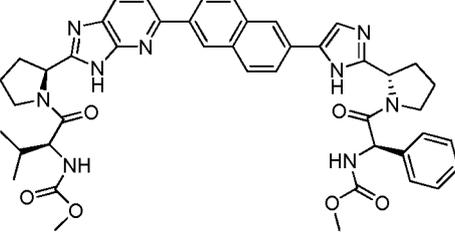
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 171 |  | | 845,4 |
| 172 |  | | 841,4 |
| 173 |  | | 761,4 |
| 174 |  | **** | 763,4 |
| 175 |  | **** | 767,3 |

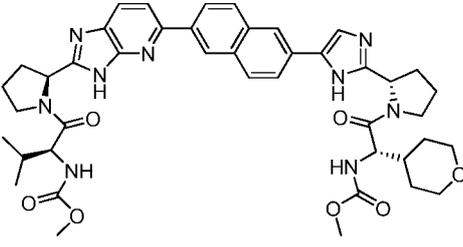
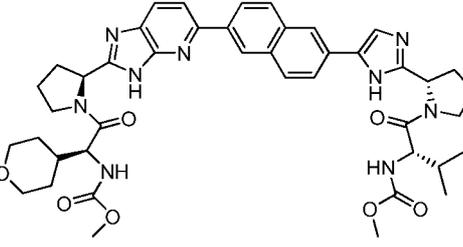
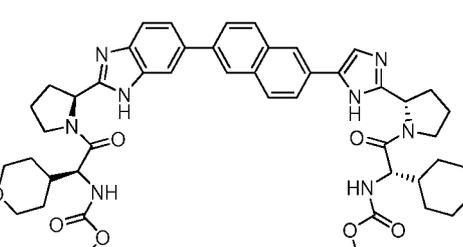
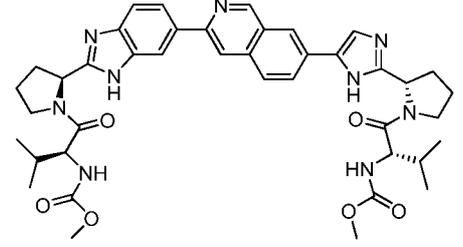
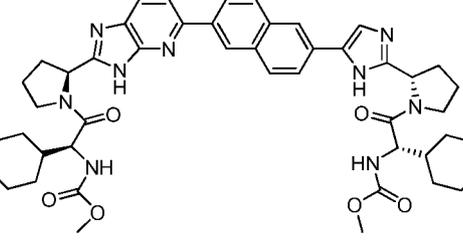
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 176 |  | **** | 795,4 |
| 177 |  | **** | 767,4 |
| 178 |  | **** | 793,4 |
| 179 |  | **** | 797,4 |
| 180 |  | **** | 793,4 |

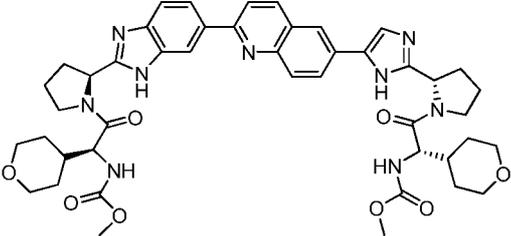
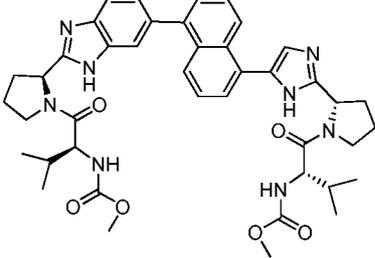
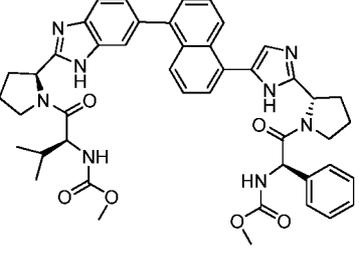
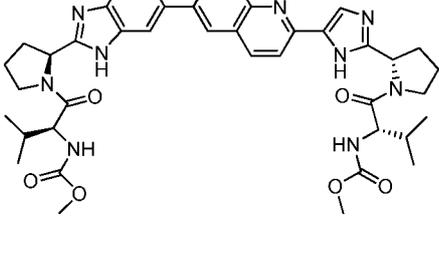
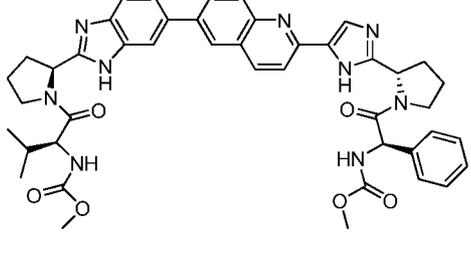
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 181 |  | **** | 797,4 |
| 182 |  | **** | 767,4 |
| 183 |  | **** | 852,4 |
| 184 |  | **** | 797,4 |
| 185 |  | **** | 852,4 |

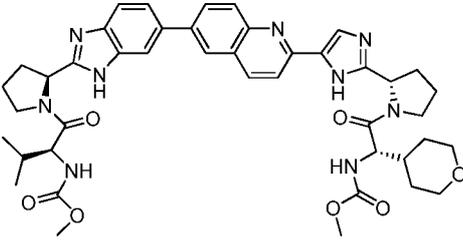
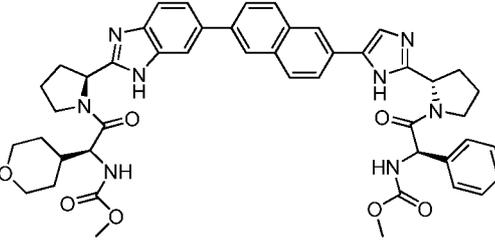
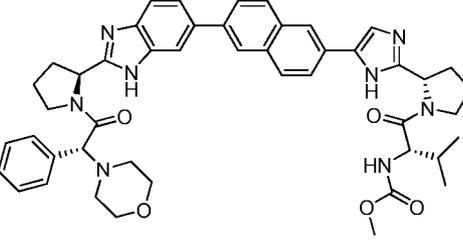
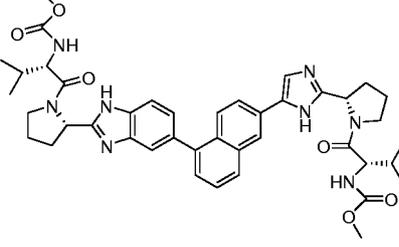
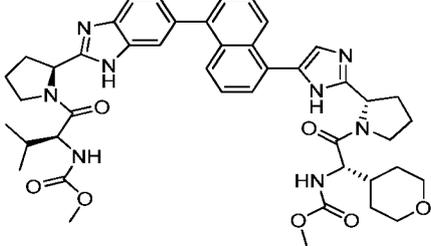
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 186 |  | **** | 796,4 |
| 187 |  | **** | 764,4 |
| 188 |  | *** | 798,4 |
| 189 |  | **** | 805,4 |
| 190 |  | **** | 805,4 |

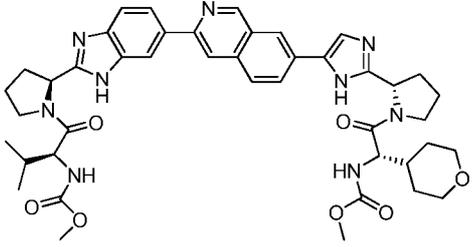
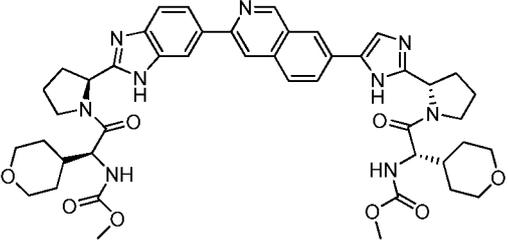
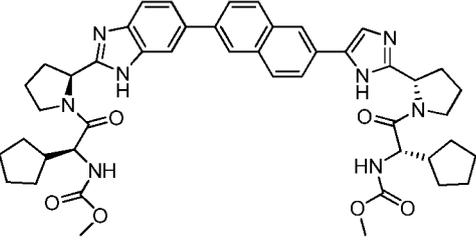
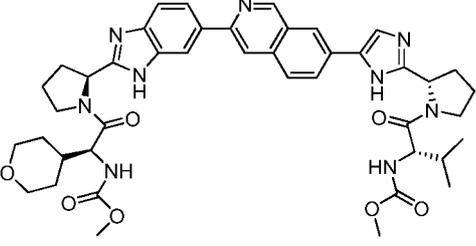
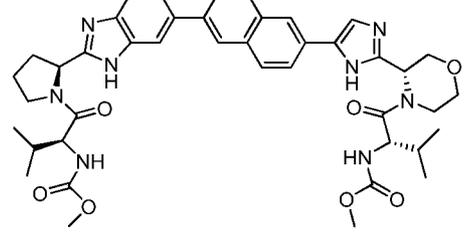
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 191 |  | **** | 806,4 |
| 192 |  | **** | 806,4 |
| 193 |  | **** | 764,4 |
| 194 |  | **** | 806,4 |
| 195 |  | **** | 798,4 |

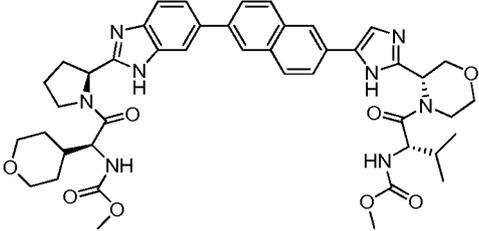
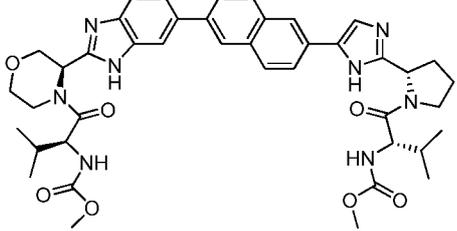
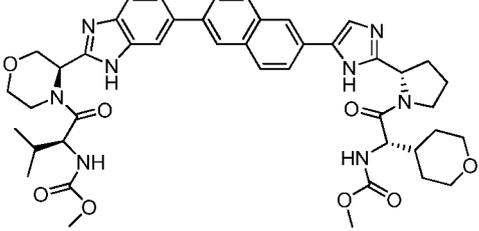
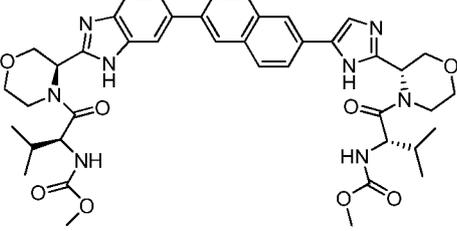
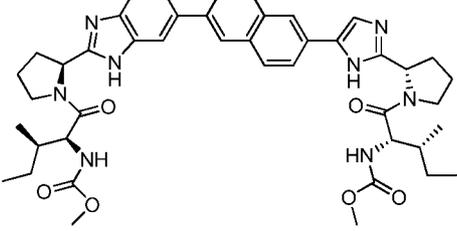
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 196 |  | **** | 798,4 |
| 197 |  | **** | 798,4 |
| 198 |  | **** | 764,4 |
| 199 |  | **** | 798,4 |
| 200 |  | **** | 798,4 |

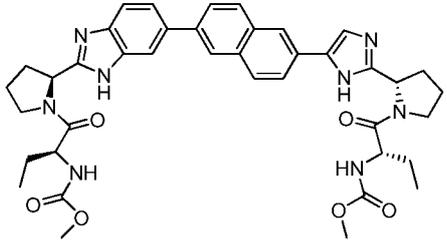
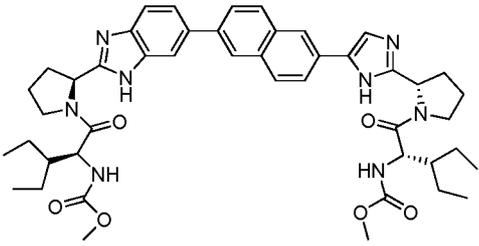
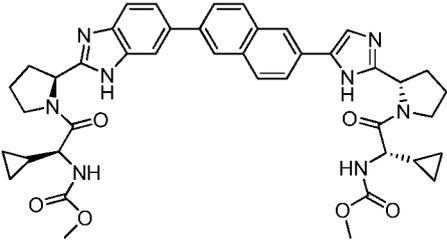
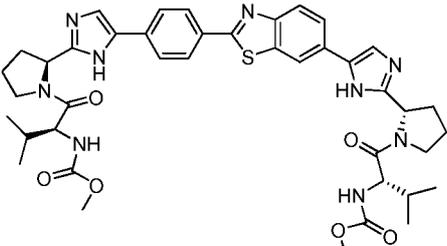
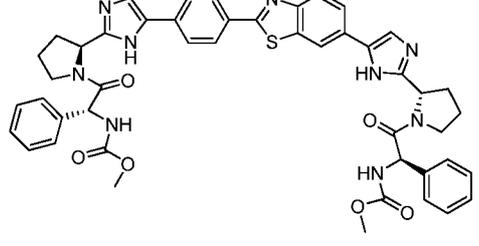
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 201 |  | **** | 806,4 |
| 202 |  | **** | 806,4 |
| 203 |  | **** | 847,4 |
| 204 |  | **** | 764,4 |
| 205 |  | **** | 848,4 |

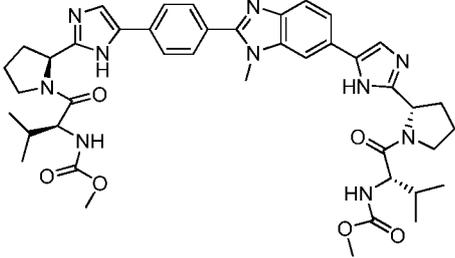
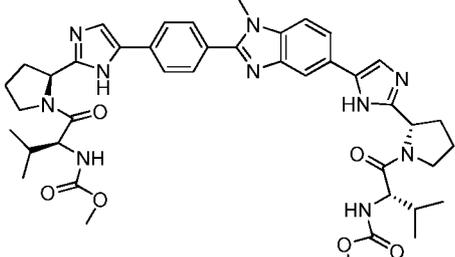
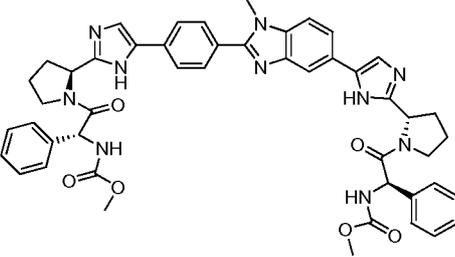
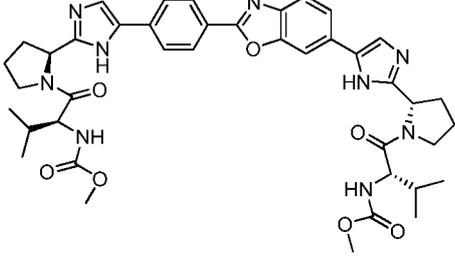
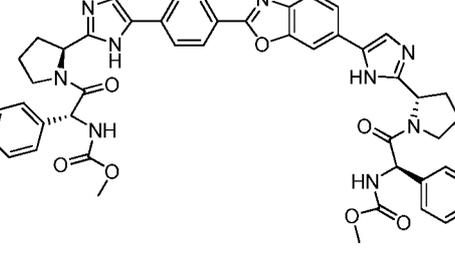
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 206 |  | *** | 848,4 |
| 207 |  | **** | 763,4 |
| 208 |  | **** | 797,4 |
| 209 |  | **** | 764,4 |
| 210 |  | **** | 798,4 |

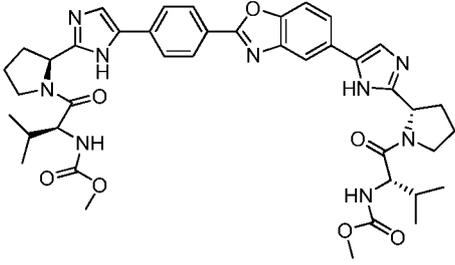
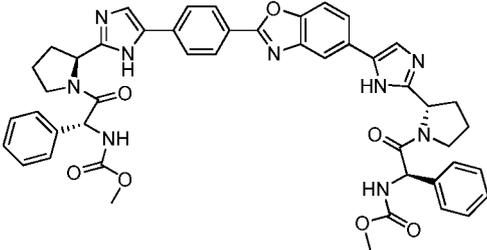
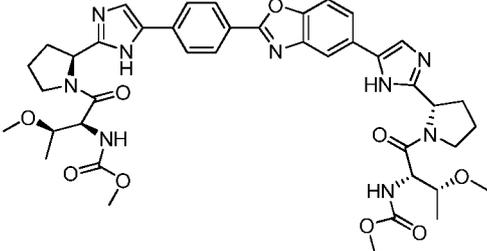
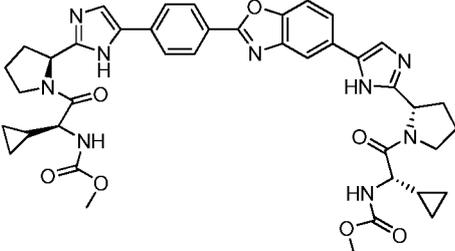
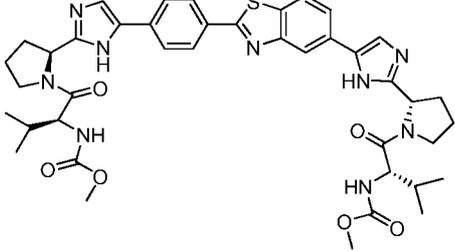
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 211 |  | **** | 806,4 |
| 212 |  | **** | 839,4 |
| 213 |  | **** | 809,4 |
| 214 |  | ** | 763,4 |
| 215 |  | **** | 805,4 |

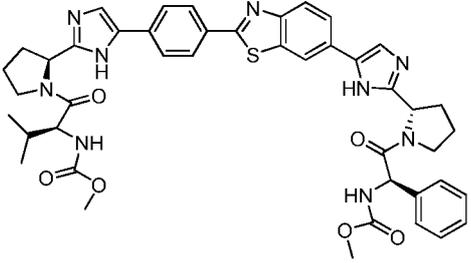
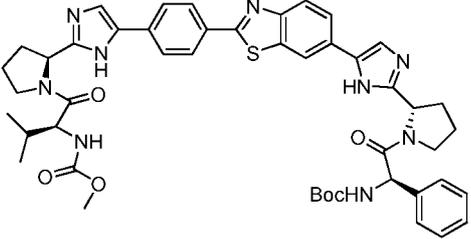
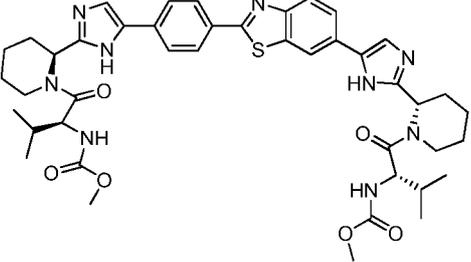
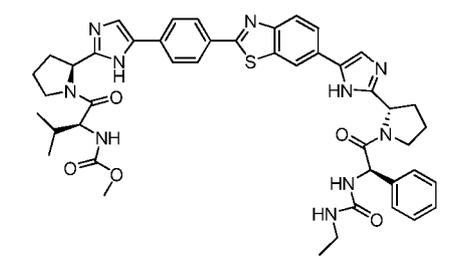
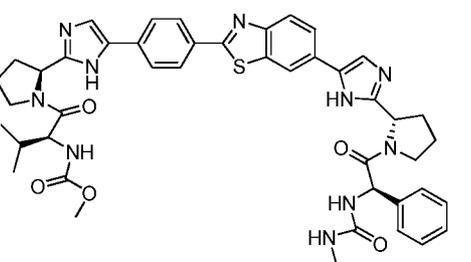
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 216 |  | **** | 806,4 |
| 217 |  | *** | 848,4 |
| 218 |  | **** | 815,4 |
| 219 |  | | 806,4 |
| 220 |  | | 779,4 |

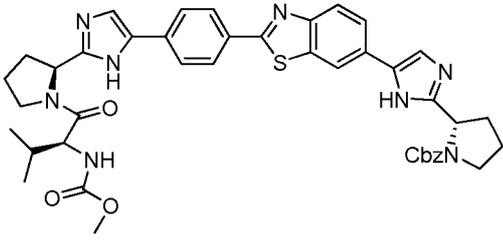
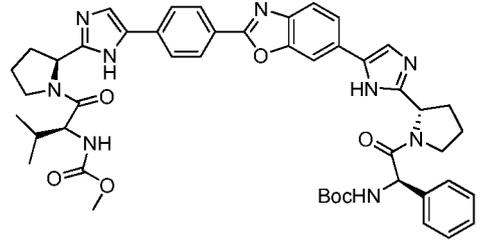
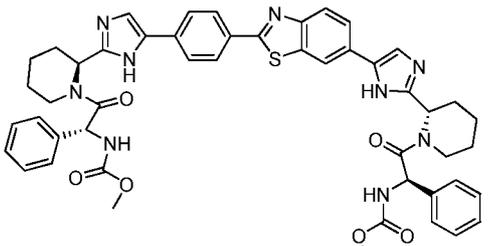
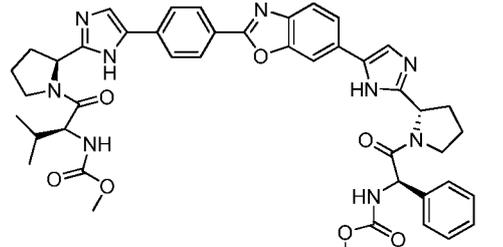
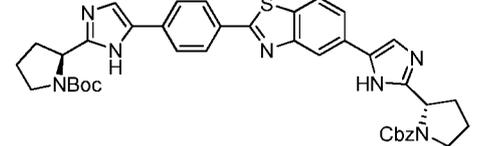
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 221 |  | | 821,4 |
| 222 |  | | 779,4 |
| 223 |  | | 821,4 |
| 224 |  | | 795,4 |
| 225 |  | | 791,4 |

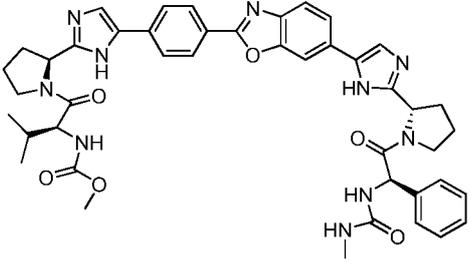
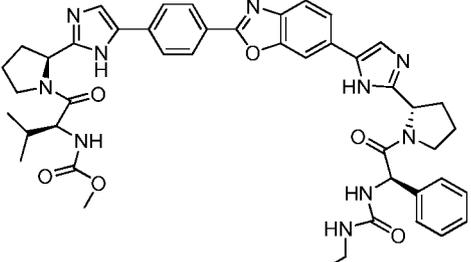
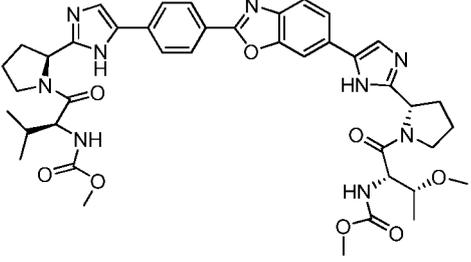
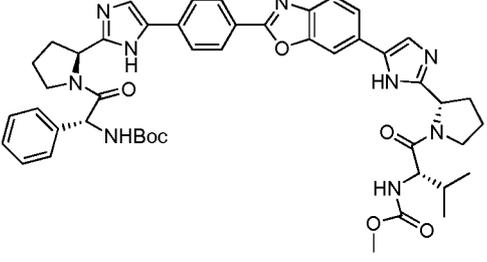
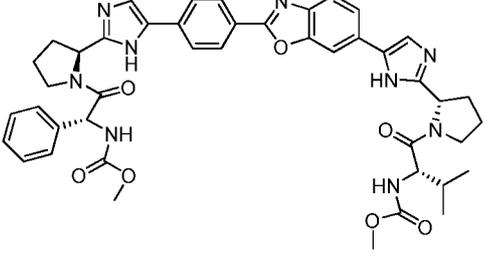
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 226 |  | | 735,4 |
| 227 |  | | 819,4 |
| 228 |  | | 759,4 |
| 229 |  | **** | 796,4 |
| 230 |  | **** | 864,3 |

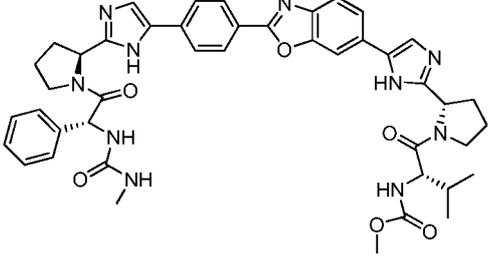
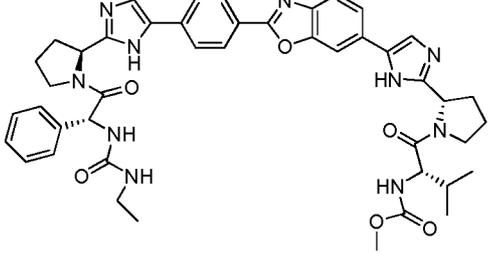
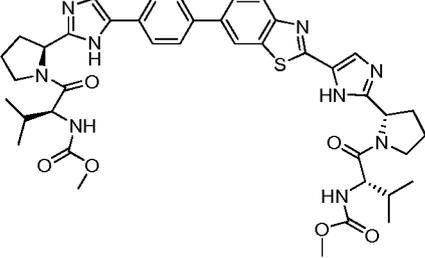
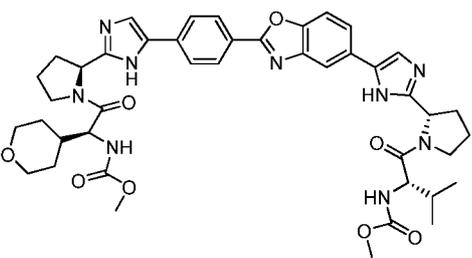
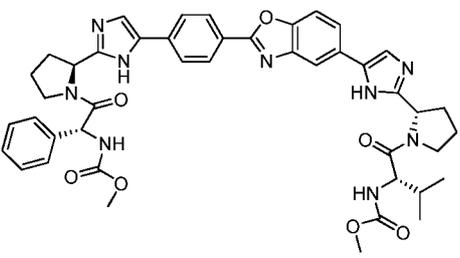
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 231 |  | **** | 793,4 |
| 232 |  | **** | 793,4 |
| 233 |  | **** | 861,4 |
| 234 |  | **** | 780,4 |
| 235 |  | **** | 848,3 |

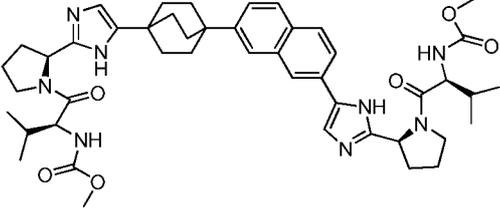
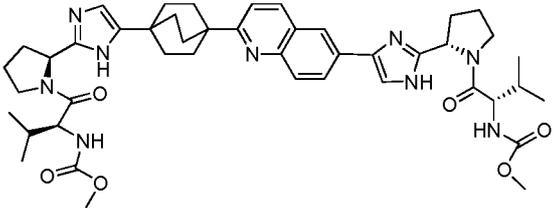
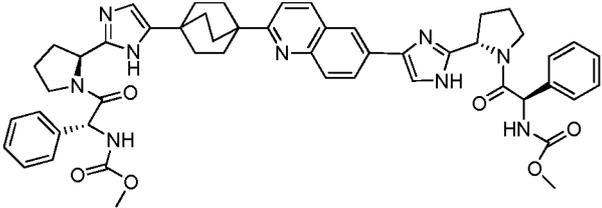
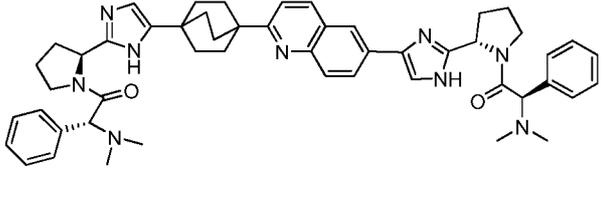
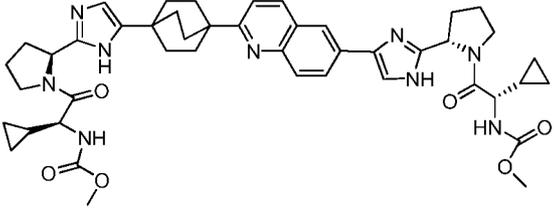
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 236 |  | **** | 780,4 |
| 237 |  | **** | 848,3 |
| 238 |  | **** | 812,4 |
| 239 |  | **** | 776,3 |
| 240 |  | **** | 796,4 |

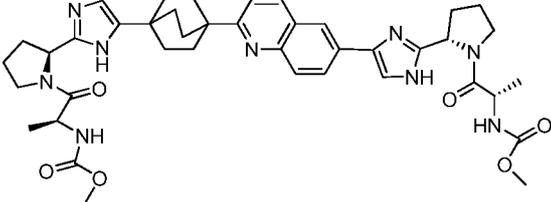
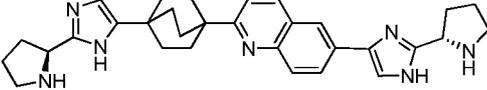
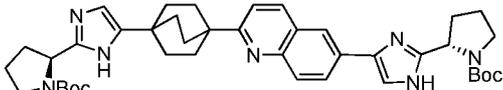
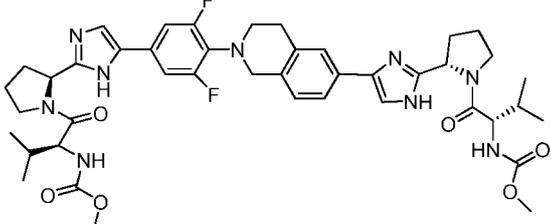
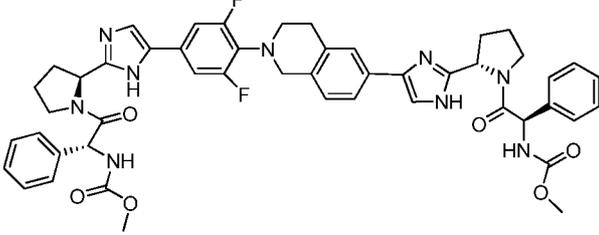
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 241 |  | **** | 830,3 |
| 242 |  | **** | 872,4 |
| 243 |  | **** | 824,4 |
| 244 |  | **** | 843,4 |
| 245 |  | **** | 829,4 |

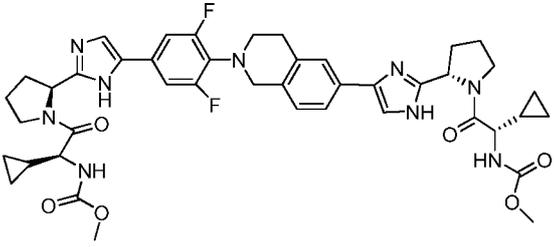
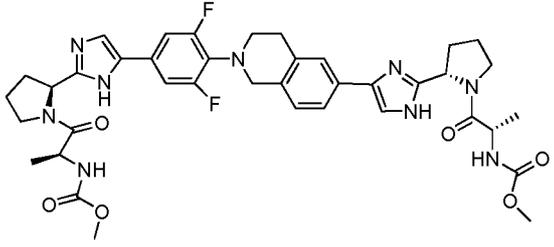
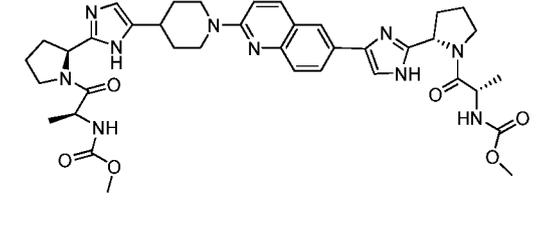
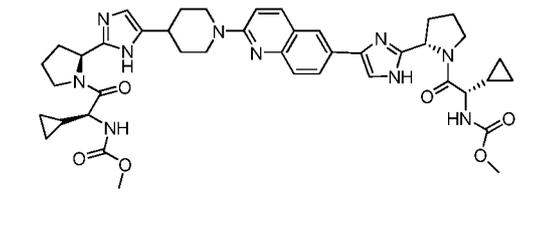
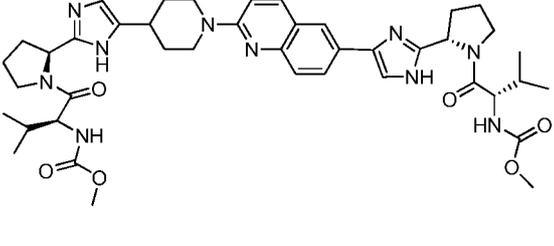
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 246 |  | **** | 773,3 |
| 247 |  | **** | 856,4 |
| 248 |  | **** | 892,4 |
| 249 |  | **** | 814,4 |
| 250 |  | ** | 716,3 |

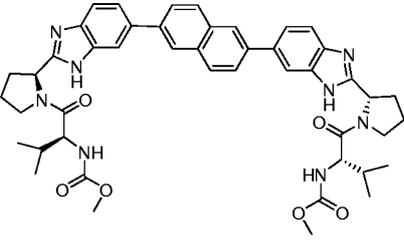
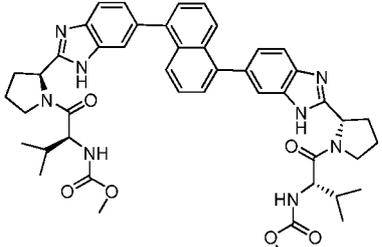
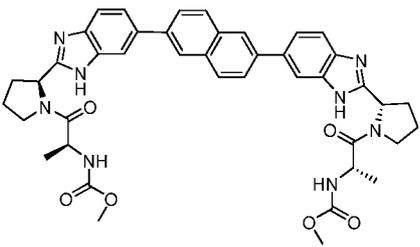
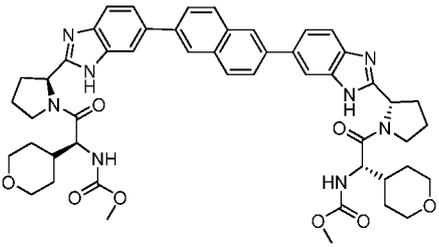
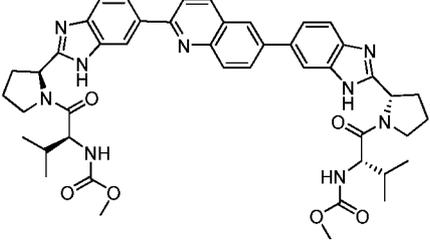
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 251 |  | **** | 813,4 |
| 252 |  | **** | 827,4 |
| 253 |  | **** | 796,4 |
| 254 |  | **** | 856,4 |
| 255 |  | **** | 814,4 |

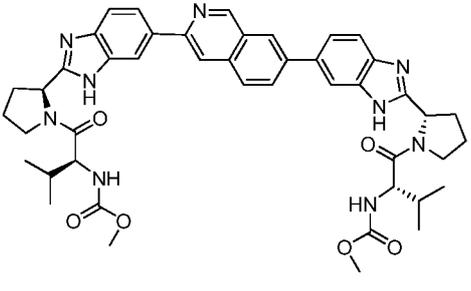
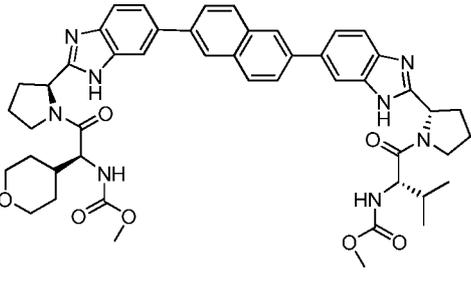
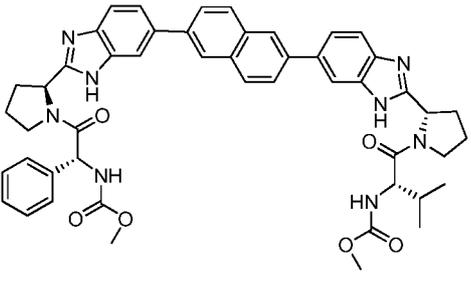
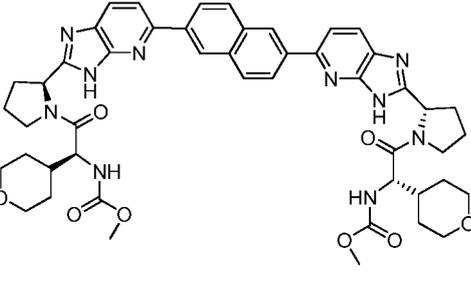
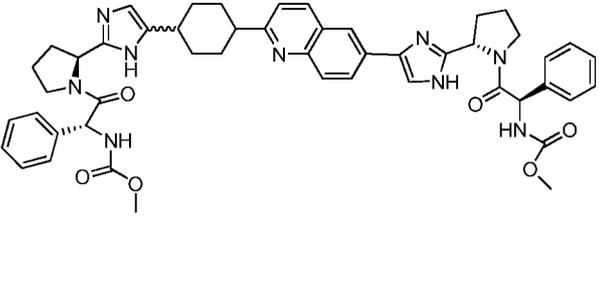
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 256 |  | **** | 813,4 |
| 257 |  | **** | 827,4 |
| 258 |  | **** | 796,4 |
| 259 |  | **** | 822,4 |
| 260 |  | **** | 814,4 |

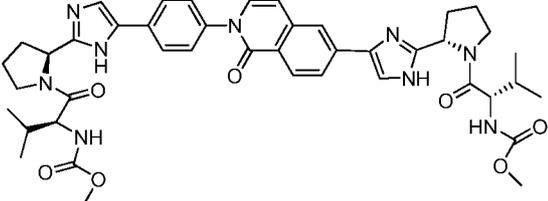
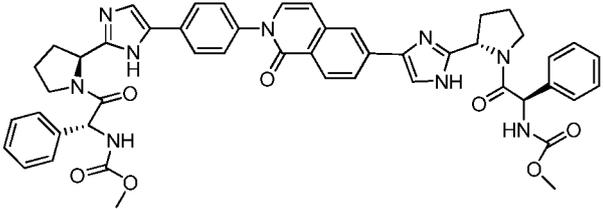
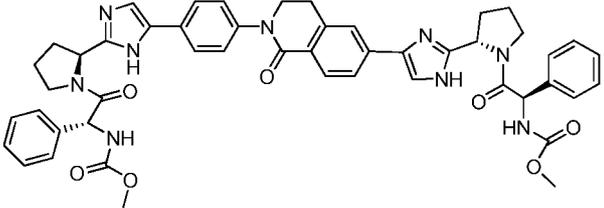
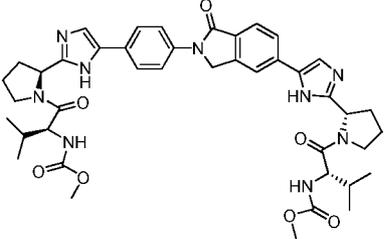
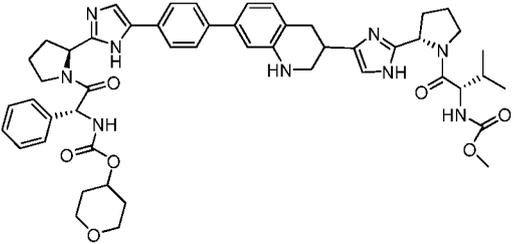
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 261 |  | *** | 821,5 |
| 262 |  | **** | 822,5 |
| 263 |  | **** | 890,4 |
| 264 |  | *** | 830,5 |
| 265 |  | **** | 818,4 |

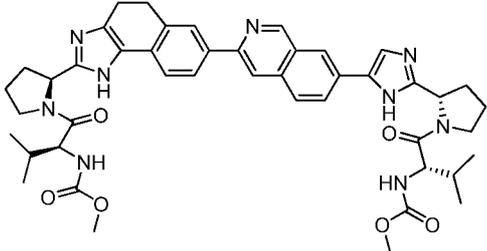
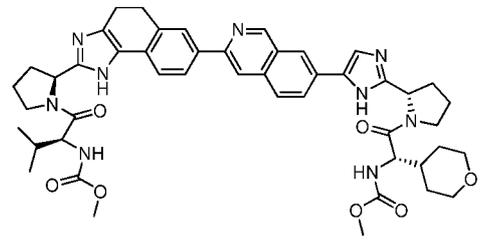
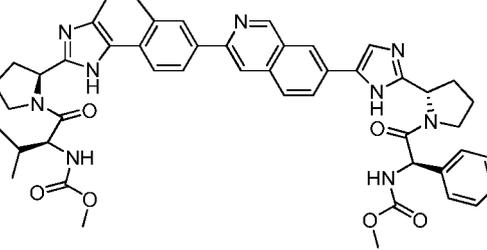
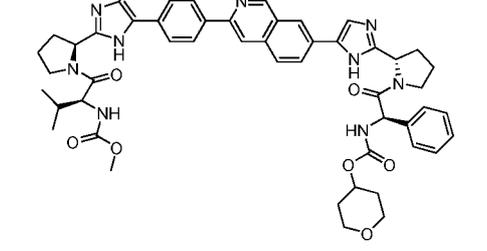
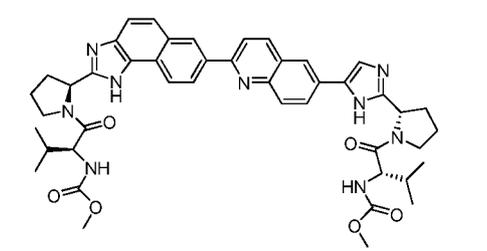
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 266 |  | **** | 766,4 |
| 267 |  | * | 508,3 |
| 268 |  | ** | 708,4 |
| 269 |  | **** | 830,4 |
| 270 |  | **** | 898,4 |

| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 271 |  | **** | 826,4 |
| 272 |  | **** | 774,3 |
| 273 |  | *** | 741,4 |
| 274 |  | *** | 793,4 |
| 275 |  | **** | 797,4 |

| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 276 |  | **** | 813,4 |
| 277 |  | **** | 813,4 |
| 278 |  | **** | 757,3 |
| 279 |  | **** | 897,4 |
| 280 |  | **** | 814,4 |

| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| 281 |  | **** | 814,4 |
| 282 |  | **** | 855,4 |
| 283 |  | **** | 847,4 |
| 284 |  | | 899,4 |
| 286 |  | **** | 864,4 |

| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 287 |  | **** | 806,4 |
| 288 |  | **** | 874,4 |
| 289 |  | **** | 876,4 |
| 290 |  | **** | 794,4 |
| 291 |  | **** | 898,5 |

| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 292 |  | **** | 816,4 |
| 293 |  | **** | 858,4 |
| 294 |  | **** | 850,4 |
| 295 |  | **** | 920,4 |
| 296 |  | **** | 814,4 |

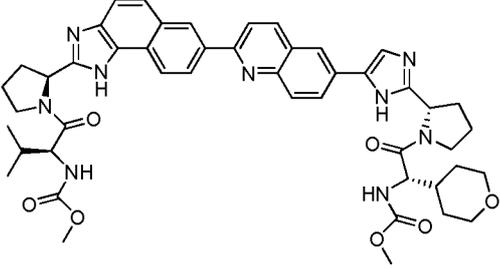
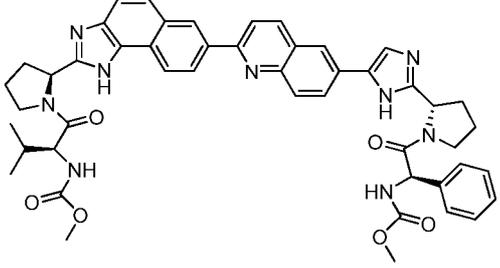
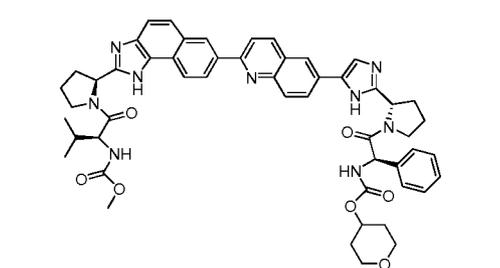
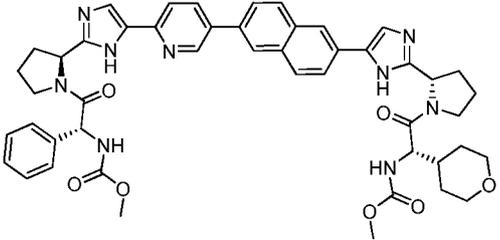
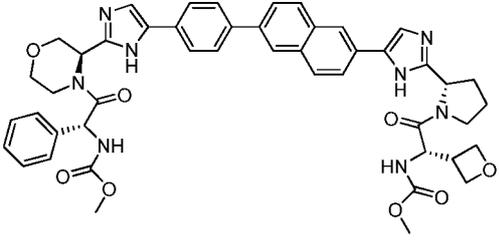
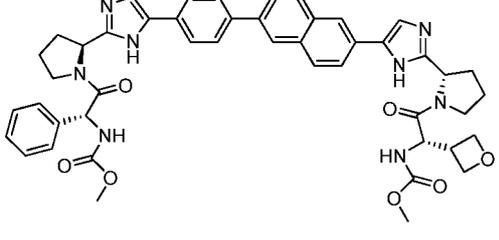
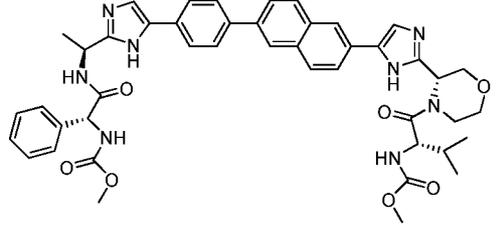
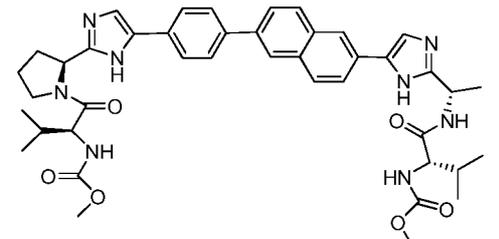
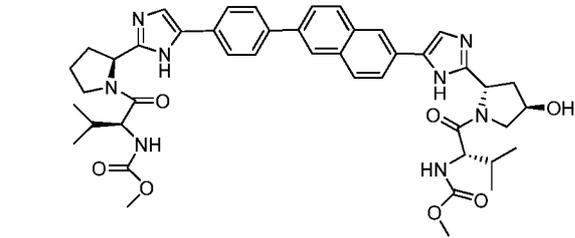
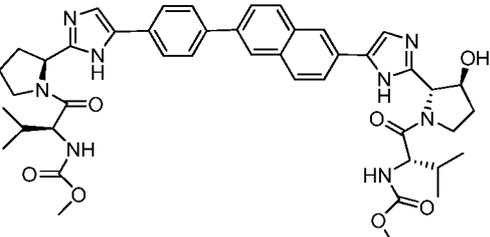
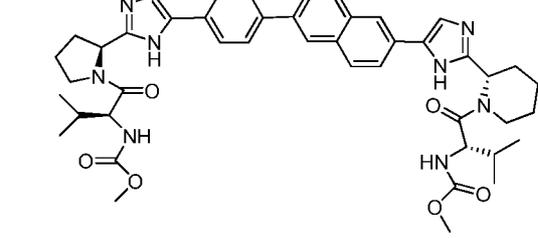
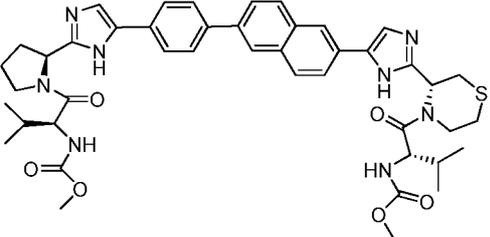
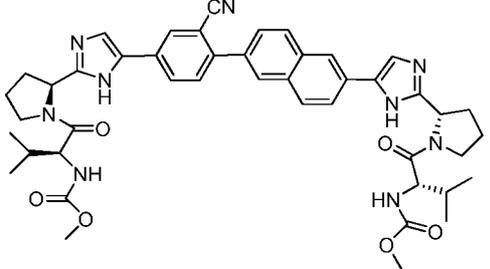
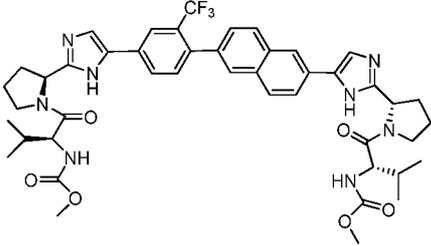
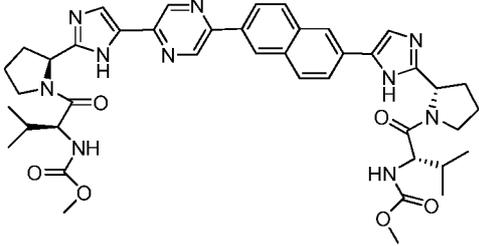
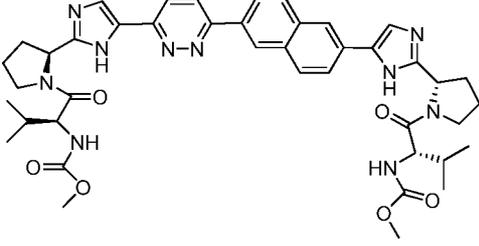
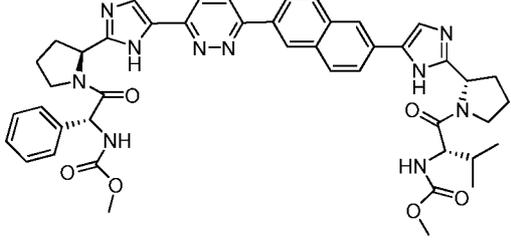
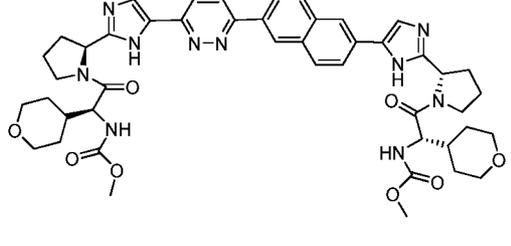
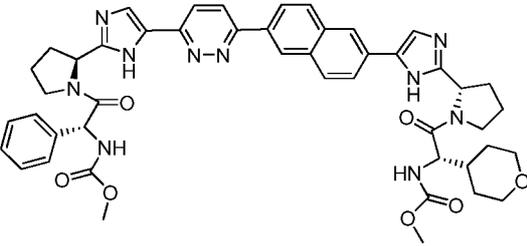
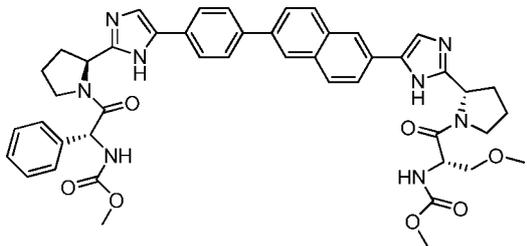
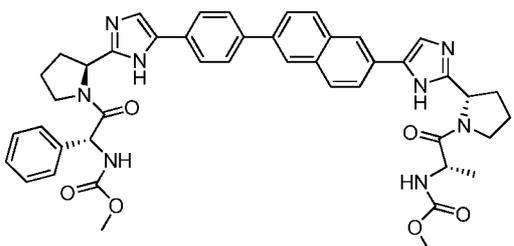
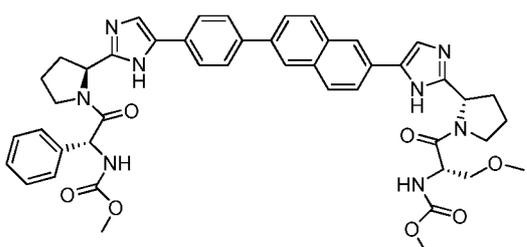
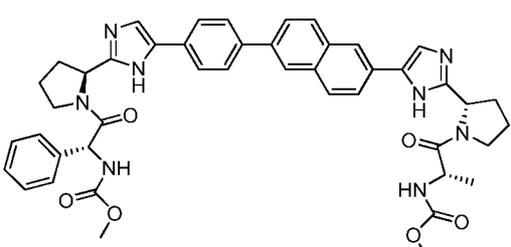
| Соединение | Структура | Ингибирование ВГС генотипа 1b | МС (M+H) ⁺ |
|------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| 297 |  <p>Chemical structure of compound 297, featuring a central pyridine ring connected to two benzimidazole rings. The left benzimidazole is substituted with a 2-methylpropanamide group and a methoxycarbonyl group. The right benzimidazole is substituted with a morpholine ring and a methoxycarbonyl group.</p> | **** | 856,4 |
| 298 |  <p>Chemical structure of compound 298, featuring a central pyridine ring connected to two benzimidazole rings. The left benzimidazole is substituted with a 2-methylpropanamide group and a methoxycarbonyl group. The right benzimidazole is substituted with a phenyl ring and a methoxycarbonyl group.</p> | **** | 848,4 |
| 299 |  <p>Chemical structure of compound 299, featuring a central pyridine ring connected to two benzimidazole rings. The left benzimidazole is substituted with a 2-methylpropanamide group and a methoxycarbonyl group. The right benzimidazole is substituted with a phenyl ring and a morpholine ring.</p> | **** | 918,4 |

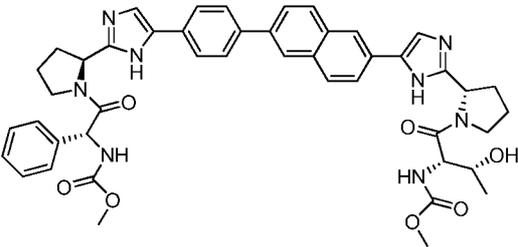
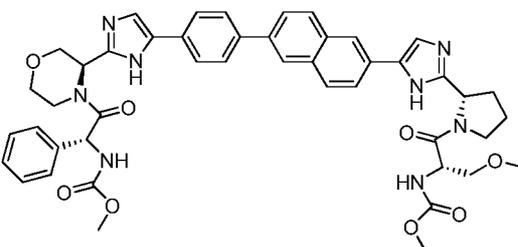
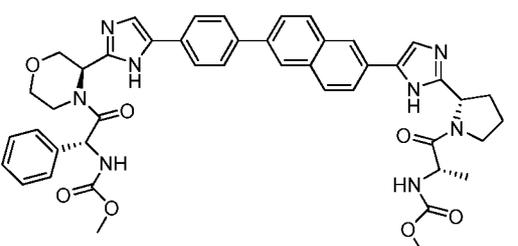
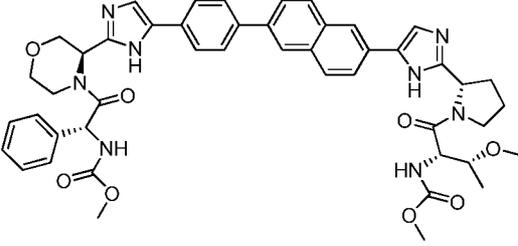
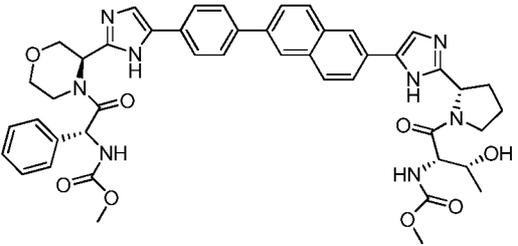
Таблица 2

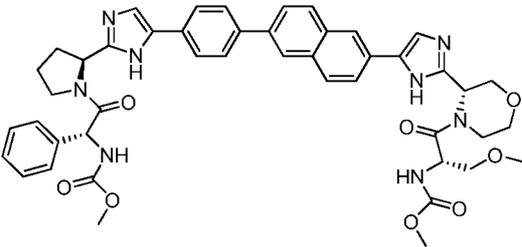
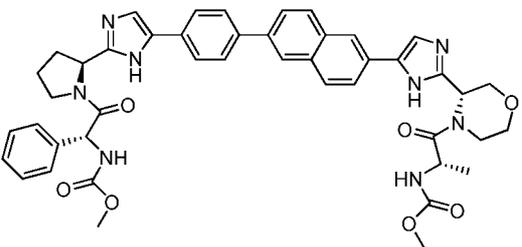
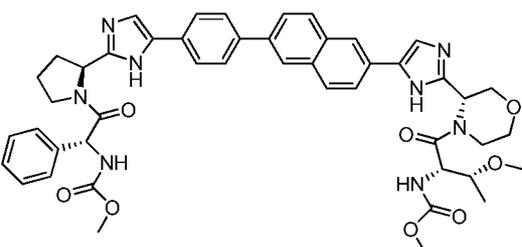
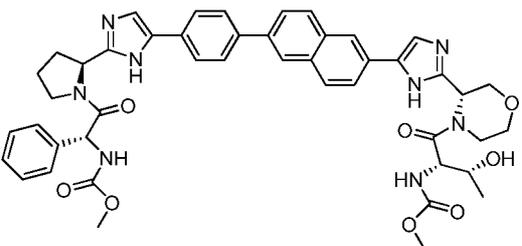
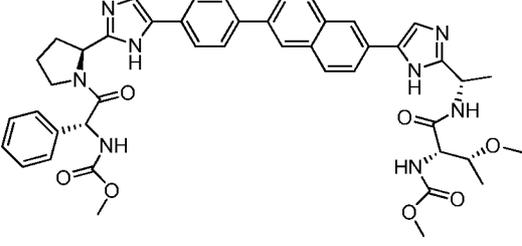
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 304 |  |

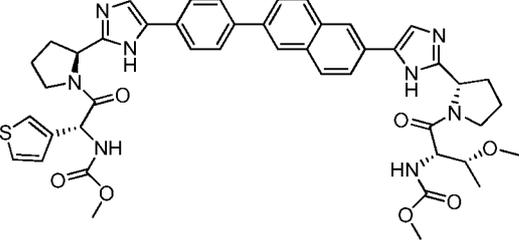
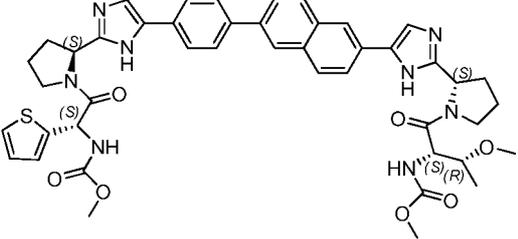
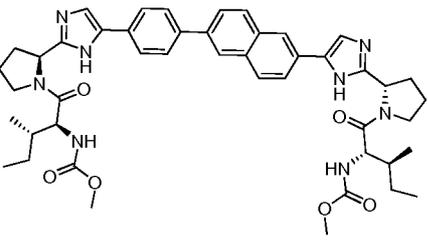
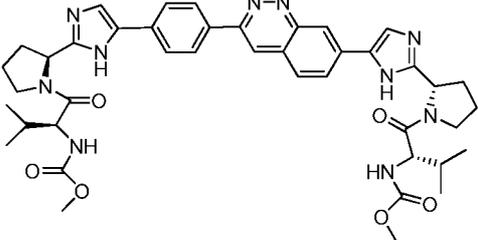
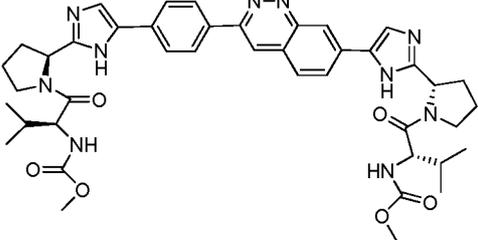
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |
| 309 |  |

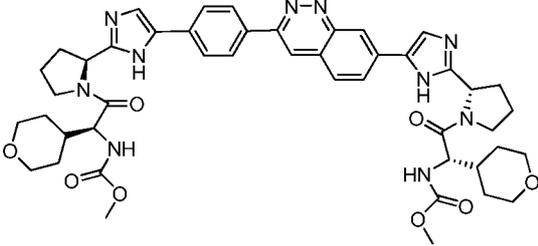
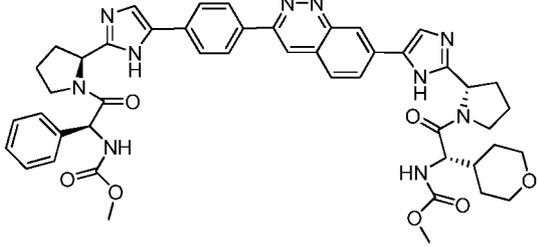
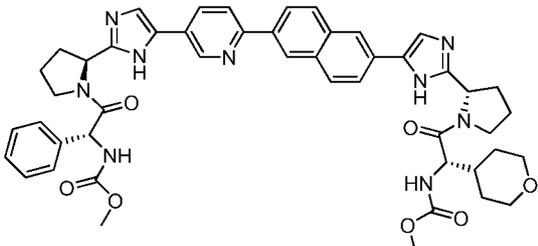
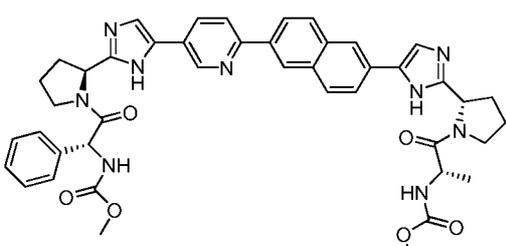
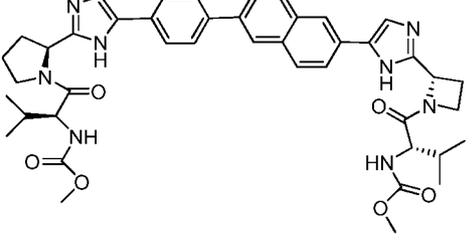
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 310 |  |
| 311 |  |
| 312 |  |
| 313 |  |
| 314 |  |

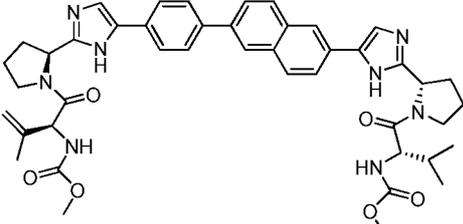
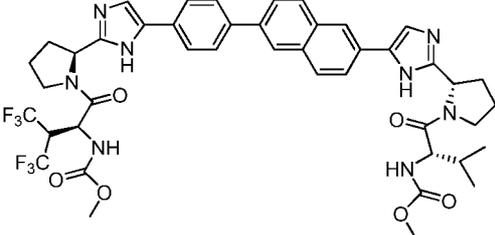
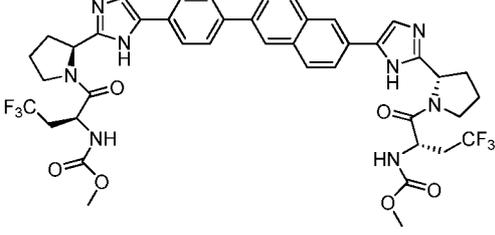
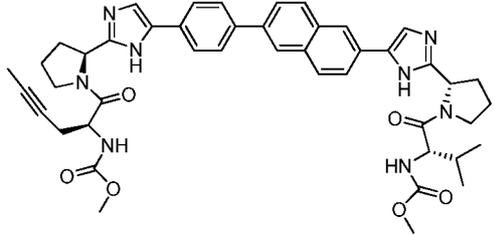
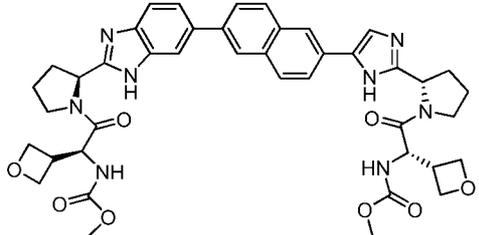
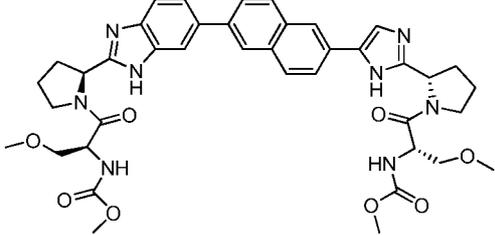
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 315 |  |
| 316 |  |
| 317 |  |
| 318 |  |
| 319 |  |

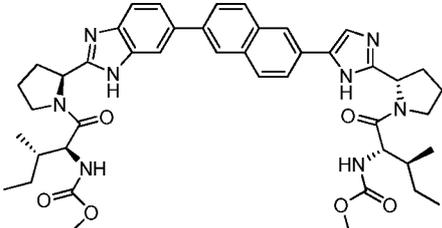
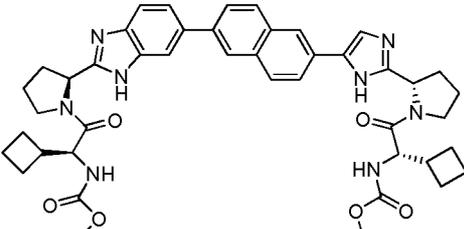
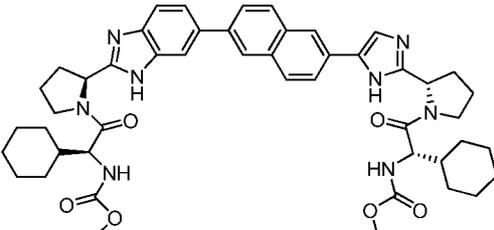
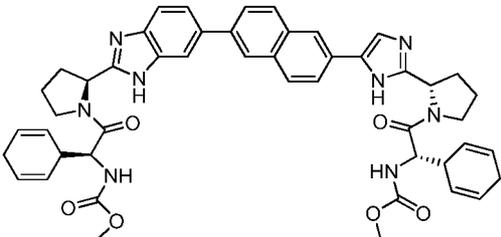
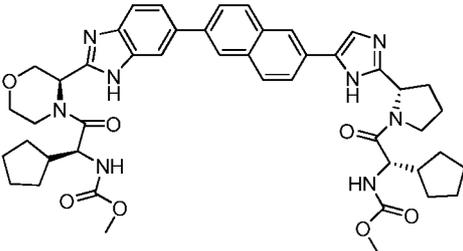
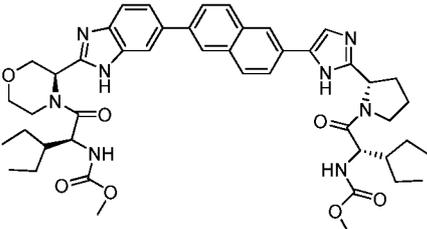
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 320 |  |
| 321 |  |
| 322 |  |
| 323 |  |
| 324 |  |

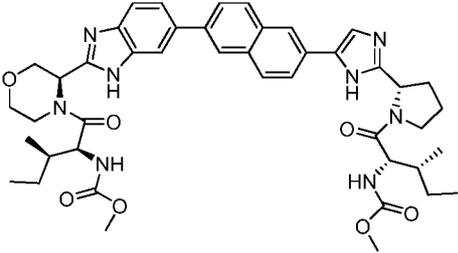
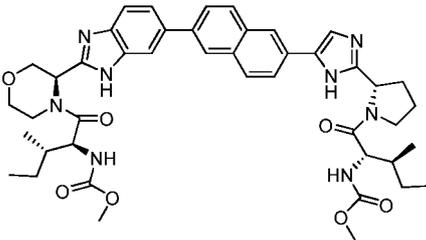
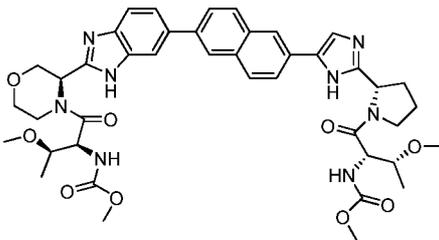
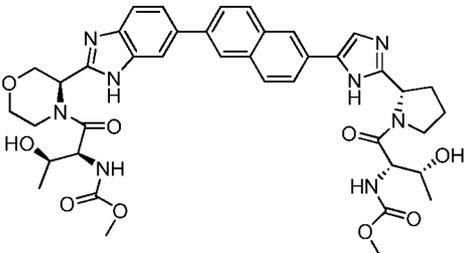
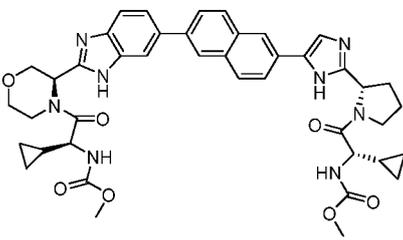
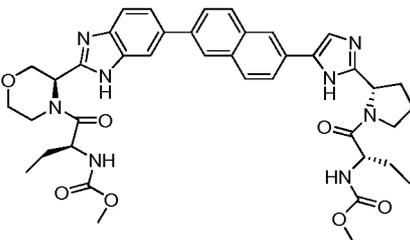
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 325 |  |
| 326 |  |
| 327 |  |
| 328 |  |
| 329 |  |

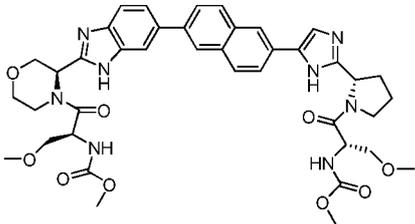
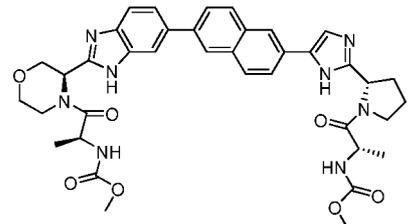
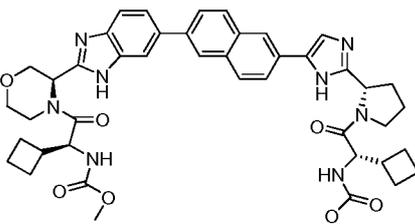
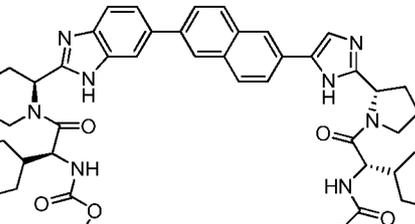
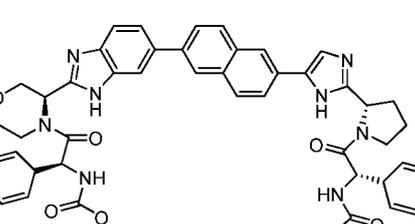
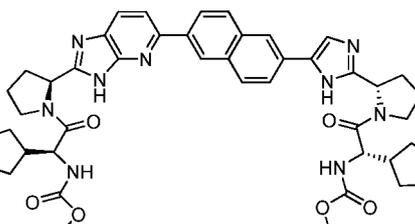
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 330 |  |
| 331 |  |
| 332 |  |
| 333 |  |
| 334 |  |

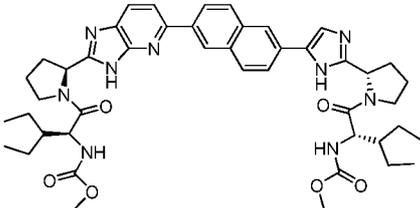
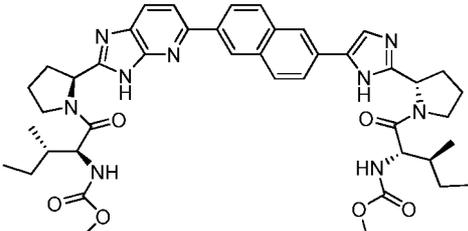
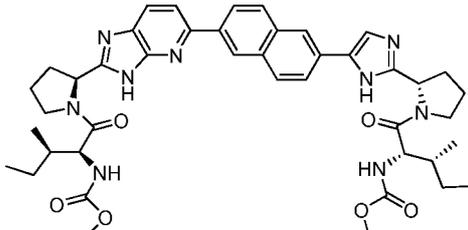
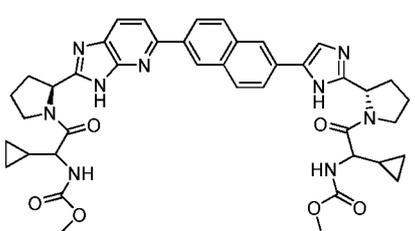
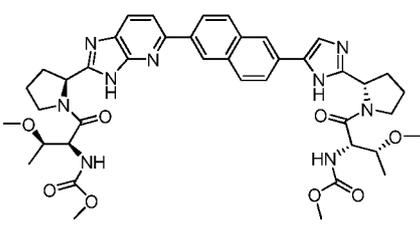
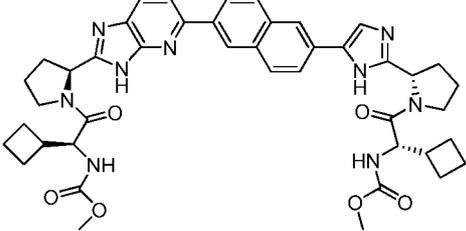
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 335 |  |
| 336 |  |
| 337 |  |
| 338 |  |
| 339 |  |

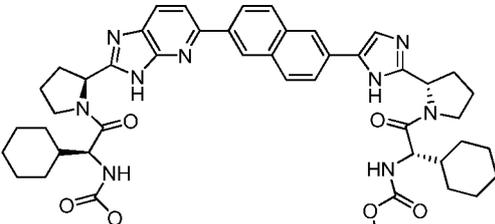
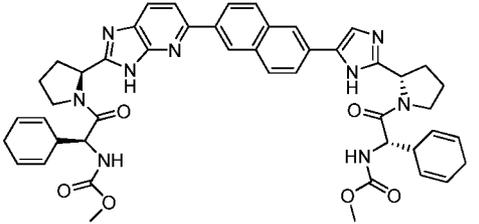
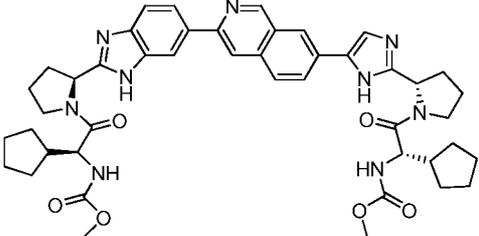
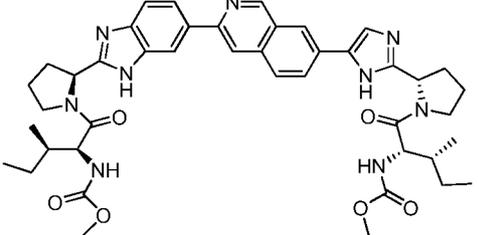
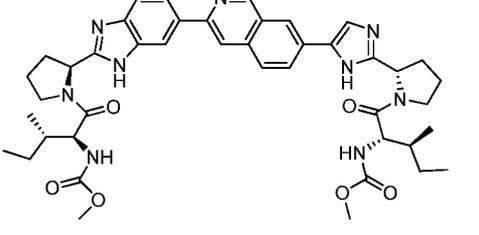
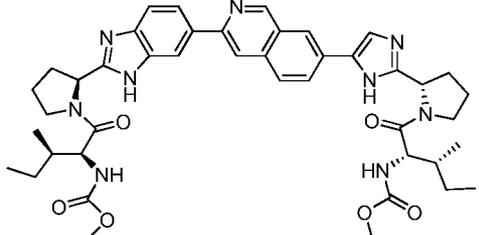
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 340 |  |
| 341 |  |
| 342 |  |
| 343 |  |
| 344 |  |
| 345 |  |

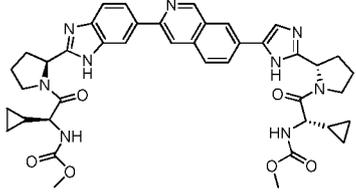
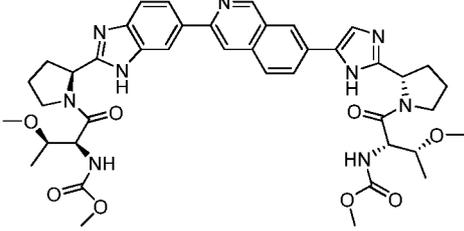
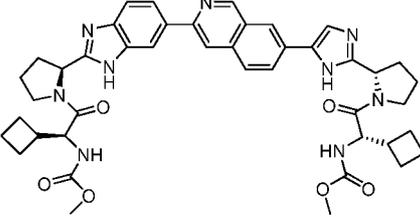
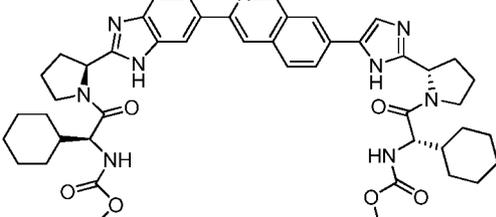
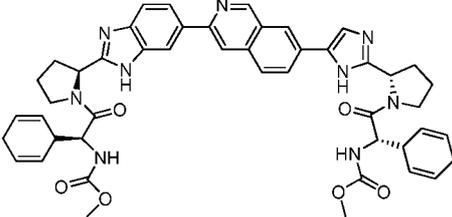
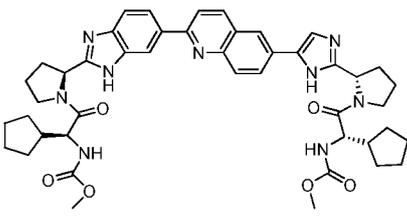
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 346 |  |
| 347 |  |
| 348 |  |
| 349 |  |
| 350 |  |
| 351 |  |

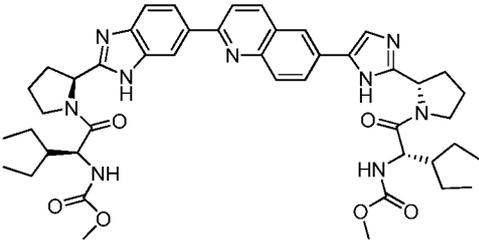
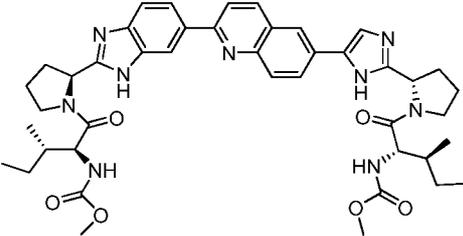
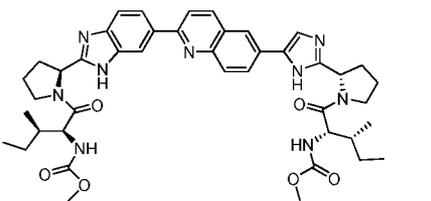
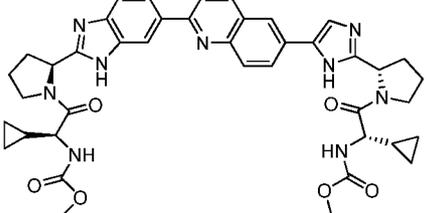
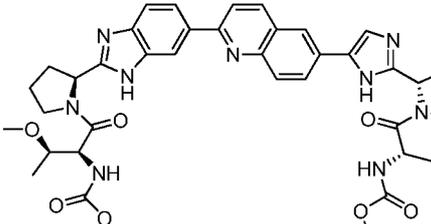
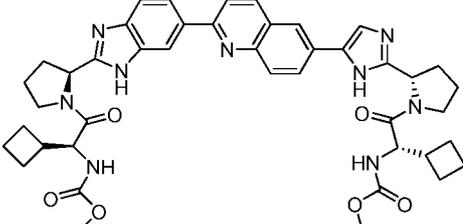
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 352 |  |
| 353 |  |
| 354 |  |
| 355 |  |
| 356 |  |
| 357 |  |

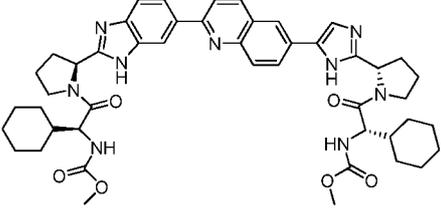
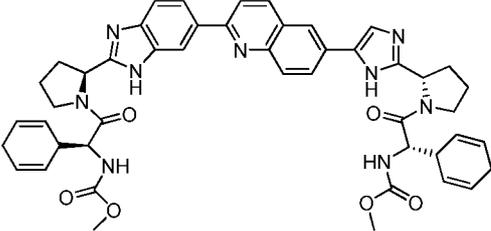
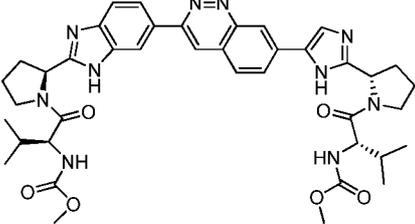
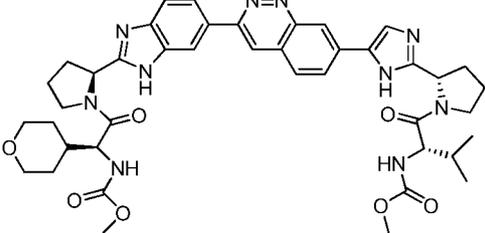
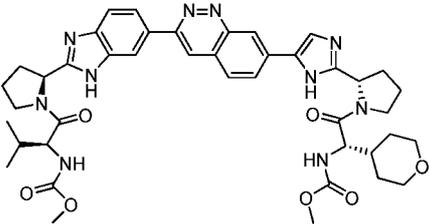
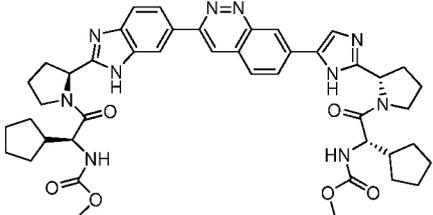
| Соединение | Структура |
|------------|---|
| 358 |  |
| 359 |  |
| 360 |  |
| 361 |  |
| 362 |  |
| 363 |  |

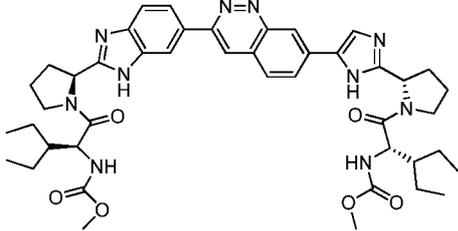
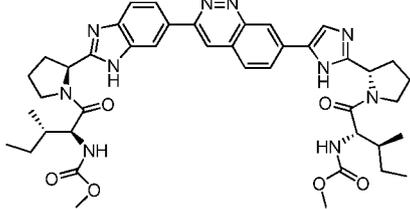
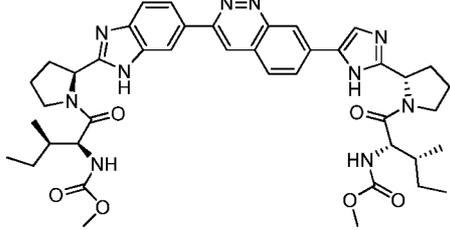
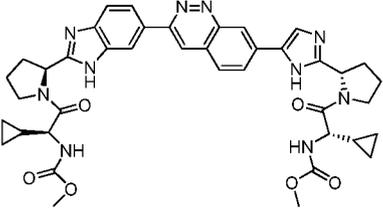
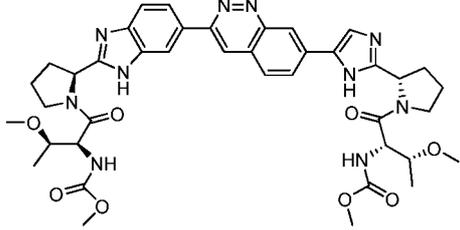
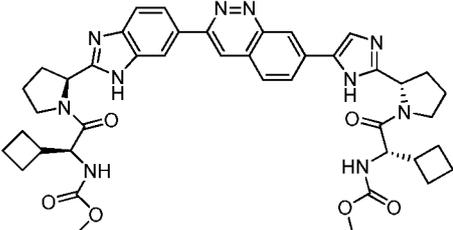
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 364 |  |
| 365 |  |
| 366 |  |
| 367 |  |
| 368 |  |
| 369 |  |

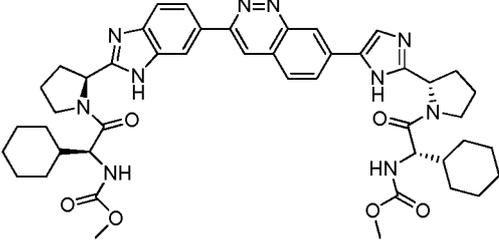
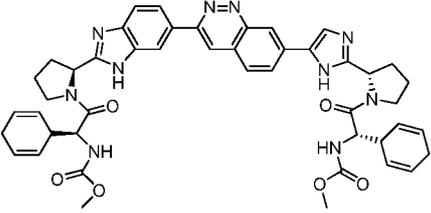
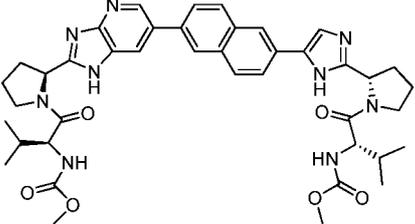
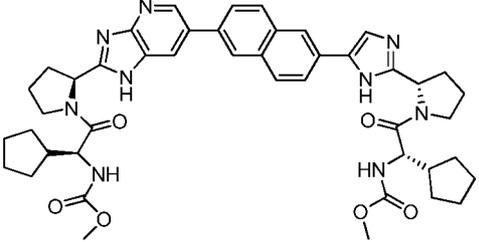
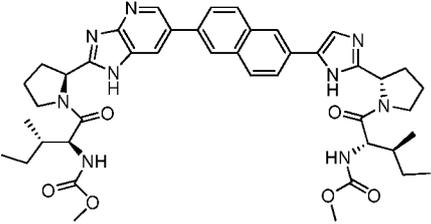
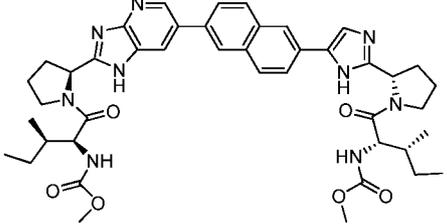
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 370 |  |
| 371 |  |
| 372 |  |
| 373 |  |
| 374 |  |
| 375 |  |

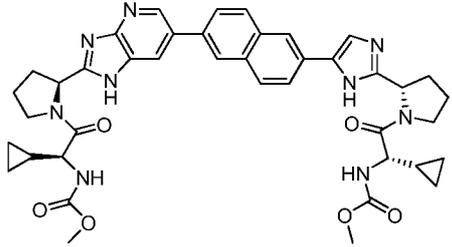
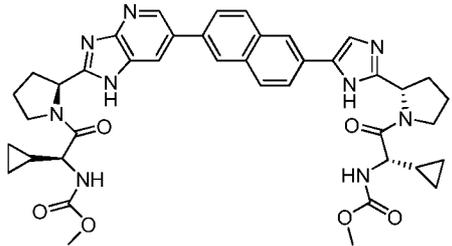
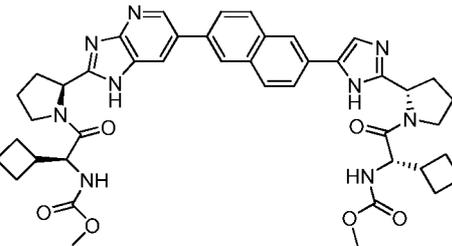
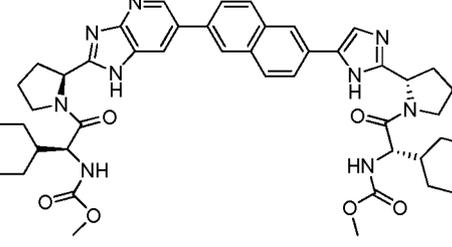
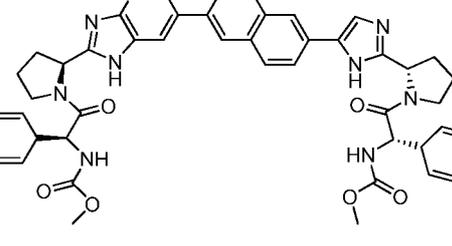
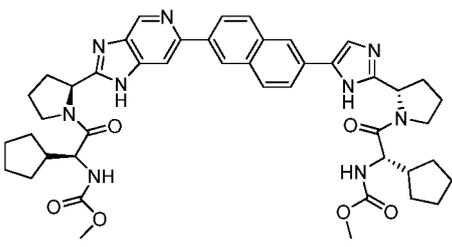
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 376 |  |
| 377 |  |
| 378 |  |
| 379 |  |
| 380 |  |
| 381 |  |

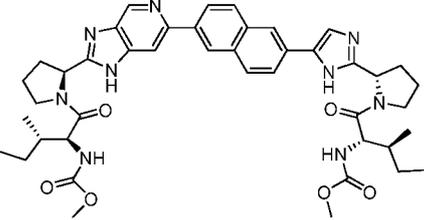
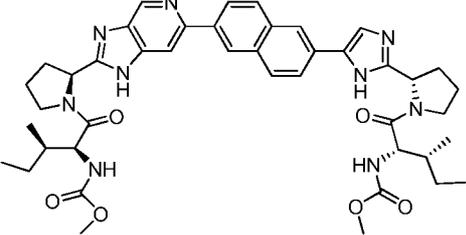
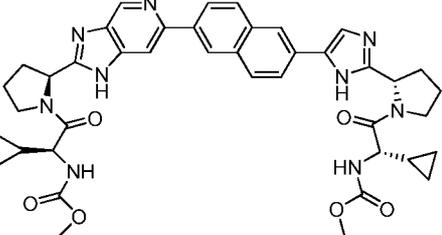
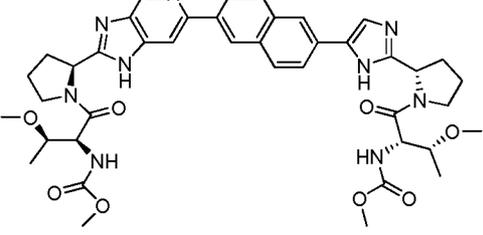
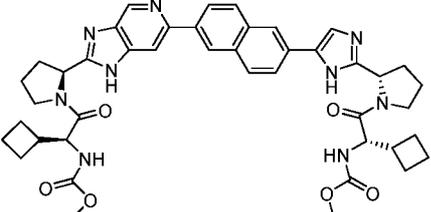
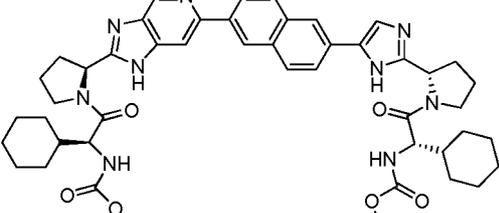
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 382 |  |
| 383 |  |
| 384 |  |
| 385 |  |
| 386 |  |
| 387 |  |

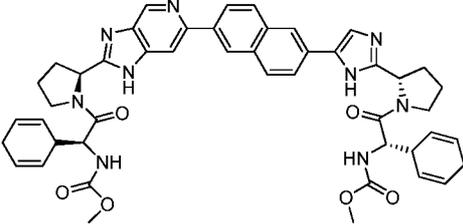
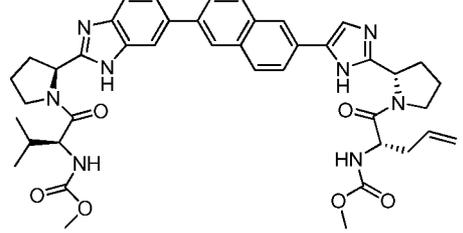
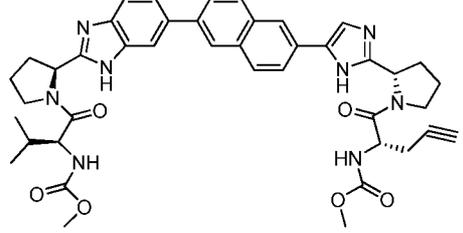
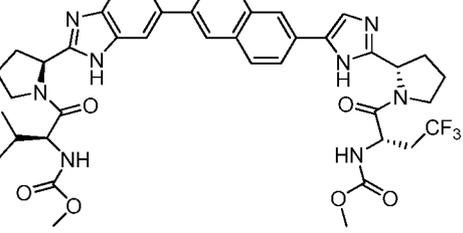
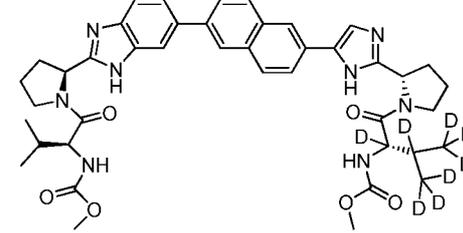
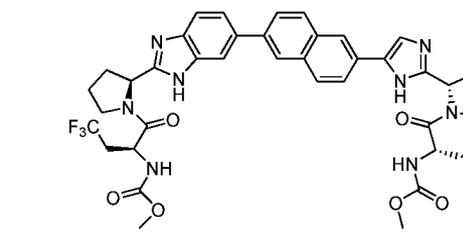
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 388 |  |
| 389 |  |
| 390 |  |
| 391 |  |
| 392 |  |
| 393 |  |

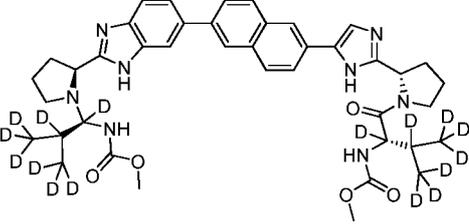
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 394 |  |
| 395 |  |
| 396 |  |
| 397 |  |
| 398 |  |
| 399 |  |

| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 400 |  |
| 401 |  |
| 402 |  |
| 403 |  |
| 404 |  |
| 405 |  |

| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 406 |  |
| 407 |  |
| 408 |  |
| 409 |  |
| 410 |  |
| 411 |  |

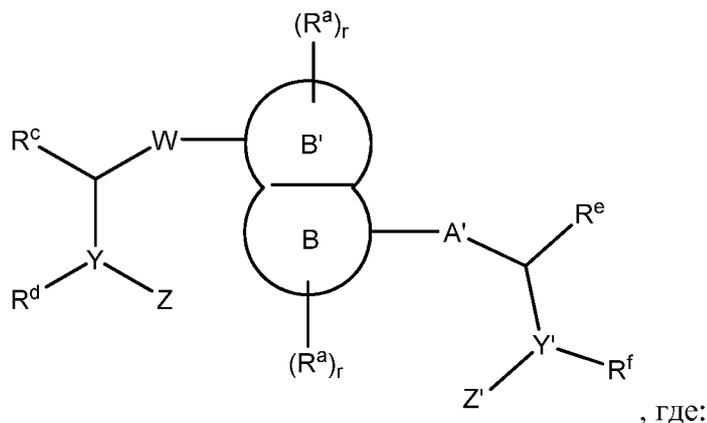
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 412 |  |
| 413 |  |
| 414 |  |
| 415 |  |
| 416 |  |
| 417 |  |

| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 418 |  |
| 419 |  |
| 420 |  |
| 421 |  |
| 422 |  |
| 423 |  |

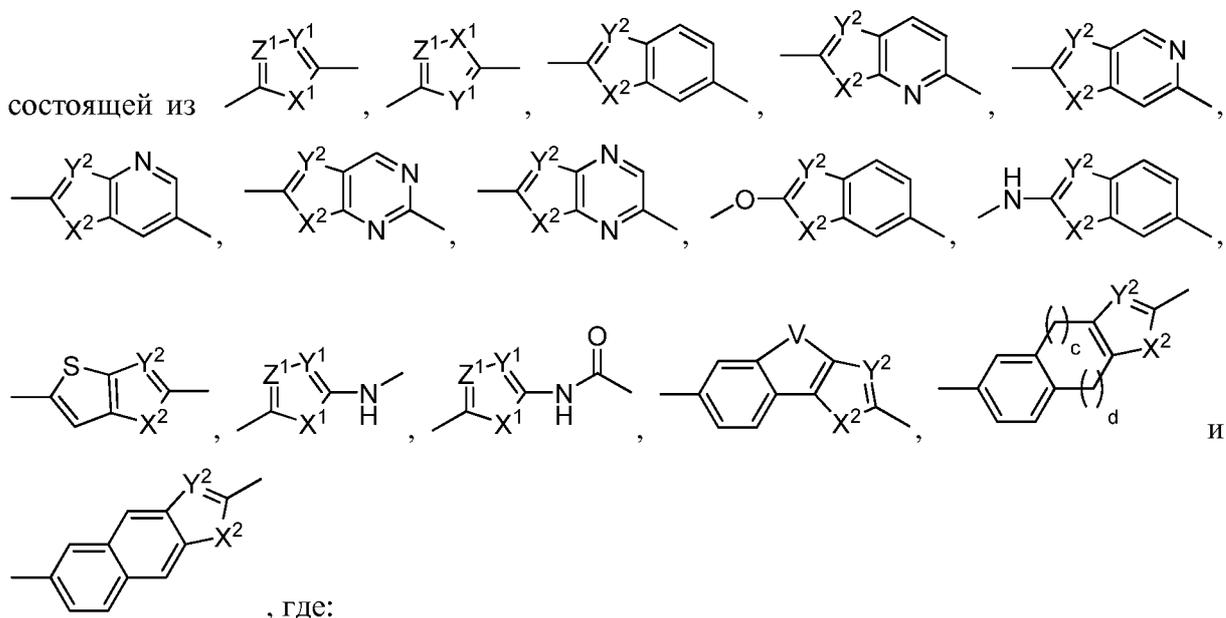
| Соединение | Структура |
|------------|--|
| 424 |  |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{O}-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{S}(\text{O})_k-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_p-$, $-(\text{CR}_2)_n-\text{N}(\text{R}^N)-\text{S}(\text{O})_k-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CR}_2)_p-$ и $-(\text{CR}_2)_n-\text{N}(\text{R}^N)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_2)_p-$, и гетероарильной группы, выбранной из группы,

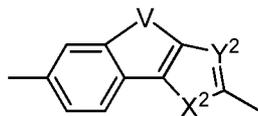


X¹ представляет собой CH₂, NH, O или S,

Y¹, Y² и Z¹ каждый независимо представляет собой CH или N,

X² представляет собой NH, O или S,

V представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CH}_2)_b-$ или $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b оба не равны 0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

каждый из атомов углерода гетероарильной группы независимо необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина,

каждый из атомов азота гетероарильной группы, если таковые присутствуют, независимо необязательно содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из -ОН, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида,

а и b независимо равны 1, 2 или 3.

с и d независимо равны 1 или 2,

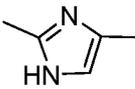
n и r независимо равны 0, 1, 2 или 3,

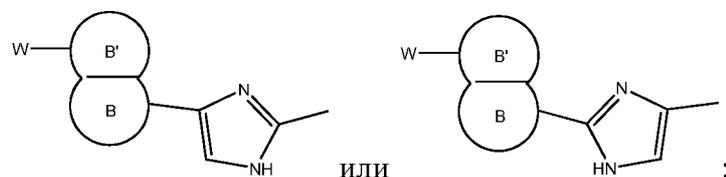
k равен 0, 1 или 2,

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонамида и амина,

каждый R^N независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида, и

при этом В может быть присоединен к любой стороне А' так, что в примере,

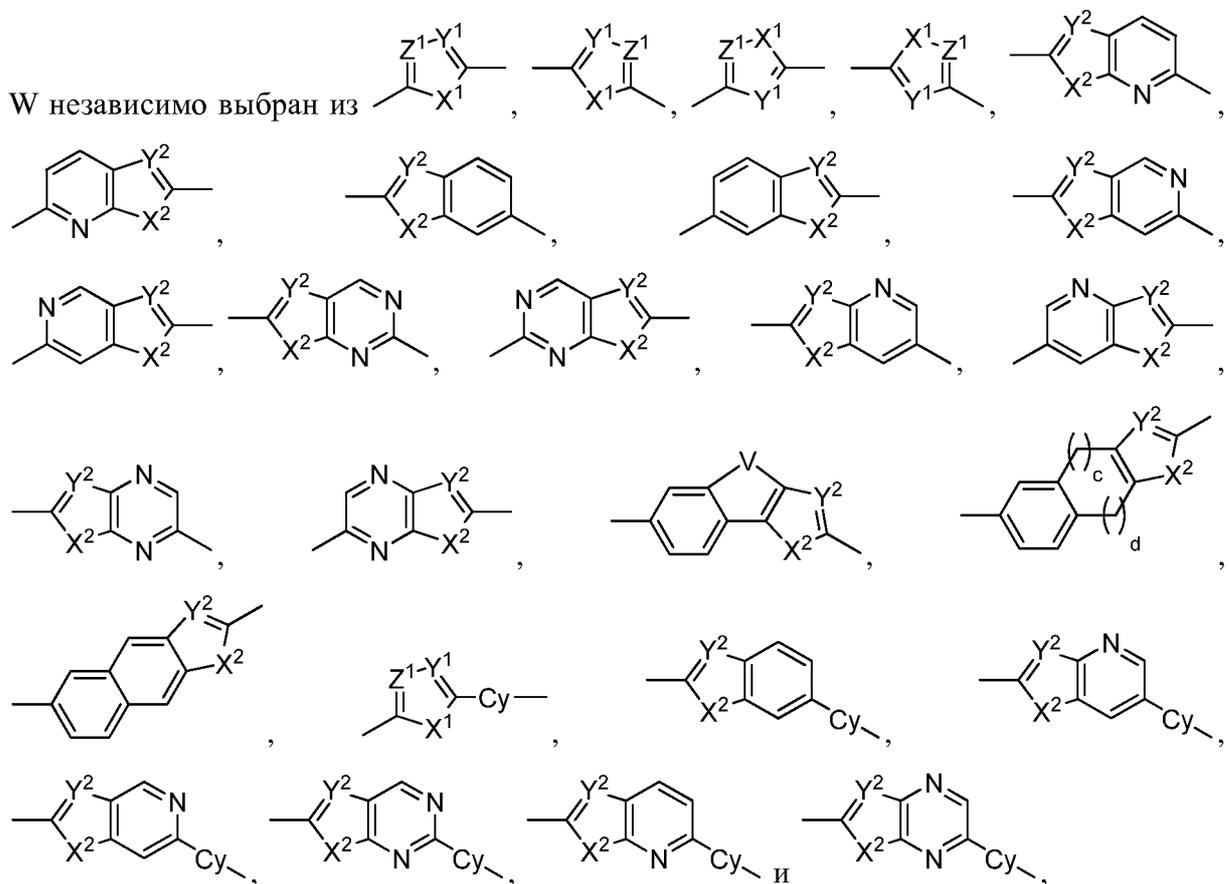
когда А' представляет собой , W-B-A' может представлять собой



В и В' каждый независимо представляют собой 4-8-членное кольцо, представляющее собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл, где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S, и где по меньшей мере один из В или В' является ароматическим;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -СN, -NO₂, галогена, С₁-С₁₂ алкила, С₁-С₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонида и амино; и если В или В' не является ароматическим, он также может содержать в качестве заместителей одну или более оксогрупп;

каждый г независимо равен 0, 1, 2 или 3;



где:

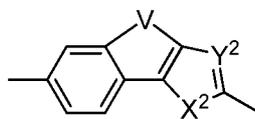
X¹ представляет собой CH₂, NH, O или S,

Y¹, Y² и Z¹ каждый независимо представляет собой CH или N,

X² представляет собой NH, O или S,

V представляет собой -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, (CH₂)_a-N(R^N)-(CH₂)_b- или -(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-, где a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что a и b

оба не равны 0,



необязательно содержит 1 или 2 атома азота в качестве гетероатомов в фенильном остатке,

W необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонилла, сульфоната, сульфонамида и амина,

W и кольцо В' могут быть связаны либо через атом углерода, либо через атом азота в В', и

Su представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую 5-12-членную циклоалкильную, гетероциклическую, арильную группу или гетероарильную группу, где до трех гетероатомов независимо представляют собой N, S или O, и которая необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из -OH, -CN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонилла, сульфоната, сульфонамида и амина;

каждый R^c, R^d, R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, аралкила и 4-8-членного кольца, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

каждый из R^c, R^d, R^e и R^f может необязательно содержать в качестве заместителей C₁-C₈ алкил, C₁-C₈ гетероалкил, аралкил или 4-8-членное кольцо, которое может представлять собой циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил, и где каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом, и

R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла,

который необязательно конденсирован с другим 3-5-членным гетероциклом или гетероарильным кольцом;

Y и Y' каждый независимо представляет собой углерод или азот; и

Z и Z' независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, 1-3 аминокислот, $-[U-(CR^4)_t-NR^5-C(R^4)_2]_u-U-(CR^4)_t-NR^7-(CR^4)_t-R^8$, $-U-(CR^4)_t-R^8$ и $[U-(CR^4)_t-NR^5-(CR^4)_2]_u-U-(CR^4)_t-O-(CR^4)_t-R^8$, где

U выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(S)-$ и $-S(O)_2-$,

каждый R⁴, R⁵ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

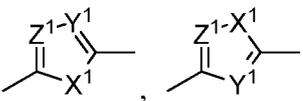
R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, $-C(O)-R^{81}$, $-C(S)-R^{81}$, $-C(O)-O-R^{81}$, $-C(O)-N-R^{81}$, $-S(O)_2-R^{81}$ и $-S(O)_2-N-R^{81}$, где каждый R⁸¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила и аралкила,

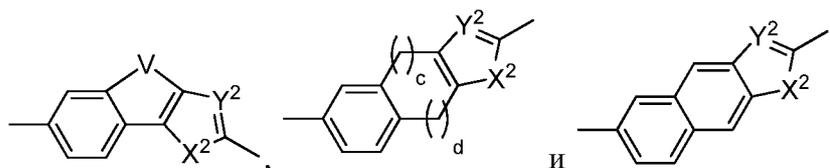
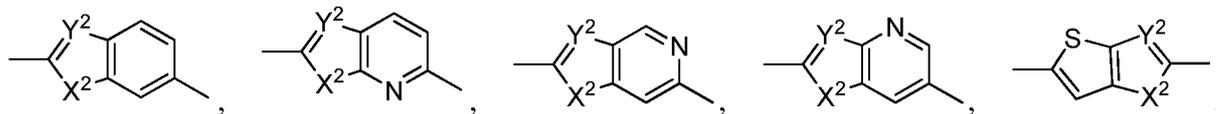
необязательно, R⁷ и R⁸ совместно образуют 4-7-членное кольцо,

каждый t независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4 и

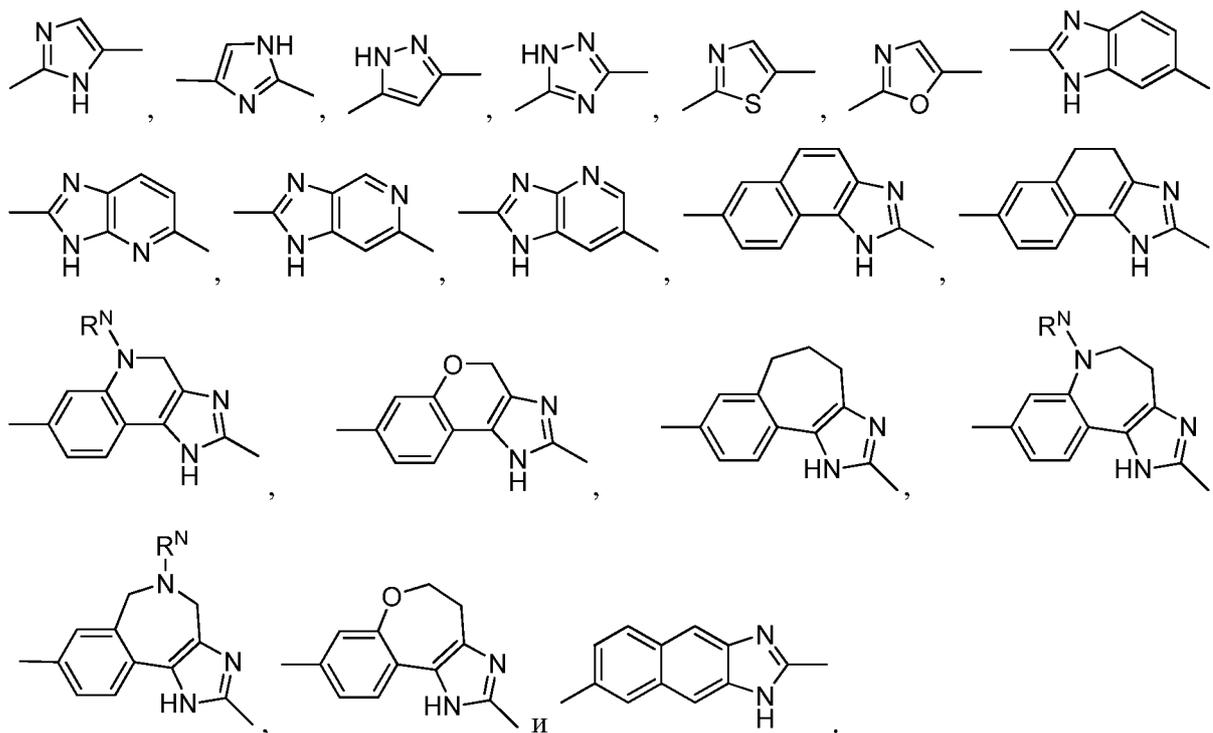
u равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ и $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$, и

гетероарильной группы, выбранной из группы, состоящей из ,



3. Соединение по п. 2, где A' выбран из группы, состоящей из одинарной связи,



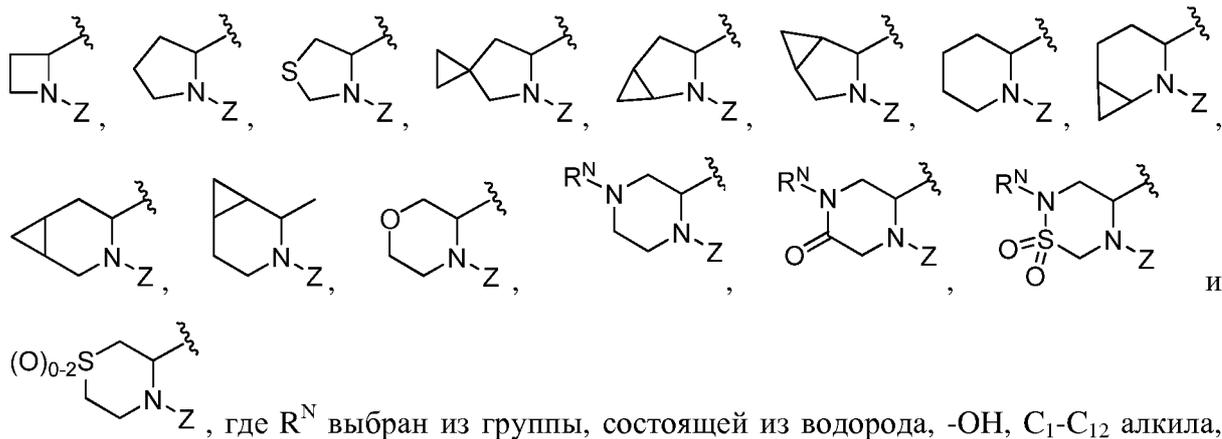
4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что каждый из R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 гетероалкила, при этом

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом;

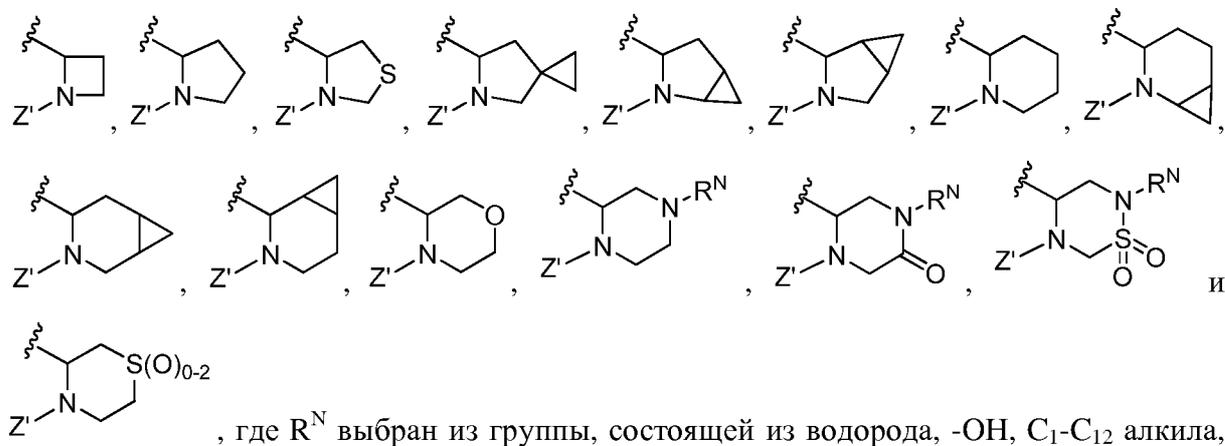
5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что один или оба R^c и R^d или R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R^c и R^d объединены с образованием гетероциклической конденсированной кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из:



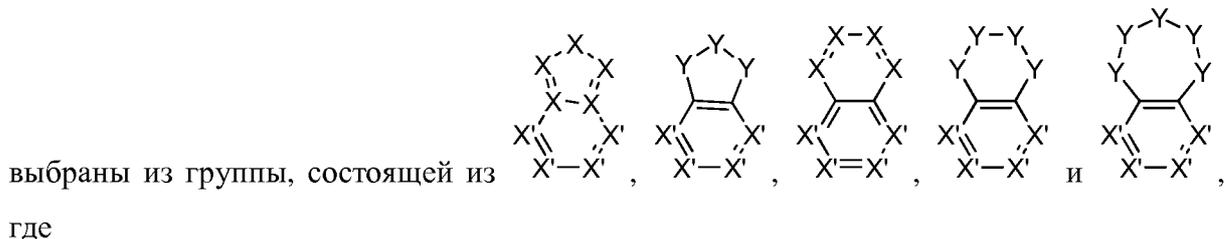
C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

7. Соединение по п. 4 или п. 6, где R^e и R^f объединены с образованием гетероциклической конденсированной кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из:



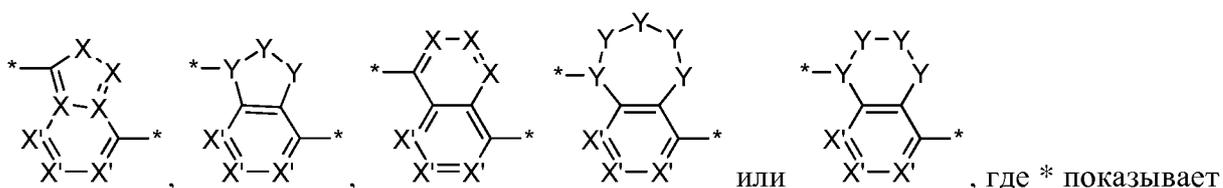
C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что В и В' вместе



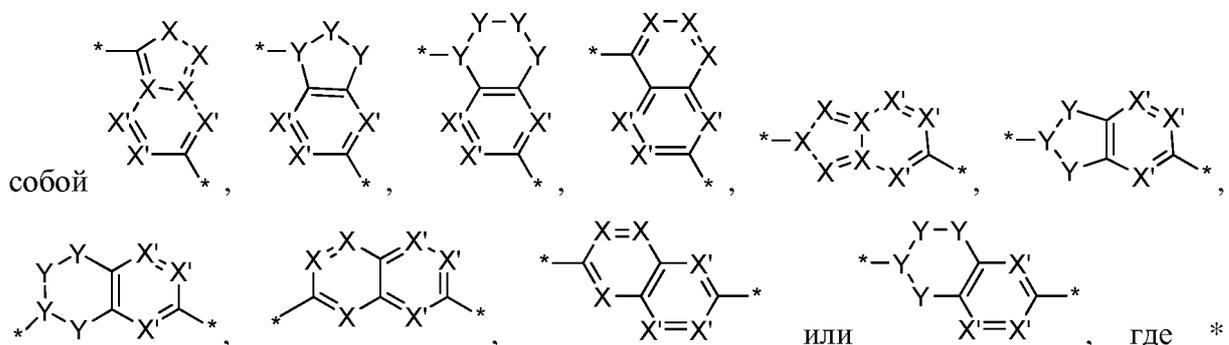
каждый X независимо представляет собой N или C и, в случае C, может содержать водород, необходимый для заполнения валентной оболочки;
 каждый X' независимо представляет собой –N– или –CH– при условии, что не более двух X' представляют собой –N–;
 каждый Y независимо выбран из –CH₂–, –NH–, –O–, –S–, –C(O)₂– или –S(O)₁₋₂–; и
 В и В' присоединены к остальной части соединения в любой доступной точке присоединения в молекуле.

9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой



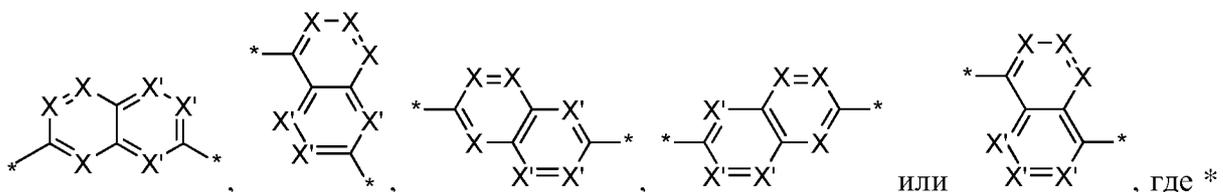
где * показывает точки присоединения к остальной части соединения.

10. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют



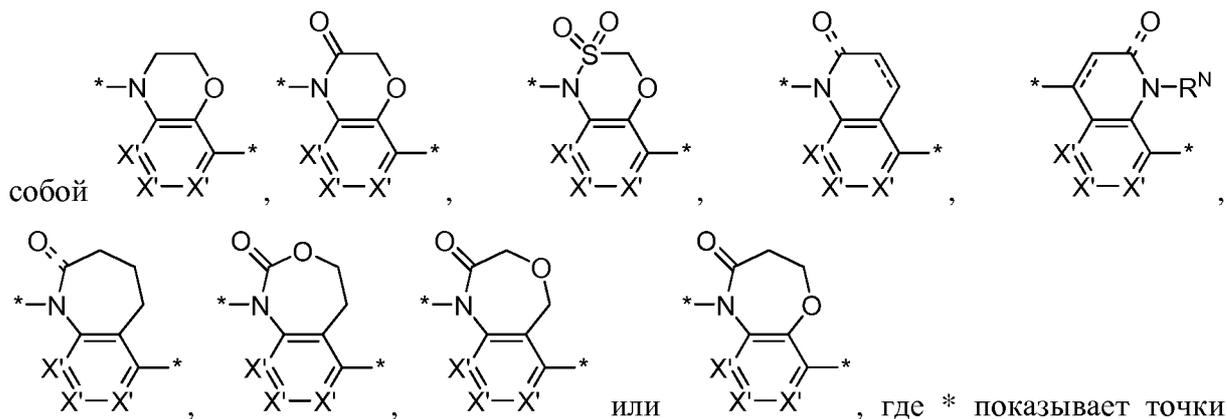
где * показывает точки присоединения к остальной части соединения.

11. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой



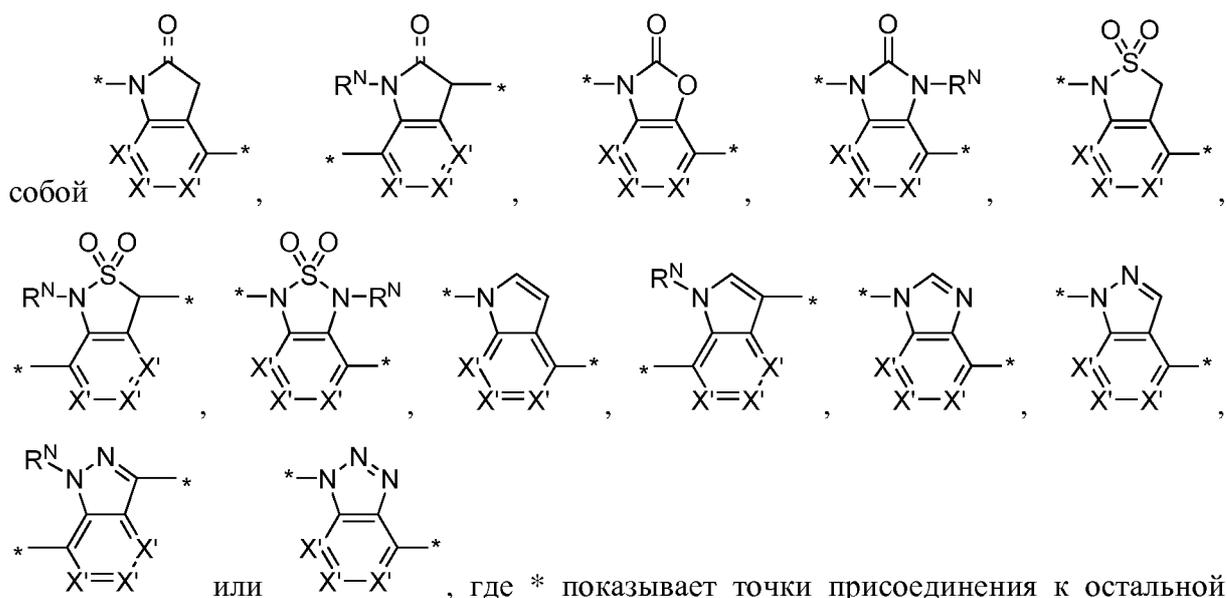
где * показывает точки присоединения к остальной части соединения, при этом не более 2 X представляют собой азот.

12. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют



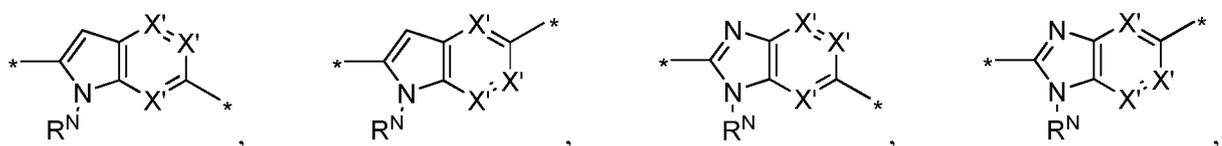
где * показывает точки присоединения к остальной части соединения и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

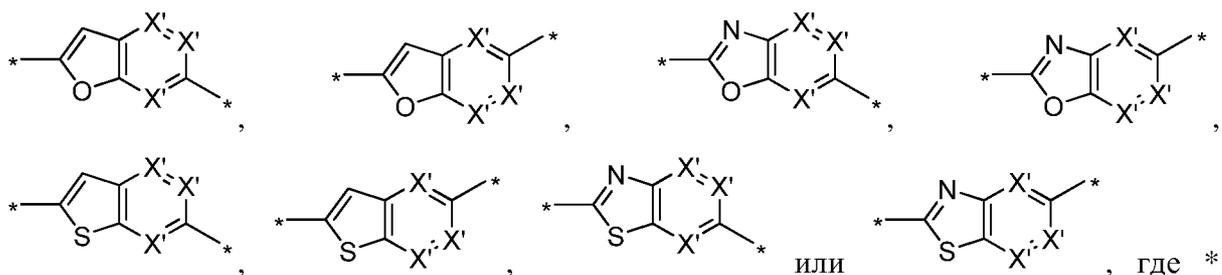
13. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют



где * показывает точки присоединения к остальной части соединения и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонамида.

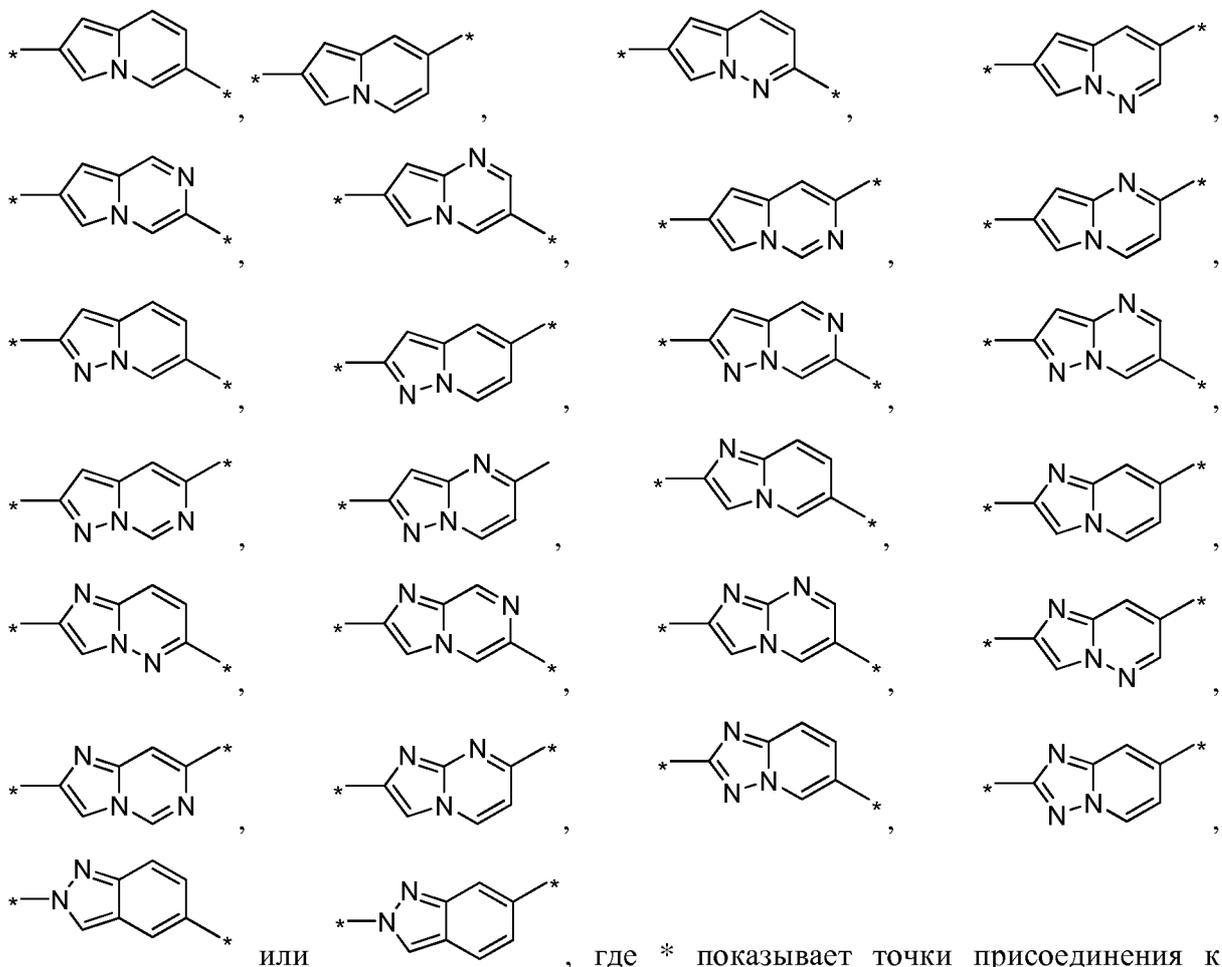
14. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой





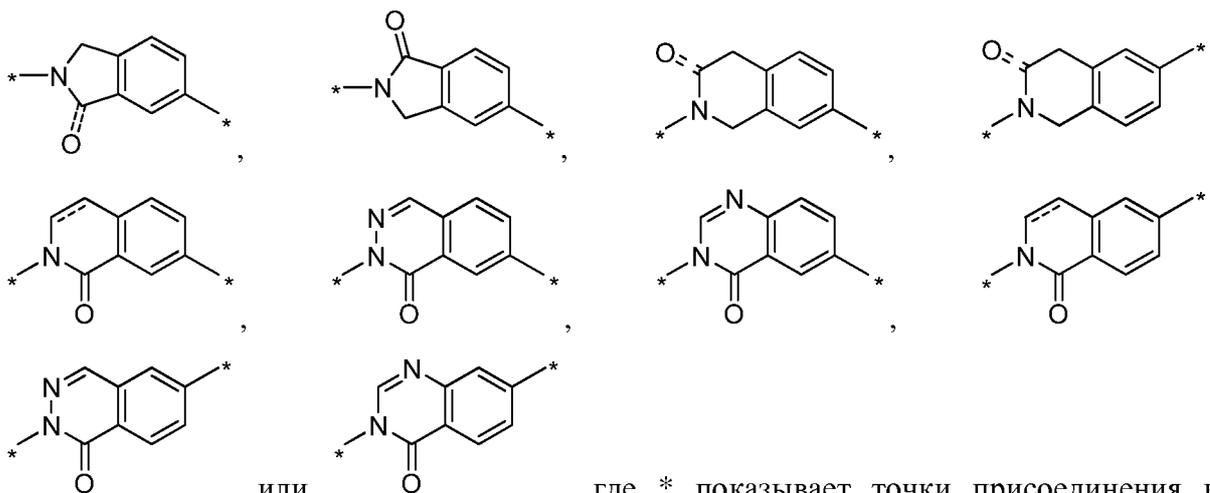
показывает точки присоединения к остальной части соединения и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонида.

15. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой



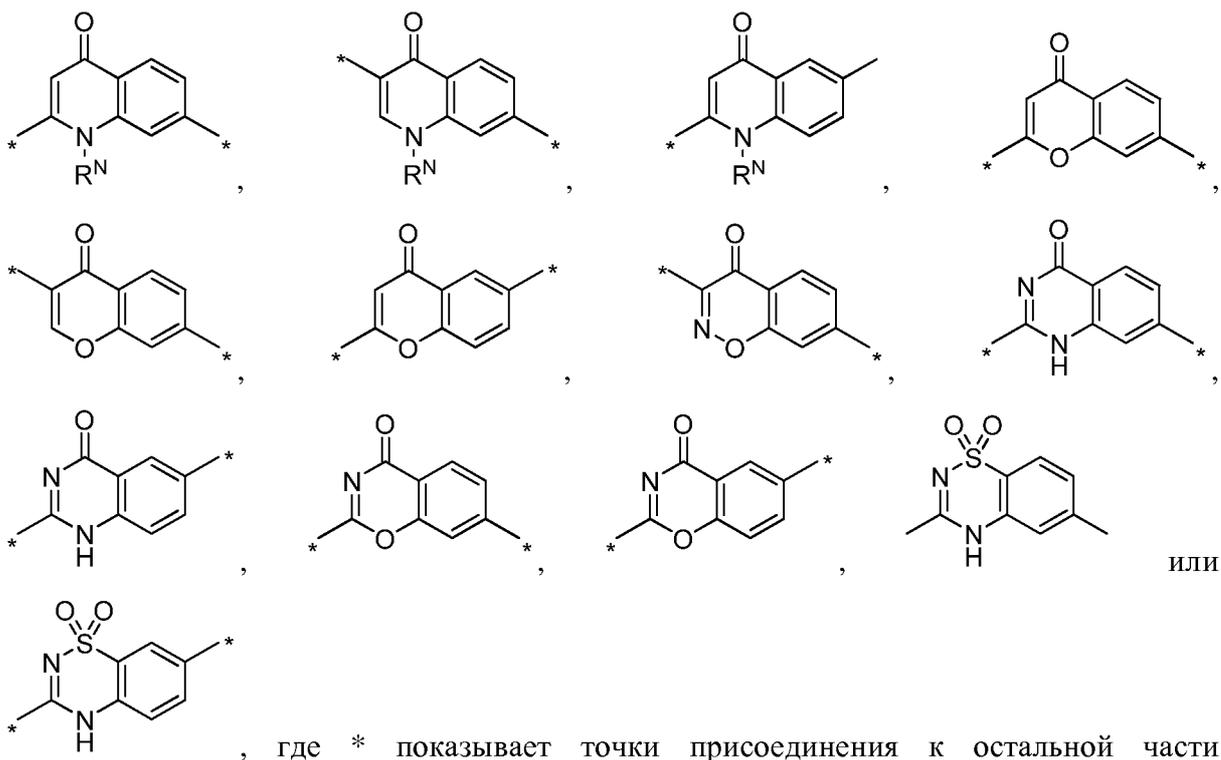
где * показывает точки присоединения к остальной части соединения и шестичленное кольцо необязательно содержит один или два дополнительных атома азота в качестве гетероатомов при условии, что общее число атомов азота в указанном шестичленном кольце не превышает два.

16. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой



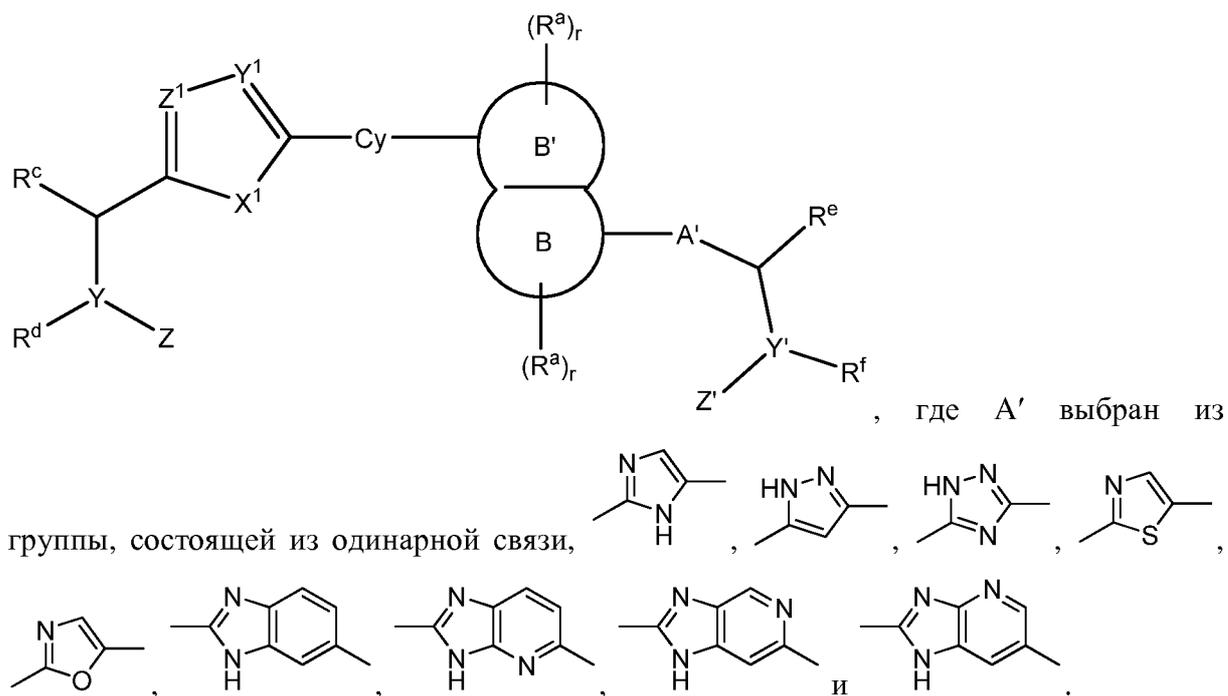
остальной части соединения и фенильный фрагмент необязательно содержит один или два атома азота в качестве гетероатомов.

17. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что В и В' вместе представляют собой

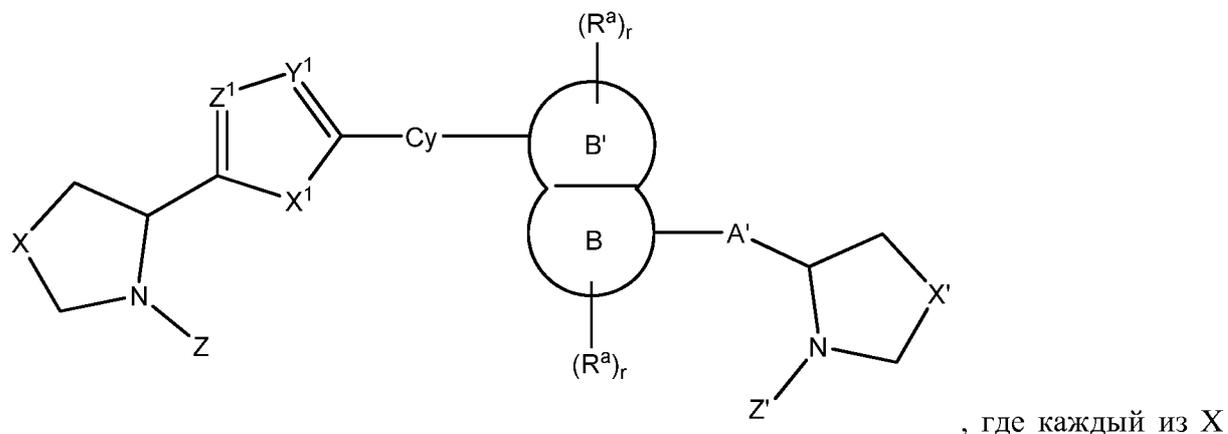


соединения; фенильный фрагмент необязательно содержит один или два атома азота в качестве гетероатомов; и R^N выбран из группы, состоящей из водорода, -ОН, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_{12} гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкоксиа, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната и сульфонида.

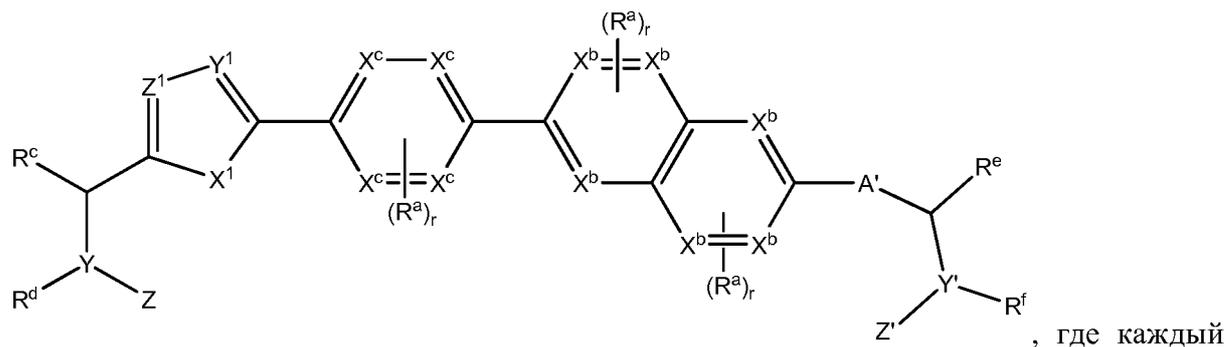
18. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



19. Соединение по п. 18, имеющее формулу IIIa:

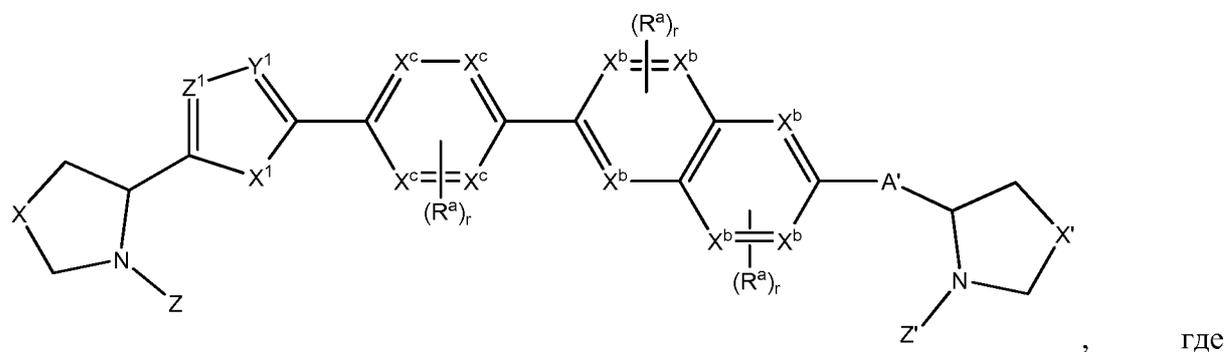


20. Соединение по п. 18, имеющее формулу IIIb:



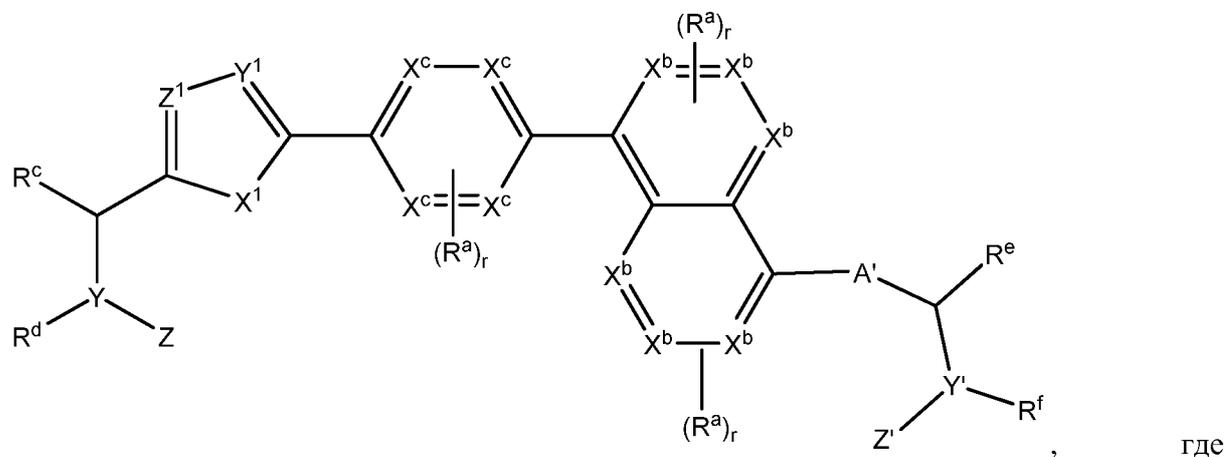
X^b и X^c независимо представляет собой C или N.

21. Соединение по п. 20, имеющее формулу Пс:



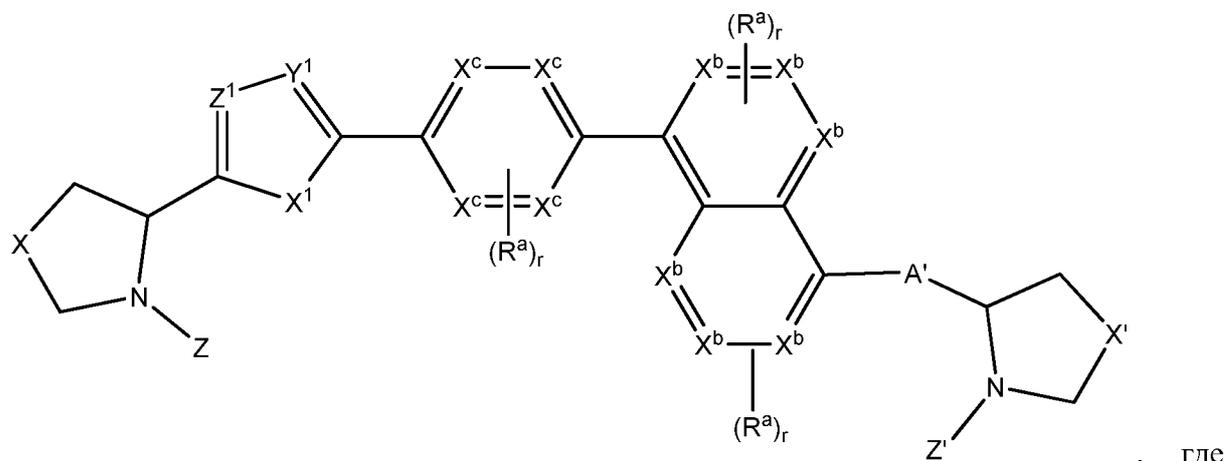
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

22. Соединение по п. 18, имеющее формулу Пд:



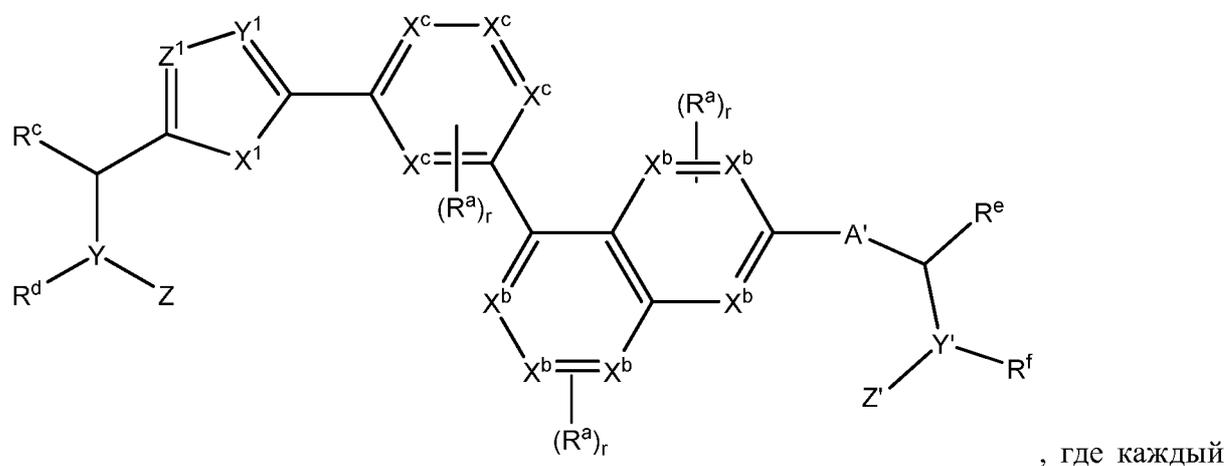
каждый X^b и X^c независимо представляет собой C или N.

23. Соединение по п. 22, имеющее формулу IIe:



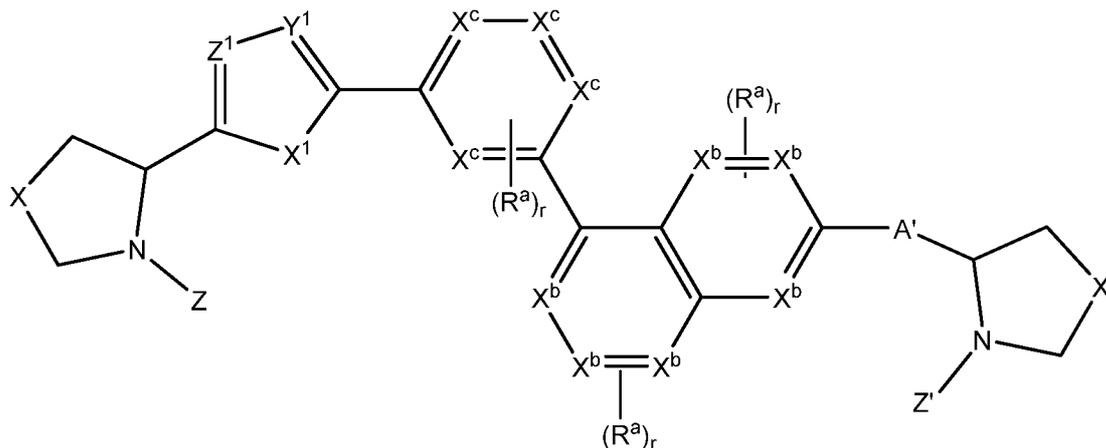
каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

24. Соединение по п. 18, имеющее формулу IIf:



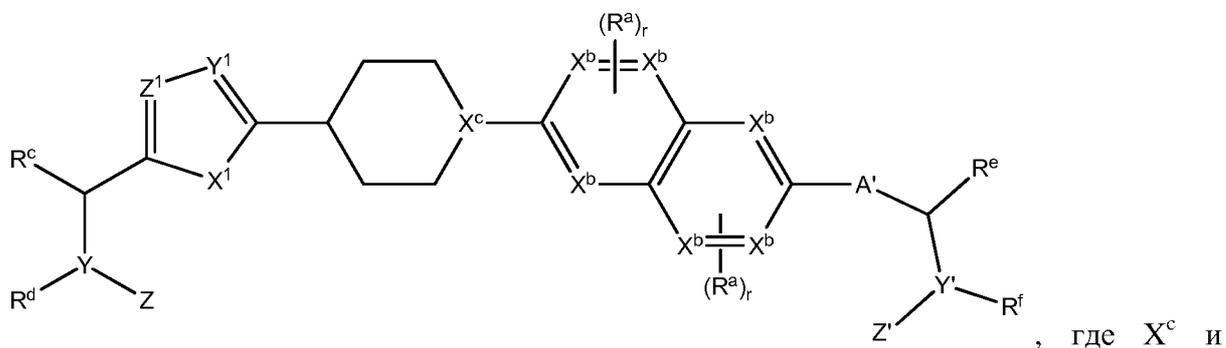
X^b и X^c независимо представляет собой C или N .

25. Соединение по п. 24, имеющее формулу IIг:



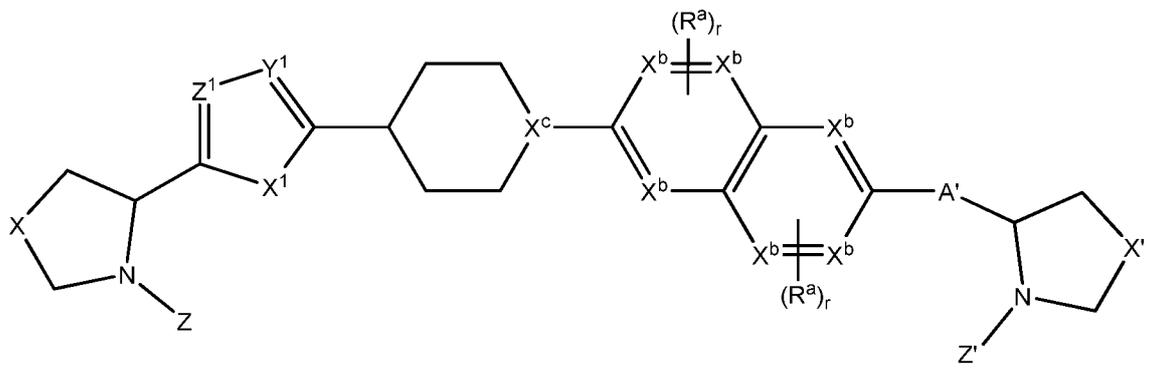
, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

26. Соединение по п. 18, имеющее формулу III:



каждый X^b независимо представляет собой C или N.

27. Соединение по п. 26, имеющее формулу III:

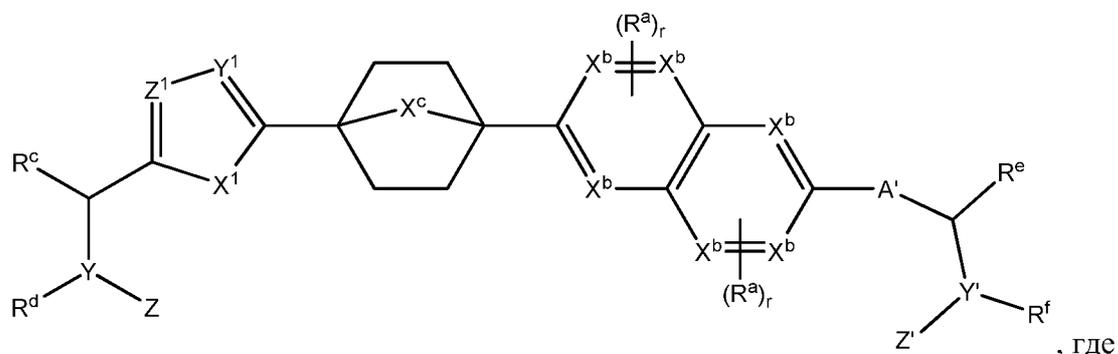


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

28. Соединение по п. 26 или п. 27, отличающееся тем, что X^c представляет собой С.

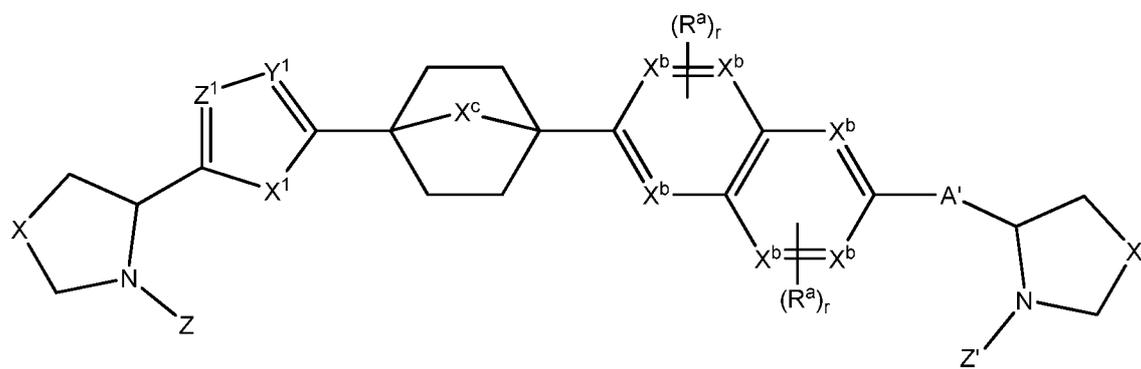
29. Соединение по п. 26 или п. 27, отличающееся тем, что X^c представляет собой N.

30. Соединение по п. 18, имеющее формулу IIj:



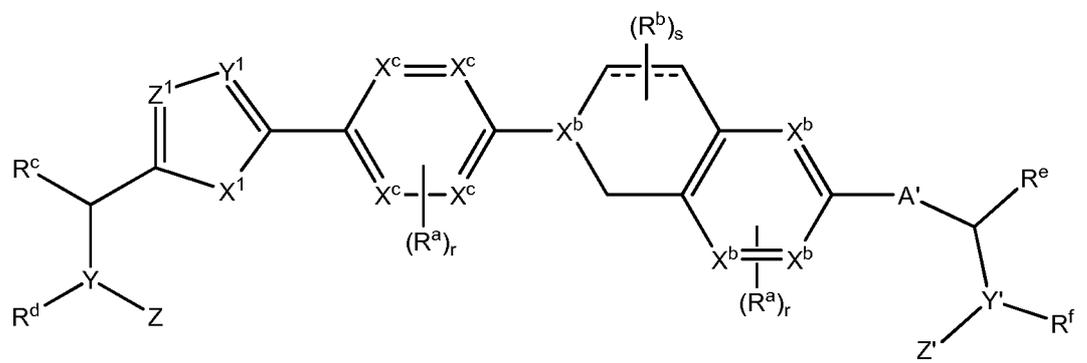
X^c представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и каждый X^b независимо представляет собой С или N.

31. Соединение по п. 30, имеющее формулу IIk:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

32. Соединение по п. 18, имеющее формулу III:

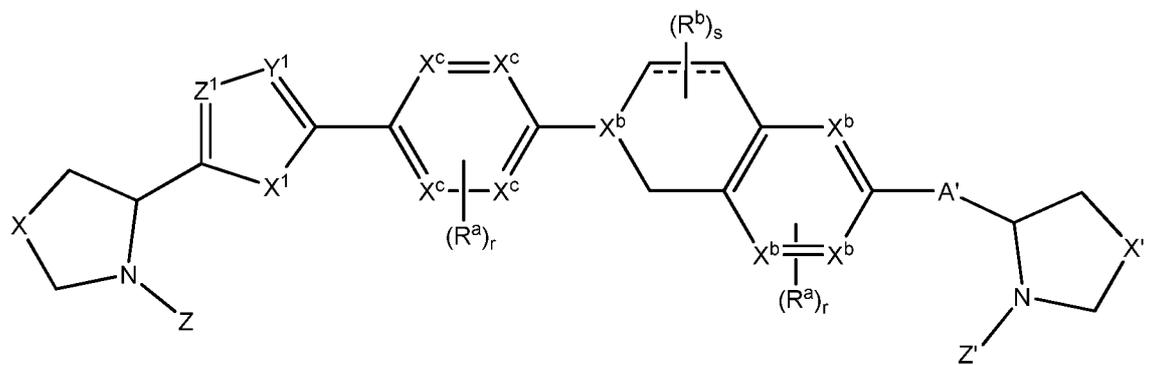


где:

каждый X^b и X^c независимо представляет собой C или N;

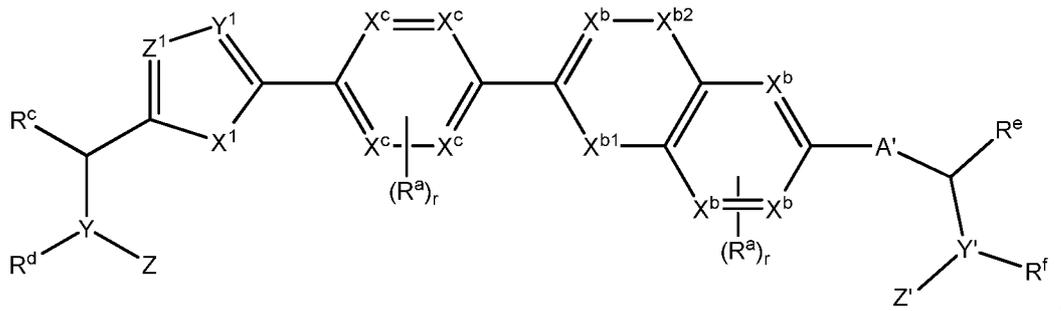
каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, -ОН, -СN, -NO₂, галогена, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алкокси, алкоксикарбонила, алканоила, карбамоила, замещенного сульфонила, сульфоната, сульфонида и амина; и
s равен 0, 1, 2 или 3.

33. Соединение по п. 32, имеющее формулу IIIм:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- и -CH₂N(R¹)-, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

34. Соединение по п. 18, имеющее формулу IIIн:



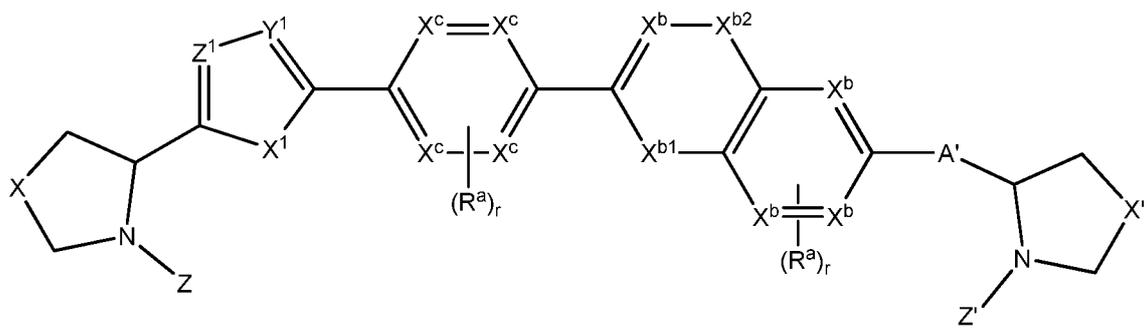
где:

каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

X^{b1} представляет собой N или O; и

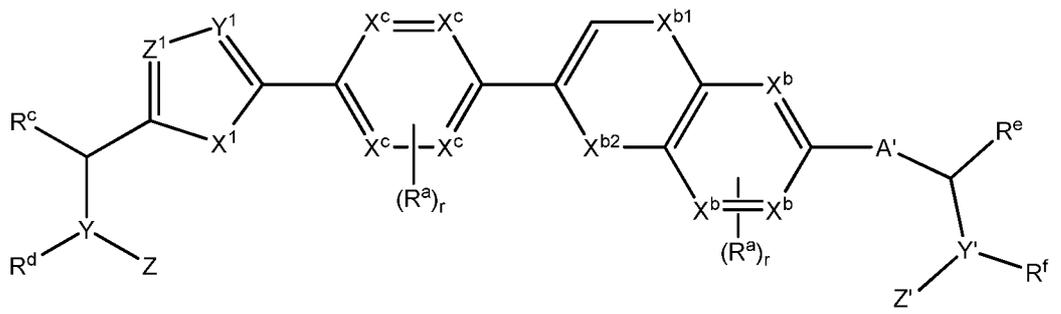
X^{b2} представляет собой $S(O)_2$ или $C(O)$.

35. Соединение по п. 34, имеющее формулу Ио:



где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

36. Соединение по п. 18, имеющее формулу Пр:



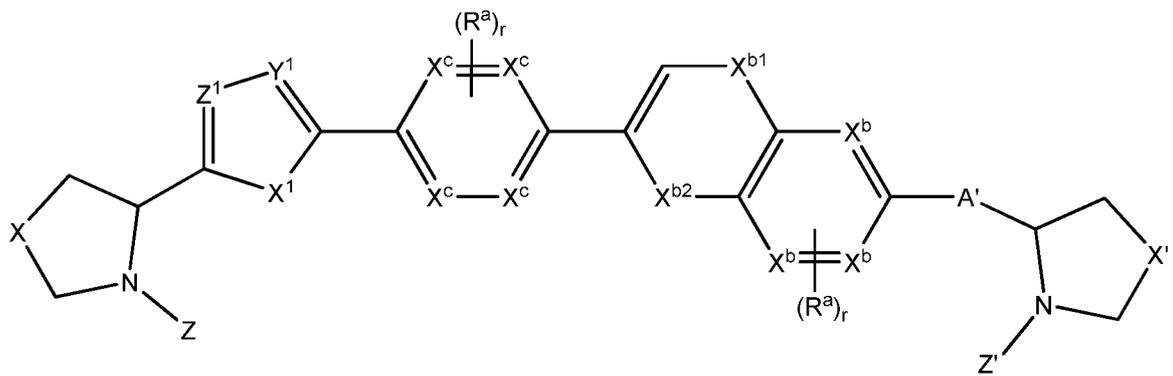
где:

каждый X^b и X^c независимо представляет собой С или N;

X^{b1} представляет собой N или O; и

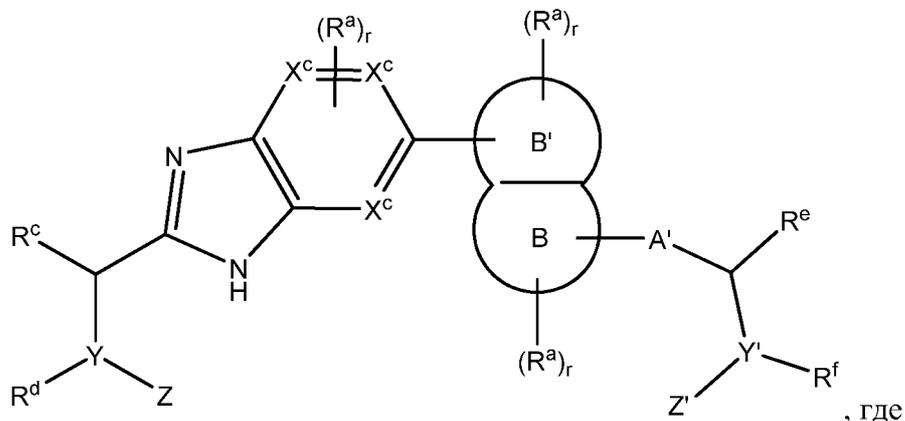
X^{b2} представляет собой $S(O)_2$ или $C(O)$.

37. Соединение по п. 36, имеющее формулу IIq:

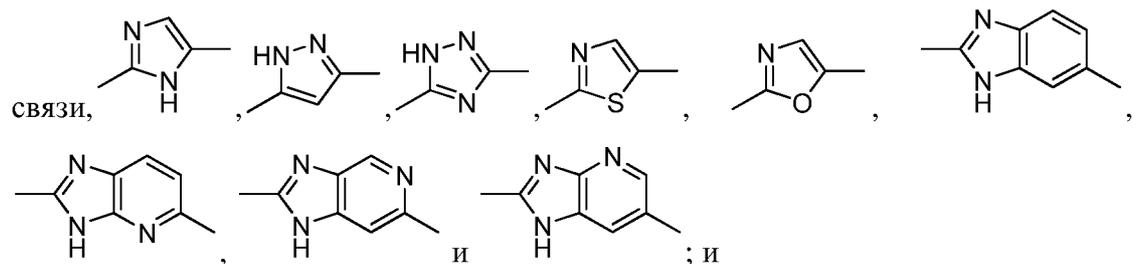


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)_{1-2}-$ и $-CH_2N(R^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонилла.

38. Соединение по п. 1, имеющее формулу III:

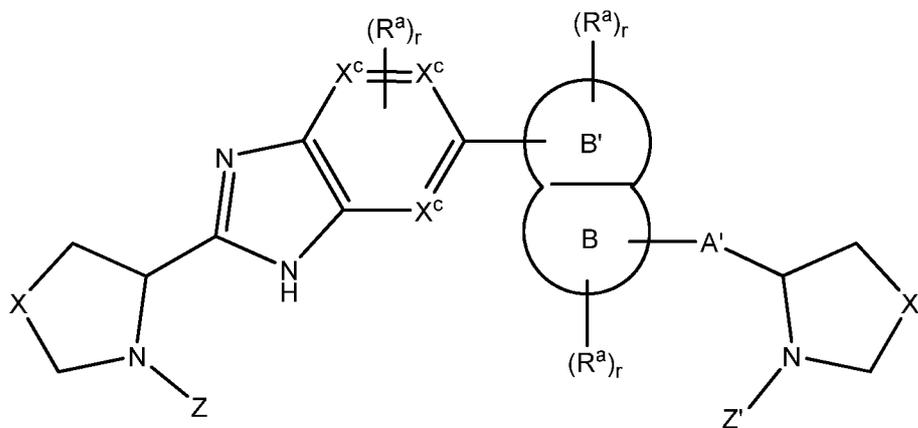


A' выбран из группы, состоящей из одинарной



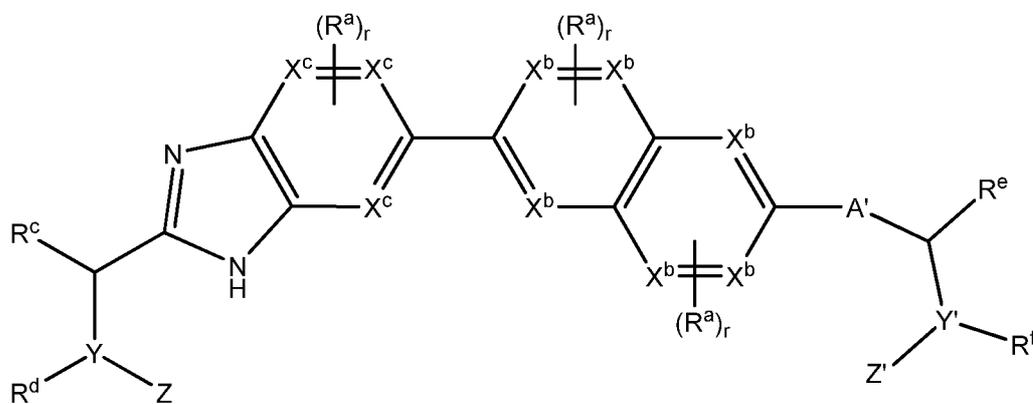
каждый X^c независимо представляет собой C или N.

39. Соединение по п. 38, имеющее формулу IIIa:



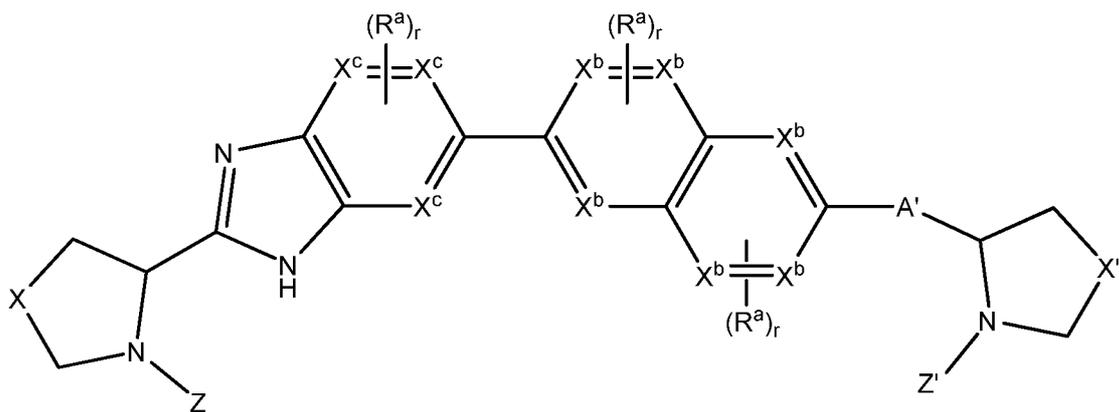
, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонла.

40. Соединение по п. 38, имеющее формулу IIIb:



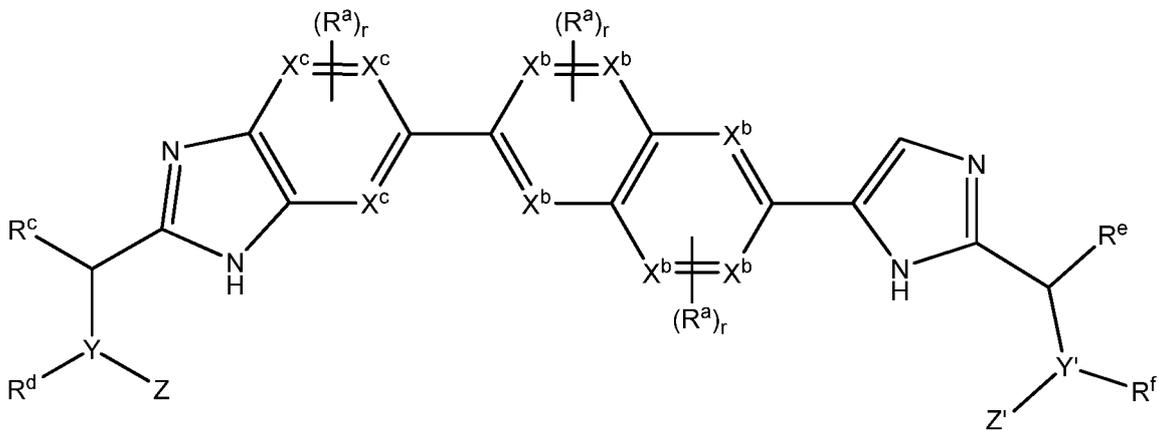
X^b независимо представляет собой C или N.

41. Соединение по п. 40, имеющее формулу IIIc:

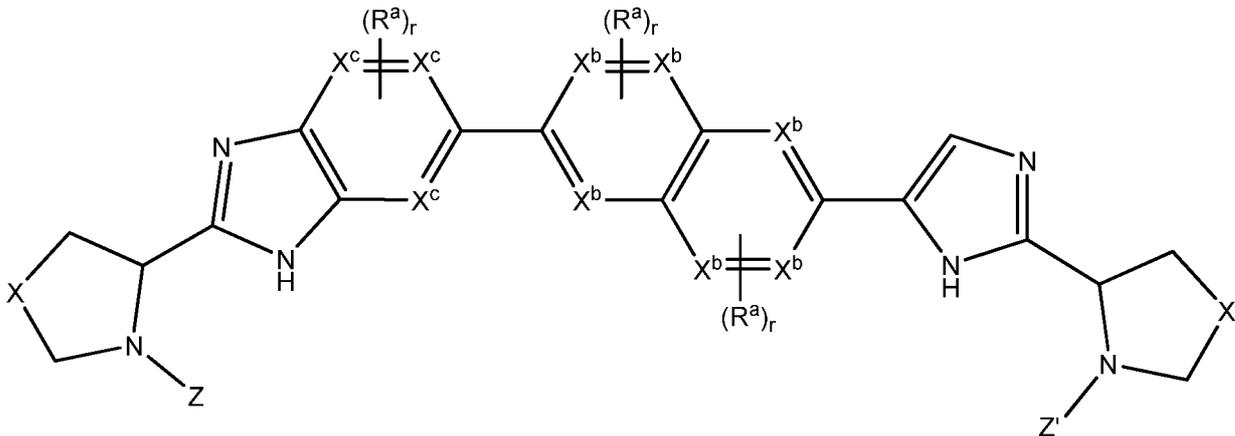


, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

42. Соединение по п. 40, имеющее формулу IIIд:



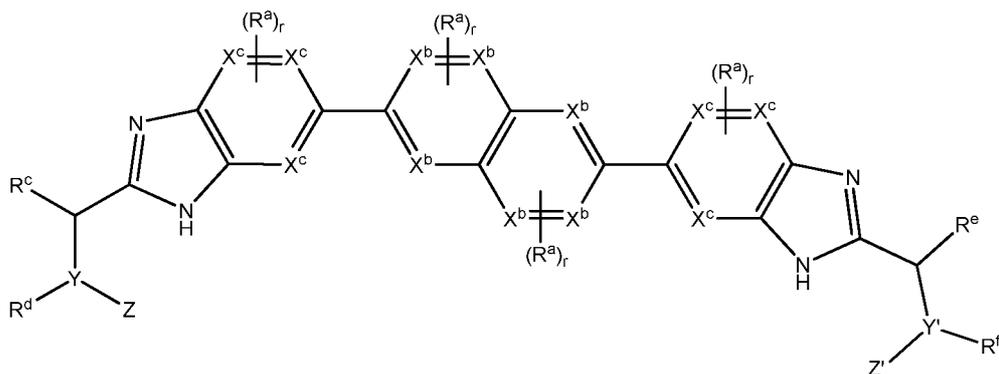
43. Соединение по п. 42, имеющее формулу IIIе:



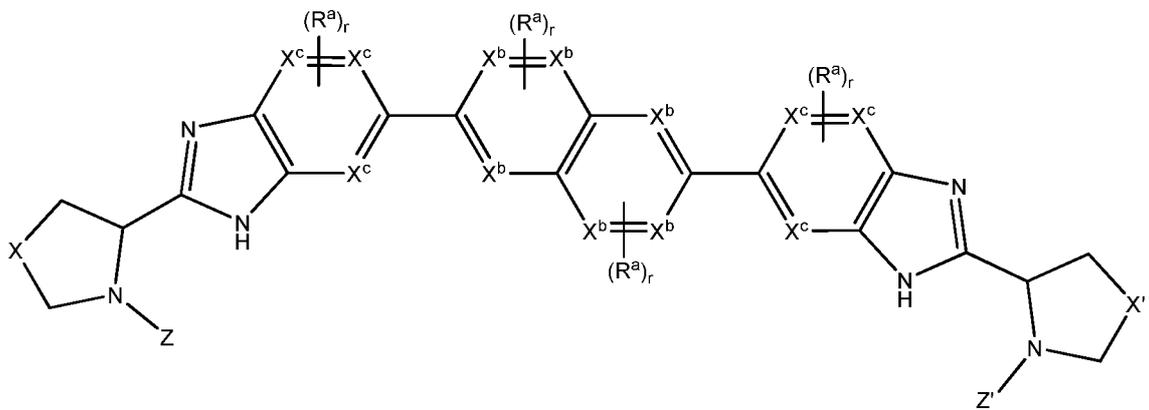
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$

CH_2- , $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

44. Соединение по п. 40, имеющее формулу IIIf:

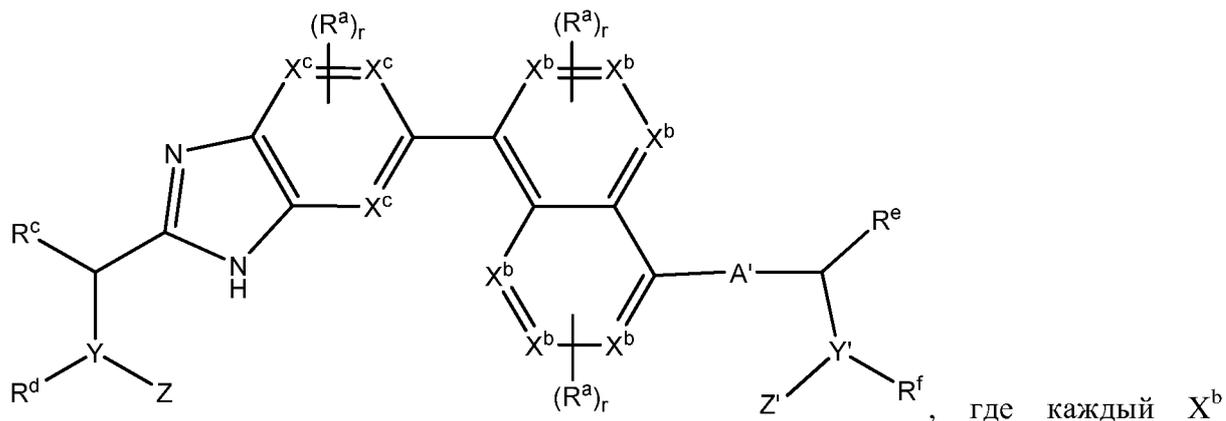


45. Соединение по п. 44, имеющее формулу IIIg:



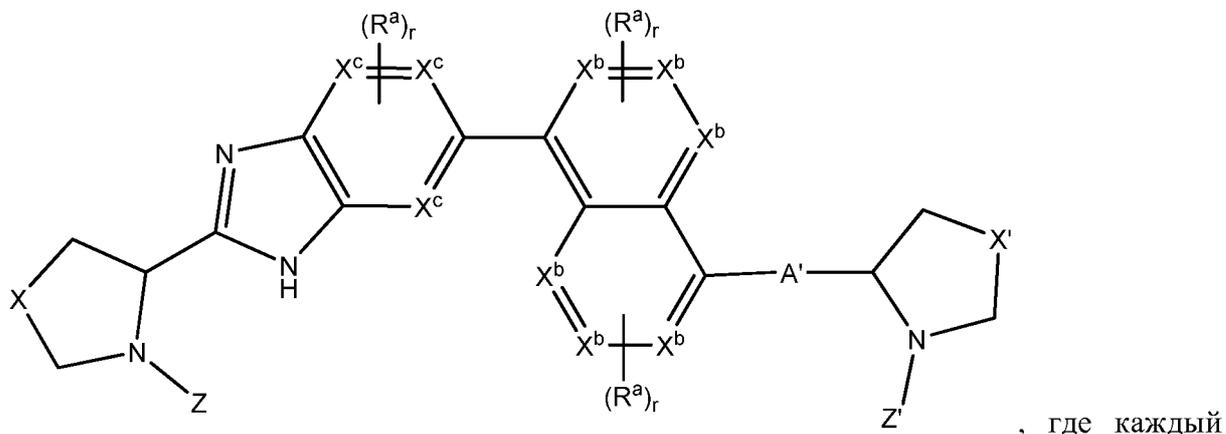
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

46. Соединение по п. 38, имеющее формулу IIIh:



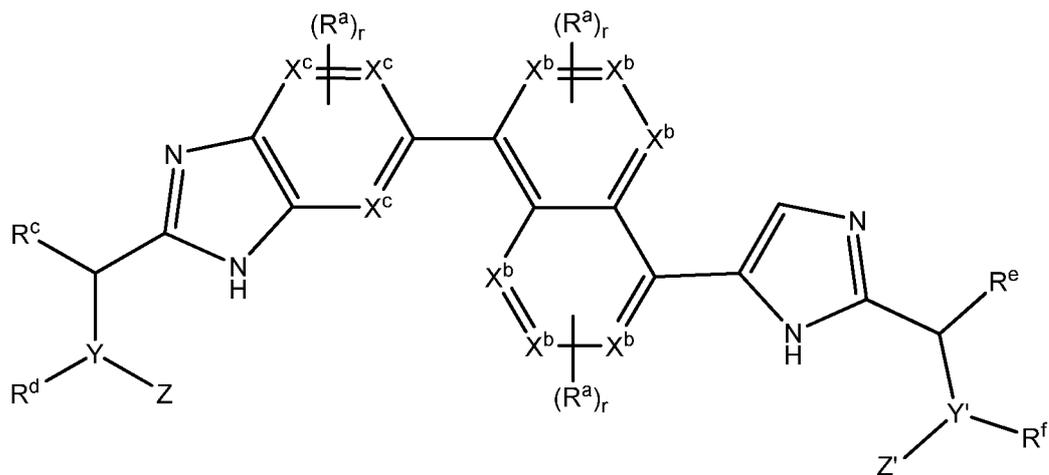
независимо представляет собой C или N.

47. Соединение по п. 46, имеющее формулу IIIi:

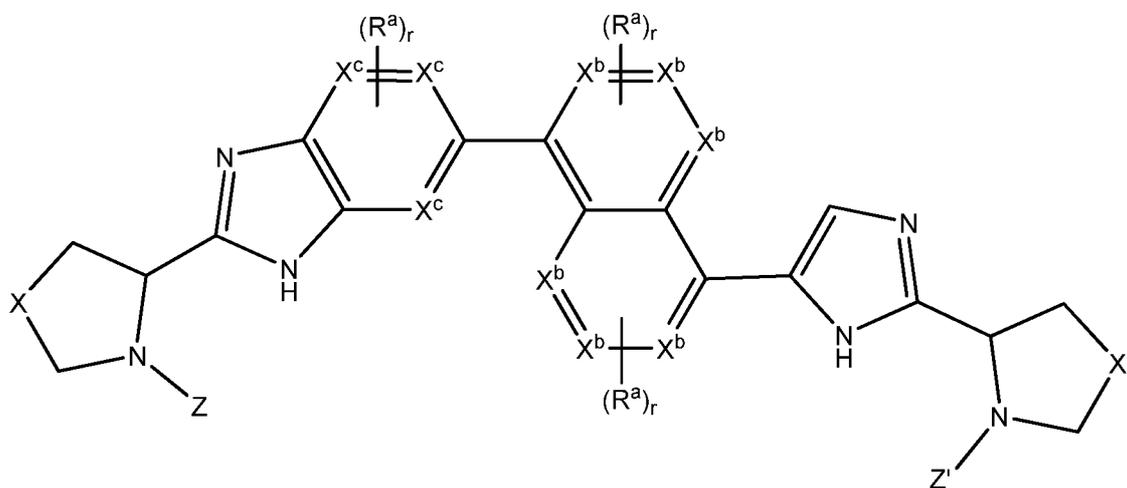


из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_8$ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

48. Соединение по п. 46, имеющее формулу IIIj:

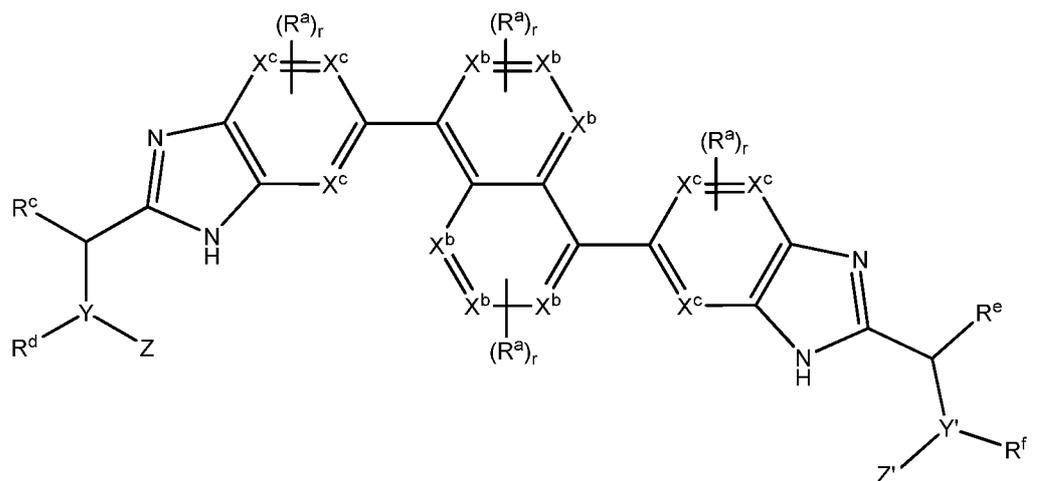


49. Соединение по п. 48, имеющее формулу IIIк:

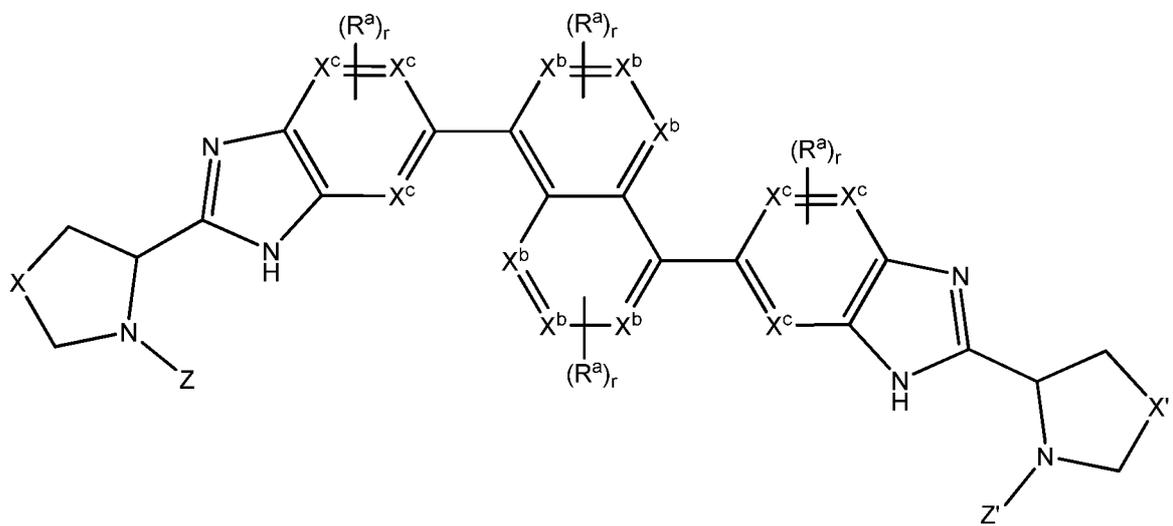


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

50. Соединение по п. 46, имеющее формулу III:

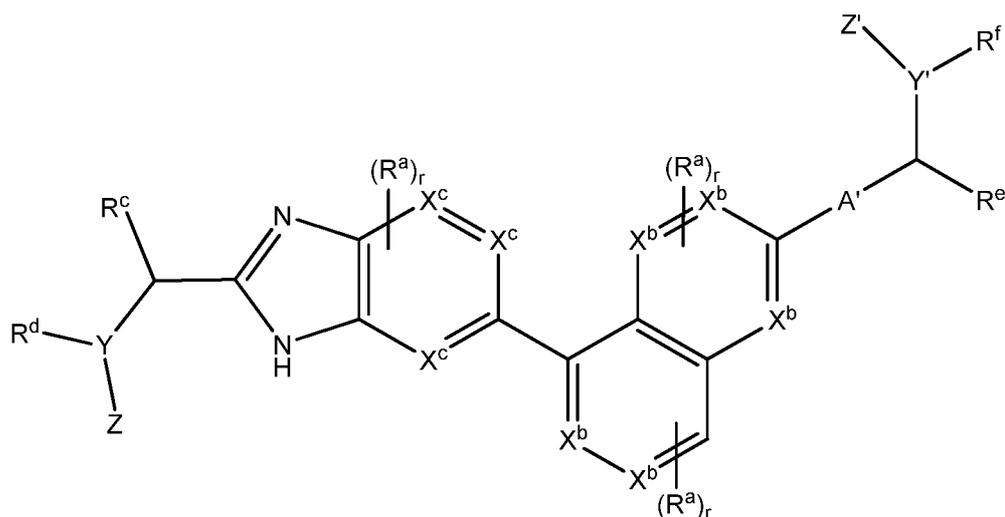


51. Соединение по п. 50, имеющее формулу IIIa:



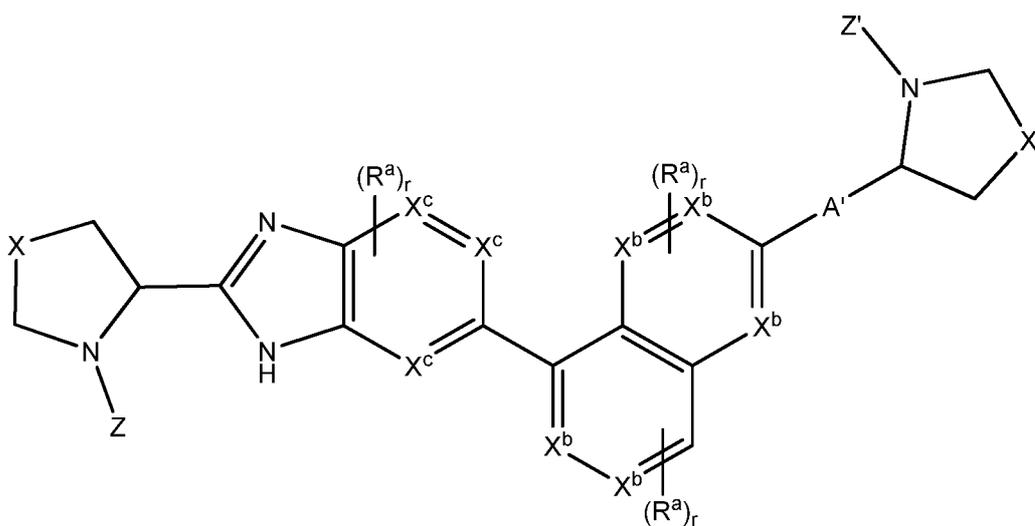
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

52. Соединение по п. 38, имеющее формулу IIIa:



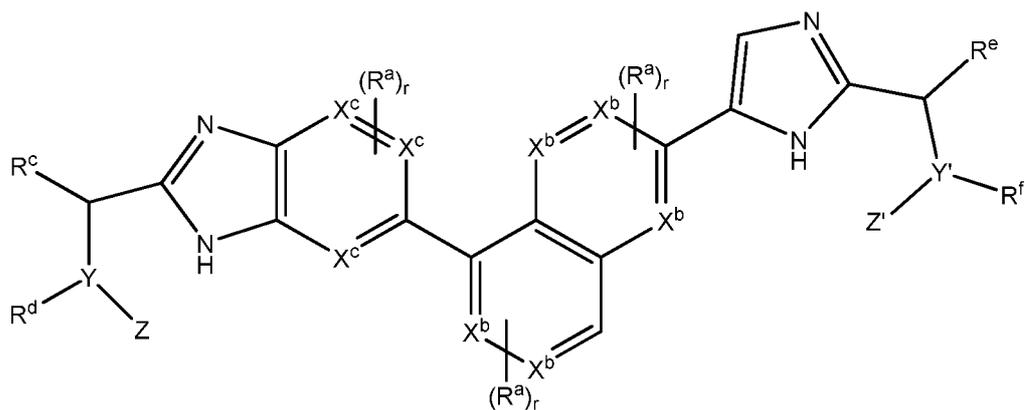
X^b независимо представляет собой С или N.

53. Соединение по п. 52, имеющее формулу Шо:

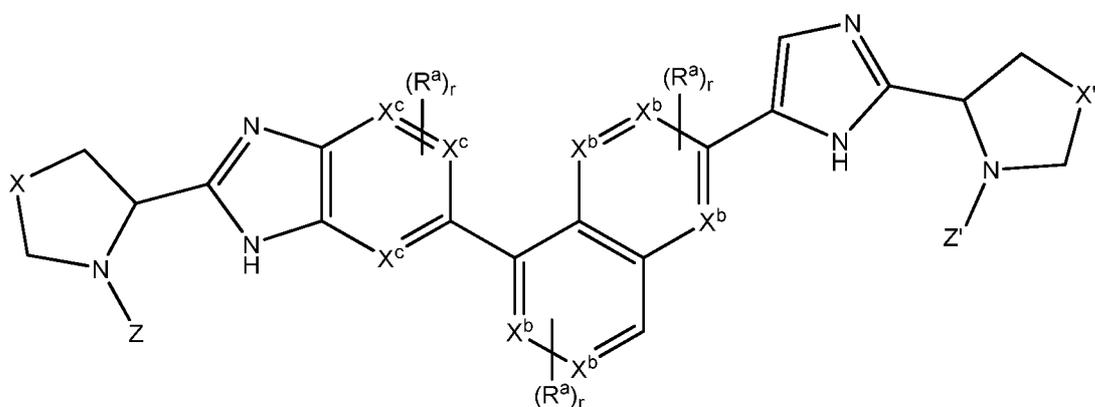


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

54. Соединение по п. 52, имеющее формулу Шр:

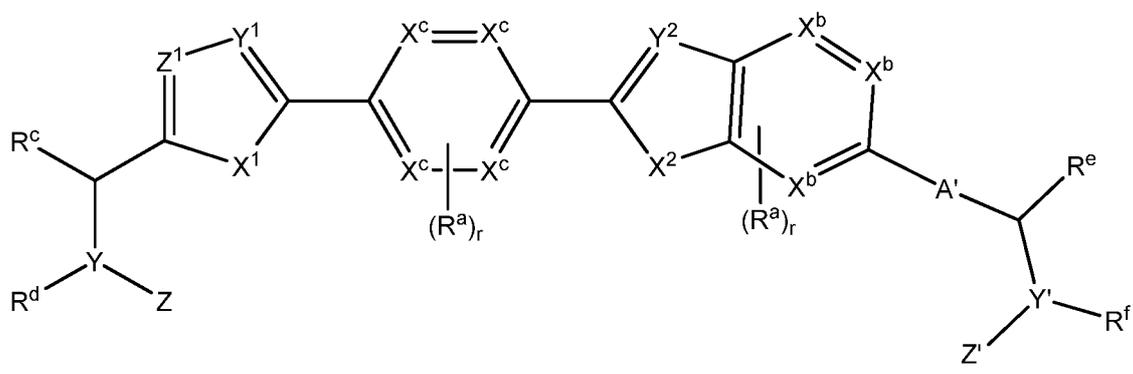


55. Соединение по п. 54, имеющее формулу IIIq:

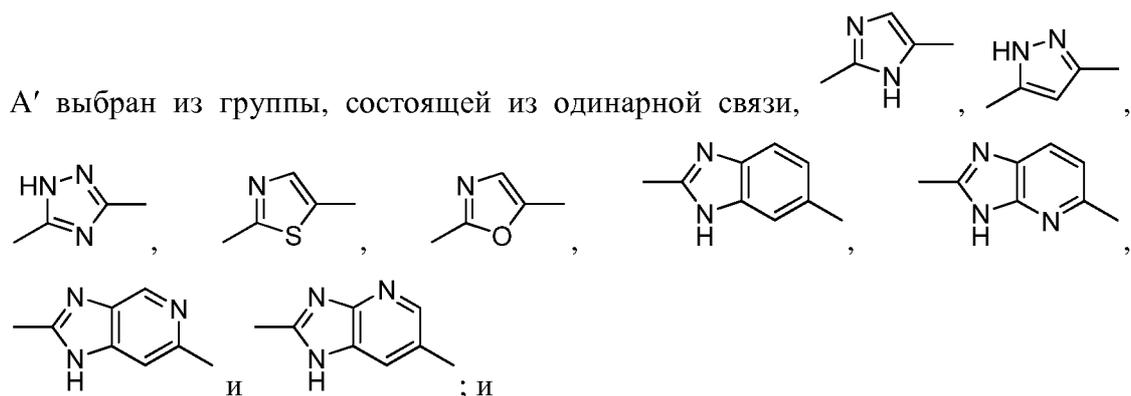


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —O—, —S—, —S(O)₁₋₂—, —CH₂O—, —CH₂S—, —CH₂S(O)₁₋₂— и —CH₂N(R¹)—, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

56. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV:

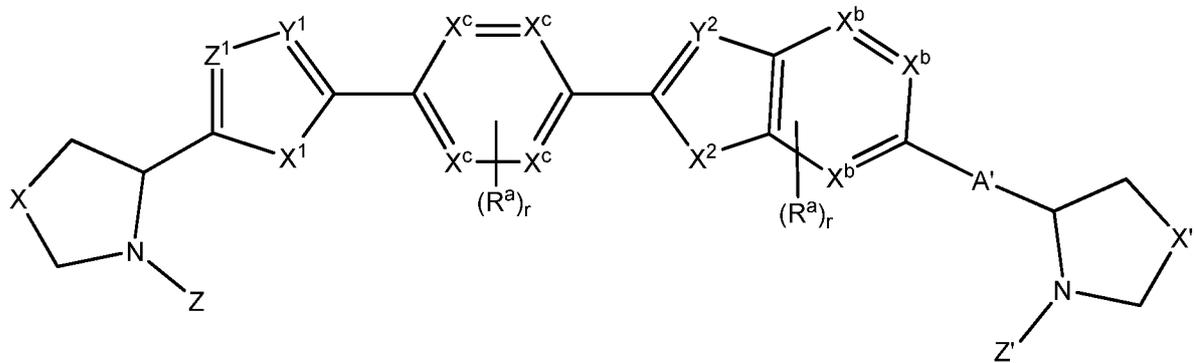


где:



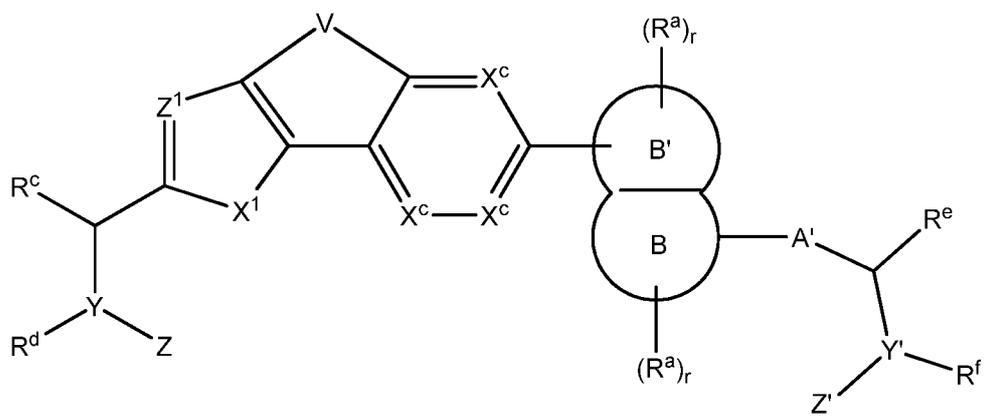
каждый X^b и X^c независимо представляет собой C или N.

57. Соединение по п. 55, имеющее формулу IVa:

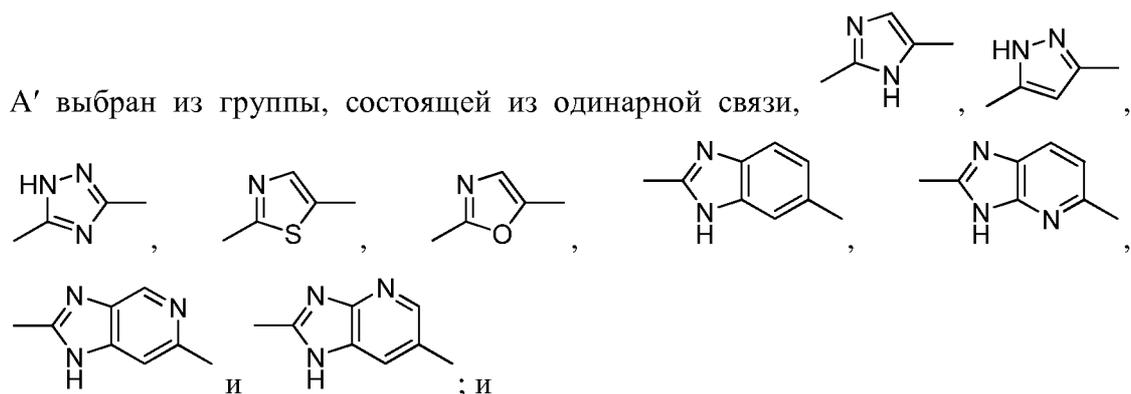


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

58. Соединение по п. 1, имеющее формулу V:

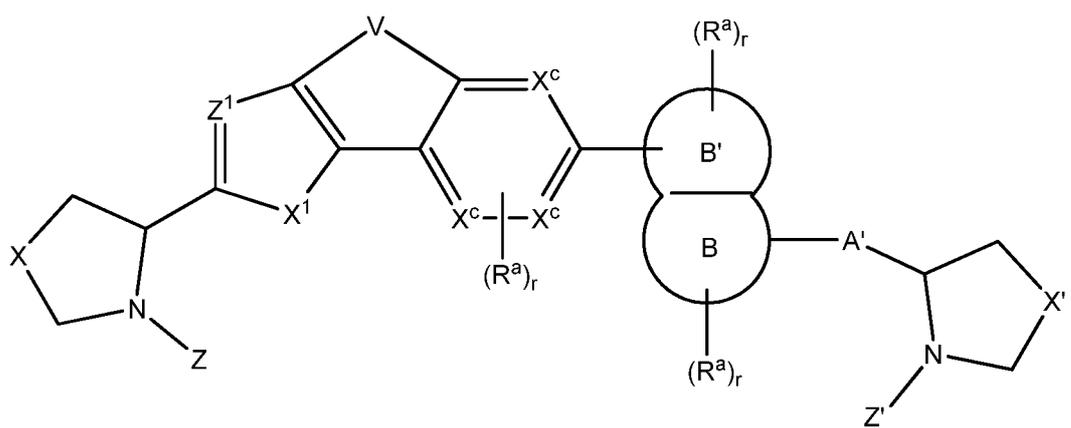


где:



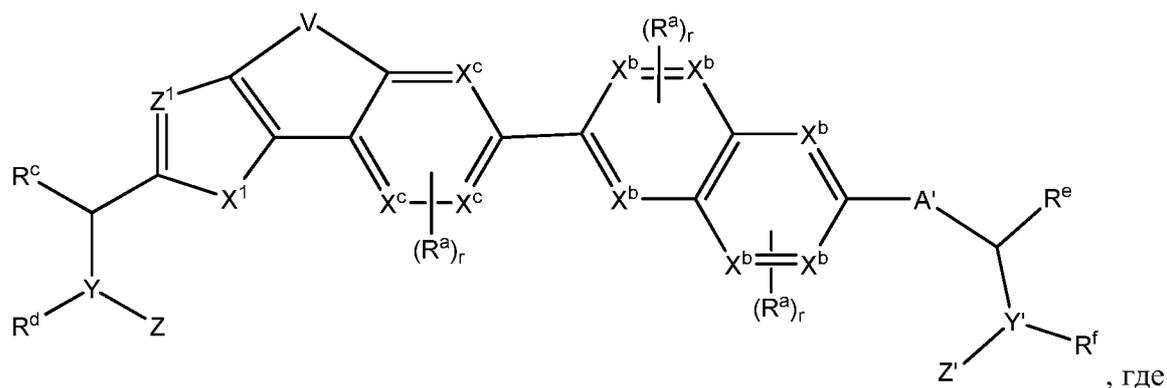
каждый X^c независимо представляет собой C или N при условии, что не более двух X^c представляют собой N.

59. Соединение по п. 57, имеющее формулу Va:



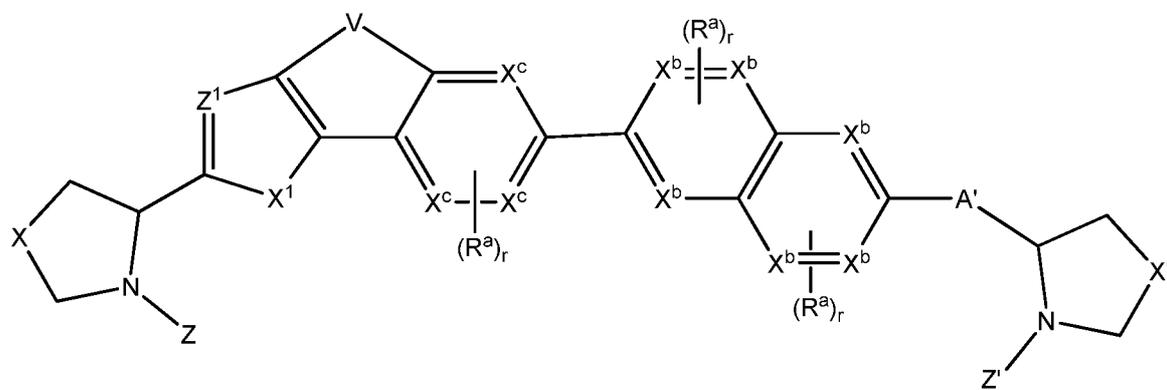
где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

60. Соединение по п. 57, имеющее формулу Vb:



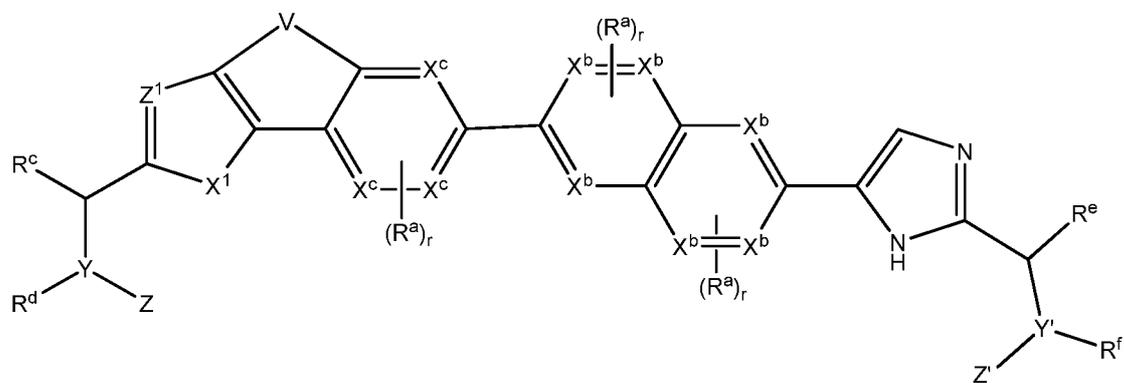
каждый X^b независимо представляет собой C или N.

61. Соединение по п. 59, имеющее формулу Vc:

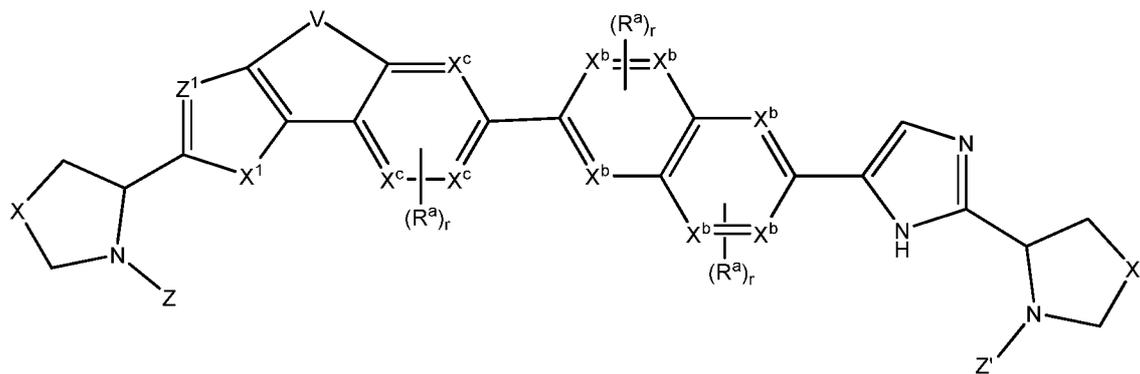


где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ и $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

62. Соединение по п. 59, имеющее формулу Vd:



63. Соединение по п. 61, имеющее формулу Ve:



, где каждый из X и X' независимо выбран из группы, состоящей из связи, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —O—, —S—, —S(O)₁₋₂—, —CH₂O—, —CH₂S—, —CH₂S(O)₁₋₂— и —CH₂N(R¹)—, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, аралкила, алканоила, алкоксикарбонила, карбамоила и замещенного сульфонила.

64. Соединение по любому из пп. 18, 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 и 62, отличающееся тем, что R^c, R^d, R^e и R^f каждый независимо выбран из группы, состоящей из: водорода, C₁-C₈ алкила и C₁-C₈ гетероалкила, где

каждый гетероатом, если присутствует, независимо представляет собой N, O или S,

R^c и R^d необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом, и R^e и R^f необязательно объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

65. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что одни из R^c и R^d или R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

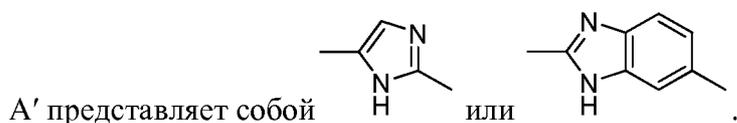
66. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что как R^c и R^d, так и R^e и R^f объединены с образованием 4-8-членного гетероцикла, который необязательно конденсирован с другим 3-6-членным гетероциклом.

67. Соединение по любому из пп. 18-63, отличающееся тем, что каждый R^a независимо представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{F}$.

68. Соединение по любому из пп. 20, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 и 62, отличающееся тем, что один из Y и Y' представляет собой N .

69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что как Y , так и Y' представляет собой N .

70. Соединение по любому из пп. 18-41, 46, 47, 52, 53, 56-61, отличающееся тем, что



71. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что Z и Z' каждый представляет собой 1-3 аминокислоты.

72. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что указанные аминокислоты находятся в D -конфигурации.

73. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что Z и Z' каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_d\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8]$, $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ и $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_d\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8]$.

74. Соединение по п. 73, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_d\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8]$.

75. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$.

76. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$.

77. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что либо один, либо оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

78. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

79. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-[C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

80. Соединение по п. 79, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

81. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$.

82. Соединение по п. 81, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$.

83. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$.

84. Соединение по п. 81, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$.

85. Соединение по п. 84, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$.

86. Соединение по п. 73, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4_2)_t-R^8$.

87. Соединение по п. 86, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$.

88. Соединение по п. 73, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-[U-(CR^4)_2]_n-NR^5-(CR^4)_2-U-(CR^4)_2-O-(CR^4)_2-R^8$.
89. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4)_2-NR^5-(CR^4)_2-U-(CR^4)_2-O-(CR^4)_2-R^8$.
90. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-C(O)-(CR^4)_2-NR^5-(CR^4)_2-C(O)-(CR^4)_2-O-(CR^4)_2-R^8$.
91. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой $-U-(CR^4)_2-O-(CR^4)_2-R^8$.
92. Фармацевтическая композиция, содержащая любое из соединений по пп. 1-55.
93. Применение соединения по любому из пп. 1-92 для получения лекарственного средства.
94. Применение соединения по п. 93, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.
95. Способ лечения гепатита С, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений по пп. 1-92.