

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790661** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2017.08.31

(51) Int. Cl. **C07D 491/18** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.07.02

(54) **ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С**

(31) **61/667,806; 61/798,524**

(32) **2012.07.03; 2013.03.15**

(33) **US**

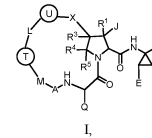
(62) **201492214; 2013.07.02**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Бьорнсон Кайла, Каналес Эда,
Котгелл Джероми Дж., Карки Капил
Кумар, Катана Эшли Энн, Като
Дэррил, Кобаяши Тецуя, Линк Джон
О., Маргинез Рубен, Филлипс Бартон
В., Пюнь Хьюн-Цзюн, Санджи Майкл,
Шриер Адам Джеймс, Сигель Дастиг,
Тэйлор Джеймс Г., Тран Чинх Вьет,
Трехо Мартин Тереза Алехандра,
Вивизн Рэндэл В., Янь Чжэн-Ю,
Заблоцки Джефф, Зипфель Шейла
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны соединения формулы I



а также фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, способы применения указанных соединений и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения.

A2

201790661

201790661

A2

ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 61/667806, поданной 3 июля 2012, и предварительной заявки на патент США № 61/798524, поданной 15 марта 2013. Содержания обеих указанных заявок включены в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Описаны новые ингибиторы репликации вирусов, представляющие собой малые молекулы, а также композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения, включающие введение таких соединений.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вирус гепатита С (ВГС), член рода *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*, является основной причиной хронических заболеваний печени во всем мире (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 2000, 32, 98-112). Следовательно, значительное внимание при противовирусных исследованиях, проводимых в настоящее время, уделяется разработке усовершенствованных способов лечения хронических инфекций ВГС человека (Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., *Clin. Liver Dis.*, 2011, 15, 597-609; Soriano, V. et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., *Nature Outlook*, 2011, 474, S1-S7; Gordon, C. P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5, 453-463).

Эффективность вирусологических способов лечения пациентов с хронической 25 инфекцией ВГС является труднодостижимой из-за значительной суточной репликации вируса у пациентов с хроническими инфекциями и высокой спонтанной мутабельности ВГС (Neumann, et al., *Science* 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., *Hepatology*, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., *Gene* 1985, 40, 1-8; Martell, et al., *J. Virol.* 1992, 66, 3225-9). Лечение ВГС дополнительно осложняется тем фактом, что ВГС является генетически разнообразным и 30 экспрессируется в виде нескольких различных генотипов и многочисленных подтипов. Например, в настоящее время ВГС классифицируют на шесть основных генотипов (обозначенных 1-6), множество подтипов (обозначенных а, b, с и т.д.) и примерно 100 различных штаммов (пронумерованных 1, 2, 3 и т.д.).

Генотипы 1, 2 и 3 ВГС распространены по всему миру, преимущественно в 35 Соединенных Штатах, Европе, Австралии и Восточной Азии (Япония, Тайвань, Таиланд и

Китай). Генотип 4 широко распространен на Ближнем Востоке, в Египте и Центральной Африке, а генотипы 5 и 6 преимущественно распространены в Южной Африке и Юго-Восточной Азии, соответственно (Simmonds, P. et al. *J Virol.* 84: 4597-4610, 2010).

5 При лечении многих видов хронических инфекций ВГС человека применяют комбинацию рибавирина, нуклеозидного аналога, и интерферона альфа (α) (ИФН). Однако, изменчивость клинического ответа у пациентов и токсичность указанной комбинации ограничивают ее применимость. Добавление ингибитора протеазы ВГС (телапревира или боцепревира) к комбинации рибавирина и ИФН значительно улучшает частоту устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после лечения (УВО12). Однако, в настоящее время указанный способ лечения одобрен только для пациентов с генотипом 1, а токсичность токсичность и другие побочные эффекты остались.

15 Применение противовирусных лекарственных средств направленного действия при лечении нескольких генотипов инфекции ВГС оказалось сложным из-за различной активности противовирусных лекарственных средств в отношении различных генотипов. Как правило, ингибиторы протеазы ВГС имеют пониженную активность *in vitro* в отношении генотипов 2 и 3 ВГС по сравнению с генотипом 1 (см., например, таблицу 1 из Summa, V. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56, 4161-4167; Gottwein, J. et al., *Gastroenterology*, 2011, 141, 1067-1079). Соответственно, установлено, что клиническая эффективность значительно различается в отношении различных генотипов ВГС. 20 Например, способы лечения, являющиеся высокоэффективными в отношении генотипов 1 и 2 ВГС, могут иметь ограниченную эффективность или являться неэффективными в отношении генотипа 3 (Moreno, C. et al., Poster 895, 61st AASLD Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 29 – Nov. 2, 2010; Graham, F., et al, *Gastroenterology*, 2011, 141, 881-889; Foster, G.R. et al., EASL 45th Annual Meeting, April 14-18, 2010, Vienna, Austria). В некоторых случаях 25 противовирусные агенты имеют хорошую клиническую эффективность в отношении генотипа 1 и пониженную и более изменчивую активность в отношении генотипов 2 и 3 (Reiser, M. et al., *Hepatology*, 2005, 41, 832-835). Для компенсации пониженной активности в случае пациентов с генотипом 3 и достижения значительного снижения вирусной нагрузки могут требоваться значительно большие дозировки противовирусных агентов 30 (Fraser, IP et al., Abstract #48, HEP DART 2011, Koloa, HI, December 2011).

Существует потребность в противовирусных агентах, которые менее чувствительны к вирусной резистентности. Например, связанные с резистентностью мутации в положениях 155 и 168 в протеазе ВГС обычно приводят к значительному снижению противовирусной активности ингибиторов протеазы ВГС (Mani, N. *Ann Forum Collab HIV*

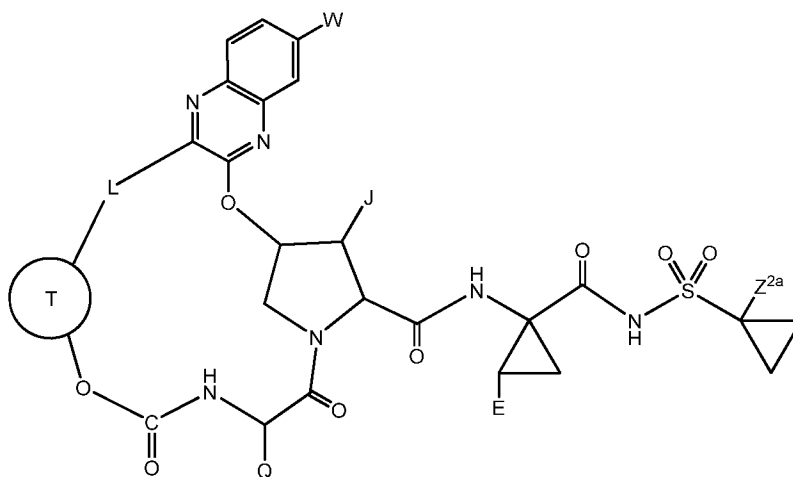
Res., 2012, 14, 1-8; Romano, KP et al, PNAS, 2010, 107, 20986-20991; Lenz O, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010, 54,1878–1887).

С учетом ограничений для способов лечения ВГС, применяемых в настоящее время, существует потребность в разработке более эффективных способов лечения ВГС. Также существует потребность в разработке способов лечения, являющихся эффективными в отношении нескольких генотипов и подтипов ВГС.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны новые соединения, ингибирующие протеазу NS3 вируса гепатита С (ВГС).
10 В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, ингибируют несколько генотипов вируса гепатита С. Указанные соединения подходят для применения при лечении инфекции ВГС и связанных с ней симптомов.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы (IV):



15 (IV),

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где:

J представляет собой C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил, где C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил возможно замещены галогеном, -ОН, арилом или циано;

20 $\textcircled{\text{T}}$ представляет собой C₃-C₅ карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₆ карбоциклилен возможно замещен C₁-C₄ алкилом, C₁-C₃ галогеналкилом, галогеном, -ОН или циано, или

$\textcircled{\text{T}}$ представляет собой C₅-C₈ бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения через два смежных атома углерода;

25 L представляет собой C₃-C₆ алкилен, C₃-C₆ алкенилен или -(CH₂)₃-циклопропил-, возможно замещенные 1-4 галогенами, -ОН или циано;

Q представляет собой C₂-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил, возможно замещенные C₁-C₃ алкилом, галогеном, -ОН или циано;

E представляет собой C₁-C₃ алкил или C₂-C₃ алкенил, возможно замещенные C₁-C₃ алкилом, галогеном, -ОН или циано;

5 W представляет собой H, -ОН, -O(C₁-C₃)алкил, -O(C₁-C₃)галогеналкил, галоген или циано; и

Z^{2a} представляет собой H или C₁-C₃ алкил, галоген, -ОН или циано.

10 В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C₃-C₆ карбоциклил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы (IV) через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₆ карбоциклил возможно замещен C₁-C₄ алкилом или C₁-C₃ галогеналкилом.

15 В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C₃-C₆ карбоциклил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы (IV) через два смежных атома углерода, где C₃-C₆ карбоциклил возможно замещен метилом, этилом или трифторметилом.

В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой циклопропилен.

20 В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C₆-C₈ мостиковый бициклический карбоциклил или C₆-C₈ конденсированный бициклический карбоциклил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы (IV) через два смежных атома углерода.

25 В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C₃-C₆ алкилен, замещенный 1-4 галогенами. В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C₅ алкилен, замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах реализации каждый из галогенов представляет собой фтор.

В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C₃-C₆ алкилен.

В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C₅ алкилен.

В другом варианте реализации формулы (IV) Q представляет собой *трет*-бутил или C₅-C₆ карбоциклил.

30 В другом варианте реализации формулы (IV) Q представляет собой *трет*-бутил.

В другом варианте реализации формулы (IV) E представляет собой C₁-C₃ алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогенов.

В другом варианте реализации формулы (IV) E представляет собой дифторметил.

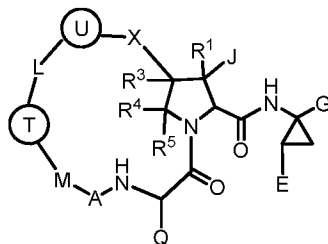
В другом варианте реализации формулы (IV) W представляет собой водород, -O(C₁-C₃)алкил, галоген или циано.

В другом варианте реализации формулы (IV) W представляет собой метокси.

В другом варианте реализации формулы (IV) Z^{2a} представляет собой водород или метил.

В другом варианте реализации формулы (IV) Z^{2a} представляет собой метил.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы (I):



(I),

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где:

J представляет собой J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, J⁷, J⁸ или J⁹;

Ⓣ представляет собой T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹², T¹³ или T¹⁴;

L представляет собой L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸, L⁹ или L¹⁰;

X представляет собой -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -N(R¹⁶)-, -S-, =N-O- или связь;

A представляет собой -C(O)-, -S(O)₂-, 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен или 4-10-членный гетероциклен, где любой из указанного арилена, гетероарилена или гетероциклена возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

M представляет собой связь, C₁-C₆ алкилен, -O- или -N(R¹⁶)-;

R¹ представляет собой H или F;

каждый из R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из H или Z¹;

Q представляет собой Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ или Q⁷;

E представляет собой E¹, E², E³, E⁴, E⁵ или E⁶;

G представляет собой -CO₂H, -CONHSO₂Z², тетразолил, -CONHP(O)(R¹⁶)₂, -P(O)(OH)(R¹⁶) и -P(O)(R¹⁶)₂;

Ⓢ представляет собой U¹, U², U³, U⁴, U⁵, U⁶ или U⁷;

J¹ представляет собой галоген;

J² представляет собой -OH, и R¹ представляет собой H;

- J^3 представляет собой $-NR^{17}R^{18}$, и R^1 представляет собой H;
- J^4 представляет собой C_1-C_8 алкил;
- J^5 представляет собой C_1-C_8 алкил, замещенный 1-4 Z^3 группами;
- J^6 представляет собой C_3-C_8 карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;
- 5 J^7 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенные 1-4 Z^3 группами;
- J^8 представляет собой C_1-C_8 алкокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами, и R^1 представляет собой H;
- J^9 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами, и R^1 представляет собой H;
- 10 T^1 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;
- T^2 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_8
- 15 алкильными группами;
- T^3 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен замещен 1-4 атомами галогенов, и указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_6 алкильными группами;
- T^4 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен C_1-C_8
- 20 алкильной группой, где указанная алкильная группа возможно замещена 1-4 Z^3 группами;
- T^5 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;
- T^6 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L через атом углерода и присоединенный к M через атом N, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;
- 25 T^7 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к M через атом углерода и присоединенный к L через атом N, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;
- 30 T^8 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;
- T^9 представляет собой C_5-C_{12} спиро бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный спиро
- 35 бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T¹⁰ представляет собой C₅-C₁₂ конденсированный бициклический карбоциклин, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный конденсированный бициклический карбоциклин возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

5 T¹¹ представляет собой C₅-C₁₂ мостиковый бициклический карбоциклин, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный мостиковый бициклический карбоциклин возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

T¹² представляет собой C₄-C₈ карбоциклин, присоединенный к L и M через два несмежных атома углерода, где указанный карбоциклин возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

10 T¹³ представляет собой 5-8-членный конденсированный, мостиковый или спиро бициклический гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

15 T¹⁴ представляет собой C₃-C₈ карбоциклин, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклин возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

L¹ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен;

L² представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен замещен 1-4 галогенами, или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 галогенами;

20 L³ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен замещен 1-4 Z⁴ группами, или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 Z⁴ группами, и где каждый из них возможно замещен 1-4 галогенами;

L⁴ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, замещенный двумя геминальными C₁-C₄ алкильными группами, совместно образующими спиро C₃-C₈ карбоциклинную группу, где L⁴ возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

25 L⁵ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому O, S или N, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z³ группами;

30 L⁶ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 5-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен замещен 1-4 атомами галогенов и возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

L⁷ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

L^8 представляет собой L^{8A} - L^{8B} - L^{8C} , где каждый из L^{8A} и L^{8C} независимо выбран из C_1 - C_6 алкилена, C_1 - C_6 гетероалкилена, C_2 - C_6 алкенилена или связи, и L^{8B} представляет собой 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, где L^{8A} и L^{8C} соединены с L^{8B} по двум различным кольцевым атомам, и L^{8B} возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

L^9 представляет собой C_2 - C_8 алкинилен, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

L^{10} представляет собой C_1 - C_8 алкилен или C_3 - C_8 алкенилен, замещенный двумя геминальными Z^1 группами, совместно образующими спиро 4-8-членную гетероциклическую группу, где L^{10} возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

U^1 представляет собой C_6 - C_{14} -членный арилен, возможно замещенный 1-4 W группами;

U^2 представляет собой C_3 - C_8 -членный карбоциклический, возможно замещенный 1-4 W группами;

U^3 представляет собой 4-14-членный гетероциклический, возможно замещенный 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

U^4 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарилен, содержащий 1, 2 или 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

U^5 представляет собой 8-, 9- или 10-членный конденсированный бициклический гетероарилен, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

U^6 представляет собой 11-14-членный конденсированный трициклический гетероарилен, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

U^7 представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарилен, содержащий 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-2 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

W независимо представляет собой W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 или W^7 ;

W^1 представляет собой оксо, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкил, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил), $-S(O)(C_1-C_6$ алкил), C_3-C_8 карбоциклический, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкил) $O(C_1-C_6$

алкил), галоген(C₁-C₆ алкокси), -NR⁶SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -NHCOOR⁶, -NHCONHR⁶, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил или -O(4-10-членный гетероциклил), где алкил, карбоциклил, циклоалкокси, галогеналкил, галогеналкокси, арил, гетероарил или гетероциклил указанного W¹ возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

5 каждый из R⁶ независимо выбран из H, C₆-C₁₀ арила или C₁-C₆ алкила, где указанный арил или алкил возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из атомов галогенов, C₁-C₆ алкила, C₆-C₁₀ арила, C₃-C₈ карбоциклила, 5-14-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, галоген(C₁-C₆ алкокси), -OH, -O(C₁-C₆ алкила), -SH, -S(C₁-C₆ алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -C(O)(C₁-C₆ алкила), -SO₂N(C₁-C₆ алкила)₂, -NHCOO(C₁-C₆ алкила), -NHCO(C₁-C₆ алкила), -NHCONH(C₁-C₆ алкила), -CO₂(C₁-C₆ алкила) или -C(O)N(C₁-C₆ алкила)₂;

W² представляет собой C₁-C₆ алкокси, замещенный 5-14-членным гетероарилом или C₆-C₁₀ арилом; где указанный гетероарил или арил замещен 1-4 Z¹ группами;

W³ представляет собой C₂-C₆ алкинил, замещенный C₆-C₁₀ арилом, C₃-C₈ карбоциклилом, C₁-C₈ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, 4-10-членным гетероциклилом или 5-14-членным гетероарилом; где указанный арил, карбоциклил, алкил, галогеналкил, гетероциклил или гетероарил возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

W⁴ представляет собой -SF₅;

W⁵ представляет собой -O(C₂-C₆ алкил)OR²², где R²² представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

W⁶ представляет собой -O(C₂-C₆ алкил)NR¹⁶R²², где R²² представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

W⁷ представляет собой -O(5-14-членный гетероарил); где указанный -O(5-14-членный гетероарил) возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

E¹ представляет собой C₂-C₆ алкенил;

E² представляет собой C₁-C₆ алкил;

E³ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил;

E⁴ представляет собой C₂-C₆ галогеналкенил;

E⁵ представляет собой C₃-C₆ карбоциклил;

E⁶ представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный -OCH₃, -OCD₃, -OCF₃ или -OCF₂H;

Q¹ представляет собой H, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ карбоциклил, C₆-C₁₀ арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, где, если Q¹ представляет собой не H, указанный Q¹ возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена,

$-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Z}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NHCOOR}^{16}$, $-\text{NHCOZ}^2$, $-\text{NHCONHR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

5 Q^2 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ спиро бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

Q^3 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ конденсированный бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

Q^4 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ мостиковый бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

10 Q^5 представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O или S, где Q^5 возможно замещен 1-4 Z^3 группами;

15 Q^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, где Q^6 замещен 1 оксогруппой и 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Z}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NHCOOR}^{16}$, $-\text{NHCOZ}^2$, $-\text{NHCONHR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

Q^7 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, где Q^7 замещен 4-8 атомами F, и каждый из атомов углерода Q^7 замещен 0-2 атомами F;

20 каждый из Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^1 возможно замещен 1-4 Z^{1a} группами;

30 каждый из Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, где любой алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^{1a} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из R^{16} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикллил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил R^{16} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

5 каждый из Z^{1c} независимо представляет собой оксо, галоген, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -CN, -C(O)(C_1 - C_8 алкил), -C(O)O(C_1 - C_8 алкил), -C(O)N(C_1 - C_8 алкил)₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_8 алкил), -N(C_1 - C_8 алкил)₂, -NHC(O)O(C_1 - C_8 алкил), -NHC(O)(C_1 - C_8 алкил), -NHC(O)NH(C_1 - C_8 алкил), -OH, -O(C_1 - C_8 алкил), C_3 - C_8 циклоалкокси, C_5 - C_{10} бициклический карбоциклилокси, -S(C_1 - C_8 алкил) или -S(O)₂N(C_1 - C_8 алкил)₂, где любой алкил, карбоцикллил, арил, гетероарил, гетероцикллил или циклоалкокси Z^{1c} возможно замещен 1-4 атомами галогенов или C_1 - C_6 алкоксигруппами;

каждый из R^{17} и R^{18} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, -C(O) R^{16} , -
15 C(O)OR¹⁶, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикллил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил R^{17} или R^{18} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами, или R^{17} и R^{18} совместно с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют 4-7-членную гетероциклильную группу, где указанная 4-7-членная гетероциклильная группа возможно замещена 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из Z^2 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -NR¹⁷R¹⁸ или -OR¹⁶, где любой алкил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^2 возможно замещен 1-4 Z^{2a} группами;

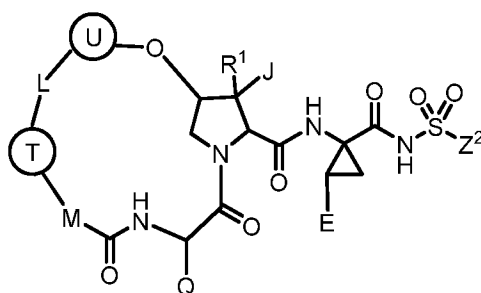
каждый из Z^{2a} независимо представляет собой оксо, галоген, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 -
25 C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -(C_2 - C_8 алкинил)арил, -(C_2 - C_8 алкинил)гетероарил, -CN, -C(O)(C_1 - C_6 алкил), -C(O)O(C_1 - C_6 алкил), -C(O)N(C_1 - C_6 алкил)₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂, -NHC(O)O(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), галоген(C_1 - C_6 алкокси), C_3 - C_8 циклоалкокси, -S(C_1 - C_6 алкил) или -SO₂N(C_1 - C_6 алкил)₂; где любой алкил, алкинил, карбоцикллил, циклоалкокси, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^{2a} возможно замещен 1-4 галогенами или C_1 - C_6 алкоксигруппами;

каждый из Z^3 независимо представляет собой оксо, галоген, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 -
35 C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -CN, -C(O)OR¹⁶, -

$C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ или $-SO_2R^{16}$; где любой алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^3 возможно замещен 1-4 галогенами; и

каждый из Z^4 независимо представляет собой оксо, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_5-C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1-C_8 галогеналкил, C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ или $-SO_2R^{16}$, где любой алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^4 возможно замещен 1-4 галогенами.

В другом варианте реализации предложено соединение формулы (II):



(II),

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где:

M представляет собой $-O-$;

J представляет собой $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8$ или J^9 ;

\textcircled{T} представляет собой $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13}$ или T^{14} ;

L представляет собой $L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9$ или L^{10} ;

R^1 представляет собой H или F ;

Q представляет собой $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6$ или Q^7 ;

E представляет собой E^1, E^2, E^3, E^4, E^5 или E^6 ;

\textcircled{U} представляет собой $U^1, U^2, U^3, U^4, U^5, U^6$ или U^7 ;

J^1 представляет собой галоген;

J^2 представляет собой $-OH$, и R^1 представляет собой H ;

J^3 представляет собой $-NR^{17}R^{18}$, и R^1 представляет собой H ;

J^4 представляет собой C_1-C_8 алкил;

J^5 представляет собой C_1-C_8 алкил, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

J^6 представляет собой C_3-C_8 карбоцикллил, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

J^7 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенные 1-4 Z^3 группами;

J^8 представляет собой C_1-C_8 алкокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами, и R^1 представляет собой H;

5 J^9 представляет собой C_3-C_8 карбоциклокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами, и R^1 представляет собой H;

T^1 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;

10 T^2 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_8 алкильными группами;

T^3 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 атомами галогенов, и указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_6 алкильными группами;

15 T^4 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен C_1-C_8 алкильной группой, где указанная алкильная группа возможно замещена 1-4 Z^3 группами;

T^5 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;

20 T^7 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к M через атом углерода и присоединенный к L через атом N, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

25 T^8 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T^9 представляет собой C_5-C_{12} спиро бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный спиро бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

30 T^{10} представляет собой C_5-C_{12} конденсированный бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный конденсированный бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T^{11} представляет собой C_5-C_{12} мостиковый бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный мостиковый бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T¹² представляет собой C₄-C₈ карбоцикличен, присоединенный к L и M через два несмежных атома углерода, где указанный карбоцикличен возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

5 T¹³ представляет собой 5-8-членный конденсированный, мостиковый или спиро бициклический гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

T¹⁴ представляет собой C₃-C₈ карбоцикличен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоцикличен возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

10 L¹ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен;

L² представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен замещен 1-4 галогенами, или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 галогенами;

15 L³ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен замещен 1-4 Z⁴ группами, или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 Z⁴ группами, и где каждый из них возможно замещен 1-4 галогенами;

L⁴ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, замещенный двумя геминальными C₁-C₄ алкильными группами, совместно образующими спиро C₃-C₈ карбоцикличильную группу, где L⁴ возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

20 L⁵ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому O, S или N, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z³ группами;

L⁶ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 5-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен замещен 1-4 атомами галогенов и возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

25 L⁷ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

30 L⁸ представляет собой L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}, где каждый из L^{8A} и L^{8C} независимо выбран из C₁-C₆ алкилена, C₁-C₆ гетероалкилена, C₂-C₆ алкенилена или связи, и L^{8B} представляет собой 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, где L^{8A} и L^{8C} соединены с L^{8B} по двум различным кольцевым атомам, и L^{8B} возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

L⁹ представляет собой C₂-C₈ алкинилен, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

L^{10} представляет собой C_1 - C_8 алкилен или C_3 - C_8 алкенилен, замещенный двумя геминальными Z^1 группами, совместно образующими спиро 4-8-членную гетероциклическую группу, где L^{10} возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

5 U^1 представляет собой C_6 - C_{14} -членный арилен, возможно замещенный 1-4 W группами;

каждый из U^2 представляет собой C_3 - C_8 -членный карбоциклический, возможно замещенный 1-4 W группами;

каждый из U^3 представляет собой 4-14-членный гетероциклический, возможно замещенный 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, 10 выбранными из C или N ;

U^4 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатомов, независимо выбранных из N , O или S , где указанный гетероарил возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N ;

15 U^5 представляет собой 8-, 9- или 10-членный конденсированный бициклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O или S , где указанный гетероарил возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N ;

20 U^6 представляет собой 11-14-членный конденсированный трициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O или S , где указанный гетероарил возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N ;

25 U^7 представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, содержащий 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O или S , где указанный гетероарил возможно замещен 1-2 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N ;

каждый из W независимо представляет собой W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 или W^7 ;

каждый из W^1 представляет собой оксо, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкил, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил), $-S(O)(C_1-C_6$ алкил), C_3-C_8 карбоциклический, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкил) $O(C_1-C_6$ алкил), галоген(C_1-C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклический или $-O(4-10$ -членный гетероциклический), где алкил, карбоциклический, циклоалкокси, галогеналкил, галогеналкокси, арил, гетероарил или гетероциклический указанного W^1 возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из R^6 независимо выбран из H, C_6-C_{10} арила или C_1-C_6 алкила, где указанный арил или алкил возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из атомов галогенов, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, C_3-C_8 карбоциклила, 5-14-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, галоген(C_1-C_6 алкокси), -OH, -O(C_1-C_6 алкила), -SH, -S(C_1-C_6 алкила), -NH₂, -NH(C_1-C_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)₂, -C(O)(C_1-C_6 алкила), -SO₂N(C_1-C_6 алкила)₂, -NHCOO(C_1-C_6 алкила), -NHCO(C_1-C_6 алкила), -NHCONH(C_1-C_6 алкила), -CO₂(C_1-C_6 алкила) или -C(O)N(C_1-C_6 алкила)₂;

каждый из W^2 представляет собой C_1-C_6 алкокси, замещенный 5-14-членным гетероарилом или C_6-C_{10} арилом; где указанный гетероарил или арил замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из W^3 представляет собой C_2-C_6 алкинил, замещенный C_6-C_{10} арилом, C_3-C_8 карбоциклилом, C_1-C_8 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, 4-10-членным гетероциклилом или 5-14-членным гетероарилом; где указанный арил, карбоциклил, алкил, галогеналкил, гетероциклил или гетероарил возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

каждый из W^4 представляет собой -SF₅;

каждый из W^5 представляет собой -O(C_2-C_6 алкил)OR²², где R²² представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

каждый из W^6 представляет собой -O(C_2-C_6 алкил)NR¹⁶R²², где R²² представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

каждый из W^7 представляет собой -O(5-14-членный гетероарил); где указанный -O(5-14-членный гетероарил) возможно замещен 1-4 Z^1 группами, и 2 смежных заместителя указанного -O(5-14-членного гетероарила) могут совместно образовывать 3-6-членное циклическое кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

E^1 представляет собой C_2-C_6 алкенил;

E^2 представляет собой C_1-C_6 алкил;

E^3 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил;

E^4 представляет собой C_2-C_6 галогеналкенил;

E^5 представляет собой C_3-C_6 карбоциклил;

E^6 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный -OCH₃, -OCD₃, -OCF₃ или -OCF₂H;

Q^1 выбран из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоциклила, C_6-C_{10} арила, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероциклила, где, если Q^1 представляет собой не H, указанный Q^1 возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена,

$-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Z}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NHCOOR}^{16}$, $-\text{NHCOZ}^2$, $-\text{NHCONHR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

5 Q^2 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ спиро бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

Q^3 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ конденсированный бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

Q^4 представляет собой $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ мостиковый бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z^1 группами;

10 Q^5 представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O или S, где Q^5 возможно замещен 1-4 Z^3 группами;

15 Q^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, где Q^6 замещен 1 оксогруппой и 0-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Z}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NHCOOR}^{16}$, $-\text{NHCOZ}^2$, $-\text{NHCONHR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;

Q^7 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, где Q^7 замещен 4-8 атомами F, и каждый из атомов углерода Q^7 замещен 0-2 атомами F;

20 каждый из Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^1 возможно замещен 1-4 Z^{1a} группами;

30 каждый из Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, где любой алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^{1a} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из R^{16} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикллил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил R^{16} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

5 каждый из Z^{1c} независимо представляет собой оксо, галоген, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -CN, -C(O)(C_1 - C_8 алкил), -C(O)O(C_1 - C_8 алкил), -C(O)N(C_1 - C_8 алкил)₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_8 алкил), -N(C_1 - C_8 алкил)₂, -NHC(O)O(C_1 - C_8 алкил), -NHC(O)(C_1 - C_8 алкил), -NHC(O)NH(C_1 - C_8 алкил), -OH, -O(C_1 - C_8 алкил), C_3 - C_8 циклоалкокси, C_5 - C_{10} бициклический карбоциклилокси, -S(C_1 - C_8 алкил) или -S(O)₂N(C_1 - C_8 алкил)₂, где любой алкил, карбоцикллил, арил, гетероарил, гетероцикллил или циклоалкокси Z^{1c} возможно замещен 1-4 атомами галогенов или C_1 - C_6 алкоксигруппами;

каждый из R^{17} и R^{18} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, -C(O) R^{16} , -
15 C(O)OR¹⁶, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикллил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил R^{17} или R^{18} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами, или R^{17} и R^{18} совместно с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют 4-7-членную гетероциклильную группу, где указанная 4-7-членная гетероциклильная группа возможно замещена 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из Z^2 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -NR¹⁷R¹⁸ или -OR¹⁶, где любой алкил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^2 возможно замещен 1-4 Z^{2a} группами;

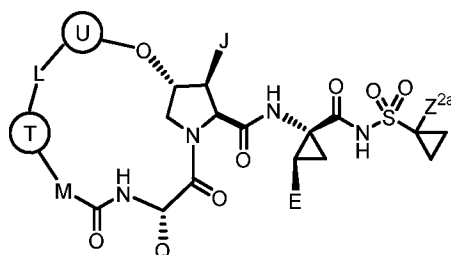
каждый из Z^{2a} независимо представляет собой оксо, галоген, C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 -
25 C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -(C_2 - C_8 алкинил)арил, -(C_2 - C_8 алкинил)гетероарил, -CN, -C(O)(C_1 - C_6 алкил), -C(O)O(C_1 - C_6 алкил), -C(O)N(C_1 - C_6 алкил)₂, -NH₂, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂, -NHC(O)O(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OH, -O(C_1 - C_6 алкил), галоген(C_1 - C_6 алкокси), C_3 - C_8 циклоалкокси, -S(C_1 - C_6 алкил) или -SO₂N(C_1 - C_6 алкил)₂; где любой алкил, алкинил, карбоцикллил, циклоалкокси, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^{2a} возможно замещен 1-4 галогенами или C_1 - C_6 алкоксигруппами;

каждый из Z^3 независимо представляет собой оксо, галоген, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_5 - C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1 - C_8 галогеналкил, C_6 -
35 C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, -CN, -C(O)OR¹⁶, -

$C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ или $-SO_2R^{16}$; где любой алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^3 возможно замещен 1-4 галогенами; и

каждый из Z^4 независимо представляет собой оксо, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_5-C_{10} бициклический карбоцикллил, C_1-C_8 галогеналкил, C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероцикллил, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ или $-SO_2R^{16}$, где любой алкенил, алкинил, карбоцикллил, арил, гетероарил или гетероцикллил Z^4 возможно замещен 1-4 галогенами.

В другом варианте реализации предложено соединение формулы (III):



(III),

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где:

М представляет собой $-O-$;

J представляет собой $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8$ или J^9 ;

\textcircled{T} представляет собой $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13}$ или T^{14} ;

L представляет собой $L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9$ или L^{10} ;

Q представляет собой Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 или Q^7 ;

E представляет собой E^1, E^2, E^3 или E^4 ;

\textcircled{U} выбран из U^1, U^3, U^4, U^5, U^6 или U^7 ;

J^1 представляет собой галоген;

J^2 представляет собой $-OH$;

J^3 представляет собой $-NR^{17}R^{18}$;

J^4 представляет собой C_1-C_8 алкил;

J^5 представляет собой C_1-C_8 алкил, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

J^6 представляет собой C_3-C_8 карбоцикллил, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

J^7 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикллил, возможно замещенные 1-4 Z^3 группами;

J^8 представляет собой C_1-C_8 алкокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

J^9 представляет собой C_3-C_8 карбоциклокси, возможно замещенный 1-4 Z^3 группами;

T^1 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;

5 T^2 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_8 алкильными группами;

10 T^3 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен замещен 1-4 атомами галогенов, и указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 C_1-C_6 алкильными группами;

T^4 представляет собой C_3-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен C_1-C_8 алкильной группой, где указанная алкильная группа возможно замещена 1-4 Z^3 группами;

15 T^5 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода;

T^7 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к M через атом углерода и присоединенный к L через атом N, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

20 T^8 представляет собой 4-10-членный гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T^9 представляет собой C_5-C_{12} спиро бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный спиро бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

25 T^{10} представляет собой C_5-C_{12} конденсированный бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный конденсированный бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

30 T^{11} представляет собой C_5-C_{12} мостиковый бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный мостиковый бициклический карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T^{12} представляет собой C_4-C_8 карбоциклилен, присоединенный к L и M через два несмежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z^1 группами;

T¹³ представляет собой 5-8-членный конденсированный, мостиковый или спиро бициклический гетероциклен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный гетероциклен возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

5 T¹⁴ представляет собой C₃-C₈ карбоциклилен, присоединенный к L и M через два смежных атома углерода, где указанный карбоциклилен возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

L¹ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен;

L² представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 галогенами;

10 L³ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, где указанный C₁-C₈ алкилен или указанный C₂-C₈ алкенилен замещен 1-4 Z⁴ группами, и указанный C₁-C₈ алкилен или указанный C₂-C₈ алкенилен возможно замещен 1-4 галогенами;

15 L⁴ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₂-C₈ алкенилен, замещенный двумя геминальными C₁-C₄ алкильными группами, совместно образующими спиро C₃-C₈ карбоциклильную группу, где L⁴ возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

L⁵ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому O, S или N, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z³ группами;

20 L⁶ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 5-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен замещен 1-4 атомами галогенов и возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

L⁷ представляет собой 2-8-членный гетероалкилен или 4-8-членный гетероалкенилен, соединенный с \textcircled{T} по атому углерода, и указанный гетероалкилен или гетероалкенилен возможно замещен 1-4 Z⁴ группами;

25 L⁸ представляет собой L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}, где каждый из L^{8A} и L^{8C} независимо выбран из C₁-C₆ алкилена, C₁-C₆ гетероалкилена, C₂-C₆ алкенилена или связи, и L^{8B} представляет собой 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, где L^{8A} и L^{8C} соединены с L^{8B} по двум различным кольцевым атомам, и L^{8B} возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

30 L⁹ представляет собой C₂-C₈ алкинилен, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

L¹⁰ представляет собой C₁-C₈ алкилен или C₃-C₈ алкенилен, замещенный двумя геминальными Z¹ группами, совместно образующими спиро 4-8-членную гетероциклильную группу, где L¹⁰ возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

U¹ представляет собой C₆-C₁₄-членный арилен, возможно замещенный 1-4 W группами;

U³ представляет собой 4-14-членный гетероциклен, возможно замещенный 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

5 U⁴ представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарилен, содержащий 1, 2 или 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

10 U⁵ представляет собой 8-, 9- или 10-членный конденсированный бициклический гетероарилен, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

15 U⁶ представляет собой 11-14-членный конденсированный трициклический гетероарилен, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-4 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

20 U⁷ представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарилен, содержащий 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где указанный гетероарилен возможно замещен 1-2 W группами, связанными с одним или более кольцевыми атомами, выбранными из C или N;

каждый из W независимо представляет собой W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶ или W⁷;

каждый из W¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -OR⁶, C₁-C₆ алкил, -CN, -CF₃, -SR⁶, -C(O)₂R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)R⁶, -SO₂(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил), C₃-C₈ карбоциклил, C₃-C₈ циклоалкокси, C₁-C₆ галогеналкил, -N(R⁶)₂, -NR⁶(C₁-C₆ алкил)O(C₁-C₆ алкил), галоген(C₁-C₆ алкокси), -NR⁶SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -NHCOOR⁶, -NHCONHR⁶, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил или -O(4-10-членный гетероциклил), где алкил, карбоциклил, циклоалкокси, галогеналкил, галогеналкокси, арил, гетероарил или гетероциклил указанного W¹ возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

30 каждый из R⁶ независимо выбран из H, C₆-C₁₀ арила или C₁-C₆ алкила, где указанный арил или алкил возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из атомов галогенов, C₁-C₆ алкила, C₆-C₁₀ арила, C₃-C₈ карбоциклила, 5-14-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, галоген(C₁-C₆ алкокси), -OH, -O(C₁-C₆ алкила), -SH, -S(C₁-C₆ алкила), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -C(O)(C₁-C₆ алкила), -SO₂N(C₁-C₆

алкила)₂, -NHCOO(C₁-C₆ алкила), -NHCO(C₁-C₆ алкила), -NHCONH(C₁-C₆ алкила), -CO₂(C₁-C₆ алкила) или -C(O)N(C₁-C₆ алкила)₂;

каждый из W² представляет собой C₁-C₆ алкокси, замещенный 5-14-членным гетероарилом или C₆-C₁₀ арилом; где указанный гетероарил или арил замещен 1-4 Z¹ группами;

каждый из W³ представляет собой C₂-C₆ алкинил, замещенный C₆-C₁₀ арилом, C₃-C₈ карбоциклилом, C₁-C₈ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, 4-10-членным гетероциклилом или 5-14-членным гетероарилом; где указанный арил, карбоциклил, алкил, галогеналкил, гетероциклил или гетероарил возможно замещен 1-4 Z¹ группами;

каждый из W⁴ представляет собой -SF₅;

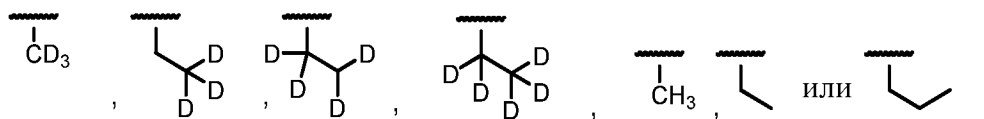
каждый из W⁵ представляет собой -O(C₂-C₆ алкил)OR²², где R²² представляет собой C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

каждый из W⁶ представляет собой -O(C₂-C₆ алкил)NR¹⁶R²², где R²² представляет собой арил, гетероарил или гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

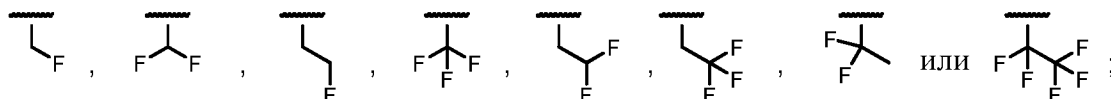
каждый из W⁷ представляет собой -O(5-14-членный гетероарил); где указанный -O(5-14-членный гетероарил) возможно замещен 1-4 Z¹ группами, и 2 смежных заместителя указанного -O(5-14-членного гетероарила) могут совместно образовывать 3-6-членное циклическое кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

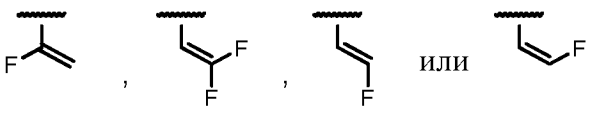
E¹ представляет собой 

E² представляет собой



E³ представляет собой



E⁴ представляет собой 

Q¹ представляет собой H, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ карбоциклил, C₆-C₁₀ арил, 5-6-членный гетероарил или 5-6-членный гетероциклил, где, если Q¹ представляет собой не H, указанный Q¹ возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR⁶, -SR⁶, -N(R⁶)₂, C₆-C₁₀ арила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкокси,

-CN, -CF₃, -SO₂(C₁-C₆ алкила), -S(O)(C₁-C₆ алкила), -NR⁶SO₂Z², -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NHCOOR¹⁶, -NHCOZ², -NHCONHR¹⁶, -CO₂R⁶, -C(O)R⁶ или -CON(R⁶)₂;

Q² представляет собой C₅-C₁₀ спиро бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

5 Q³ представляет собой C₅-C₁₀ конденсированный бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

Q⁴ представляет собой C₅-C₁₀ мостиковый бициклический карбоциклил, возможно замещенный 1-4 Z¹ группами;

10 Q⁵ представляет собой 4-членный гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O или S, где Q⁵ возможно замещен 1-4 Z³ группами;

Q⁷ представляет собой C₃-C₈ карбоциклил, замещенный 4-8 атомами F, и каждый из атомов углерода Q⁷ замещен 0-2 атомами F;

каждый из Z¹ независимо представляет собой оксо, галоген, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₃-C₈ карбоциклил, C₅-C₁₀ бициклический карбоциклил, C₁-C₈ галогеналкил, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, -CN, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁶S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂OR¹⁶, -OR¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, -SR¹⁶, -S(O)R¹⁶, -S(O)₂R¹⁶ или -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z¹ возможно замещен 1-4 Z^{1a} группами;

каждый из Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₃-C₈ карбоциклил, C₅-C₁₀ бициклический карбоциклил, C₁-C₈ галогеналкил, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, -CN, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -NR¹⁶C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁶S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂OR¹⁶, -OR¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, -SR¹⁶, -S(O)R¹⁶, -S(O)₂R¹⁶ или -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, где любой алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^{1a} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из R¹⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₃-C₈ карбоциклил, C₅-C₁₀ бициклический карбоциклил, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил R¹⁶ возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами;

каждый из Z^{1c} независимо представляет собой оксо, галоген, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ карбоциклил, C₅-C₁₀ бициклический карбоциклил, C₁-C₈ галогеналкил, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, -CN, -C(O)(C₁-C₈ алкил), -C(O)O(C₁-C₈ алкил), -C(O)N(C₁-C₈ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₈ алкил), -N(C₁-C₈ алкил)₂, -NHC(O)O(C₁-C₈

алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкил})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкокси, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклокси, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкил})$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкил})_2$, где любой алкил, карбоциклил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкокси Z^{1c} возможно замещен 1-4 атомами галогенов или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппами;

5 каждый из R^{17} и R^{18} независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, где любой алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил R^{17} или R^{18} возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами, или R^{17} и R^{18} совместно с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют 4-7-членную гетероциклильную группу, где указанная 4-7-членная гетероциклильная группа возможно замещена 1-4 Z^{1c} группами;

 каждый из Z^2 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ или $-\text{OR}^{16}$, где любой алкил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^2 возможно замещен 1-4 Z^{2a} группами;

15 каждый из Z^{2a} независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-(\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ алкинил})\text{арил}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ алкинил})\text{гетероарил}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, галоген($\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси), $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкокси, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$; где любой алкил, алкинил, карбоциклил, циклоалкокси, арил, гетероарил или гетероциклил Z^{2a} возможно замещен 1-4 галогенами или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппами;

25 каждый из Z^3 независимо представляет собой оксо, галоген, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{SR}^{16}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$; где любой алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^3 возможно замещен 1-4 галогенами; и

30 каждый из Z^4 независимо представляет собой оксо, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ бициклический карбоциклил, $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{SR}^{16}$ или $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, где любой алкенил, алкинил, карбоциклил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^4 возможно замещен 1-4 галогенами.

В одном из вариантов реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), у пациента, нуждающегося в таком лечении (например, у млекопитающего, такого как человек). Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ ингибирования пролиферации ВГС, лечения ВГС или задержки появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек). Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения в медицинской терапии (например, для применения при лечении инфекции вируса *Flaviviridae*, такой как инфекция ВГС, или при ингибировании пролиферации ВГС, или при задержке появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек)).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при получении лекарственных средств для лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), или для ингибирования пролиферации ВГС, или для задержки появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при профилактическом или терапевтическом лечении пролиферации вируса *Flaviviridae*, вируса

ВГС или для применения при терапевтическом лечении для задержки появления симптомов ВГС.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при профилактическом или терапевтическом лечении инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС).

В одном из вариантов реализации предложено применение соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения при получении лекарственных средств для лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек).

В одном из вариантов реализации предложены способы и промежуточные соединения, описанные в настоящей заявке, подходящие для получения соединений формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), их стереоизомеров, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

Другие варианты реализации, задачи, признаки и преимущества будут описаны нижеприведенном подробном описании вариантов реализации и частично очевидны из описания или могут быть изучены при практической реализации заявленного изобретения. Указанные задачи и преимущества достигаются при помощи способов и композиций, конкретно раскрытых в настоящем описании и приложенной формуле изобретения. Следует понимать, что изложенное выше краткое описание изобретения представляет собой краткое и обобщенное изложение некоторых из вариантов реализации, описанных в настоящей заявке, оно представлено только для удобства читателя и не ограничивает в какой-либо степени объем или диапазон эквивалентов настоящего изобретения, которые в соответствии с законодательством определяет прилагаемая формула изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение может быть реализовано в различных формах, и ниже представлено описание некоторых из вариантов реализации, настоящее описание представляет собой пример заявленного предмета изобретения и не ограничивает прилагаемую формулу изобретения конкретными описанными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, представлены только для удобства и не ограничивают формулу изобретения каким-либо образом. Варианты

реализации, описанные в любом из примеров, можно объединять с вариантами реализации, описанными в любом другом примере.

Сокращения

- 5 Следующие сокращения используются в настоящем описании и имеют следующие значения:
- °C = градусы Цельсия
Å = ангстрем
Ac = ацетил
- 10 AcOH = уксусная кислота
вод. = водный
Ar = аргон
атм. = атмосфера
BEP = тетрафторборат 2-бром-1-этилпиридиния
- 15 Дихлорид бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II)
Bn = бензил
Boc = *трет*-бутоксикарбонил
Boc₂O = ди-*трет*-бутилдикарбонат
BP = температура кипения
- 20 Bs = 4-бромфенилсульфонил
Bu = бутил
calcd = вычислено
КБШ = Кори-Бакши-Шибата
CBZ = Cbz = карбоксибензил
- 25 КДИ = 1,1'-карбонилдиимидазол
см = сантиметр
COMU = гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения
- DABCO = 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
- 30 DBU = 1,8-диазабциклоундец-7-ен
ДХЭ = 1,2-дихлорэтан
ДХМ = дихлорметан
DDQ = 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон
DIAD = диизопропилазодикарбоксилат
- 35 Диоксан = 1,4-диоксан

- DIPEA = *N,N*-диизопропил-*N*-этиламин
- DMF = *N,N*-диметилформаид
- DMAП = 4-диметиламинопиридин
- DMPU = 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон
- 5 ДМСО = диметилсульфоксид
- dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
- DSC = *N,N'*-дисукцинимидилкарбонат
- ЭА = EtOAc = этилацетат
- EC₅₀ = полумаксимальная эффективная концентрация
- 10 EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
- Et = этил
- Et₂O = диэтиловый эфир
- EtOAc = этилацетат
- EtOH = этанол
- 15 экв. = эквивалент
- F-ЯМР = спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах фтора
- г = грамм
- ч = час
- НАТУ = гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония
- 20 ВГС = вирус гепатита С
- ГЭПЭС = гидроксипиперазинэтансульфоновая кислота
- Hex = hex = гексан
- HMDS = гексаметилдисилазан(азид)
- HMPA = гексаметилфосфорамид
- 25 ¹H-ЯМР = спектроскопия ядерного магнитного резонанса на протонах
- HOAc = уксусная кислота
- НОВТ = гидроксibenзотриазол
- ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография
- Гц = герц
- 30 ИПС = изопропиловый спирт
- i = изо
- J = постоянная связи
- KHMDS = бис(триметилсилил)амид калия
- л = литр

ЖХМС-ИЭР⁺ = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ионизация электрораспылением)

LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития

M = молярная концентрация (моль/л)

5 *m*CPBA = *meta*-хлорпероксибензойная кислота

Me = метил

MeCN = АЦН = ацетонитрил

MeOH = метанол

MeТГФ = 2-метилтетрагидрофуран

10 мг = миллиграмм

МГц = мегагерц

мл = миллилитр

ммоль = миллимоль

мин = минута

15 МТБЭ = метил-*трет*-бутиловый эфир

Ms = метансульфонил

MsCl = метансульфонилхлорид

MS = молекулярные сита

МСК = метилсульфоновая кислота

20 *n* = нормальный

n. = нормальная концентрация

ХСИ = N-хлорсукцинимид

НММ = N-метилморфолин

НМО = N-метилморфолин-N-оксид

25 NMP = N-метилпирролидинон

o/n = в течение ночи

ПЦР = полимеразная цепная реакция

Pf = 9-фенил-9H-флуорен-9-ил

ЗГ = защитная группа

30 ПЭ = петролейный эфир

Ph = фенил

PhMe = толуол

пМ = пикомолярный

РМВ = 4-метоксибензил

35 Pr = пропил

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 = \text{PdCl}_2(\text{dppf}) = \text{PdCl}_2\text{dppf} = (1,1'$
бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II)

PPh_3 = трифенилфосфин

R_t = время удерживания

5 КТ = комнатная температура

нас = нас. = насыщенный

втор = вторичный

S_N1 = мономолекулярное нуклеофильное замещение

S_N2 = бимолекулярное нуклеофильное замещение

10 S_NAr = ароматическое нуклеофильное замещение

трет = третичный

ТБАФ = фторид тетра-*n*-бутиламмония

ТБС = ТБДМС = *трет*-бутилдиметилсилил

ТВТУ = тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония

15 ТЭА = триэтиламин

Темп. = температура

ТЕМРО = (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

Tf = трифторметансульфонил

ТФК = трифторуксусная кислота

20 ТГФ = тетрагидрофуран

ТИПС = триизопропилсилил

ТСХ = тонкослойная хроматография

ТМС = триметилсилил

TMSOTf = триметилсилилтрифторметансульфонат

25 ТРАР = перрутенат тетрапропиламмония

Tr = трифенилметил

Ts = *пара*-толуолсульфонил

масс. = масса

масс./масс. = массовое отношение

30

Определения

Если не указано иное, следующие термины и фразы, применяемые в настоящей заявке, имеют следующие значения:

35 Если циклическая группа (например, циклоалкильная, карбоциклическая, бициклическая карбоциклическая, гетероарильная, гетероциклическая) ограничена числом

или диапазоном чисел, число или числа относятся к числу атомов, образующих циклическую группу, включая гетероатомы. Таким образом, например, 4-8-членная гетероциклическая группа содержит 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов.

5 «Алкенил» относится к углеводороду с линейной или разветвленной цепью, содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную связь, например, двойную связь (sp^2)углерод-(sp^2)углерод. Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (например, C₂-C₈ алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (например, C₂-C₆ алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этилен или винил (-CH=CH₂) и аллил (-CH₂CH=CH₂).

10 «Алкенилен» относится к алкену, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходного алкена. Примеры алкениленовых радикалов включают, но не ограничиваются ими, 1,2-этилен (-CH=CH-) или проп-1-енилен (-CH₂CH=CH-).

15 «Алкокси» представляет собой RO-, где R представляет собой алкил, определенный в настоящем описании. Неограничивающие примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси и пропокси.

20 «Алкил» относится к насыщенному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 8 атомов углерода (например, C₁-C₈ алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил.

25 «Алкилен» относится к алкилу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходного алкана. Примеры алкиленовых радикалов включают, но не ограничиваются ими, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-) и бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

30 «Алкинил» относится к углеводороду с линейной или разветвленной цепью, содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную связь, например, тройную связь (sp)углерод-(sp)углерод. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (например, C₂-C₈ алкин) или от 2 до 6 атомов углерода (например, C₂-C₆ алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетилен (-C≡CH) и пропаргил (-CH₂C≡CH).

«Алкинилен» относится к алкинилу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходного алкина. Типичные алкиниленовые радикалы включают, но не ограничиваются ими, ацетилен (-C≡C-), пропаргилен (-CH₂C≡C-) и 1-пентинилен (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

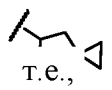
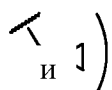

«Арил» относится к ароматическому кольцу, состоящему только из атомов углерода, или к системе из нескольких конденсированных колец, состоящих только из атомов углерода (например, конденсированной полициклической кольцевой системе), в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, арильная группа может содержать от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец, описанной выше, может находиться в любом положении кольцевой системы, включая ароматический или карбоциклический фрагменты колец. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил и инданил.

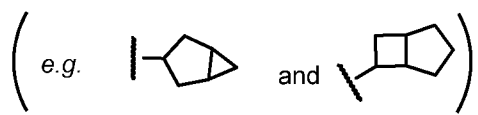
«Арилен» относится к арилу, определенному в настоящем описании, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от двух различных атомов углерода исходного арила. Типичные ариленовые

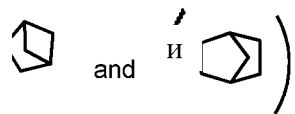
радикалы включают, но не ограничиваются ими, фенилен, например, , и

нафтилен, например, .

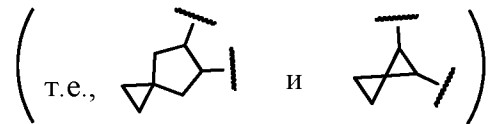
«Бициклический карбоциклил» относится к 5-14-членному насыщенному или частично ненасыщенному бициклическому углеводороду, состоящему из конденсированных, мостиковых или спироколец и присоединяемому через кольцевой атом углерода. В спиро бициклическом карбоциклиле два кольца имеют один общий атом углерода. В конденсированном бициклическом карбоциклиле два кольца имеют два общих, смежных атома углерода. В мостиковом бициклическом карбоциклиле два кольца имеют три или более общих, несмежных атомов углерода. Примеры бициклических карбоциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, спиро бициклические карбоциклильные группы, в которых два карбоциклильных кольца имеют один общий атом

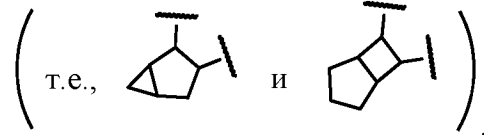
(e.g.  т.е.,  и ), конденсированные бициклические карбоциклильные группы, в которых два карбоциклильных кольца имеют два общих атома

(e.g. ), и мостиковые бициклические карбоциклические группы, в которых два карбоциклических кольца имеют три или более (например, 3, 4, 5 или

6) общих атомов (e.g. т.е., )

5 «Бициклический карбоциклический» относится к бициклическому карбоциклилу, определенному выше, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходного бициклического карбоциклила. Примеры бициклических карбоциклических групп включают, но не ограничиваются ими, спиро бициклические карбоциклические группы, в которых два карбоциклических кольца имеют один общий

10 атом (т.е., ), конденсированные бициклические карбоциклические группы, в которых два карбоциклических кольца имеют два общих

атома (т.е., ), и мостиковые бициклические карбоциклические группы, в которых два карбоциклических кольца имеют три или более

(например, 3, 4, 5 или 6) общих атомов (т.е., )

15 «Карбоциклилокси» представляет собой RO-, где R представляет собой карбоциклил, определенный в настоящей заявке.

«Бициклический карбоциклилокси» представляет собой RO-, где R представляет собой бициклический карбоциклил, определенный в настоящей заявке.

20 «Карбоциклил» и «карбоцикл» относятся к углеводородной группе, содержащей одно насыщенное или частично ненасыщенное кольцо и присоединяемой через атом углерода. В различных вариантах реализации карбоциклил относится к насыщенным или частично ненасыщенным C₃-C₁₂ циклическим фрагментам, примеры которых включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

25 «Карбоциклический» (а также «карбоциклический») относится к карбоциклилу, определенному в настоящем описании, содержащему два одновалентных радикальных

центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходного карбоциклила. Примеры карбоцикленов включают, но не ограничиваются ими, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен и циклогексилен.

5 «Карбоциклилалкил» относится к углеводородной группе, содержащей одно насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, присоединенное к алкильной группе, и присоединяемой через кольцевой атом углерода или атом углерода алкильной группы. В различных вариантах реализации карбоциклилалкил относится к насыщенным или
10 частично ненасыщенным C_1-C_{12} карбоциклилалкильным фрагментам, примеры которых включают циклопропилалкил, циклобутилалкил, циклопропилэтил и циклопропилпропил.

«Карбоциклилалкилен» относится к карбоциклилалкилу, определенному в настоящем описании, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов
15 углерода исходного циклоалкилалкила. Примеры циклоалкиленов включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметилен и циклопропилметилен.

«Циклоалкил» относится к углеводородной группе, содержащей одно насыщенное кольцо и присоединяемой через кольцевой атом углерода. В различных вариантах реализации циклоалкил относится к насыщенным C_3-C_{12} циклическим фрагментам, примеры которых включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил,
20 циклогептил и циклооктил.

«Циклоалкокси» представляет собой $RO-$, где R представляет собой циклоалкил, определенный в настоящем описании.

«Прямая связь» относится к ковалентной связи между двумя атомами.

«Галоген-» или «галоген» относится к хлор- ($-Cl$), бром- ($-Br$), фтор- ($-F$) или йод- ($-I$).
25 I).

«Галогеналкенил» относится к алкенильной группе, определенной в настоящем описании, замещенной одним или более атомами галогенов.

«Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, определенной в настоящем описании, замещенной одним или более атомами галогенов.

30 «Галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменены атомами галогенов. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$ и $-CH_2CF_3$.

«Галогеналкилен» относится к алкиленовой группе, определенной в настоящем описании, замещенной одним или более атомами галогенов.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, в которой один или более атомов углерода заменены атомами кислорода, серы или азота.

«Гетероалкилен» относится к алкиленовой группе, определенной в настоящем описании, в которой один или более атомов углерода заменены атомами кислорода, серы или азота.

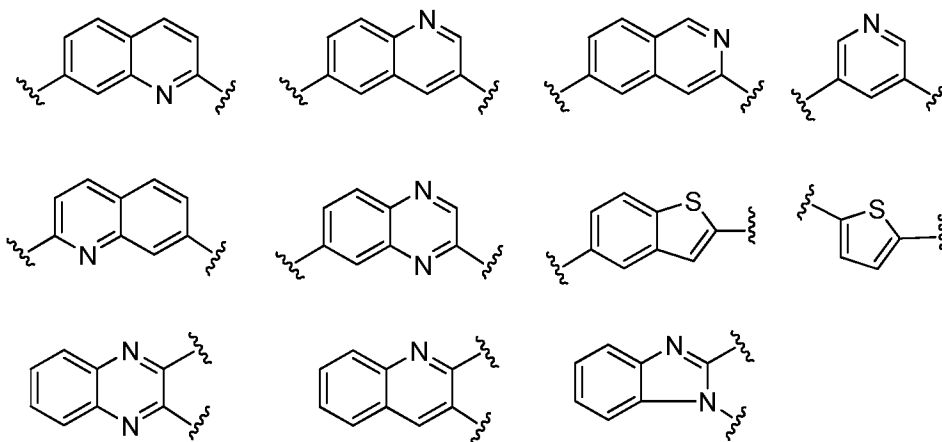
«Гетероалкенил» относится к алкенильной группе, определенной в настоящем описании, в которой один или более атомов углерода заменены атомами кислорода, серы или азота.

«Гетероалкенилен» относится к гетероалкенильной группе, определенной выше, содержащей два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода исходной гетероалкенильной группы.

«Гетероалкил» относится к ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один кольцевой атом, отличный от атома углерода и выбранный из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, термин также включает системы из нескольких конденсированных колец, содержащие по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо. Например, гетероарилы включают моноциклические, бициклические или трициклические кольца, содержащие до 6 атомов в каждом из колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим и содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом при помощи конденсированных, спиро- или мостиковых связей, с учетом допустимых валентностей. Неограничивающие примеры гетероариллов включают пиридил, тиенил, фуранил, пиримидил, имидазолил, пиранил, пиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, пиридазинил, пиазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензофуранил, дибензофуранил, дибензотиофенил, бензотиенил, индолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изоиндолил, бензотриазолил, пуринил, тианафтенил и пиазинил. Гетероарил может присоединяться по ароматическому кольцу, или, если гетероарил является бициклическим или трициклическим, и одно из колец является неароматическим или не содержит гетероатомов, гетероарил может присоединяться по неароматическому кольцу или по кольцу, не содержащему гетероатомов. «Гетероарил» также включает N-оксидные производные любого из атомов азота, содержащихся в гетероариле.

«Гетероарилен» относится к гетероарилу, определенному выше, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от

одного и того же или от двух различных атомов углерода или путем удаления одного атома водорода от атома углерода и удаления одного атома водорода от атома азота исходной гетероарильной группы. Неограничивающие примеры гетероариленовых групп представляют собой:



5 «Гетероцикл» относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической или трициклической группе, содержащей от 2 до 14 кольцевых атомов углерода и, в дополнение к кольцевым атомам углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Кольца би- или трициклических гетероциклических групп могут быть связаны при помощи конденсированных, мостиковых или спиросвязей. В различных вариантах реализации гетероциклическая группа присоединена к другому фрагменту через атом углерода или через гетероатом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничений, азетидинил, оксазолинил, изоксазолинил, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, тетрагидроизохинолинил, 1,4-
10 диоксанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидрохинолинил,
20 дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротииенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, метилendioксибензоил, хроманил, дигидропиранохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрохинолинил, дигидропиранохинолинил и тетрагидротииенил и N-оксиды указанных групп. «Спиро бициклическая гетероциклическая группа» относится к бициклической гетероциклической группе, где два кольца бициклической гетероциклической группы имеют один общий атом. «Конденсированная бициклическая гетероциклическая группа» относится к бициклической гетероциклической группе, где два кольца бициклической гетероциклической группы имеют

два общих атома. «Мостиковая бициклическая гетероциклическая группа» относится к бициклической гетероциклической группе, где два кольца бициклической гетероциклической группы имеют три или более (например, 3, 4, 5 или 6) общих атомов.

5 «Гетероциклен» относится к гетероциклилу, определенному выше, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух различных атомов углерода, от атома углерода и от гетероатома или от двух гетероатомов исходного гетероцикла.

10 «Пролекарство» относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему приводит к образованию лекарственного средства или активного ингредиента в результате самопроизвольной(ых) химической(их) реакции(й), химической(их) реакции(й), катализируемой(ых) ферментами, фотолиза и/или метаболической(их) химической(их) реакции(й). Таким образом, пролекарство представляет собой ковалентно модифицированный аналог или латентную форму терапевтически активного соединения. Неограничивающие примеры пролекарств 15 включают сложнэфирные фрагменты, фрагменты на основе четвертичного аммония, гликолевые фрагменты и т.п.

Термин «возможно замещенный» относится к фрагменту, в котором все заместители представляют собой атомы водорода или в котором один или более атомов водорода заменены на заместители, отличные от водорода; т.е., возможно замещенные фрагмент 20 может быть замещенным или незамещенным.

«Уходящая группа» (УГ) относится к фрагменту соединения, который является активным при перегруппировке или замещении в процессе химической реакции. Примеры, в которых происходит такая перегруппировка или замещение, включают, но не ограничиваются ими, бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2), мономолекулярное нуклеофильное замещение (S_N1), нуклеофильное ароматическое замещение (S_NAr) и перекрестное сочетание, катализируемое переходными металлами. Примеры уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, атомы галогенов (например, -Cl, -Br, -I) и сульфонаты (например, мезилат (-OMs), тозилат (-OTs) или трифлат (-OTf)). Специалисту в данной области известны различные уходящие группы и способы активации, а также 30 понятны соответствующие фрагменты, выступающие в качестве уходящих групп, в зависимости от конкретной химической реакции, функциональной группы, к которой присоединена указанная группа, и химических реагентов, применяемых с целью воздействия на реакцию перегруппировки или замещения. В качестве неограничивающего примера, в некоторых случаях атомы галогенов (например, -Cl, -Br или -I) выступают в 35 качестве уходящих групп в реакции, катализируемой переходным металлом (например, в

катализируемой Pd реакции сочетания Сузуки между арилгалогенидом и арилбороновой кислотой) и другими реагентами, такими как основания.

Стереизомеры

5 Стереохимические определения и условные обозначения, применяемые в настоящем описании, соответствуют S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

10 Термин «хиральный» относится к молекулам, обладающим свойством несовместимости со своим зеркальным отражением, тогда как термин «ахиральный» относится к молекулам, обладающим свойством совместимости со своим зеркальным отражением.

15 «Изомеры» представляют собой различные соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу. Изомеры включают стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры.

 «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры, содержащие по меньшей мере два асимметричных атома и не являющиеся зеркальными отражениями друг друга.

20 «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, являющихся несовместимыми зеркальными отражениями друг друга. 1:1 смесь пары энантиомеров называется «рацемической» смесью. При необходимости для обозначения рацемической смеси применяют термин «(±)».

 Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, имеющим одинаковый химический состав, но отличающимся пространственным расположением атомов или групп.

25 Соединения, описанные в настоящей заявке, могут содержать хиральные центры, например, хиральные атомы углерода. Таким образом, такие соединения включают рацемические смеси стереоизомеров, в том числе энантиомеров, диастереомеров и атропоизомеров. Кроме того, соединения, описанные в настоящей заявке, включают смеси с преимущественным содержанием одного из оптических изомеров или разделенные
30 оптические изомеры по любому или по всем асимметричным, хиральным атомам. Другими словами, хиральные центры, представленные на изображениях, обеспечивают наличие хиральных изомеров или рацемических смесей. Рацемические смеси и смеси диастереомеров, а также индивидуальные оптические изомеры, выделенные или синтезированные в форме, по существу, не содержащей их энантиомерных или
35 диастереомерных партнеров, включены в объем настоящего изобретения. Рацемические

смеси можно разделять на индивидуальные, по существу, оптически чистые изомеры при помощи хорошо известных способов, таких как, например, разделение солей диастереомеров, образованных с применением оптически активных добавок, например, кислот или оснований, с последующим обратным превращением в оптически активные соединения. Также целевой оптический изомер можно синтезировать при помощи стереоспецифических реакций с применением соответствующего стереоизомера в качестве исходного материала.

Следует понимать, что для соединений, описанных в настоящей заявке, при изображении связи без указания стереохимии (например, в плоском виде) атом, к которому прикреплена связь, включает все стереохимические возможности. Также следует понимать, что, если не указано иное, при изображении связи с указанием стереохимии (например, в виде полужирной линии, жирного клина, пунктирной линии или пунктирного клина) атом, к которому прикреплена стереохимическая связь, имеет указанную стереохимию. Соответственно, в одном из вариантов реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит более 50% одного из энантиомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 80% одного из энантиомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 90% одного из энантиомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 98% одного из энантиомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 99% одного из энантиомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит более 50% одного из диастереомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 80% одного из диастереомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 90% одного из диастереомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 98% одного из диастереомеров. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 99% одного из диастереомеров.

30 Таутомеры

В некоторых случаях соединения, описанные в настоящей заявке, также могут существовать в виде таутомерных изомеров. Хотя может быть изображена только одна делокализованная резонансная структура, все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Например, енаминовые таутомеры могут существовать для пуриновых,

пиримидиновых, имидазольных, гуанидиновых, амидиновых и тетразольных систем, и все их возможных таутомерных формы включены в объем настоящего изобретения.

Изотопы

5 Специалисту в данной области понятно, что настоящее изобретение также включает любые заявленные соединения, имеющие содержание одного или более изотопов любого одного или всех атомов, превышающее природные изотопные отношения, включая, но, не ограничиваясь им, дейтерий (^2H или D). В качестве неограничивающего примера группа – CH_3 может быть заменена группой – CD_3 .

10 Конкретные значения для радикалов, заместителей и диапазонов, перечисленные ниже, представлены только для иллюстрации; они не исключают других определенных значений или других значений, находящихся в пределах определенных диапазонов, для радикалов и заместителей.

Защитные группы

15 В некоторых вариантах реализации защитные группы включают фрагменты пролекарств и химические защитные группы. Защитные группы могут быть представлены сокращением «ЗГ».

«Защитная группа» («ЗГ») относится к фрагменту соединения, который экранирует
20 или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения, в целом. Химические защитные группы и способы введения/снятия защиты хорошо известны в данной области. См., например, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{oe} издание; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007. См. также Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, 3^{bc} издание; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 2005,
25 в частности, главу 1, защитные группы: обзор, страницы 1-48, главу 2, карбонильные защитные группы, страницы 49-118, главу 3, диольные защитные группы, страницы 119-186, главу 4, гидроксильные защитные группы, страницы 187-364, главу 5, тиольные защитные группы, страницы 365-392. Защитные группы обычно используют для экранирования реакционной способности конкретных функциональных групп для
30 содействия эффективности протекания целевых химических реакций, например, для образования и разрушения химических связей согласно запланированному порядку.

Помимо реакционной способности защищенной функциональной группы введение защиты функциональных групп соединения изменяет другие физические свойства, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть
35 измерены при помощи обычного аналитического оборудования. Химически защищенные

промежуточные соединения сами по себе могут являться биологически активными или неактивными.

В некоторых вариантах реализации защитные группы можно использовать для предотвращения побочных реакций с участием защищенной группы в процессе синтеза.

5 Выбор соответствующих групп для защиты и природа химических защитных групп «ЗГ» зависят от характера реакции, для противодействия которой вводят защиту (например, кислотных, основных, окислительных, восстановительных или других условий), и предполагаемого направления синтеза. Если соединение замещено несколькими ЗГ, ЗГ не обязательно должны являться и, как правило, не являются одинаковыми. В целом, ЗГ
10 используют для защиты функциональных групп, таких как карбоксильные, гидроксильные, тио- или аминогруппы, и, следовательно, для предотвращения побочных реакций или иного содействия эффективности синтеза. Порядок снятия защиты с получением свободных незащищенных групп зависит от предполагаемого направления синтеза и предполагаемых условий реакции, и снятие защиты может быть проведено в любом порядке, определенном
15 специалистом в данной области.

Соли и гидраты

Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в настоящей заявке, включают соли, полученные из соответствующих оснований, такие как соли
20 щелочных металлов (например, натрия), щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоксильных кислот, таких как уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, изетионовая, лактобионовая и янтарная кислоты;
25 органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и *n*-толуолсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения с гидроксильной группой содержат анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где
30 каждый из X независимо выбран из H или C_1 - C_4 алкильной группы).

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, описанных в настоящей заявке, обычно являются фармацевтически приемлемыми, т.е., они представляют собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Тем не менее, соли кислот или оснований, не являющиеся фармацевтически
35 приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке

соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера или смеси стереоизомеров или другого соединения, описанного в настоящей заявке. Все соли, полученные из фармацевтически приемлемых или фармацевтически неприемлемых кислот или оснований, включены в объем настоящего изобретения.

5 Соли металлов обычно получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением, описанным в настоящей заявке. Примеры солей металлов, которые могут быть получены указанным способом, представляют собой соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Соль металла с худшей растворимостью можно осаждать из раствора соли с лучшей растворимостью путем добавления подходящего соединения металла.

10 Кроме того, соли можно получать путем присоединения некоторых органических и неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 или органических сульфоновых кислот, к основным центрам, таким как амины. Наконец, следует понимать, что композиции согласно настоящему изобретению содержат соединения, описанные в настоящей заявке, в их неионизированных, а также цвиттерионных, формах, в сочетании со стехиометрическим количеством воды, т.е., в виде гидратов.

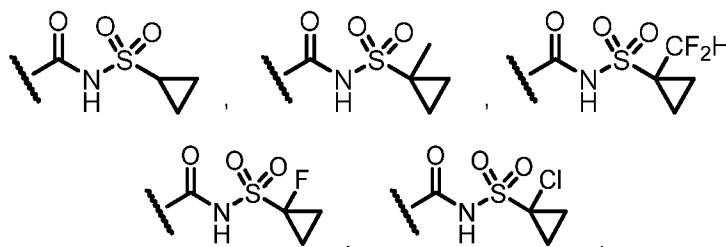
Варианты реализации

В некоторых вариантах реализации A представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$, 6-10-членный арилен или 5-6-членный гетероарилен, где указанный арилен или гетероарилен возможно замещен 1-4 галогенами или галогеналкилами. В некоторых вариантах реализации A представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

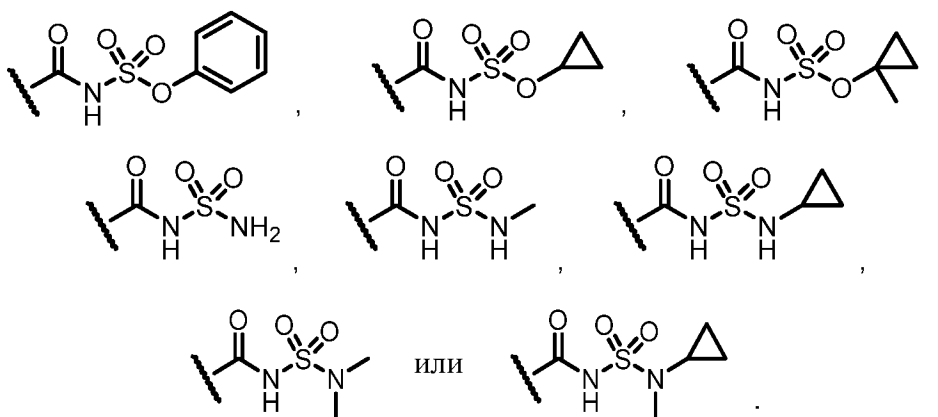
В некоторых вариантах реализации M представляет собой $-\text{O}-$ или связь. В некоторых вариантах реализации M представляет собой $-\text{O}-$.

В некоторых вариантах реализации G представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$.
25 В некоторых вариантах реализации G представляет собой $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$. В некоторых вариантах реализации G представляет собой $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$, и Z представляет собой циклопропил, возможно замещенный метилом.

В некоторых вариантах реализации G представляет собой:

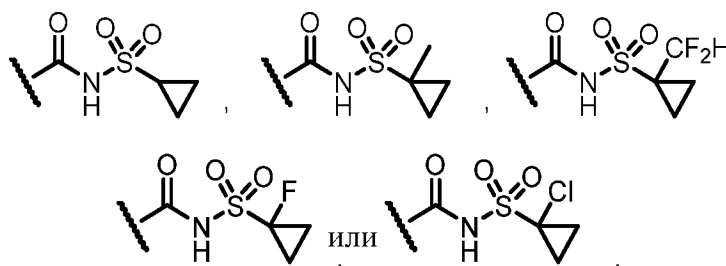


30



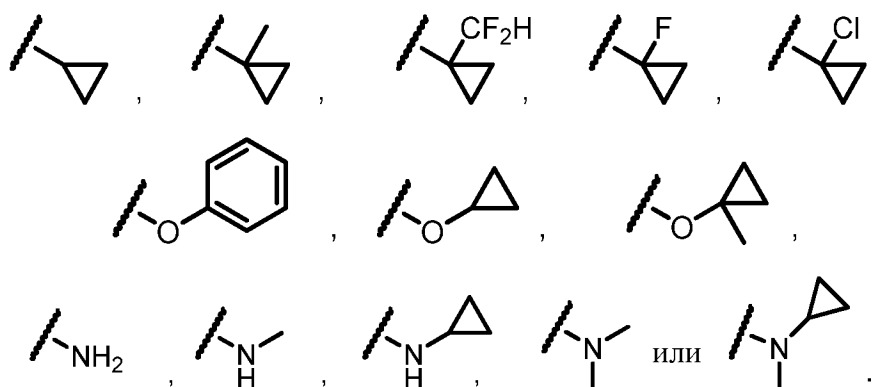
В некоторых вариантах реализации G представляет собой:

5



В некоторых вариантах реализации Z^2 представляет собой:

10

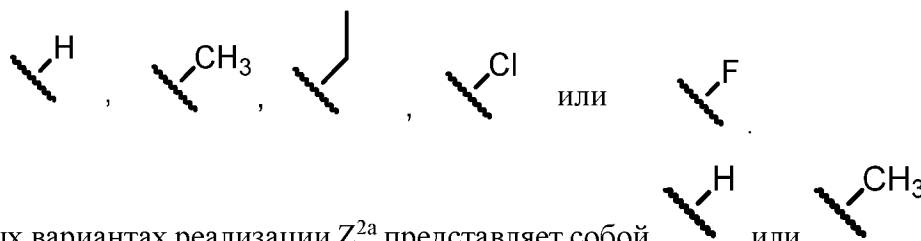


В некоторых вариантах реализации Z^2 представляет собой:




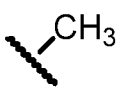
В некоторых вариантах реализации Z^{2a} представляет собой водород, галоген или метил. В некоторых вариантах реализации Z^{2a} представляет собой:

15



В некоторых вариантах реализации Z^{2a} представляет собой водород или метил).


В некоторых вариантах реализации Z^{2a} представляет собой  .


В некоторых вариантах реализации Z^{2a} представляет собой  (т.е., метил).


В некоторых вариантах реализации один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой Z^1 , и остальные два представляют собой H. В некоторых вариантах реализации каждый из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой H.


В некоторых вариантах реализации X представляет собой -OC(O)-, -O- или прямую связь. В некоторых вариантах реализации X представляет собой -O-.


В некоторых вариантах реализации X представляет собой -OC(O)-, -O- или прямую связь. В некоторых других вариантах реализации X представляет собой -O-.


10 В некоторых вариантах реализации  представляет собой C_3 - C_6 карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода, где указанный C_3 - C_6 карбоциклилен возможно замещен C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_3 галогеналкилом.

15 В некоторых вариантах реализации  представляет собой C_3 - C_6 карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода, где указанный C_3 - C_5 карбоциклилен возможно замещен метилом, этилом или трифторметилом. В некоторых вариантах

реализации  представляет собой C_3 - C_6 карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода.

В некоторых вариантах реализации  представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода, где указанный C_3 - C_5 циклоалкил возможно замещен метилом, этилом или трифторметилом. В некоторых вариантах

25 реализации  представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода.

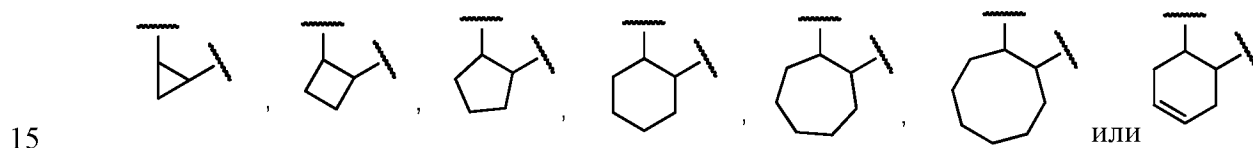
В некоторых вариантах реализации  представляет собой циклопропил, возможно замещенный метилом или трифторметилом.

В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой C_6-C_8 мостиковый бициклический карбоцик্লелен или C_6-C_8 конденсированный бициклический карбоцик্লелен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода.

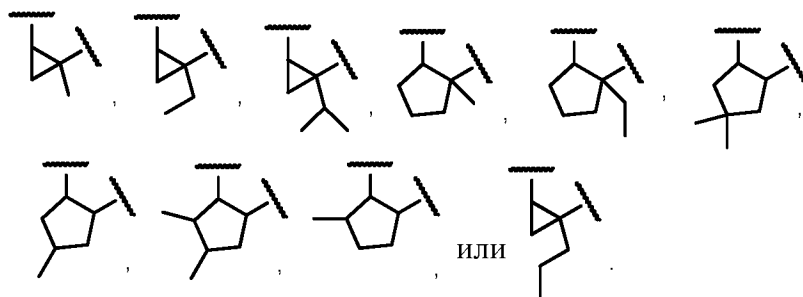
5 В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой C_6-C_8 мостиковый бициклический циклоалкил или C_6-C_8 конденсированный бициклический циклоалкил, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh) через два смежных атома углерода.

10 В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}$ или T^{12} . В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой $T^1, T^2, T^3, T^4, T^9, T^{10}, T^{11}$ или T^{14} . В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой T^1, T^2 или T^3 , возможно замещенный 1-4 Z^1 группами, которые могут являться одинаковыми или могут различаться.

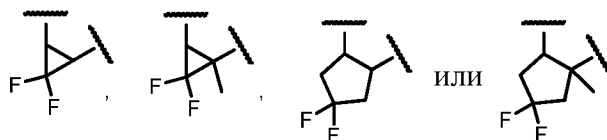
В некоторых вариантах реализации T^1 представляет собой



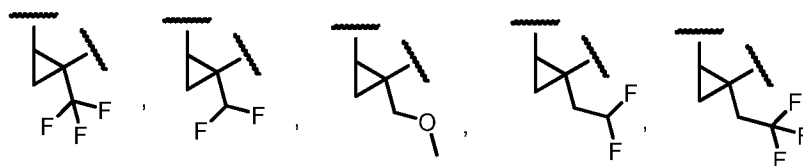
В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой

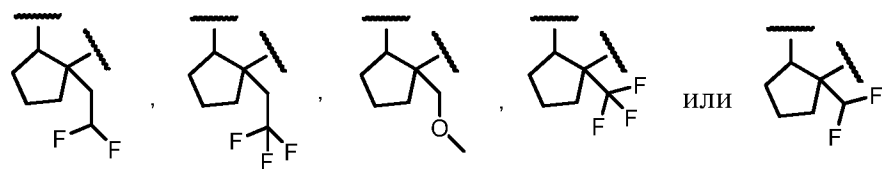


В некоторых вариантах реализации T^3 представляет собой

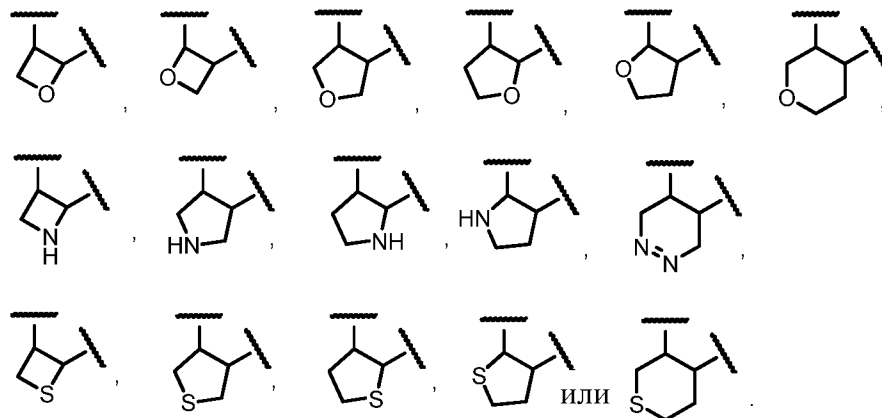


20 В некоторых вариантах реализации T^4 представляет собой

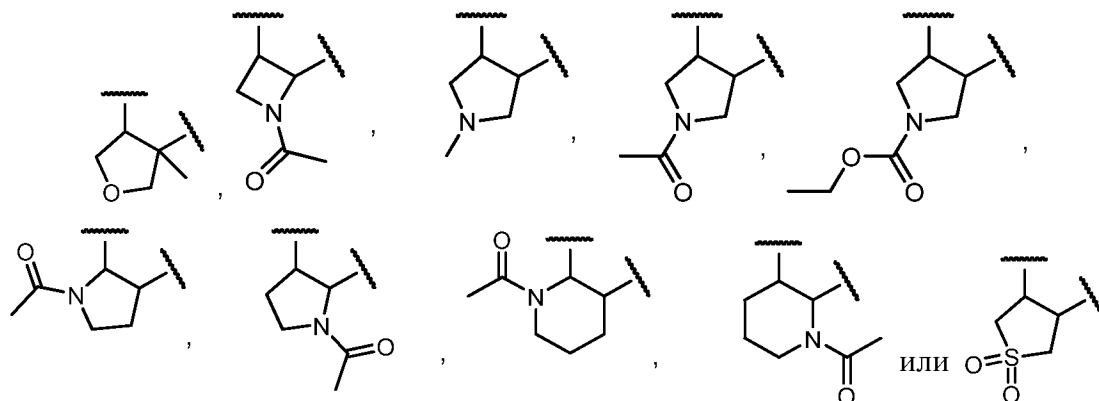




В некоторых вариантах реализации T^5 представляет собой

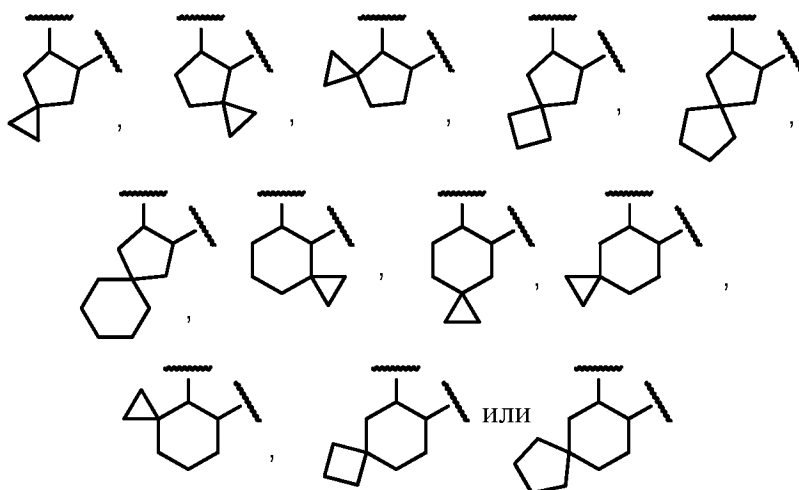


В некоторых вариантах реализации T^8 представляет собой



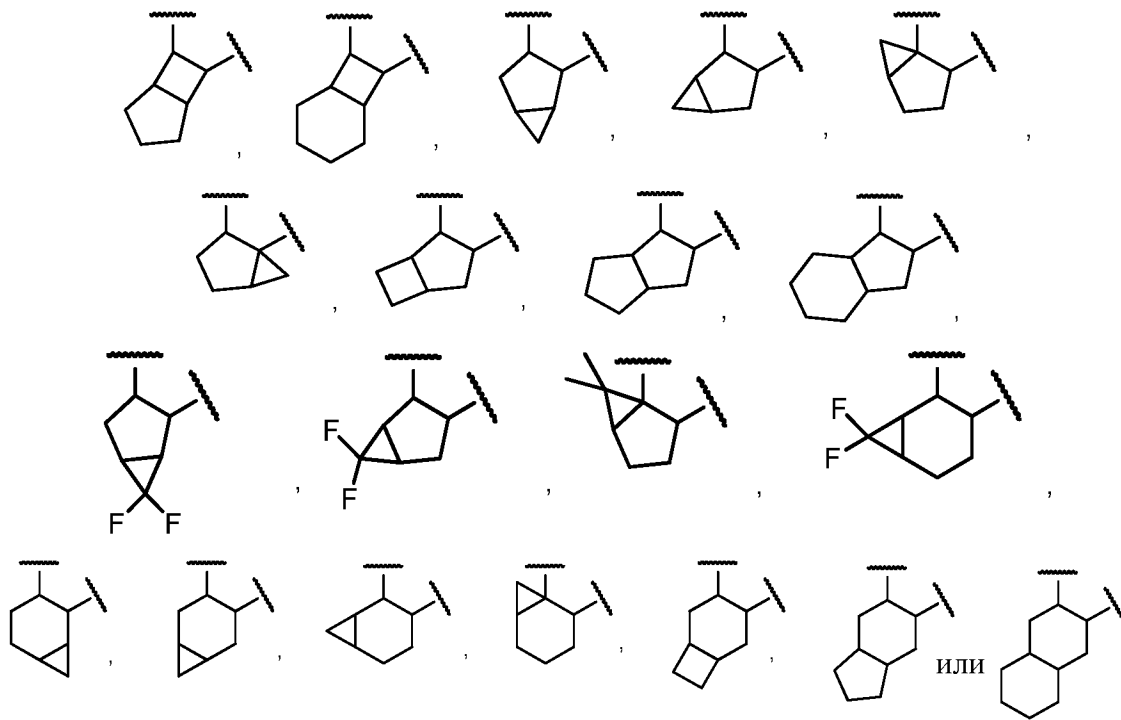
5

В некоторых вариантах реализации T^9 представляет собой

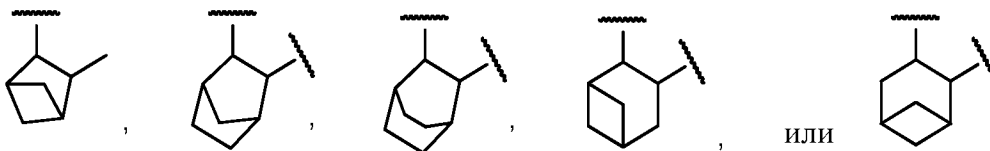


10

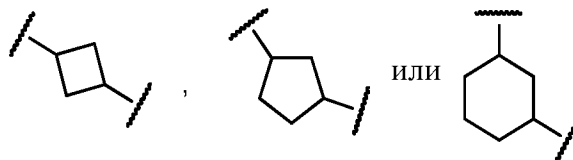
В некоторых вариантах реализации T^{10} представляет собой



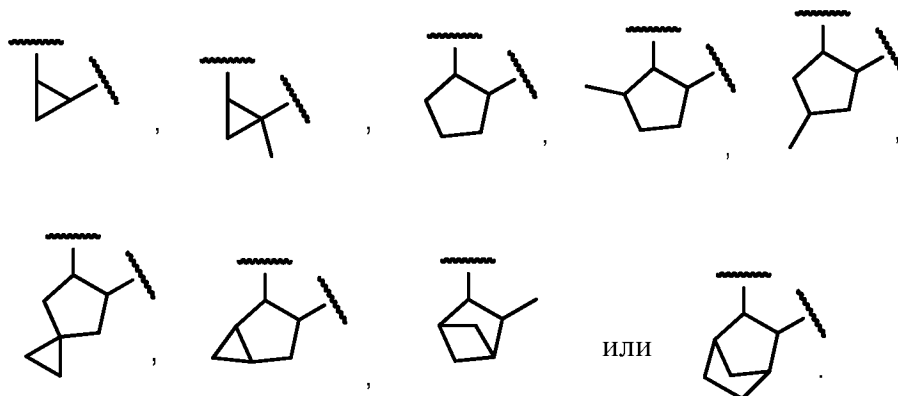
5 В некоторых вариантах реализации T^{11} представляет собой



В некоторых вариантах реализации T^{12} представляет собой

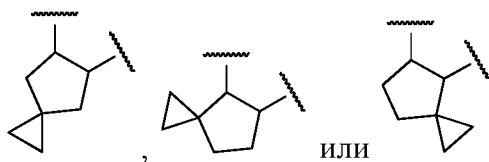


В других вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой

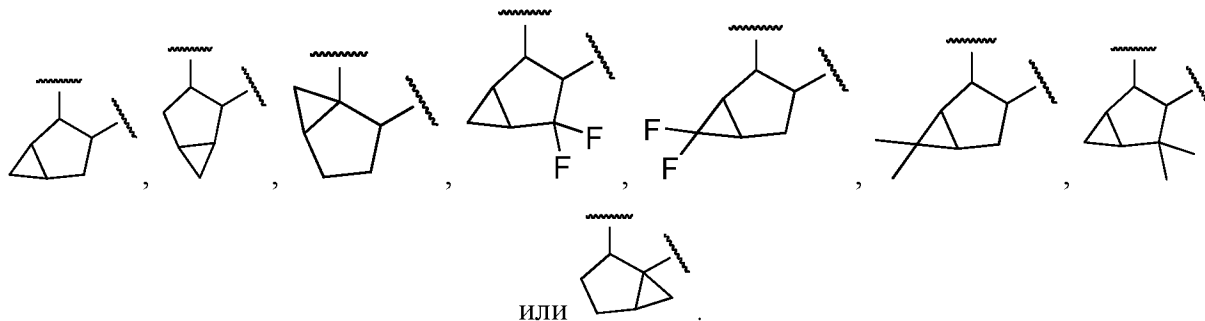


10

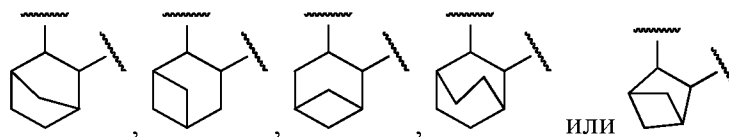
В некоторых вариантах реализации T^1 представляет собой:



В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой:



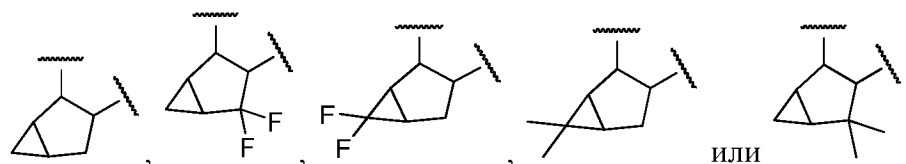
5 В некоторых вариантах реализации T^3 представляет собой:



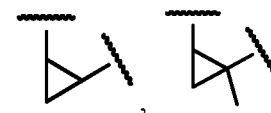
В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой T^2 , возможно замещенный 1-4 Z^1 группами, которые могут являться одинаковыми или могут различаться.

В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой:

10



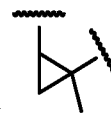
В некоторых вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой



В других вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой

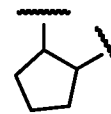


В других вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой

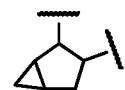


15

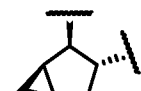
В других вариантах реализации \textcircled{T} представляет собой



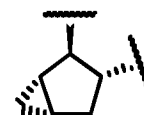
В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой:



В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой:

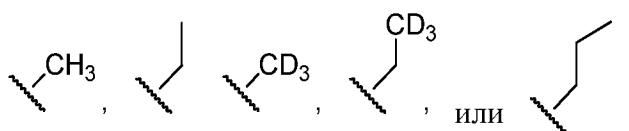


В некоторых вариантах реализации T^2 представляет собой:
(стереоизомер бицикло[3.1.0]гексанилена).

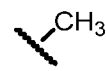


5 В некоторых вариантах реализации J представляет собой J^1 , J^4 , J^5 или J^8 . В других вариантах реализации J представляет собой J^4 . В некоторых вариантах реализации J представляет собой J^5 .

В других вариантах реализации J^4 представляет собой



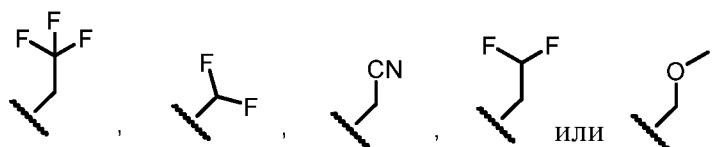
10 В других вариантах реализации J представляет собой



В других вариантах реализации J представляет собой



В других вариантах реализации J^5 представляет собой



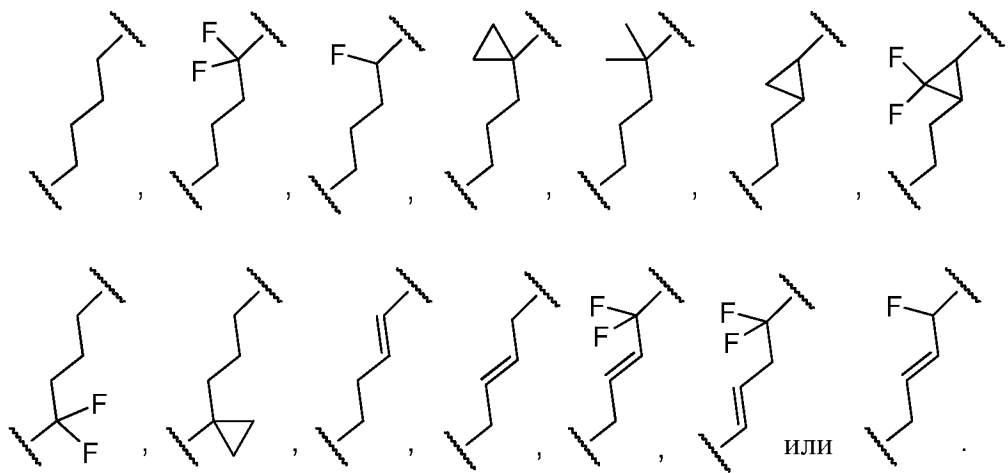
15 В некоторых вариантах реализации J представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах реализации J представляет собой метил или этил. В других вариантах реализации J представляет собой $-CH_2-CH_3$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 или L^9 . В одном из вариантов реализации L представляет собой L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 или L^6 . В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^1 или L^2 .

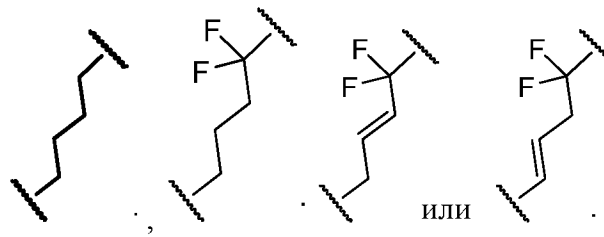
20 В некоторых вариантах реализации L представляет собой C_3 - C_6 алкилен, замещенный 1-4 галогенами.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой C_5 алкилен, замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах реализации каждый из галогенов L представляет собой фтор.

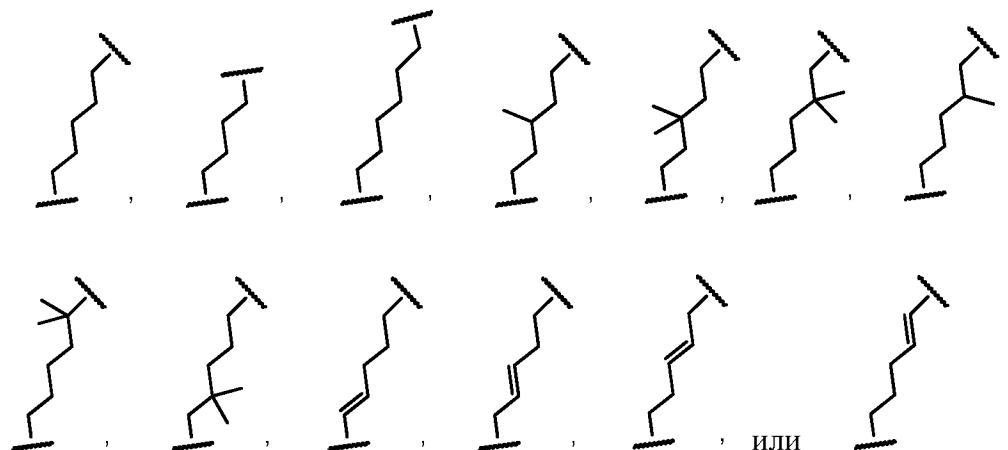
25 В некоторых вариантах реализации L представляет собой:



В некоторых вариантах реализации L представляет собой

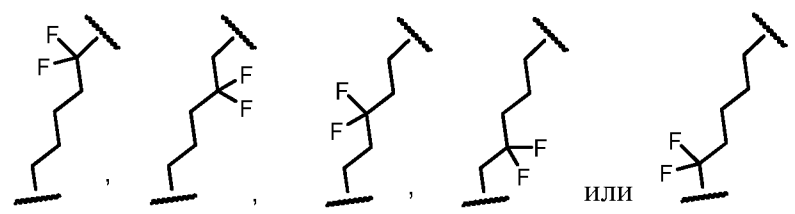


В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой:

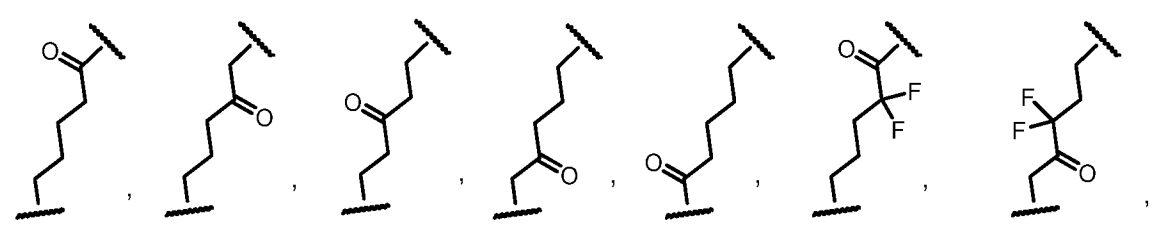


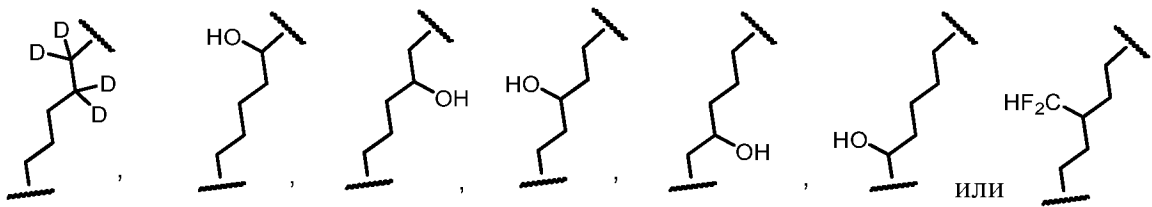
5

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой:

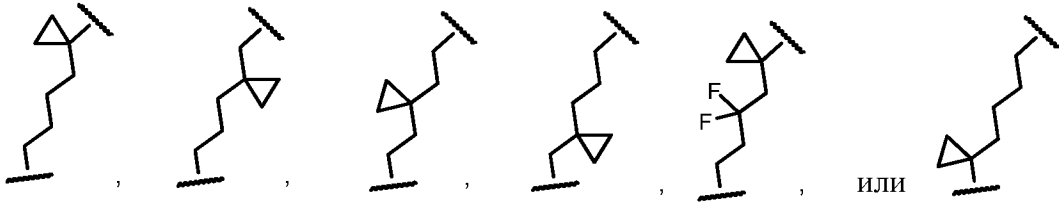


В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой:

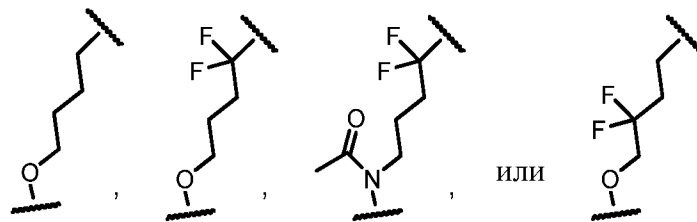




В некоторых вариантах реализации L^4 представляет собой:

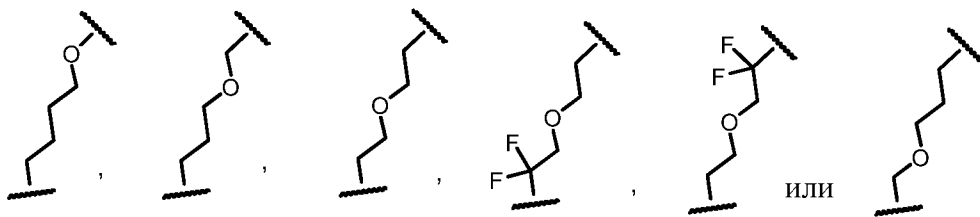


В некоторых вариантах реализации L^5 представляет собой:

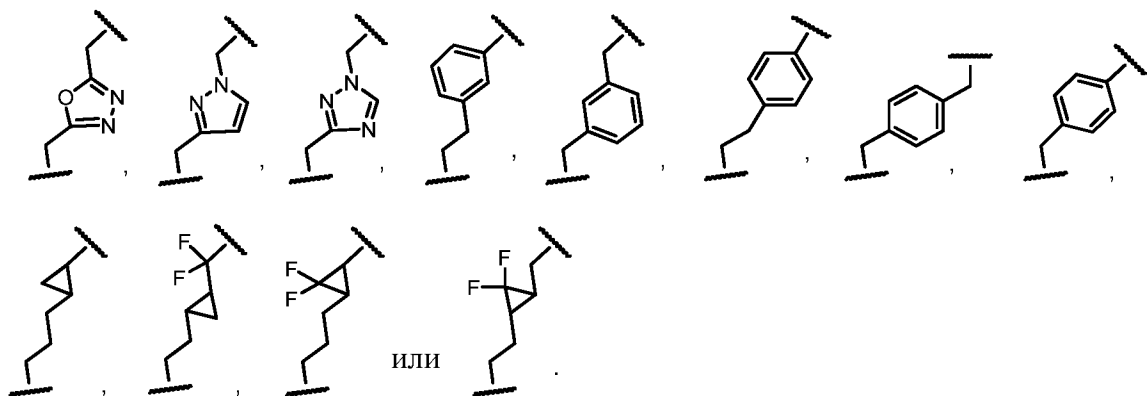


5

В некоторых вариантах реализации L^6 представляет собой:

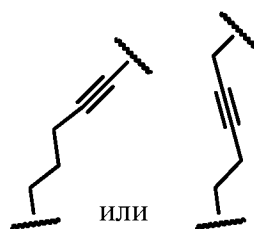


В некоторых вариантах реализации L^7 представляет собой:

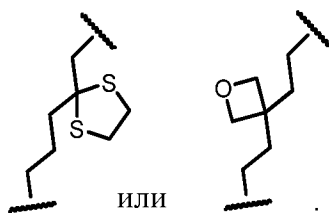


10

В некоторых вариантах реализации L^8 представляет собой:



В некоторых вариантах реализации L^9 представляет собой:

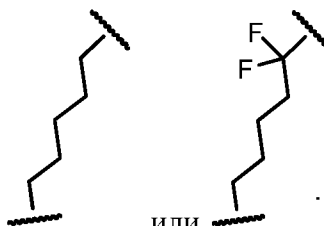


В других вариантах реализации L представляет собой



5

В других вариантах реализации L представляет собой



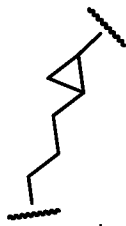
В других вариантах реализации L представляет собой



В других вариантах реализации L представляет собой



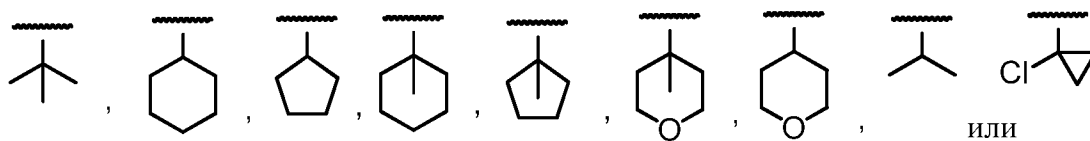
В других вариантах реализации L представляет собой



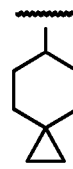
В некоторых вариантах реализации Q представляет собой Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 или Q^7 .

10

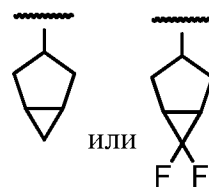
В некоторых вариантах реализации Q^1 представляет собой



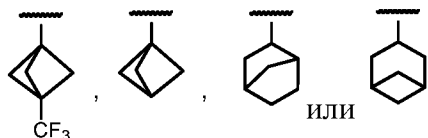
В некоторых вариантах реализации Q^2 представляет собой



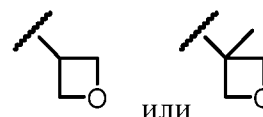
В некоторых вариантах реализации Q^3 представляет собой



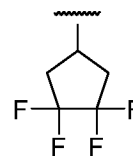
В некоторых вариантах реализации Q^4 представляет собой



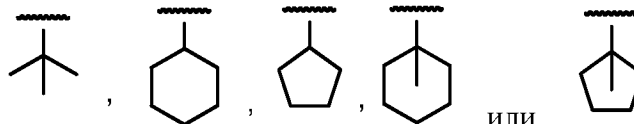
5 В некоторых вариантах реализации Q^5 представляет собой



В некоторых вариантах реализации Q^7 представляет собой



В других вариантах реализации Q представляет собой



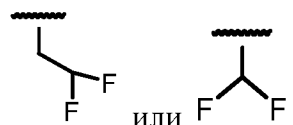
10 В некоторых вариантах реализации Q представляет собой Q^1 . В других вариантах реализации Q представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_6 карбоцикллил. В других вариантах

реализации Q представляет собой  (т.е., *tert*-бутил). В некоторых вариантах реализации Q представляет собой *tert*-бутил или C_5 - C_6 циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации E представляет собой E^1 , E^2 , E^3 или E^4 . В некоторых вариантах реализации E представляет собой E^3 .

15 В некоторых вариантах реализации E представляет собой C_1 - C_3 алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогенов. В некоторых вариантах реализации E представляет собой дифторметил.

В других вариантах реализации E представляет собой



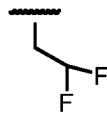
В некоторых вариантах реализации E представляет собой



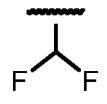
В других вариантах реализации E представляет собой



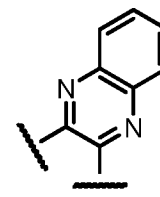
В других вариантах реализации E представляет собой



В других вариантах реализации E представляет собой



В некоторых вариантах реализации \textcircled{U} представляет собой бициклический гетероарил, возможно замещенный 1-4 W группами, которые могут являться одинаковыми или могут различаться.



В других вариантах реализации \textcircled{U} представляет собой , возможно замещенный 1-4 W группами, которые могут являться одинаковыми или могут различаться.

В некоторых вариантах реализации \textcircled{U} замещен одной W группой.

В других вариантах реализации \textcircled{U} представляет собой U^1 , U^3 , U^4 , U^5 или U^6 , где каждый из U^1 , U^3 , U^4 , U^5 или U^6 возможно замещен 1-3 W в любом положении, подходящем для замещения, и каждый из W независимо представляет собой W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 или W^7 .

В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой оксо, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкил, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил), $-S(O)(C_1-C_6$ алкил), C_3-C_8 карбоциклил, C_3-C_8 циклоалкоксии, C_1-C_6 галогеналкил, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкил) $O(C_1-C_6$ алкил), галоген(C_1-C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклил или $-O(4-10$ -членный гетероциклил), где алкил, карбоциклил, циклоалкоксии, галогеналкил, галогеналкоксии, арил, гетероарил или гетероциклил указанного W^1 возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами.

В некоторых вариантах реализации каждый из R^6 независимо выбран из H, C_6-C_{10} арила или C_1-C_6 алкила, где указанный арил или алкил возможно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из атомов галогенов, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} арила, C_3-C_8 карбоциклила, 5-14-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, галоген(C_1-C_6 алкокси), $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-$

C_6 алкила)₂, $-C(O)(C_1-C_6$ алкила), $-SO_2N(C_1-C_6$ алкила)₂, $-NHCOO(C_1-C_6$ алкила), $-NHCO(C_1-C_6$ алкила), $-NHCONH(C_1-C_6$ алкила), $-CO_2(C_1-C_6$ алкила) или $-C(O)N(C_1-C_6$ алкила)₂.

5 В некоторых вариантах реализации W^2 представляет собой C_1-C_6 алкокси, замещенный 5-14-членным гетероарилом или C_6-C_{10} арилом; где указанный гетероарил или арил замещен 1-4 Z^{1c} группами.

10 В некоторых вариантах реализации W^3 представляет собой C_2-C_8 алкинил, замещенный C_6-C_{10} арилом, C_3-C_8 карбоциклилом, C_1-C_8 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, 4-10-членным гетероциклилом или 5-14-членным гетероарилом; где указанный арил, карбоциклил, алкил, галогеналкил, гетероциклил или гетероарил возможно замещен 1-4 Z^{1c} группами.

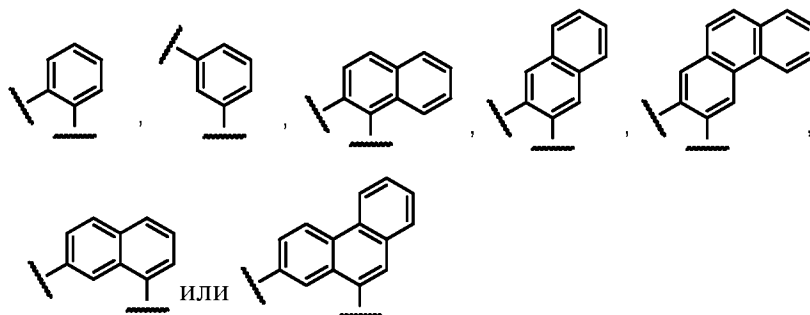
В некоторых вариантах реализации W^4 представляет собой $-SF_5$.

В некоторых вариантах реализации W^5 представляет собой $-O(C_2-C_6$ алкил)OR²², где R²² представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-14-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклил, возможно замещенный 1-4 Z^{1c} группами.

15 В некоторых вариантах реализации W представляет собой водород, $-O(C_1-C_3)$ алкил, галоген или циано.

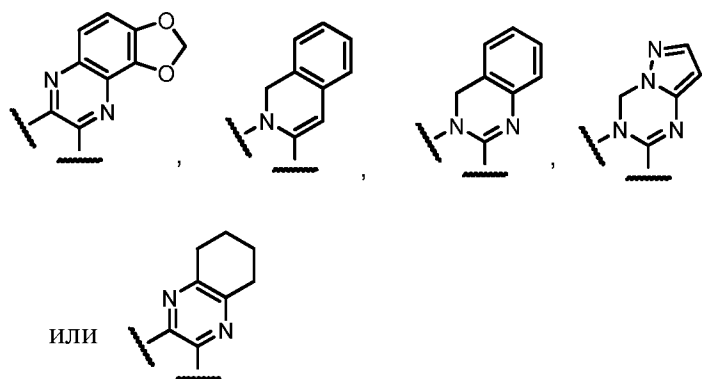
В некоторых вариантах реализации W представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации U^1 представляет собой



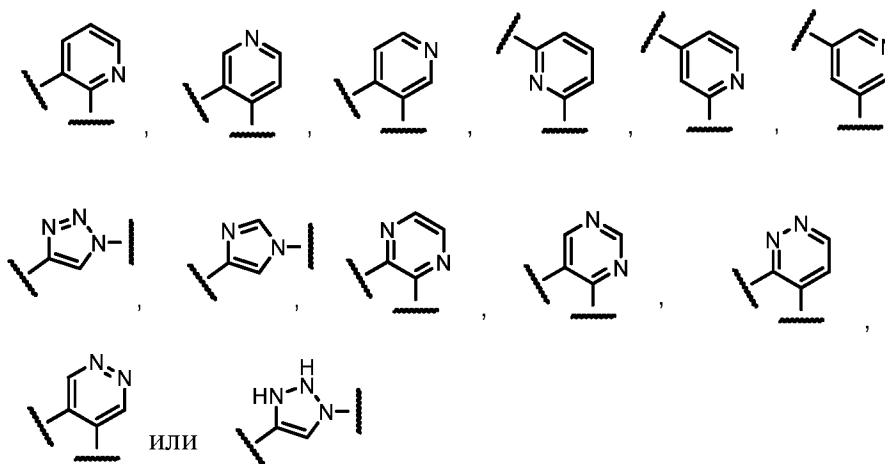
20 где каждый из U^1 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

В некоторых вариантах реализации U^3 представляет собой



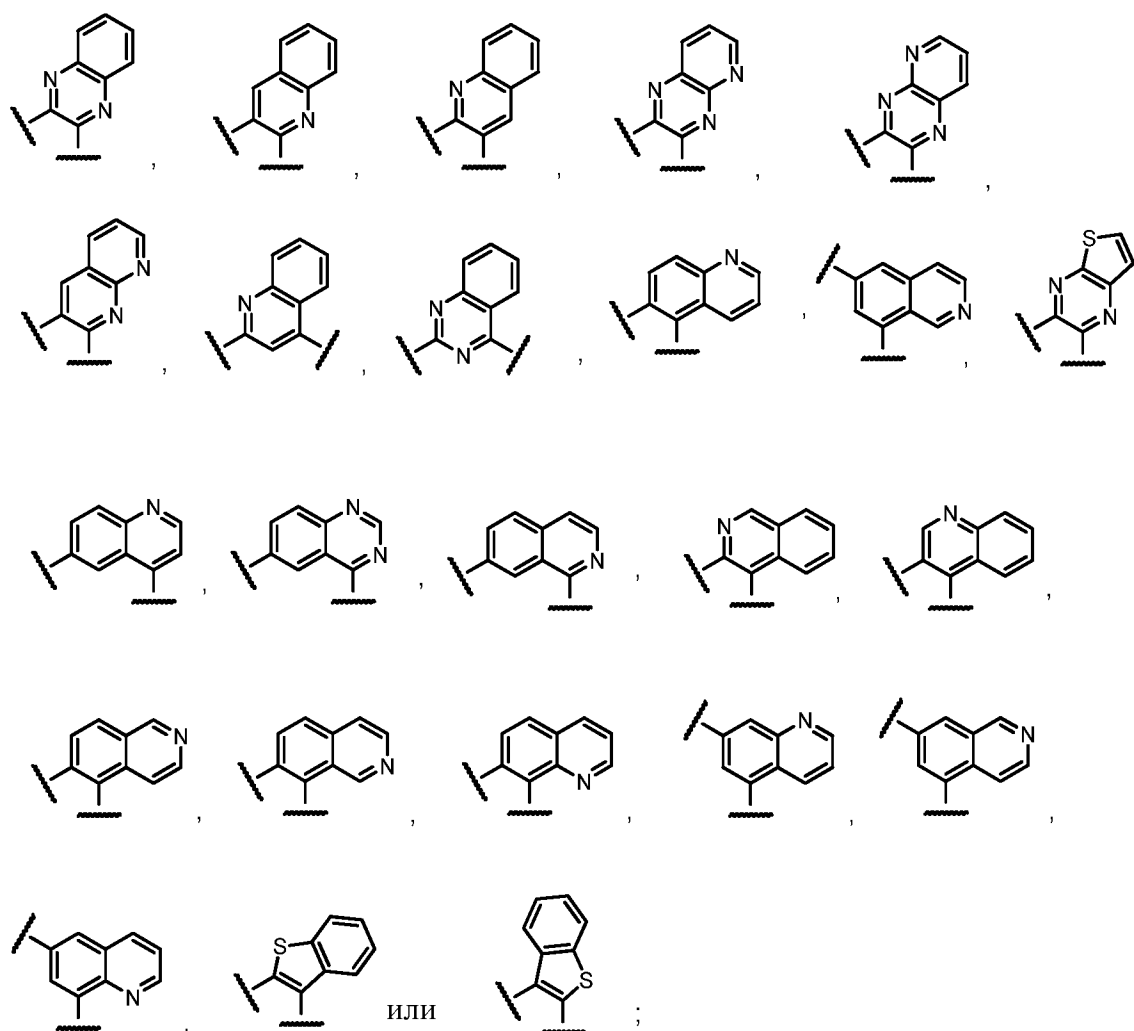
где каждый из U^3 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

В некоторых вариантах реализации U^4 представляет собой



где каждый из U^4 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

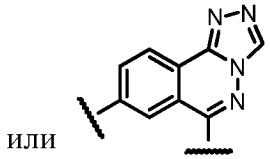
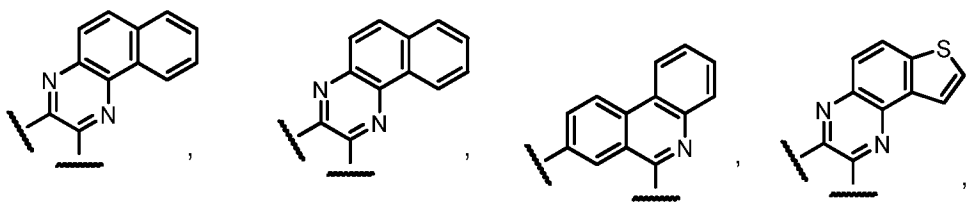
В некоторых вариантах реализации U^5 представляет собой



5

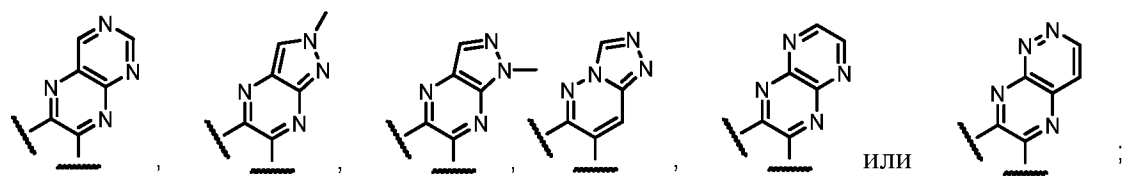
где каждый из U^5 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

В некоторых вариантах реализации U^6 представляет собой



где каждый из U^6 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

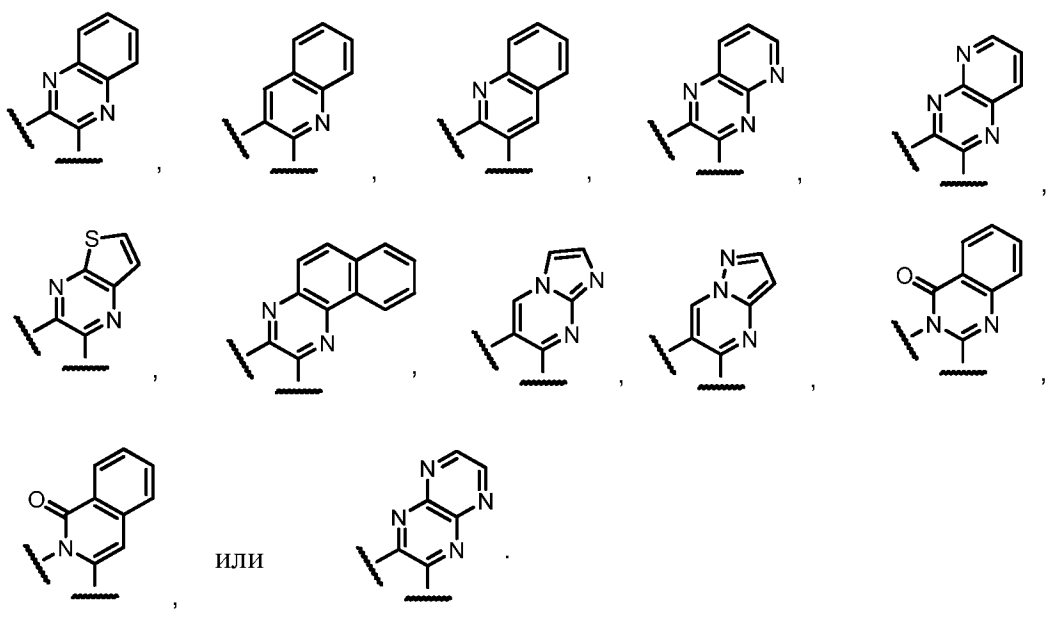
В некоторых вариантах реализации U^7 представляет собой



5 где каждый из U^7 возможно замещен 1-2 Z^1 группами.

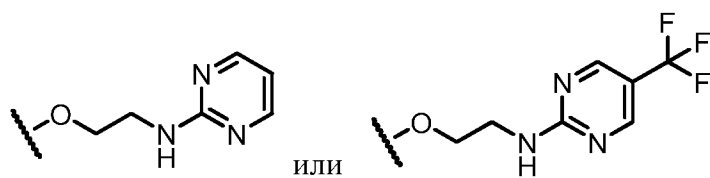
В других вариантах реализации \textcircled{U} возможно замещен одним или двумя W в любом положении, подходящем для замещения, и каждый из W независимо представляет собой

$W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ или W^7 , где \textcircled{U} представляет собой

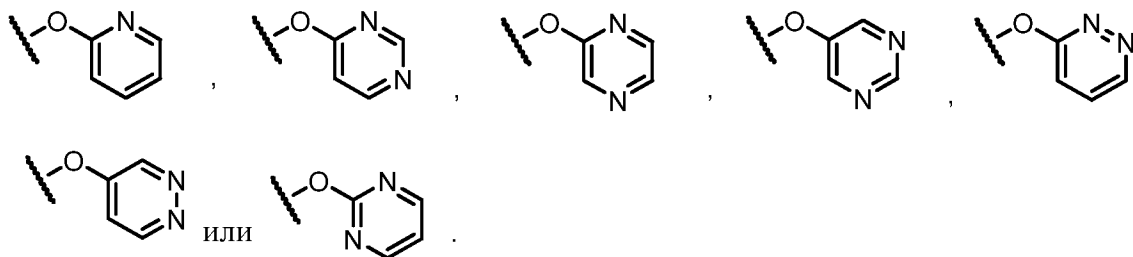


10 В других вариантах реализации \textcircled{U} возможно замещен одним W в любом положении, подходящем для замещения, и каждый из W независимо представляет собой

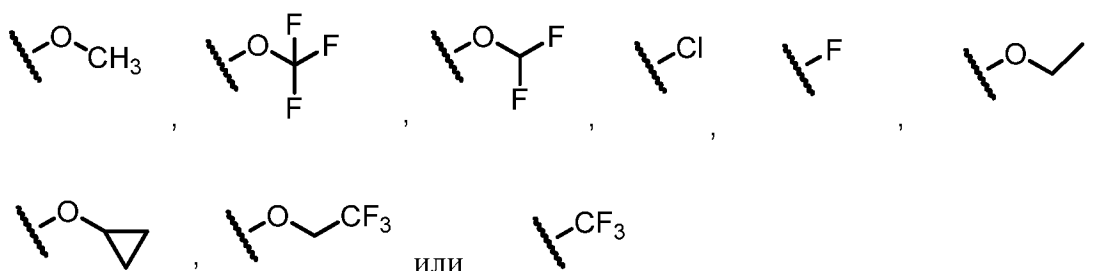
$W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ или W^7 , где \textcircled{U} представляет собой



В некоторых вариантах реализации W^7 представляет собой



В других вариантах реализации W представляет собой



5

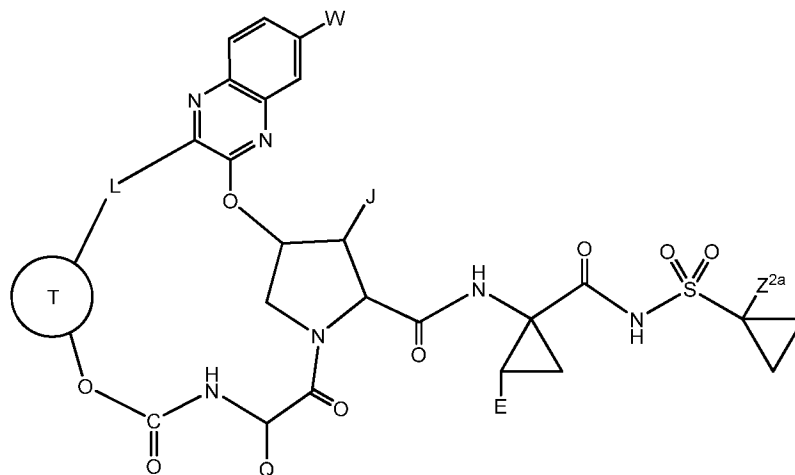
В некоторых вариантах реализации каждый из W независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкокси.

В конкретном варианте реализации J представляет собой метил или этил; E замещен 1-2 атомами галогенов; L замещен 1-2 атомами галогенов, и T является незамещенным.

10

В другом варианте реализации J представляет собой метил или этил; E представляет собой C_1 - C_3 галогеналкил; L представляет собой C_5 алкил или C_5 алкенил.

В другом варианте реализации предложено соединение формулы (IV):



(IV),

15

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где:

J представляет собой C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил, где C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил возможно замещены галогеном, -ОН, арилом или циано;

5 \textcircled{T} представляет собой C₃-C₅ карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₅ карбоциклилен возможно замещен C₁-C₄ алкилом, C₁-C₃ галогеналкилом, галогеном, -ОН или циано, или

10 \textcircled{T} представляет собой C₅-C₈ бициклический карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения через два смежных атома углерода, или \textcircled{T} представляет собой C₃-C₆ карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₆ карбоциклилен возможно замещен C₁-C₄ алкилом или C₁-C₃ галогеналкилом;

L представляет собой C₃-C₆ алкилен, C₃-C₆ алкенилен или -(CH₂)₃-циклопропилен-, возможно замещенные 1-4 галогенами, -ОН или циано;

Q представляет собой C₂-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоциклил, возможно замещенные C₁-C₃ алкилом, галогеном, -ОН или циано;

15 E представляет собой C₁-C₃ алкил или C₂-C₃ алкенил, возможно замещенные C₁-C₃ алкилом, галогеном, -ОН или циано;

W представляет собой H, -ОН, -O(C₁-C₃)алкил, -O(C₁-C₃)галогеналкил, галоген или циано; и

Z^{2a} представляет собой H или C₁-C₃ алкил, галоген, -ОН или циано.

20 В другом варианте реализации формулы (IV) J представляет собой C₁-C₃ алкил.

В другом варианте реализации формулы (IV) J представляет собой метил или этил.

25 В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C₃-C₆ карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₆ карбоциклилен возможно замещен C₁-C₄ алкилом или C₁-C₃ галогеналкилом.

В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C₃-C₆ карбоциклилен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где C₃-C₆ карбоциклилен возможно замещен метилом, этилом или трифторметилом.

30 В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой циклопропилен.

В другом варианте реализации формулы (IV) \textcircled{T} представляет собой C_6 - C_8 мостиковый бициклический карбоциклен или C_6 - C_8 конденсированный бициклический карбоциклен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода.

5 В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C_3 - C_6 алкилен, замещенный 1-4 галогенами. В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C_5 алкилен, замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах реализации каждый из галогенов представляет собой фтор.

В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C_3 - C_6 алкилен.

10 В другом варианте реализации формулы (IV) L представляет собой C_5 алкилен.

В другом варианте реализации формулы (IV) Q представляет собой *трет*-бутил или C_5 - C_6 карбоциклил.

В другом варианте реализации формулы (IV) Q представляет собой *трет*-бутил.

15 В другом варианте реализации формулы (IV) E представляет собой C_1 - C_3 алкил, возможно замещенный 1-3 атомами галогенов.

В другом варианте реализации формулы (IV) E представляет собой дифторметил.

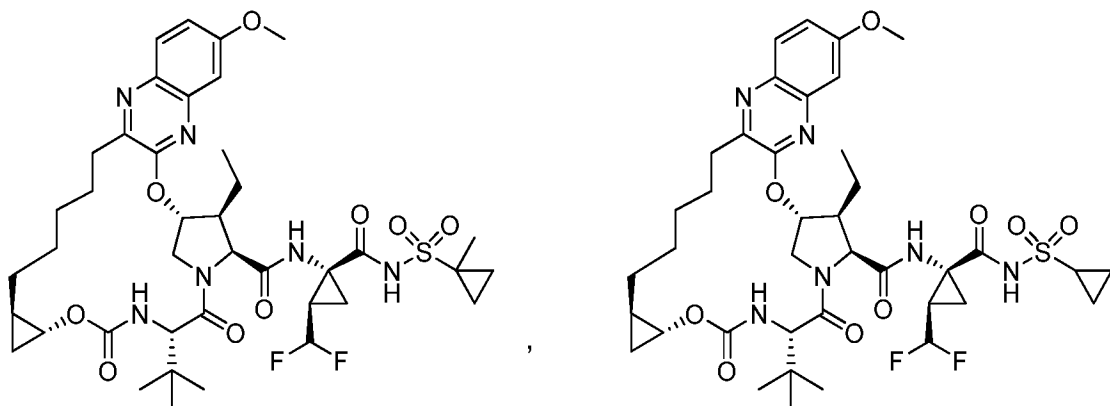
В другом варианте реализации формулы (IV) W представляет собой водород, $-O(C_1$ - $C_3)$ алкил, галоген или циано.

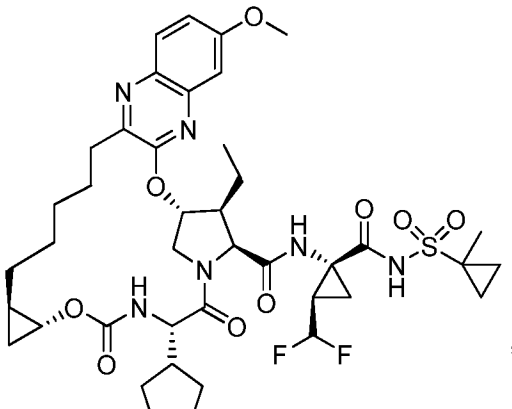
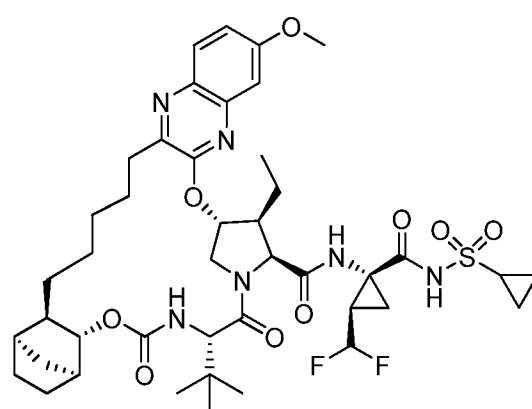
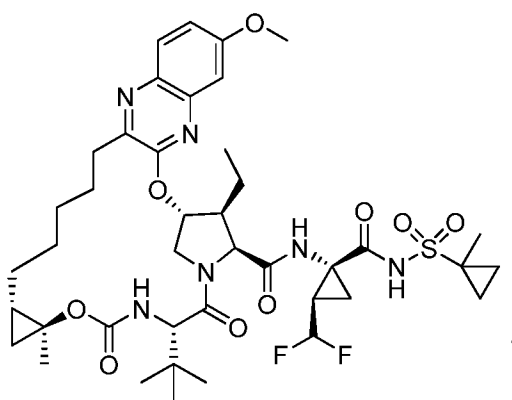
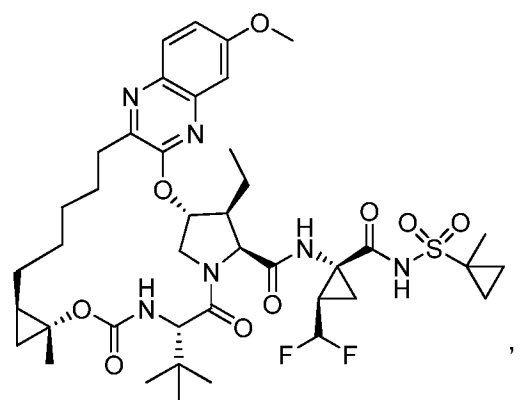
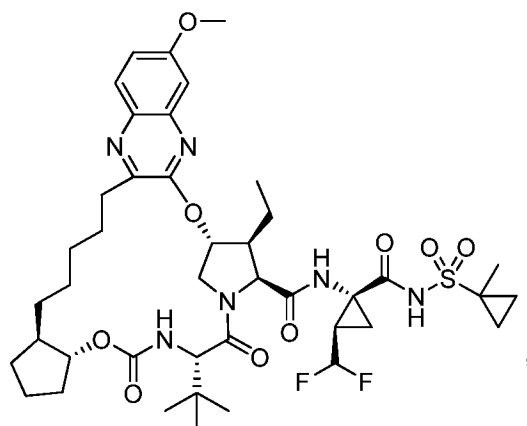
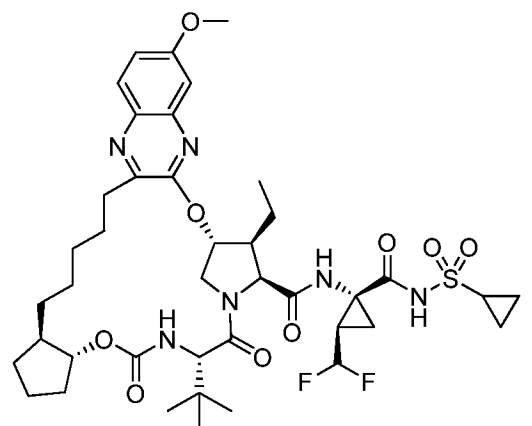
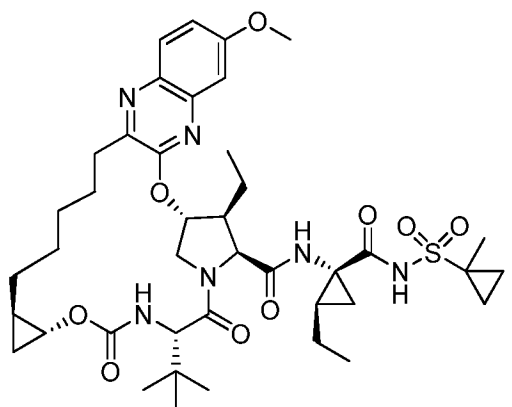
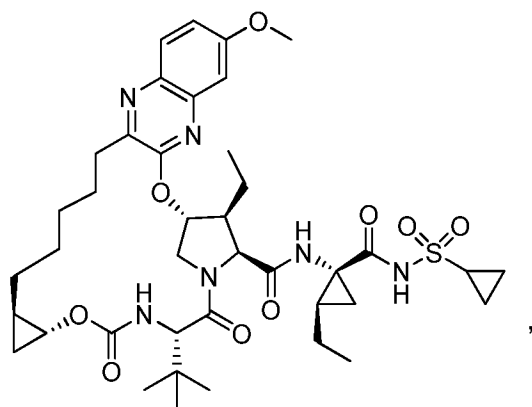
В другом варианте реализации формулы (IV) W представляет собой метокси.

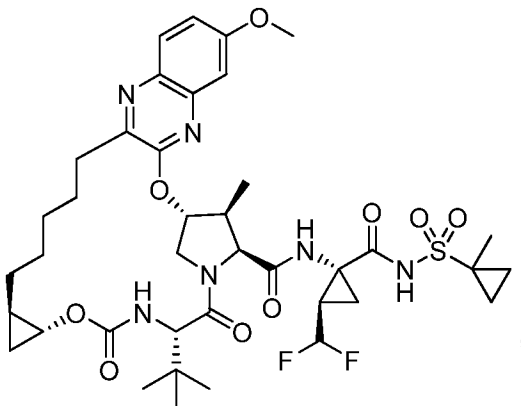
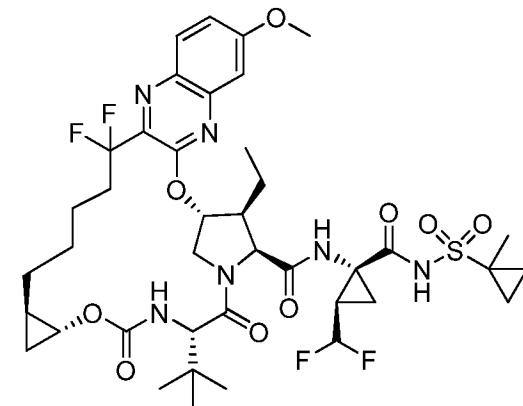
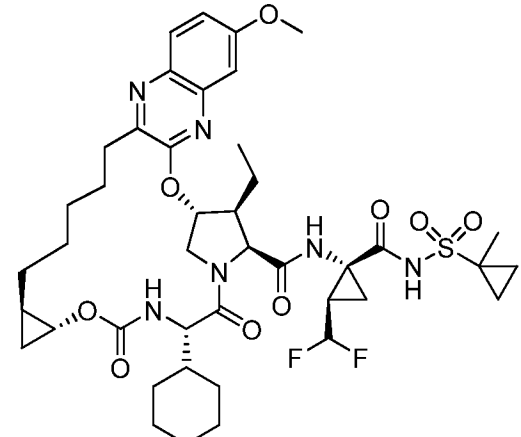
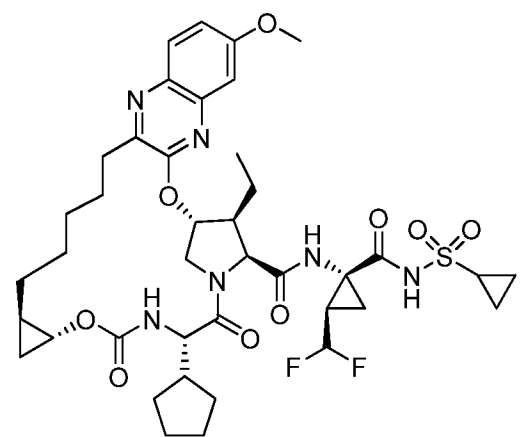
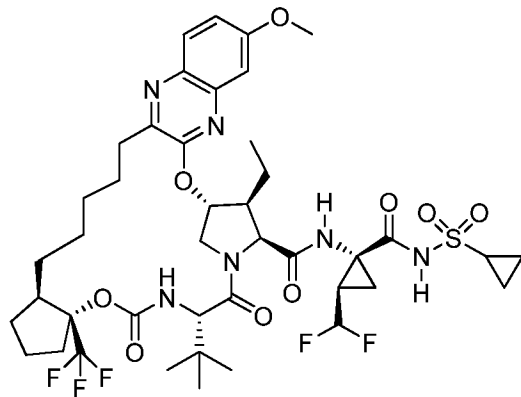
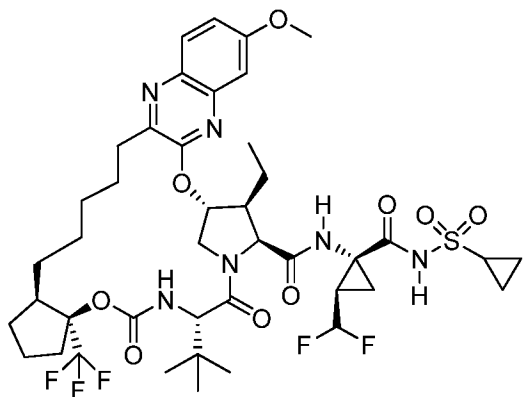
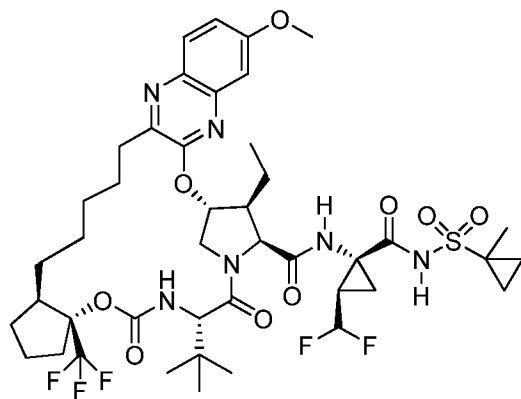
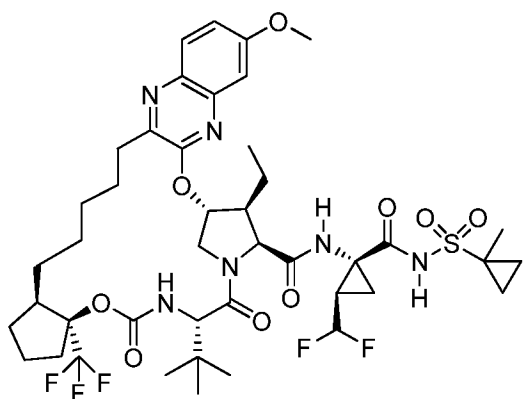
20 В другом варианте реализации формулы (IV) Z^{2a} представляет собой водород или метил.

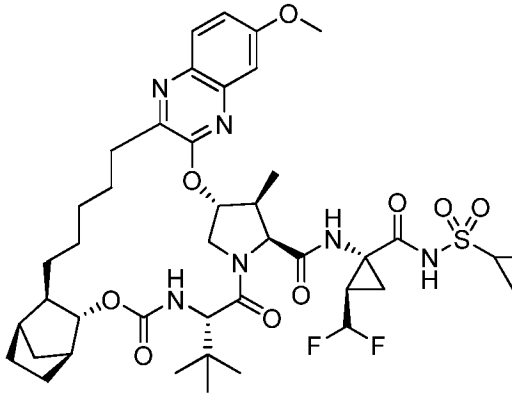
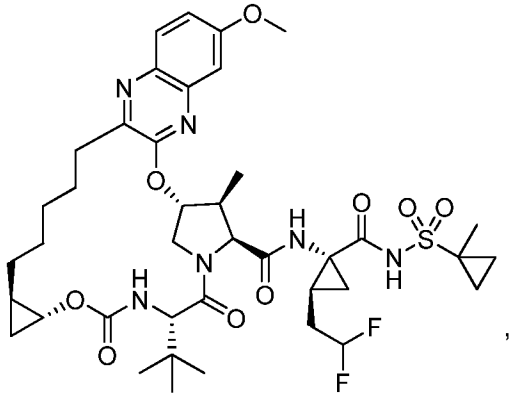
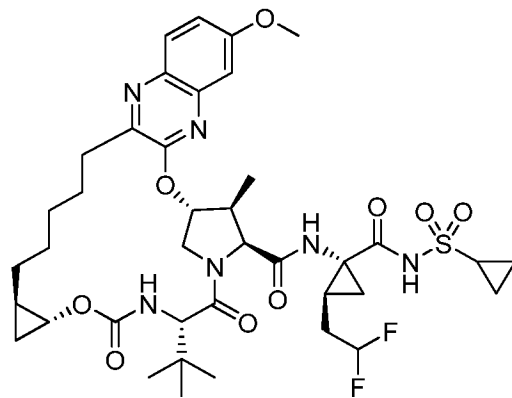
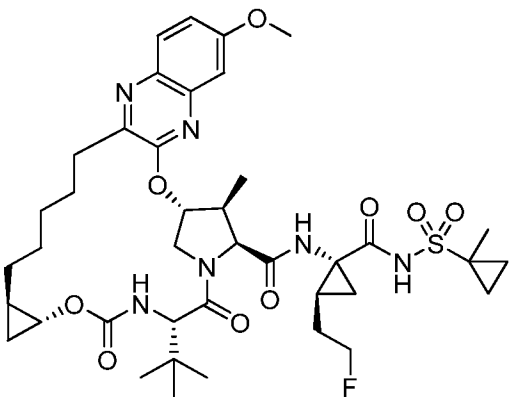
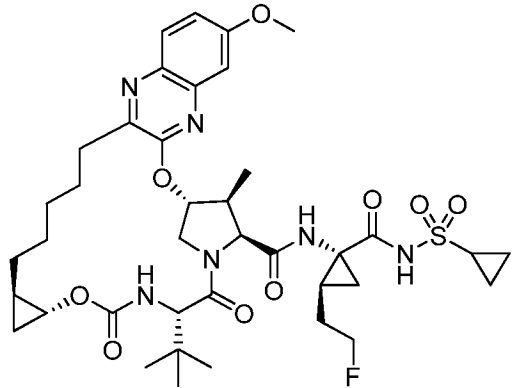
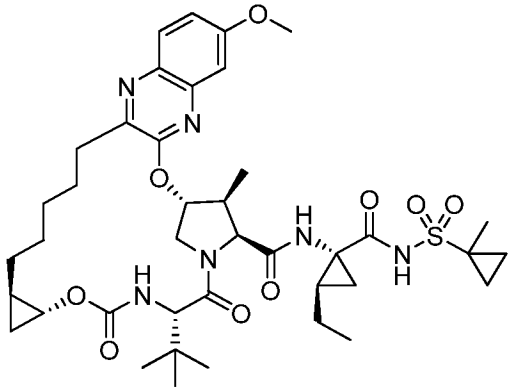
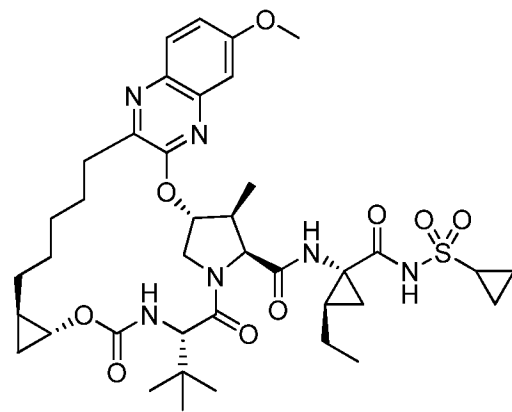
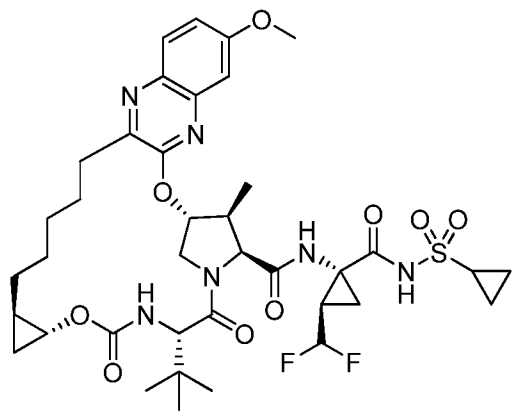
В другом варианте реализации формулы (IV) Z^{2a} представляет собой метил.

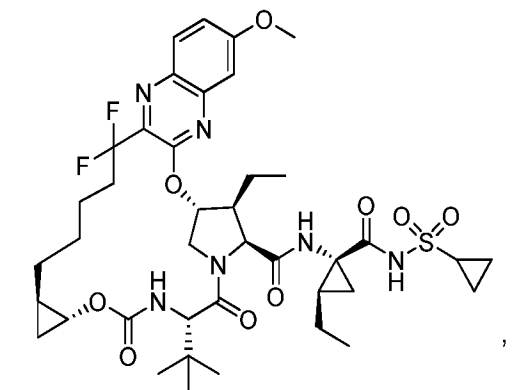
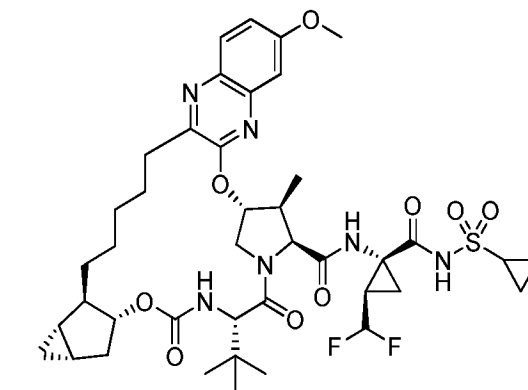
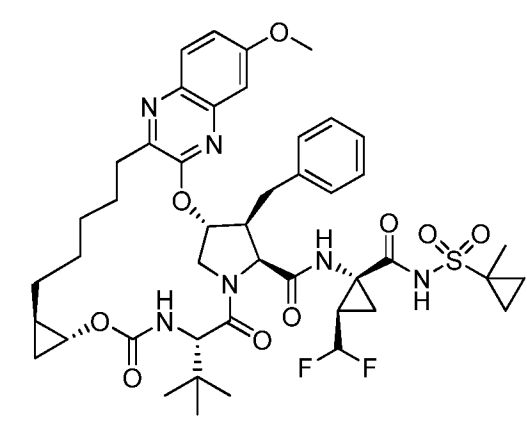
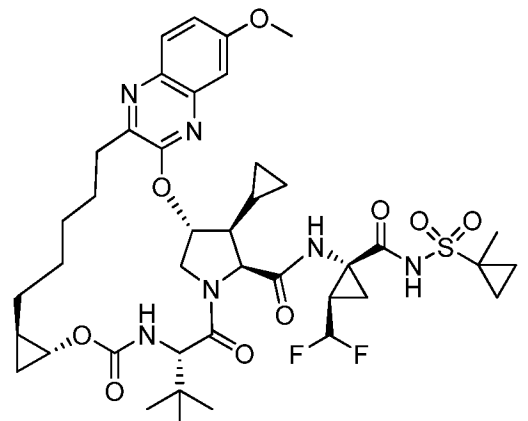
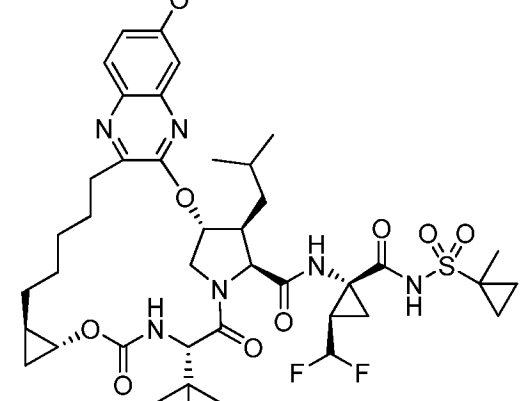
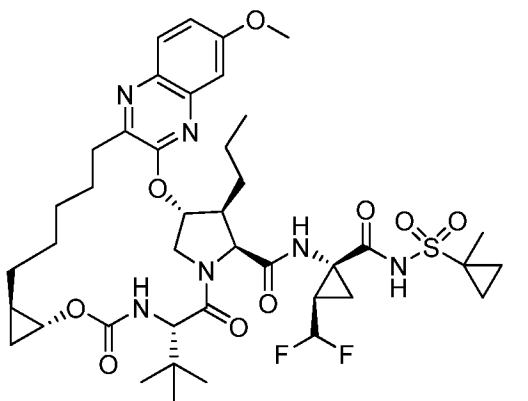
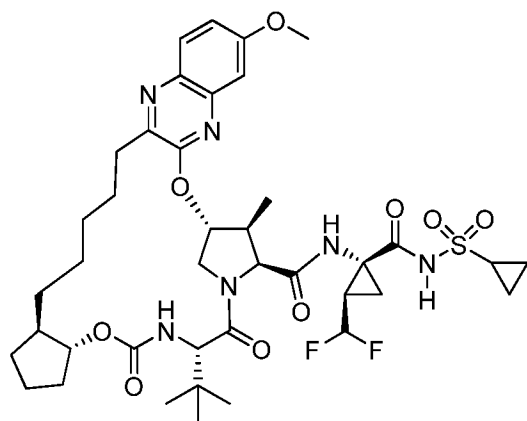
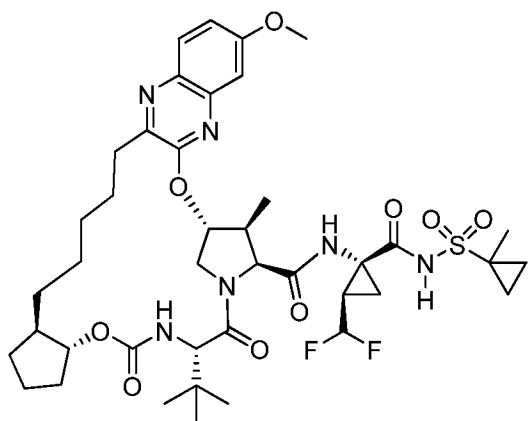
Также предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

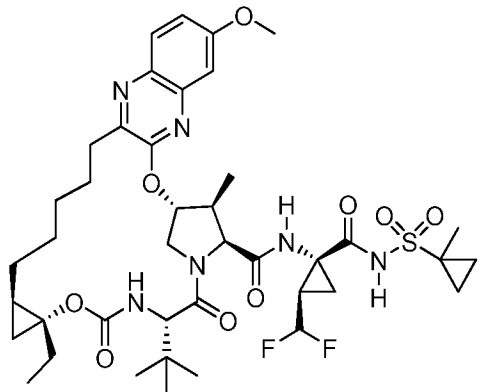
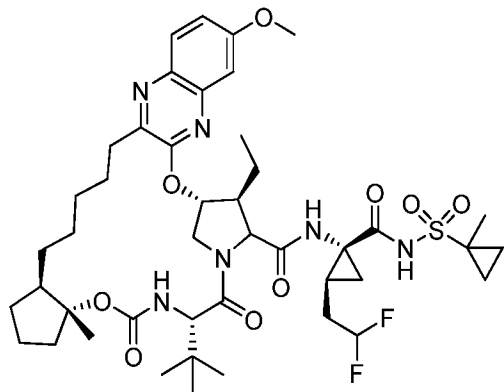
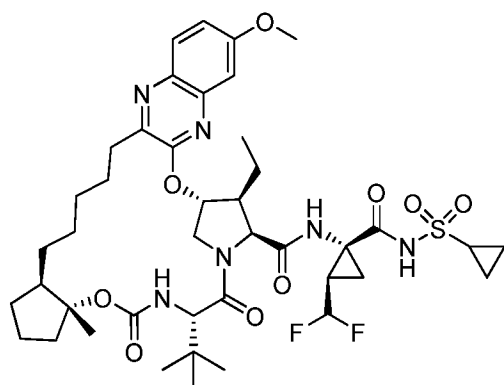
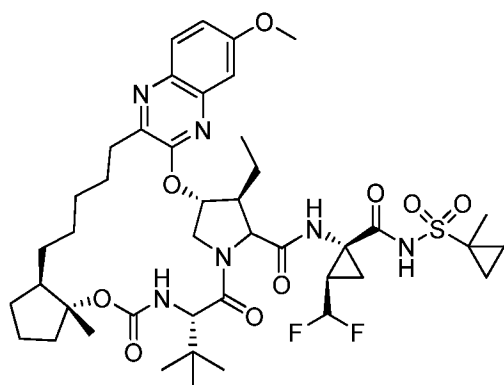
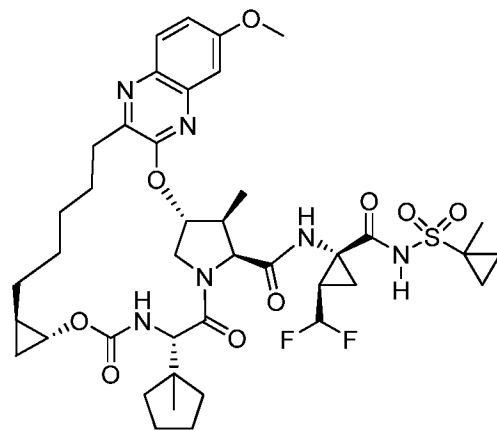
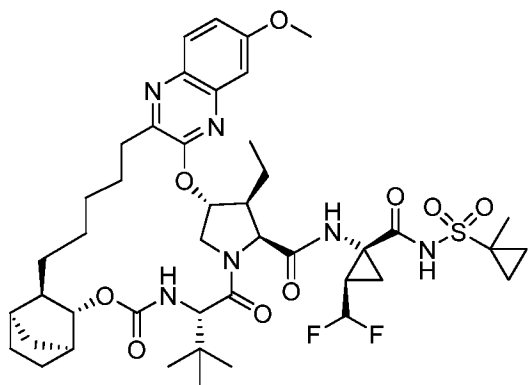
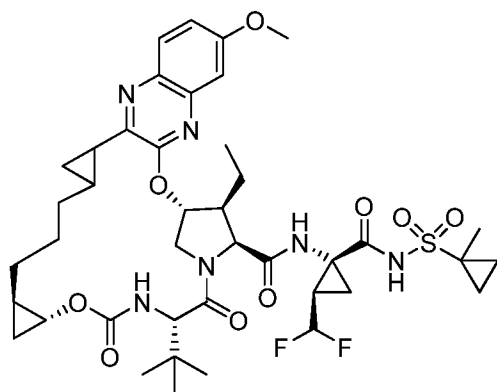
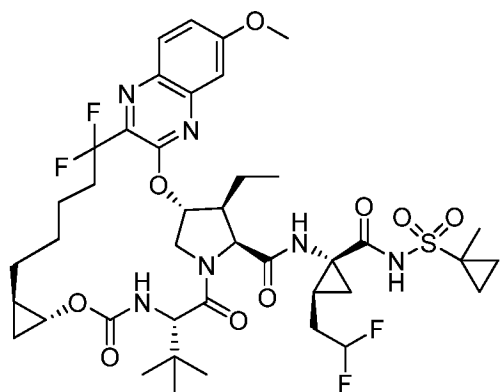


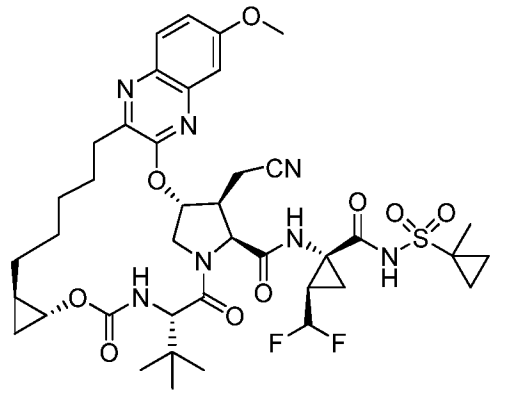
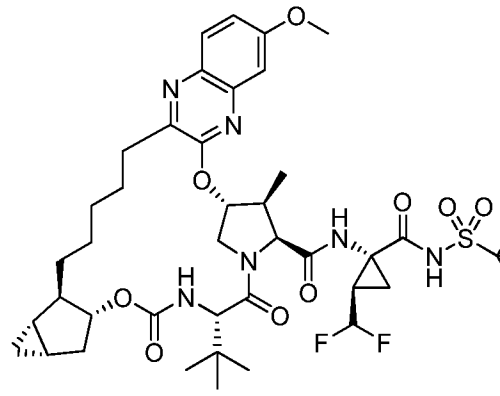
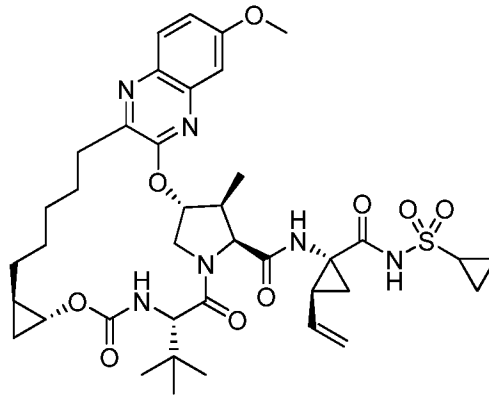
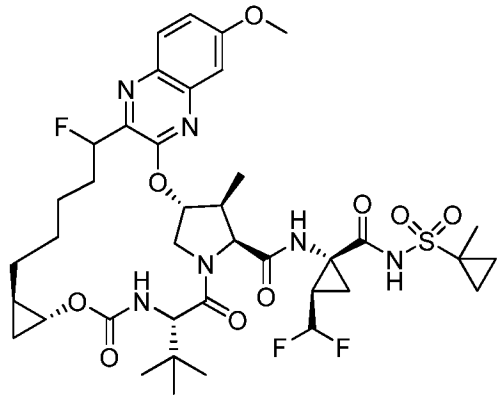
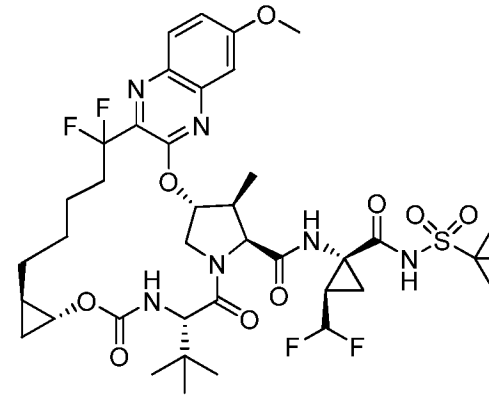
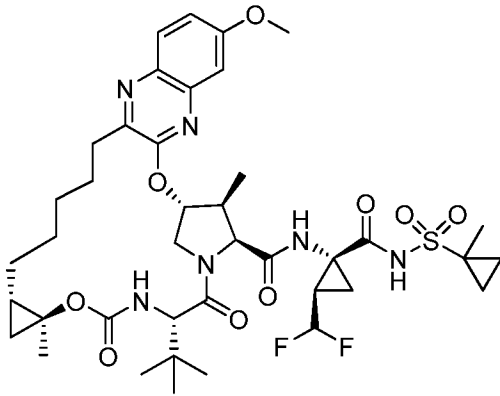
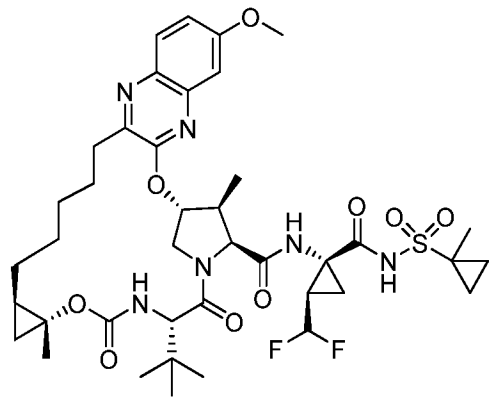
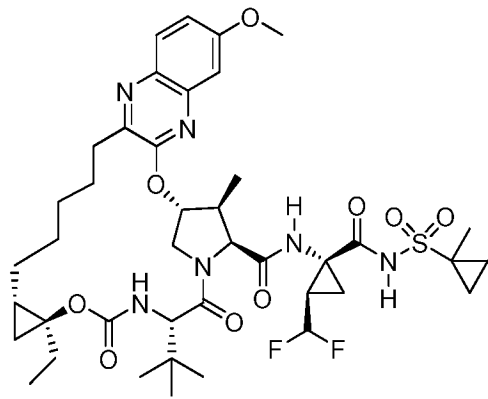


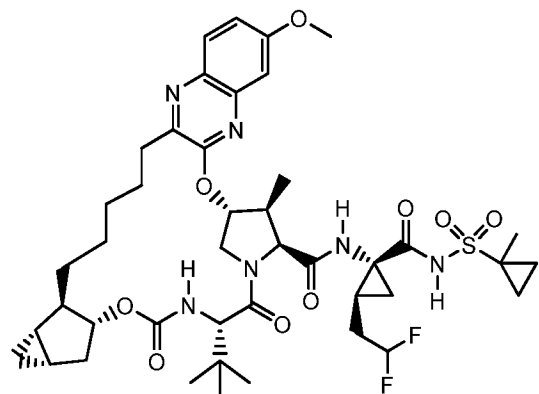
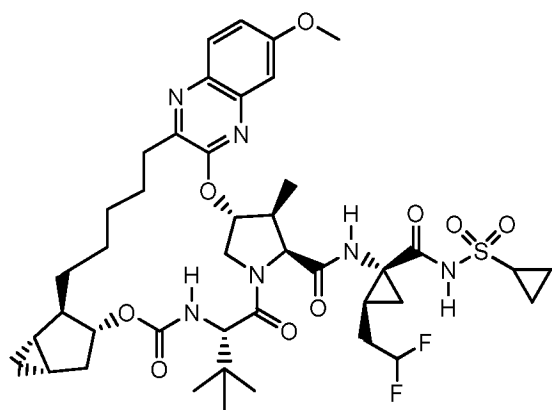
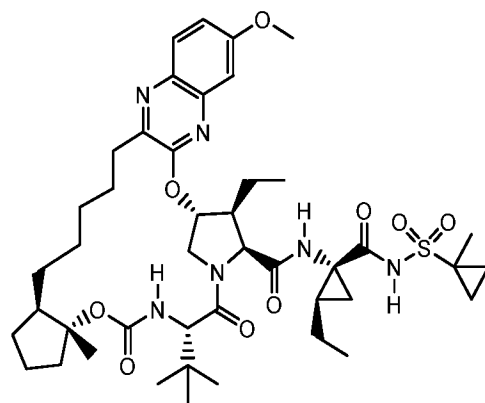
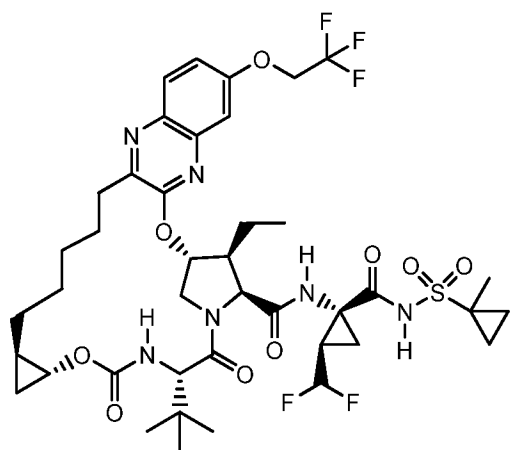
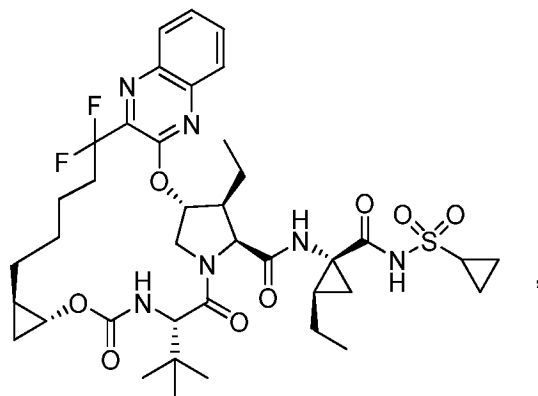
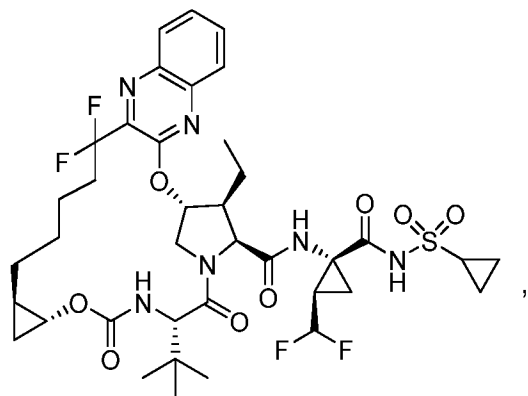
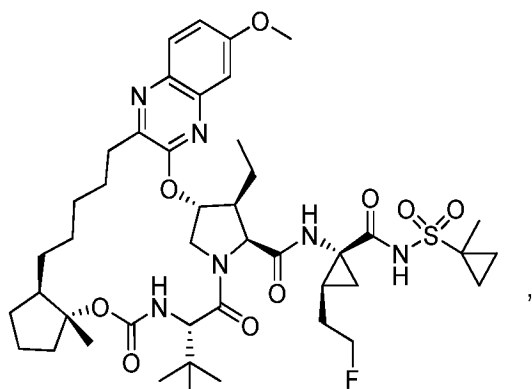
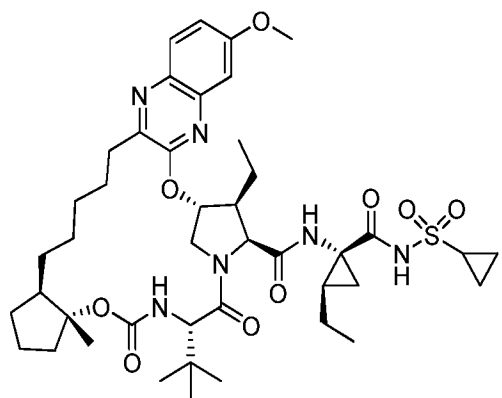


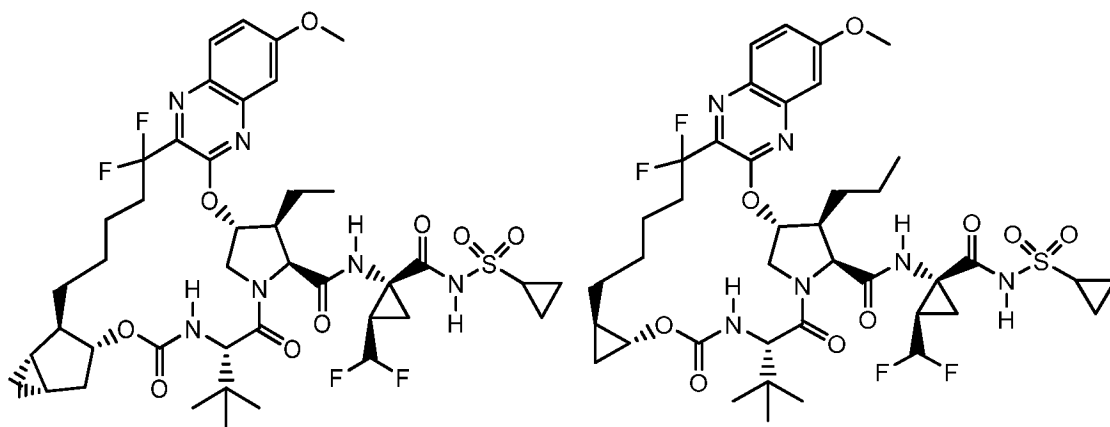




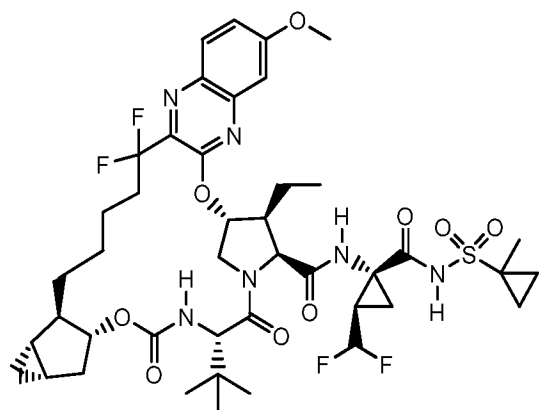




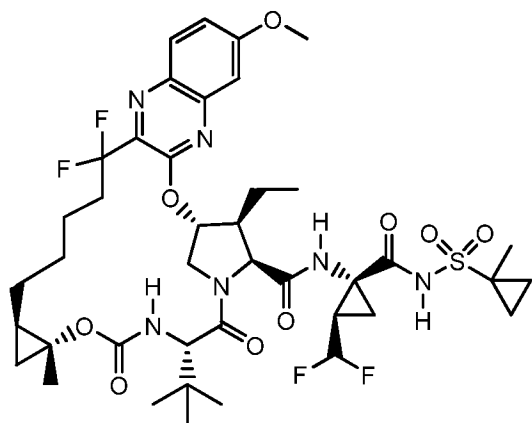




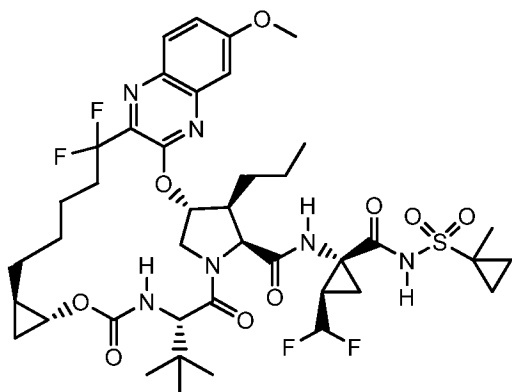
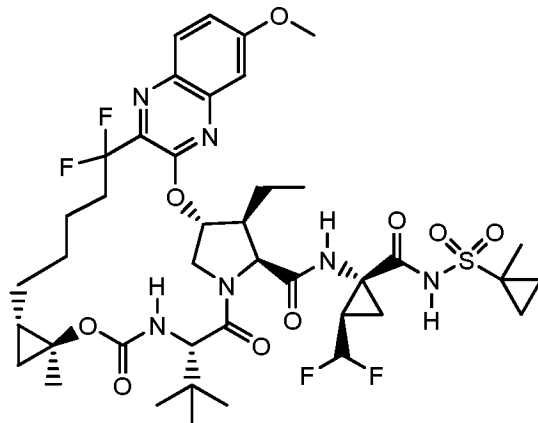
, ,



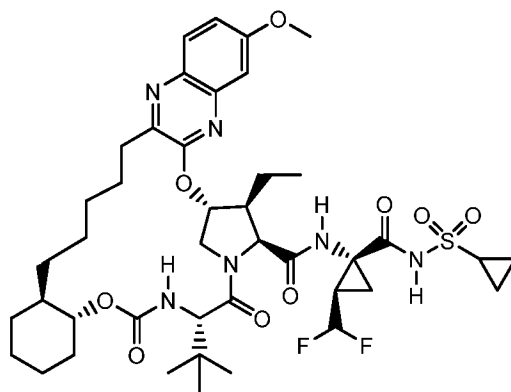
, ,

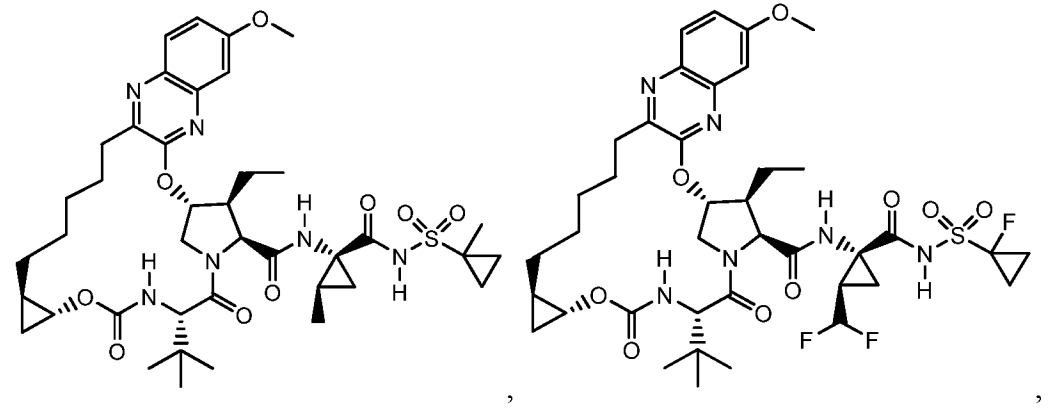
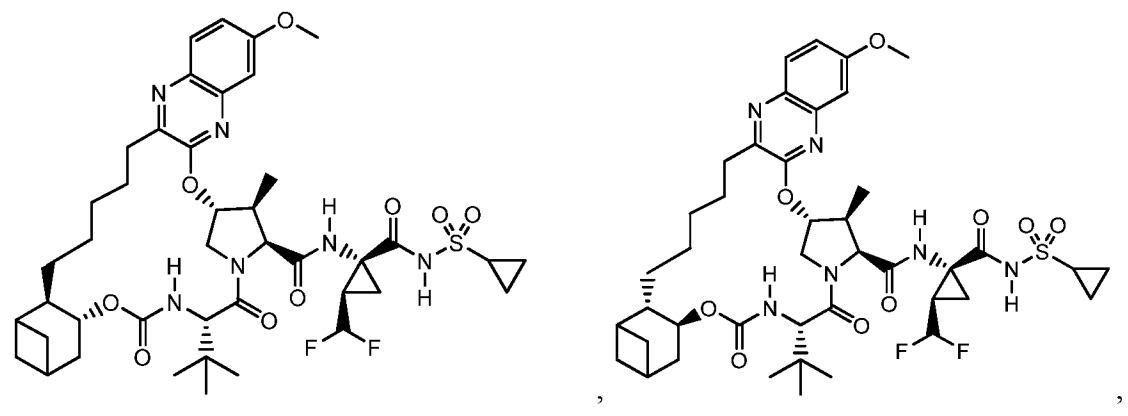
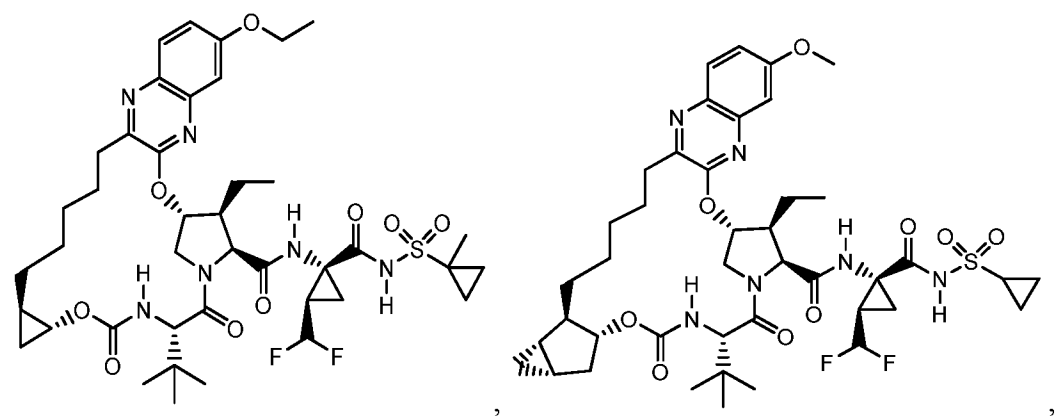
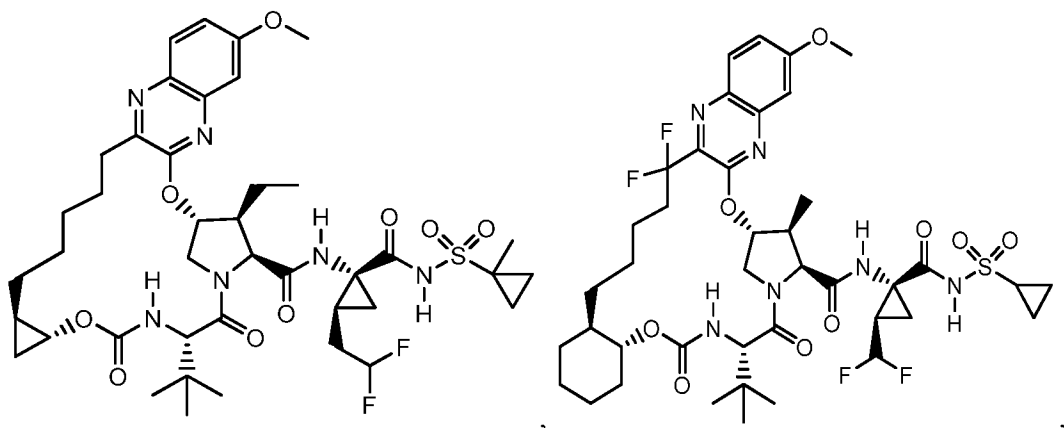


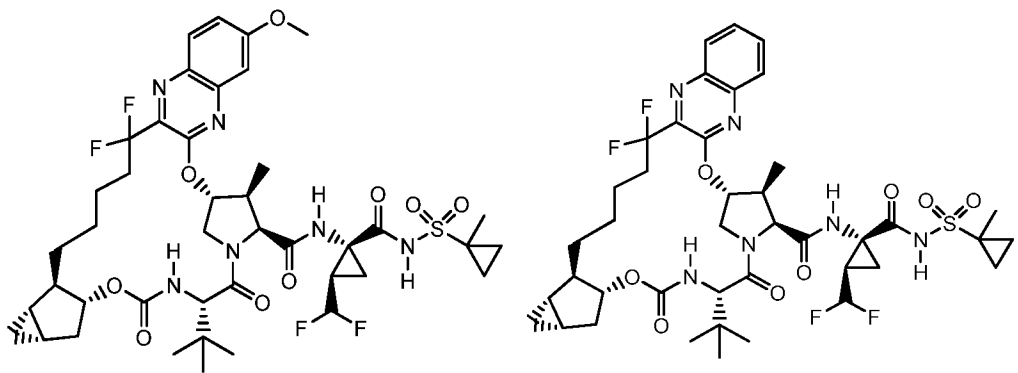
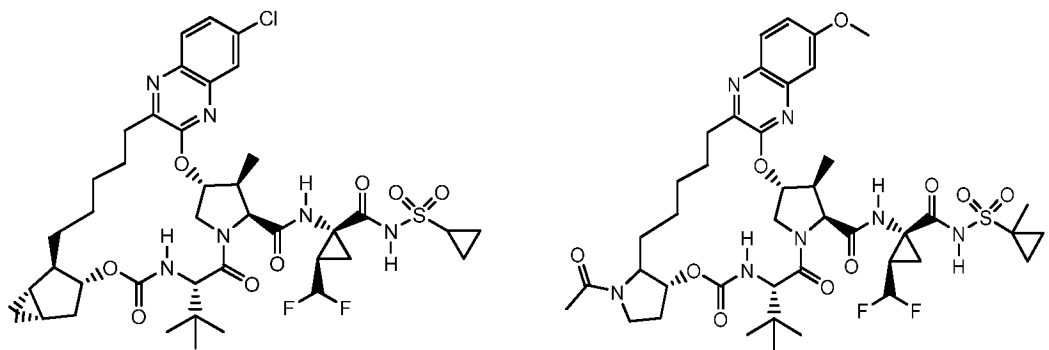
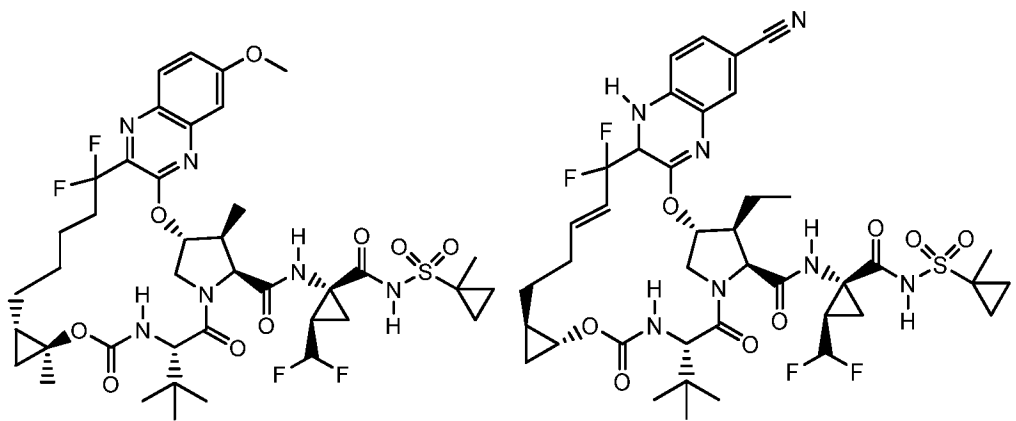
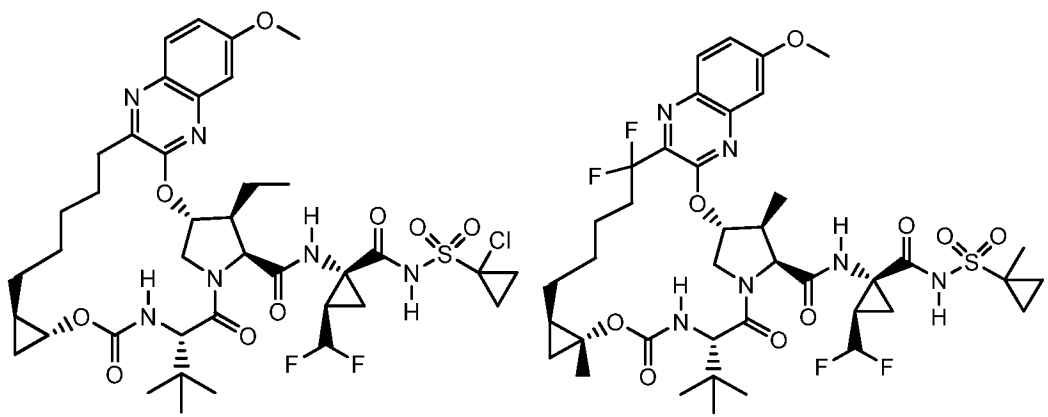
, ,

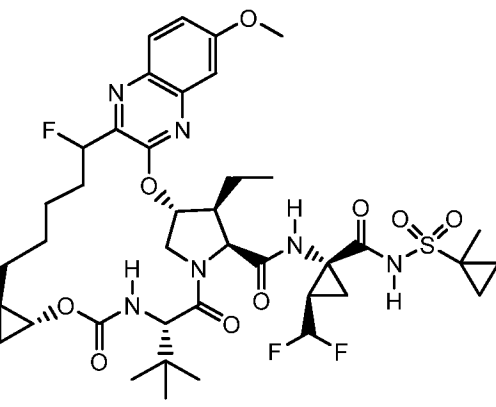
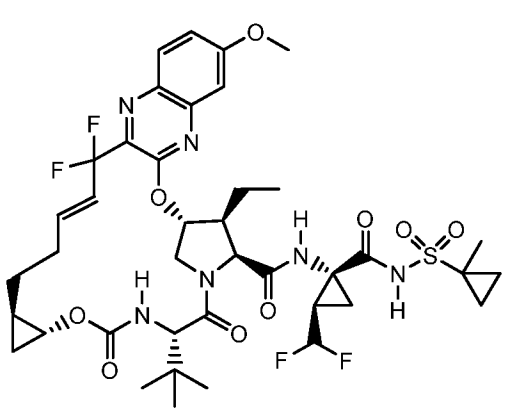
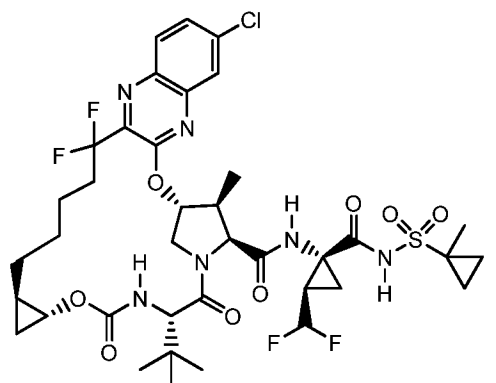
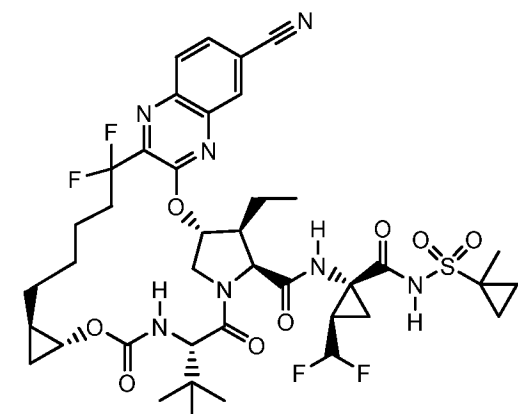
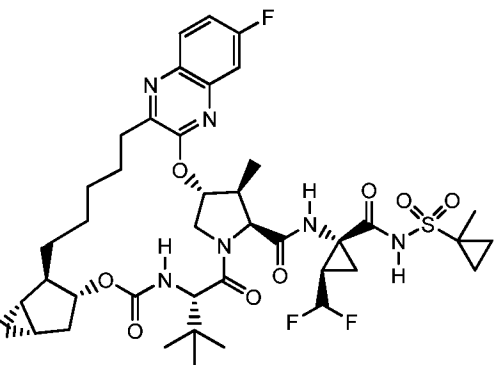
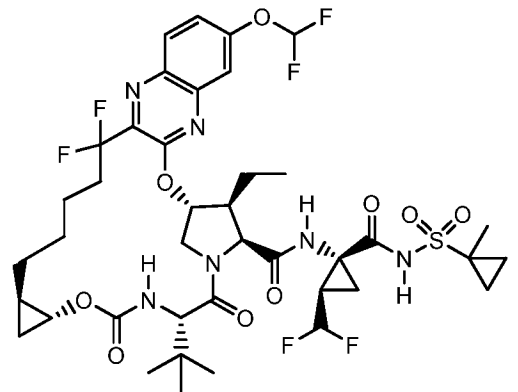
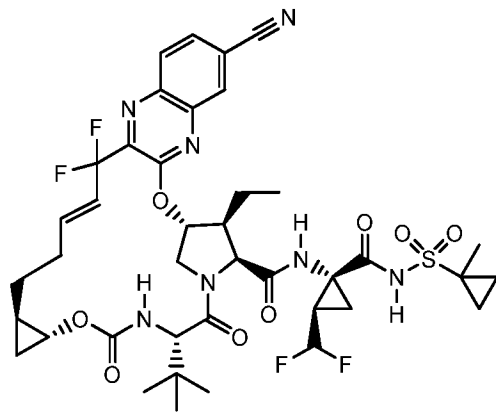
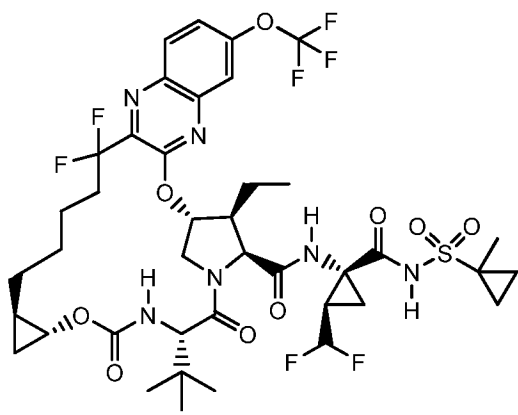


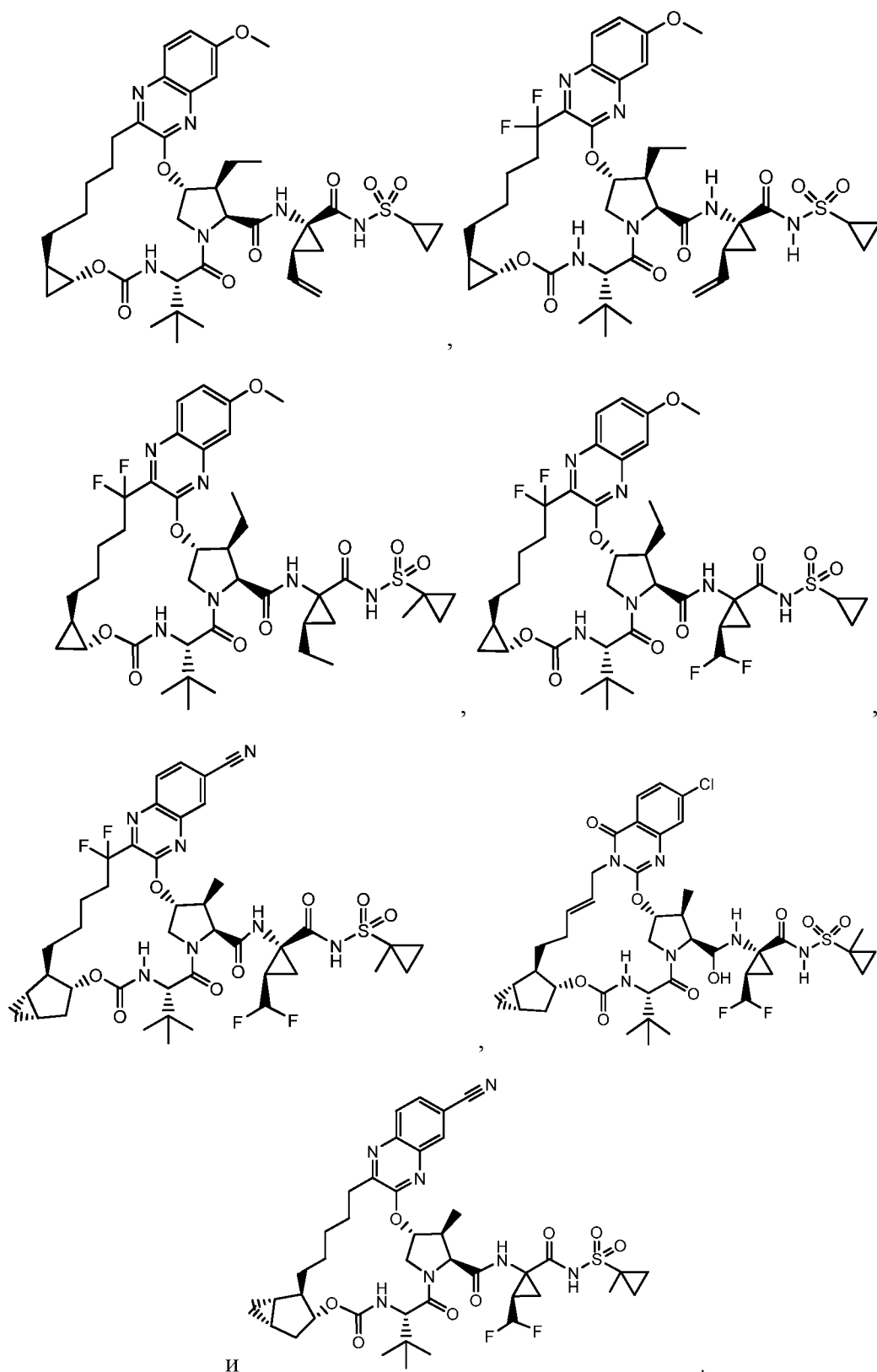
, ,





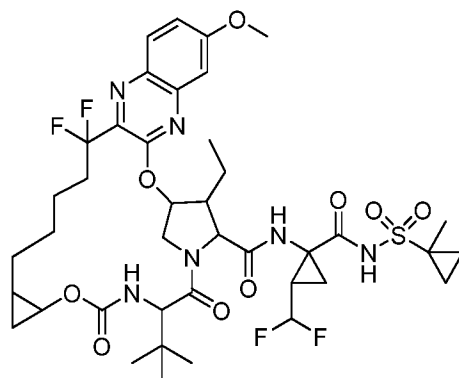






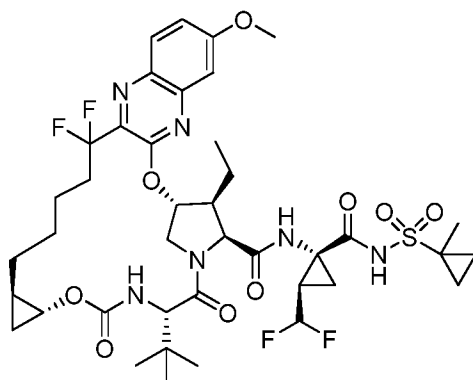
5

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль:



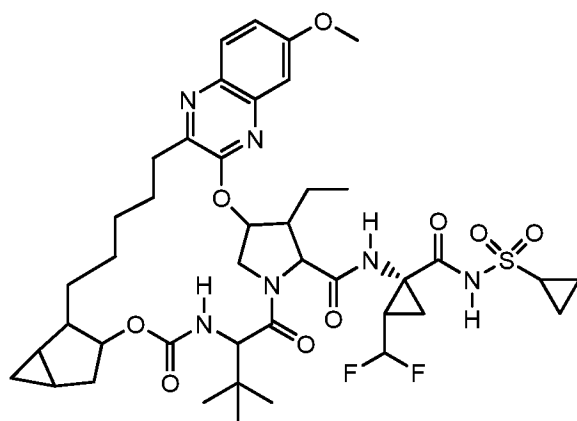
(IVa).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль:



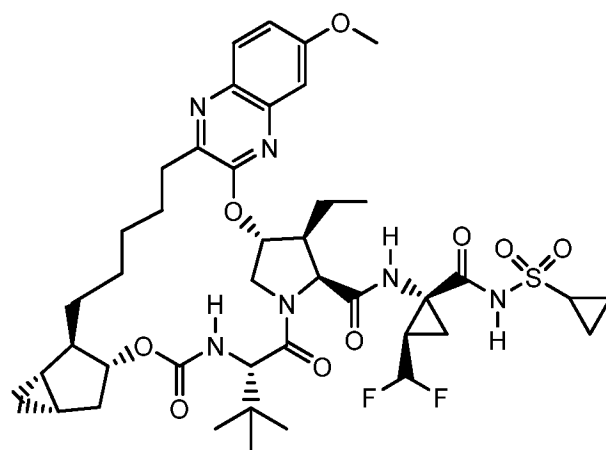
(IVb).

5 В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль:



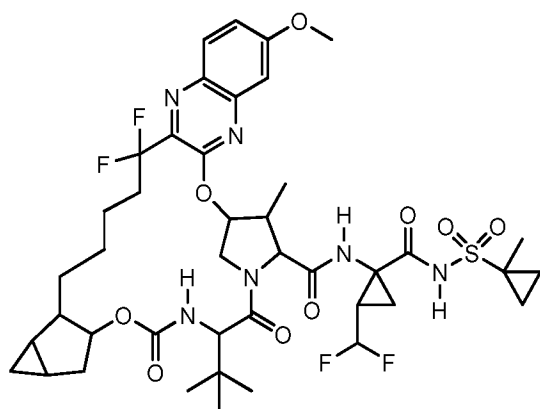
(IVc).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVd или его фармацевтически приемлемая соль:



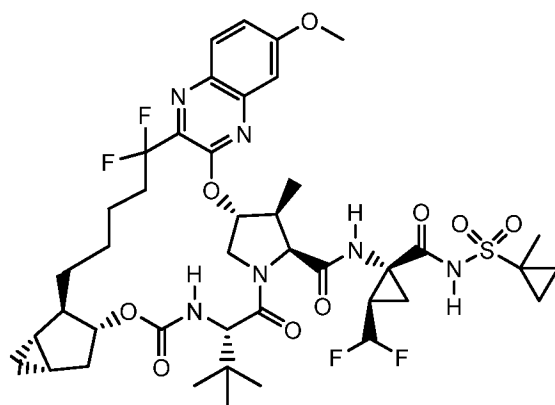
(IVd).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVe или его фармацевтически приемлемая соль:



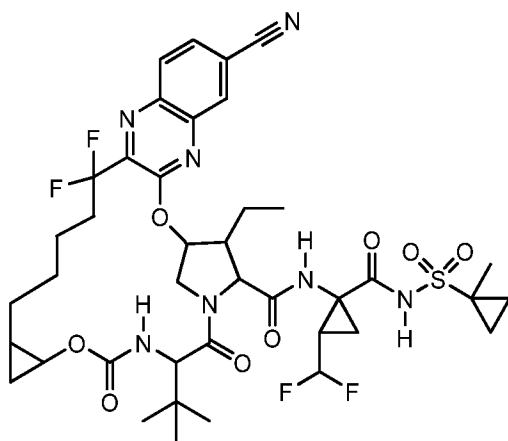
(IVe).

5 В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVf или его фармацевтически приемлемая соль:



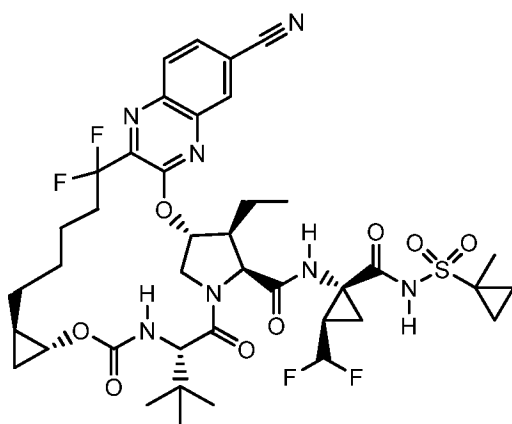
(IVf).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVg или его фармацевтически приемлемая соль:



(IVg).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы IVh или его фармацевтически приемлемая соль:



(IVh).

- 5 В одном из вариантов реализации предложено соединение любой из формул IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg и IVh, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Способы лечения

- 10 В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек). Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.
- 15 В одном из вариантов реализации предложен способ ингибирования пролиферации ВГС, лечения инфекции ВГС или задержки появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек). Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли
- 20 указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения в медицинской терапии (например, для применения при лечении инфекции вируса *Flaviviridae* (например, 5 инфекции ВГС), или при ингибировании пролиферации ВГС, или при задержке появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или 10 фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при получении лекарственных средств для лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), или для ингибирования пролиферации ВГС, или для задержки появления симптомов ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при профилактическом или терапевтическом лечении для ингибирования пролиферации вируса *Flaviviridae*, вируса ВГС или для применения при терапевтическом лечении для задержки 20 появления симптомов ВГС.

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения при профилактическом или терапевтическом лечении инфекции вируса *Flaviviridae* (например, 25 инфекции ВГС).

В одном из вариантов реализации предложено применение соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения при получении лекарственных средств для лечения инфекции вируса *Flaviviridae* (например, инфекции ВГС), у 30 млекопитающего (например, у человека).

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения хронической инфекции гепатита С. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения инфекции гепатита С у пациентов, ранее не проходивших лечение. Способ включает введение пациенту, ранее не проходившему лечение, соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения инфекции гепатита С у пациентов, ранее проходивших лечение. Способ включает введение пациенту, ранее проходившему лечение, соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения инфекции гепатита С у пациентов, неподходящих или непереносящих интерферон. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации способы лечения, описанные в настоящей заявке, включают введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в течение фиксированного периода времени. В некоторых вариантах реализации фиксированный период времени представляет собой 4 недели, 6 недель, 8 недель, 10 недель или 12 недель. В других вариантах реализации фиксированный период времени не превышает 12 недель.

В некоторых вариантах реализации соединение вводят в течение примерно 12 недель. В других вариантах реализации соединение вводят в течение примерно 12 недель или меньше, в течение примерно 10 недель или меньше, в течение примерно 8 недель или меньше, в течение примерно 6 недель или меньше или в течение примерно 4 недель или меньше.

Соединение можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю.

В некоторых вариантах реализации способы лечения, описанные в настоящей заявке, включают введение соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения пациенту, инфицированному генотипом (GT) 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС (т.е., способ для лечения GT 1, 2, 3, 4, 5 или 6 инфекции ВГС).

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 1 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 2 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 3 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 4 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 5 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВГС у пациента, нуждающегося в лечении (например, у млекопитающего, такого как человек), где пациент инфицирован генотипом 6 ВГС. Способ включает введение пациенту соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В способах лечения, описанных в настоящей заявке, стадия введения включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования активности ВГС. Указанные способы включают стадию обработки образца, предположительно содержащего ВГС, соединением или композицией, описанными в настоящей заявке.

5 В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящей заявке, выступают в качестве ингибиторов ВГС, в качестве промежуточных соединений для таких ингибиторов или имеют другое применение, описанное ниже.

В некоторых вариантах реализации соединения, связывающиеся в печени, могут связываться с различной степенью обратимости.

10 В одном из вариантов реализации способ лечения ВГС включает добавление к образцу соединения, описанного в настоящей заявке. Стадия добавления включает любой из способов введения, описанных выше.

Если требуется, активность ВГС после применения соединения можно исследовать при помощи любого из способов, включая прямые и косвенные способы определения активности ВГС. Количественные, качественные и полуколичественные способы
15 определения активности ВГС охватываются настоящим изобретением. Обычно применяют один из способов скрининга, описанных выше, тем не менее, любые другие способы, такие как наблюдение за физиологическими свойствами живого организма, также подходят для применения.

20 Многие организмы содержат ВГС. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения при лечении или профилактики состояний, связанных с активацией ВГС у животных или человека.

Фармацевтические составы

25 «Фармацевтически приемлемый» означает, что соединение подходит для применения в фармацевтических препаратах, считается безопасным при таком применении, является официально утвержденным регулирующим ведомством национального правительства или правительства штата для такого применения или приведено в фармакопее США или другой общепринятой фармакопее для применения на животных, в частности, на людях.

30 «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу, веществу-носителю или другому ингредиенту, являющимся фармацевтически приемлемыми, с которыми вводят соединение согласно настоящему изобретению.

35 Соединения согласно настоящему изобретению получают с применением обычных носителей (например, неактивного ингредиента или вспомогательного вещества), которые

выбирают в соответствии с обычной практикой. Таблетки содержат вспомогательные вещества, такие как скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и т.п. Водные составы готовят в стерильной форме, и, в случае предполагаемой доставки при помощи способа, отличного от перорального введения, они обычно являются изотоническими. Все составы могут содержать вспомогательные вещества, такие как вещества, приведенные в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновую кислоту и т.п. В одном из вариантов реализации предложен состав в виде твердой лекарственной формы, включая твердую лекарственную форму для перорального введения. pH составов составляет от примерно 3 до примерно 11, обычно от примерно 7 до примерно 10.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы они были представлены в виде фармацевтических составов (композиций). Составы согласно настоящему изобретению, как для ветеринарии, так и для применения на людях, содержат по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, совместно с одним или более приемлемыми носителями и возможно с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен(ны) являться «приемлемым(и)» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологической безвредности для реципиента.

Составы включают составы, подходящие для описанных выше способов введения. Составы легко можно представлять в виде стандартной лекарственной формы и получать при помощи любого из способов, хорошо известных в области фармации. Способы и составы, как правило, представлены в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают стадию смешивания активного ингредиента с неактивными ингредиентами (например, носителем, фармацевтическим вспомогательным веществом и т.п.), которые содержат один или более вспомогательных ингредиентов. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного перемешивания активного ингредиента с жидкими носителями, с мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими типами носителей с последующим формованием продукта, в случае необходимости.

В некоторых вариантах реализации составы, подходящие для перорального введения, представляют в виде отдельных форм, таких как капсулы, облаток или таблеток, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы содержат одно или более соединений согласно настоящему изобретению совместно с одним или более

фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и возможно с другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут находиться в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. Например, в случае перорального применения можно использовать

5 таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, жесткие или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального введения, можно получать в соответствии с любым известным в данной области способом получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители,

10 ароматизаторы, красители и консерванты, для придания композициям привлекательных потребительских свойств. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для получения таблеток, являются приемлемыми. Такие вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или

15 натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут

20 иметь покрытие, нанесенное при помощи известных способов, таких как микроинкапсулирование, для задержки разложения и адсорбции в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает пролонгированное действие в течение более длительного периода времени. Например, материалы для временной задержки, такие как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, можно применять индивидуально или с воском.

25 Количество активного ингредиента, смешиваемое с неактивными ингредиентами с получением лекарственной формы, зависит от пациента, проходящего лечение, и конкретного способа введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку содержит примерно от 1 до 1000 мг активного материала вместе с соответствующим и подходящим для применения

30 количеством носителя (например, неактивного ингредиента или вспомогательного вещества). В некоторых вариантах реализации носитель составляет от примерно 5 до примерно 95% от общей массы композиции (масс.:масс.). В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, содержат примерно от 1 до 800 мг, от 1 до 600 мг, от 1 до 400 мг, от 1 до 200 мг, от 1 до 100 мг или

35 от 1 до 50 мг соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его

стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, содержат не более, чем примерно 400 мг соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, содержат примерно 100 мг соединения формулы I, II, III или IV (например, любого из IVa-IVh), его стереоизомера, смеси стереоизомеров или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

10 Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, указанным выше, составы, описанные в настоящей заявке, могут содержать другие агенты, применяемые в данной области в составах рассматриваемого типа, например, агенты, подходящие для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

15 Также предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, вместе с ветеринарным носителем.

20 Ветеринарные носители представляют собой материалы, подходящие для введения композиции, и они могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные материалы, которые являются инертными или приемлемыми для применения в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Такие ветеринарные композиции можно вводить перорально, парентерально или при помощи любого другого требуемого способа.

25 Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, подвергающегося лечению, токсичности, от того, применяется ли соединение в целях профилактики (более низкие дозы), от способа доставки и фармацевтического состава, и она определяется лечащим врачом при помощи стандартных способов исследований с увеличением дозы.

Способы введения

30 Одно или более соединения формул I, II, III или IV (например, любые из IVa-IVh) (называемые в настоящей заявке активными ингредиентами) или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений вводят при помощи любого способа, подходящего для состояния, подвергающегося лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая трансбуккальный и сублингвальный), вагинальный, парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, интрадермальный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Следует понимать, что

предпочтительный способ может меняться в зависимости, например, от состояния пациента. Преимущество соединений согласно настоящему изобретению заключается в том, что они являются перорально биодоступными и могут вводиться перорально. Соответственно, в одном из вариантов реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, представлены в виде лекарственных форм для перорального введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, представлены в виде твердых лекарственных форм для перорального введения.

Специалисту в данной области понятно, что выбор заместителей и других фрагментов соединений общей формулы, описанной в настоящей заявке, следует проводить таким образом, чтобы обеспечить получение соединения, которое является достаточно стабильным, чтобы являться фармацевтически применимым соединением, которое может быть представлено в виде фармацевтической композиции, обладающей приемлемой стабильностью. Соединения, имеющие такую стабильность, включены в объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области понятно, что любые комбинации определений и заместителей, описанных выше, не должны образовывать нестабильные фрагменты или соединения.

Комбинированная терапия

В другом варианте реализации в настоящей заявке описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формул I, II, III или IV (например, любые из IVa-IVh) или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом (т.е., активным ингредиентом) и фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты включают дополнительные противовирусные агенты.

Дополнительные терапевтические агенты, применяемые в комбинации с соединениями, описанными в настоящей заявке, включают, без ограничений, любые агенты, обладающие терапевтическим эффектом при применении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Такие комбинации выбирают в зависимости от состояния, подвергающегося лечению, перекрестной реактивности ингредиентов и фармакосвойств комбинации. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтические агенты, применяемые в комбинации с соединениями формул I, II, III или IV (например, любыми из IVa-IVh), включают, без ограничений, одно или более следующих соединений: интерфероны, аналоги рибавирина, ингибиторы протеазы NS3,

ингибиторы NS5a, ингибиторы NS5b, ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторы, ненуклеозидные ингибиторы ВГС, аналоги нуклеозидов и другие лекарственные средства для лечения инфекции ВГС. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты включают, без ограничений, ингибиторы протеазы NS3, ингибиторы NS5a и/или ингибиторы NS5b. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и одно или более соединений, выбранных из ингибиторов протеазы NS3, ингибиторов NS5a и/или ингибиторов NS5b. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и одно или более соединений, выбранных из ингибиторов NS5a и/или ингибиторов NS5b. В некоторых вариантах реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формул I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh) и один или более дополнительных противовирусных агентов, где дополнительные противовирусные агенты отличаются от интерферона, рибавирина и аналогов рибавирина. В других вариантах реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формул I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh), его стереоизомер, смесь стереоизомеров или один или более дополнительных противовирусных агентов, где дополнительные противовирусные агенты отличаются от рибавирина и аналогов рибавирина.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, находящиеся в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами (например, с одним или более дополнительными противовирусными агентами), представлены в виде стандартных лекарственных форм для одновременного или последовательного введения пациенту. Комбинированную терапию можно проводить путем введения в одновременном или последовательном режиме. При последовательном введении комбинацию вводят за два или более раз. В некоторых вариантах реализации активные ингредиенты: (1) получают совместно и вводят или доставляют одновременно в виде объединенной фармацевтической композиции; (2) доставляют поочередно или параллельно в виде отдельных фармацевтических композиций; или (3) доставляют при помощи другого режима. При терапии с поочередной доставкой активные ингредиенты вводят или доставляют последовательно, например, в виде отдельных таблеток, пилюль или капсул или при помощи различных инъекций с применением отдельных шприцов. В целом, при терапии с поочередной доставкой эффективные дозировки каждого из активных

ингредиентов вводят последовательно, т.е., серийно, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозировки двух или более активных ингредиентов вводят совместно.

Примеры интерферонов включают, без ограничений, пегилированный рИФН альфа 2b (ПЭГ-интрон), пегилированный рИФН альфа 2a (Пегасис), рИФН альфа 2b (интрон А), рИФН альфа 2a (роферон-А), интерферон альфа (MOR-22, OPC-18, альфаферон, альфанатив, мультиферон, субалин), интерферон альфакон-1 (инферген), интерферон альфа-n1 (вэллферон), интерферон альфа-n3 (альферон), интерферон бета (авонекс, DL-8234), интерферон омега (омега DUROS, Biomed 510), альбинтерферон альфа-2b (альбуферон), ИФН альфа XL, BLX-883 (локтерон), DA-3021, гликозилированный интерферон альфа 2b (AVI-005), ПЭГ-инферген, пегилированный интерферон лямбда (пегилированный ИЛ-29) или белерофон, ИФН альфа 2b XL, рИФН альфа 2a, консенсус ИФН альфа, инферген, ребиф, пегилированный ИФН бета, пероральный интерферон альфа, ферон, реаферон, интермакс альфа, рИФН бета и инферген + актиммун.

Примеры аналогов рибавирина включают, без ограничений, рибавирин (ребетол, копегус), левовирин VX-497 и таривавирин (вирамидин).

Примеры ингибиторов NS5A включают, без ограничений, ледипасвир (GS-5885), GS-5816, JNJ-47910382, даклатасвир (BMS-790052), АВТ-267, МК-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, АСН-3102, А-831, А-689, AZD-2836 (А-831), AZD-7295 (А-689) и BMS-790052.

Примеры ингибиторов NS5B включают, без ограничений, ингибиторы полимеразы, такие как софосбувир (GS-7977), тегобувир (GS-9190), GS-9669, TMC647055, АВТ-333, АВТ-072, сетробувир (ANA-598), филибувир (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, валопицитабин (NM-283), R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, несбувир (HCV-796), BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, A848837, GL59728, А-63890, А-48773, А-48547, BC-2329, BMS-791325 и BILB-1941.

Примеры ингибиторов протеазы NS3 включают, без ограничений, GS-9451, GS-9256, симепревир (TMC-435), АВТ-450, боцепревир (SCH-503034), нарлапревир (SCH-900518), ванипревир (МК-7009), МК-5172, данопревир (ITMN-191), совапревир (АСН-1625), нецепревир (АСН-2684), телапревир (VX-950), VX-813, VX-500, фалдапревир (BI-201335), асунапревир (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 и BILN-2061.

Примеры ингибиторов альфа-глюкозидазы 1 включают, без ограничений, целгосивир (MX-3253), миглитол и UT-231В.

Примеры гепатопротекторов включают, без ограничений, IDN-6556, ME 3738, MitoQ и LB-84451.

Примеры ненуклеозидных ингибиторов ВГС включают, без ограничений, производные бензимидазола, производные бензо-1,2,4-тиадиазина и производные фенилаланина.

Примеры аналогов нуклеозидов включают, без ограничений, рибавирин, вирамин, левовирин, L-нуклеозид или изаторибин, и указанный интерферон представляет собой интерферон α или пегилированный интерферон.

Примеры других лекарственных средств для лечения инфекции ВГС включают, без ограничений, имихимод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 и SM-360320, ингибиторы циклофилина (например, DEBIO-025, SCY-635 или NIM811) или ингибиторы IRES ВГС (например, MCI-067); эмериказан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибилин или MitoQ, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 и рокситромицин.

Дополнительные примеры других лекарственных средств для лечения инфекции ВГС включают, без ограничений, задаксин, нитазоксанид (алинеа), BIVN-401 (виростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавитуксимаб, оглуфанид, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, ANA-975 (изаторибин), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18 и NIM811

Дополнительные примеры других лекарственных средств для лечения инфекции ВГС включают, без ограничений, тимозин альфа 1 (задаксин), нитазоксанид (алинеа, NTZ), BIVN-401 (виростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), оглуфанид, FK-788, VX-497 (меримеподиб), DEBIO-025, ANA-975 (изаторибин), XTL-6865 или NIM811.

Общие способы синтеза

Схемы, способы и примеры, представленные в настоящей заявке, описывают синтез соединений, описанных в настоящей заявке, а также промежуточные соединения, применяемые при получении соединений. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в настоящей заявке, можно комбинировать. Также следует понимать, что отдельные партии соединений можно объединять, а затем использовать на следующих стадиях синтеза.

Следующие схемы описывают способы, подходящие для применения при получении соединений, описанных в настоящей заявке.

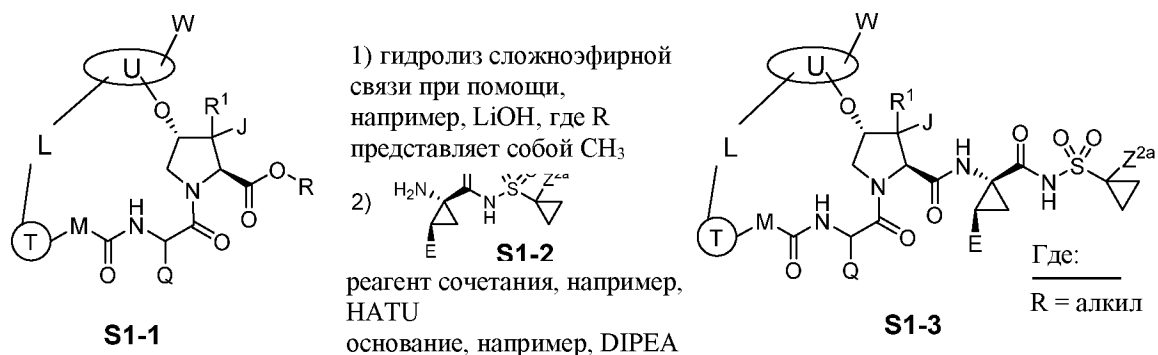
L_F представляет собой «линкерный фрагмент» (т.е., соединение предшественник L), в котором к фрагменту L_F , наиболее удаленному от \textcircled{T} , присоединена ненасыщенная связь углерод-углерод (например, алкен или алкин), которая облегчает, в качестве неограничивающего примера, реакцию, катализируемую металлом, приводящую к соединению L_F и U с образованием группы L. Неограничивающие примеры реакций, катализируемых металлом, которые приводят к такому соединению, включают реакцию метатезиса с замыканием цикла, катализируемую Ru, и реакцию кросс-сочетания, катализируемую Pd (например, сочетание Негиши, Хека или Соногаширы).

Спектры ^1H ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предполагаемым соединениям. Характеристические химические сдвиги (δ) приводили в частях на миллион слабопольного сдвига от тетраметилсилана с применением обычных сокращений для обозначения основных пиков: например, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий. Следующие сокращения применяли для традиционных растворителей, используемых в экспериментах по ядерно-магнитному резонансу: CDCl_3 , дейтерохлороформ; CD_3OD , пердейтерометанол; CD_3CN , пердейтероацетонитрил; d_6 -ДМСО, пердейтеродиметилсульфоксид. Масс-спектры получали с применением масс-спектрометров Thermo Scientific или Agilent Technologies с ионизацией электрораспылением (ИЭР). Массы приводили в виде отношений массы к заряду (m/z), например, иона соединения (представленного в виде $[\text{M}]^+$), иона, полученного из соединения с другим ионом, таким как ион водорода (представленного в виде $[\text{M}+\text{H}]^+$), иона натрия (представленного в виде $[\text{M}+\text{Na}]^+$), иона, полученного из соединения при отщеплении иона, например, депротонированного соединения (представленного в виде $[\text{M}-\text{H}]^-$), и т.п. Измерения при проведении аналитической ВЭЖХ проводили на оборудовании для ВЭЖХ производства Agilent Technologies серии 1100 с применением колонки Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм 100 Å, 4,6 x 100 мм при следующей программе элюирования: 2% растворителя В в течение 0,55 мин, градиент до 98% растворителя В в течение 8 мин, 98% растворителя В в течение 0,40 мин, возвращение к 2% растворителя В в течение 0,02 мин и поддержание 2% растворителя В в течение 2,03 мин при скорости потока 1,5 мл/мин (растворитель А = H_2O , профильтрованная при помощи MilliQ + 0,1% ТФК, растворитель В = MeCN + 0,1% ТФК). Термин «тонкослойная хроматография (ТСХ)» относится к хроматографии на силикагеле с применением пластин силикагеля 60 F₂₅₄. Коэффициент удерживания («R_F») соединения представляет собой дистанцию, пройденную

соединением, деленную на дистанцию, пройденную фронтом растворителя на пластине для ТСХ. Термины «раннее элюирование» и «позднее элюирование» относятся к порядку, в котором происходит элюирование соединений или выделение в способе хроматографии на основе системы твердая неподвижная фаза/подвижная фаза жидкого растворителя (например, нормально-фазовой хроматографии на силикагеле или обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)).

10

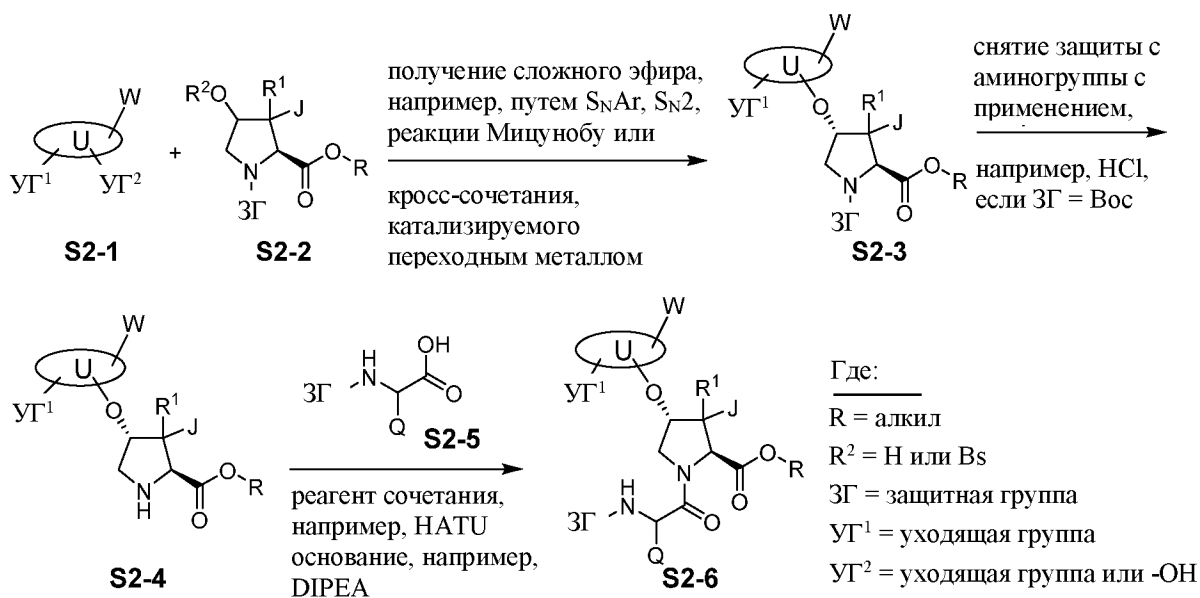
Схема 1



На схеме 1 представлен общий способ синтеза **S1-3**, где J, R¹, R, M, L, T, U, W и Q являются такими, как определено в настоящей заявке, Z^{2a} является таким, как определено в формуле IV или III, или представляет собой H, или Z^{2a} является таким, как определено в формуле I или II. На схеме 1 сложноэфирное промежуточное соединение **S1-1** гидролизуют при помощи основания, такого как гидроксид лития, если R представляет собой C₁-C₃ алкил (например, метил), при помощи кислоты, такой как трифторуксусная кислота, если R представляет собой *трет*-бутил. Затем продукт гидролиза сложноэфирной связи подвергают сочетанию с промежуточным соединением **S1-2** при помощи реакции сочетания (например, с применением агента пептидного сочетания, такого как HATU, и основания, такого как DIPEA) с получением соединения общей структуры **S1-3**.

25

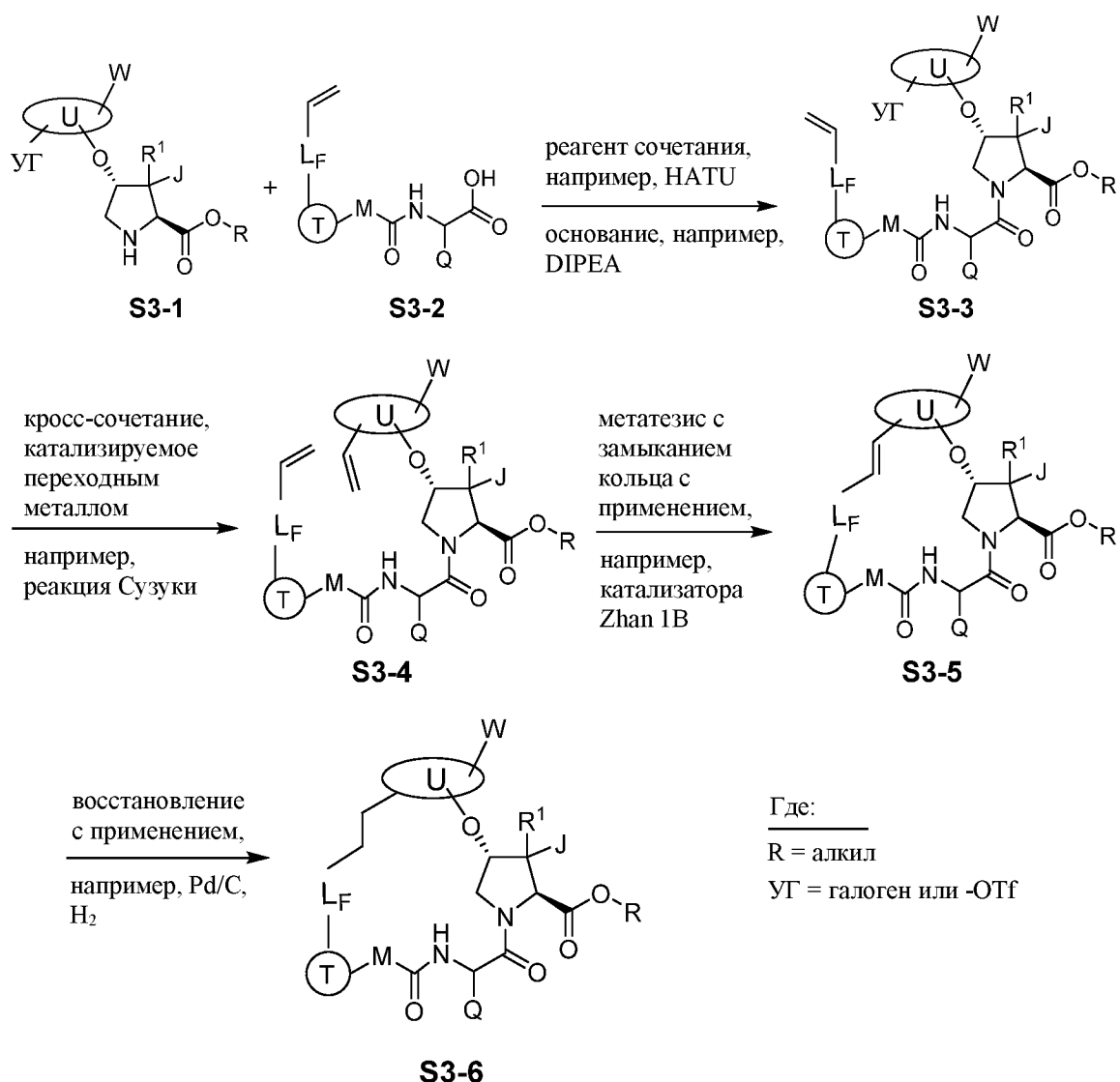
Схема 2



На схеме 2 представлен общий синтез промежуточного соединения **S2-6**, где U, W, R¹, J и Q являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 2 соответствующие замещенные и защищенные фрагменты пролина **S2-2** подвергали реакции этерификации, такой как S_NAr (например, путем обработки с применением Cs_2CO_3 и **S2-1**, где R² представляет собой H, и УГ² представляет собой галоген), S_N2 (например, путем предварительного превращения **S2-2** в бромидат (R² представляет собой Bs) с последующей обработкой с применением **S2-1**, где УГ² представляет собой -ОН, и основания, такого как DABCO), реакция Мицунобу (например, путем обработки **S2-2** с применением DIAD и трифенилфосфина, а затем **S2-1**, где УГ² представляет собой -ОН) или реакция кросс-сочетания, катализируемого металлом (УГ² представляет собой галоген, R² представляет собой H), с получением промежуточного соединения **S2-3**. Снимали защиту с промежуточного соединения **S2-3** (например, с применением 4 н. раствора HCl в диоксане, если ЗГ представляет собой Boc) с получением промежуточного соединения **S2-4**. В результате образования амидной связи путем активации карбоновой кислоты **S2-5** с применением агентов пептидного сочетания или при помощи других способов активации карбоновых кислот перед обработкой **S2-4** получали промежуточное соединение **S2-6**.

20

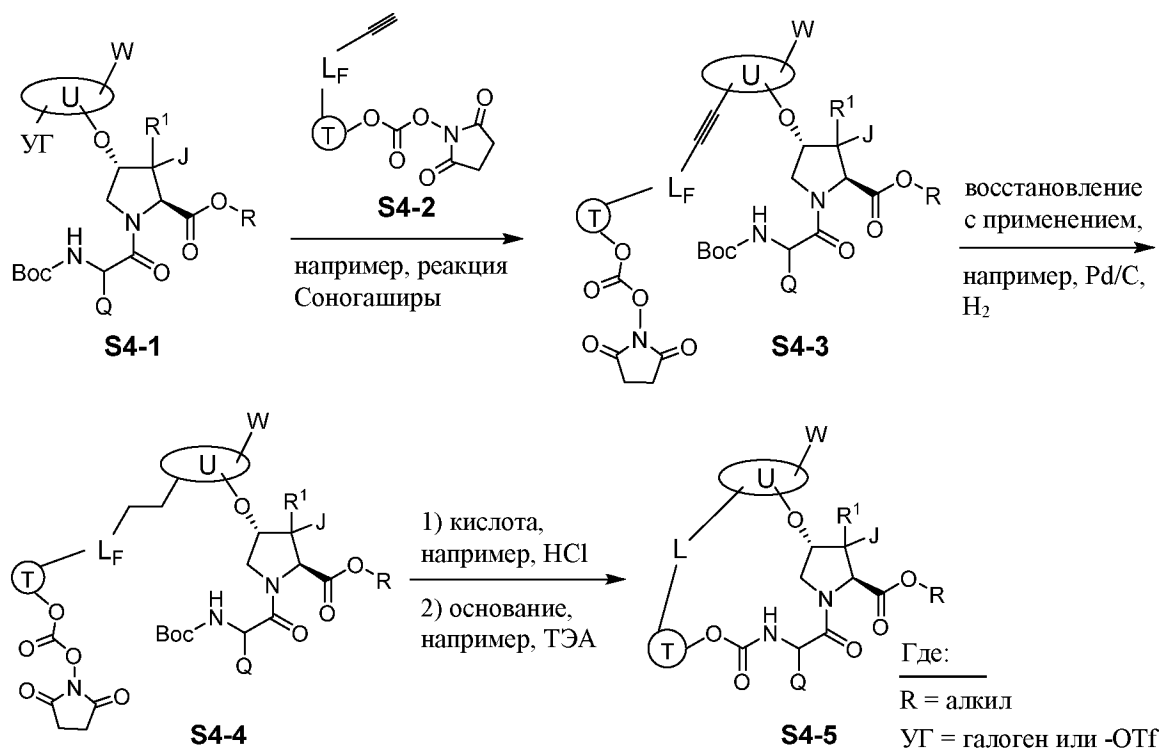
Схема 3



5 На схеме 3 представлен общий синтез промежуточного соединения **S3-6**, где L_F-CH₂-CH₂ представляет собой L, и U, W, R¹, J, Q, M, T и L являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 3 промежуточное соединение **S3-1** подвергли связыванию с промежуточным соединением **S3-2** путем реакции образования амидной связи с получением промежуточного соединения **S3-3**. В результате кросс-сочетания, катализируемого металлом (например, реакции Сузуки с применением винилтрифторбората калия, Et₃N, Pd(dppf)Cl₂) с получением **S3-4**, затем метатезиса с замыканием кольца (например, с применением катализатора Zhan 1B) с получением **S3-5**, а затем восстановления двойной связи (например, с применением H₂, 10% Pd/C) получали промежуточное соединение **S3-6**.

15

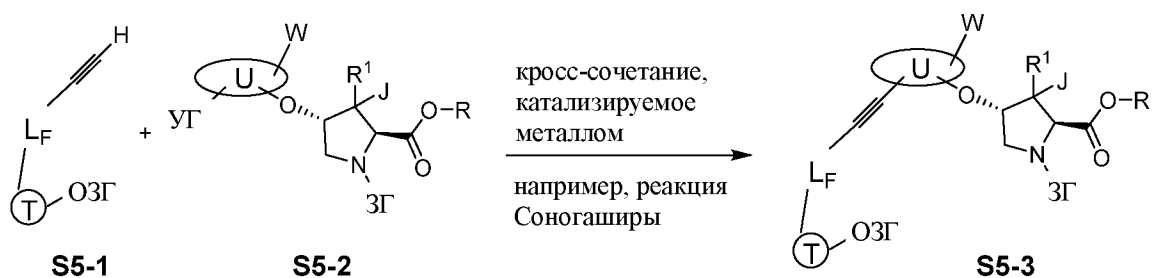
Схема 4

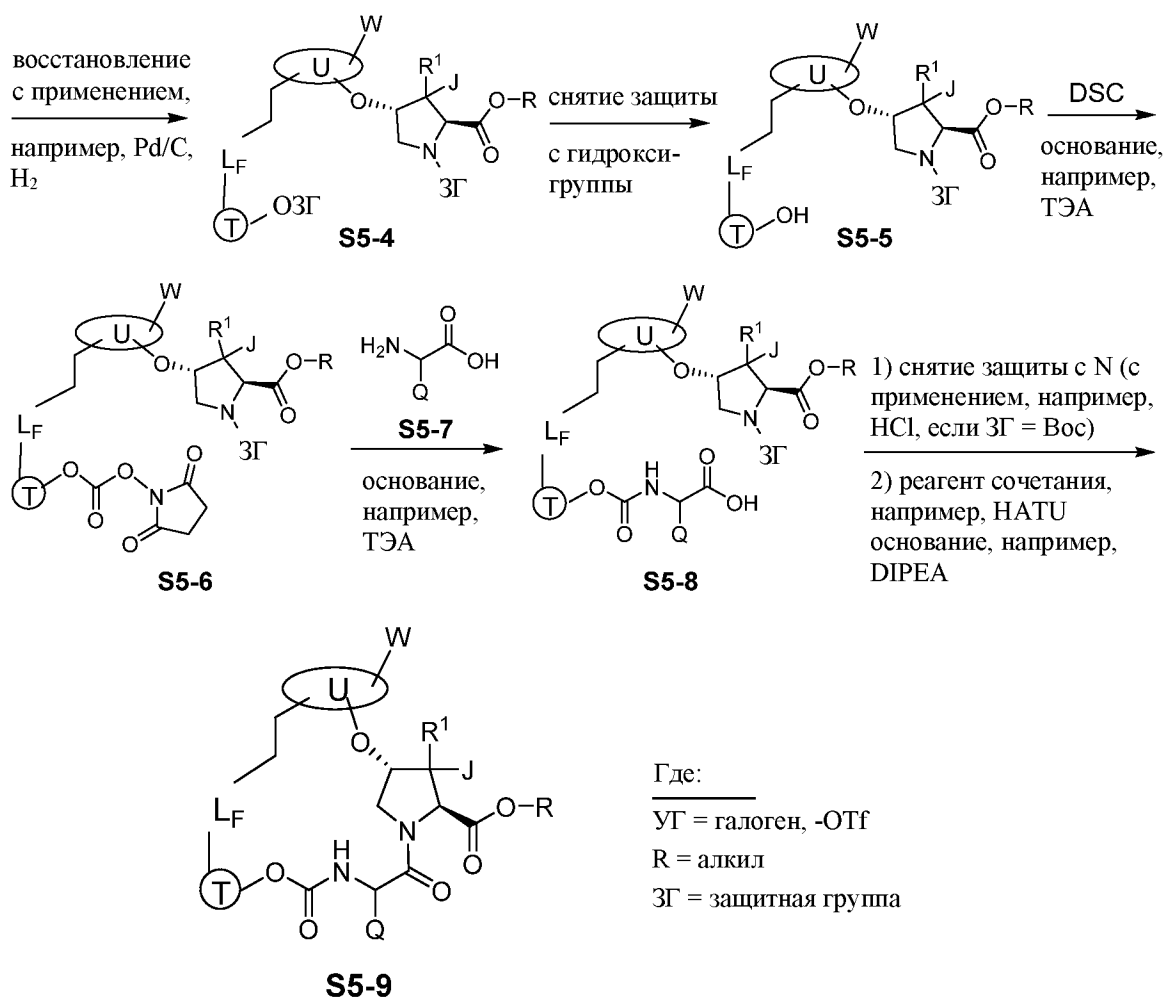


На схеме 4 представлен общий синтез промежуточного соединения **S4-5**, где L_F-CH_2- CH_2 представляет собой L, и U, W, R^1 , J, Q, Q и L являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 4 промежуточное соединение **S4-1** защищали при помощи защитной группы, такой как Boc. **S4-1** подвергали кросс-сочетанию, катализируемому переходным металлом (например, сочетанию Соногаширы), с промежуточным соединением **S4-2** с получением промежуточного соединения **S4-3**. Тройную связь промежуточного соединения **S4-3** восстанавливали до одинарной связи путем гидрирования (например, с применением H_2 и катализатора 10% Pd/C) с получением промежуточного соединения **S4-4**. В результате снятия Boc-защиты с аминогруппы с последующим сочетанием в основных условиях (например, с применением триэтиламина) получали промежуточное соединение **S4-5**.

15

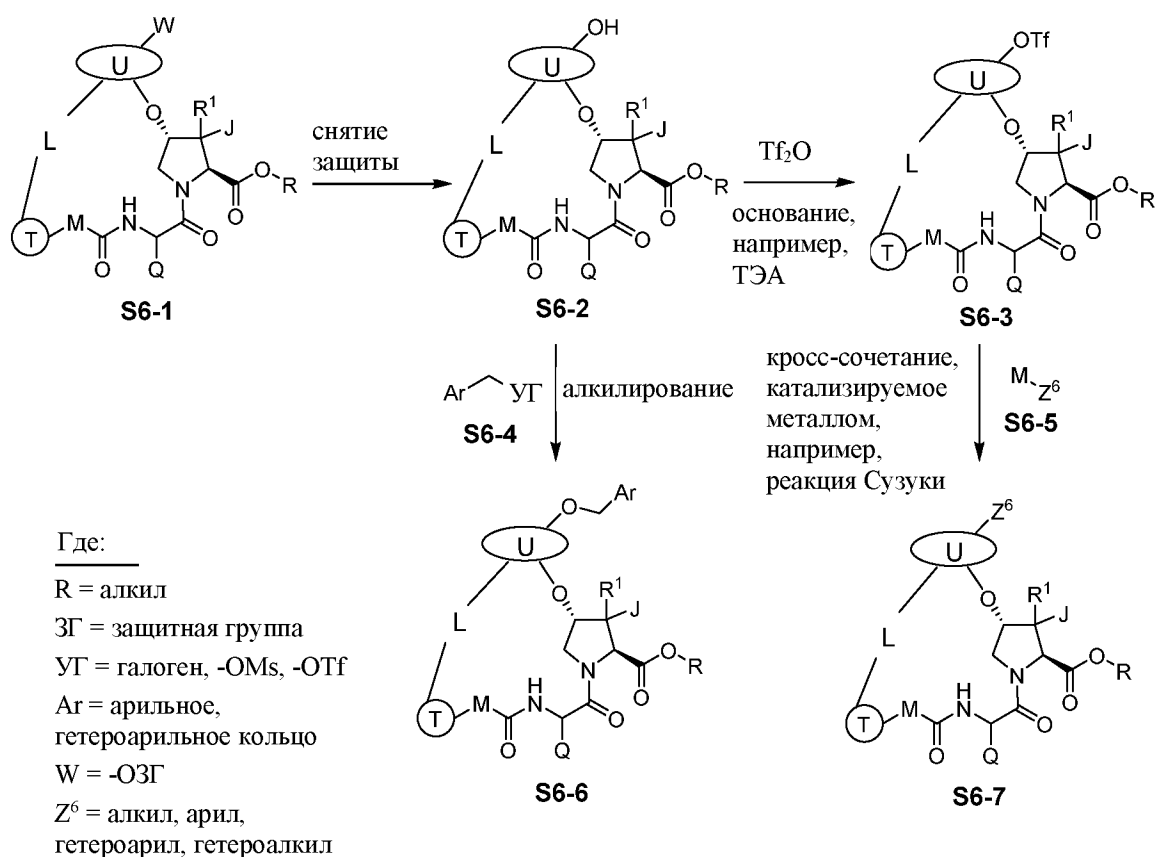
Схема 5





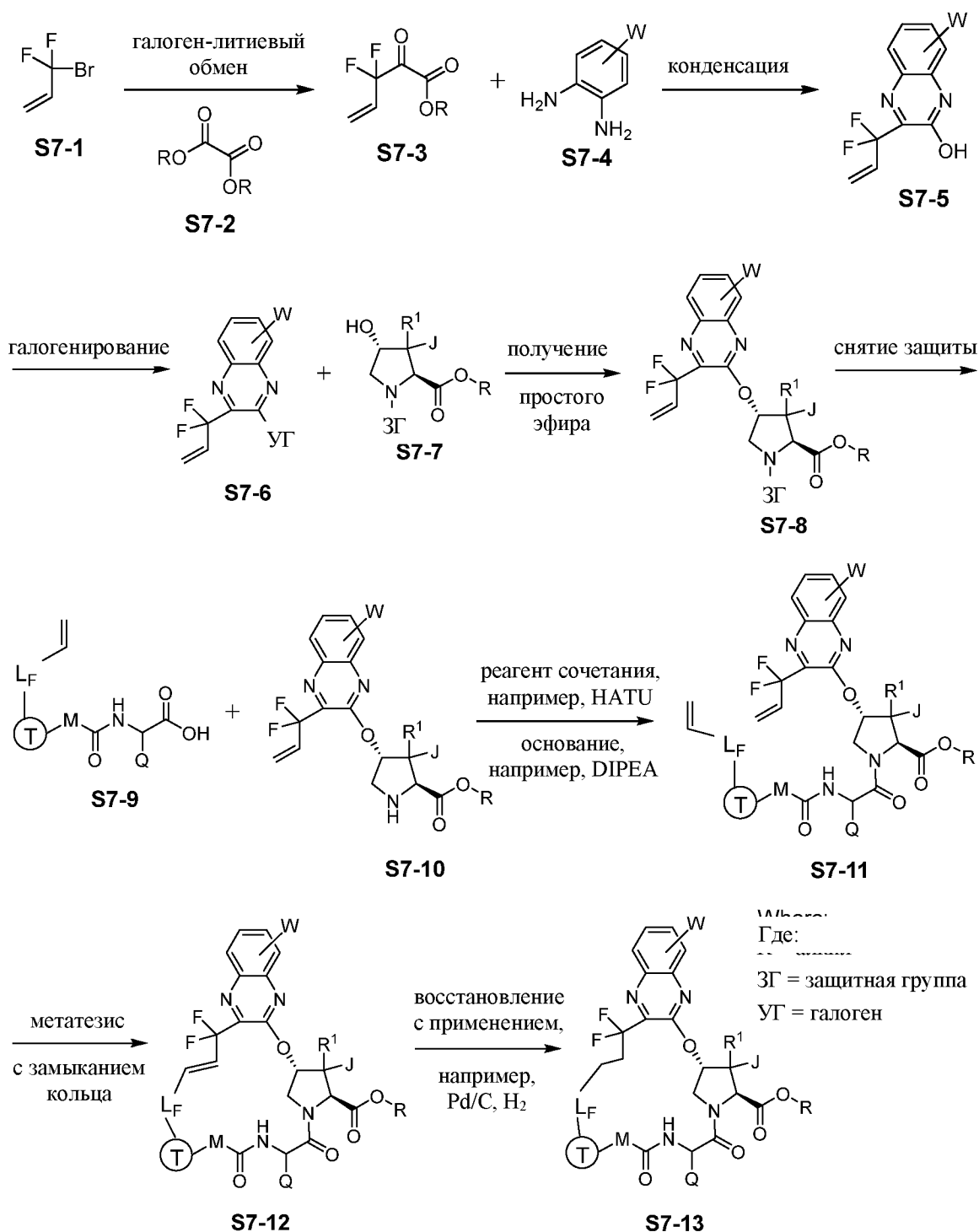
- 5 На схеме 5 представлен общий синтез промежуточного соединения **S5-9**, где $\text{L}_\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ представляет собой L, и U, W, R^1 , J, Q, T и L являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 5 промежуточное соединение **S5-1** подвергали кросс-сочетанию, катализируемому металлом (например, реакции Соногаширы), с промежуточным соединением **S5-2** с получением промежуточного соединения **S5-3**.
- 10 Тройную связь промежуточного соединения **S5-3** восстанавливали до одинарной связи в соответствующих условиях, например, путем гидрирования (например, с применением H_2 и катализатора 10% Pd/C) с получением промежуточного соединения **S5-4**. В результате снятия защиты с гидроксигруппы с получением **S5-5**, а затем активации (например, с применением DSC в основных условиях, например, с применением триэтиламина)
- 15 получали промежуточное соединение **S5-6**. В результате сочетания **S5-6** и **S5-7** в основных условиях получали **S5-8**. В результате снятия защиты с атома азота пролина (например, с применением раствора HCl в диоксане, если $\text{ЗГ} = \text{Boc}$) с последующей макролактамизацией (например, с применением агента сочетания, такого как HATU , в основных условиях) получали промежуточное соединение **S5-9**.

Схема 6



- 5 На схеме 6 представлен общий синтез промежуточных соединений **S6-6** и **S6-7**, где U, R¹, J, Q, M, T и L являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 6 в промежуточном соединении **S6-1** W представляет собой ОЗГ, где ЗГ представляет собой защитную группу. Сперва снимали защиту с **S6-1** с получением промежуточного соединения **S6-2**. В результате алкилирования промежуточного соединения **S6-2** с применением соответствующего электрофила, такого как **S6-4**, получали промежуточное соединение **S6-6**. В результате взаимодействия **S6-2** с трифторметансульфоновым ангидридом получали **S6-3**, который затем подвергали кросс-сочетанию, катализируемому металлом, с применением соответствующего нуклеофильного соединения, такого как **S6-5** (например, реакции Соногаширы или Сузуки) с получением промежуточного соединения
- 10
- 15 **S6-7**.

Схема 7



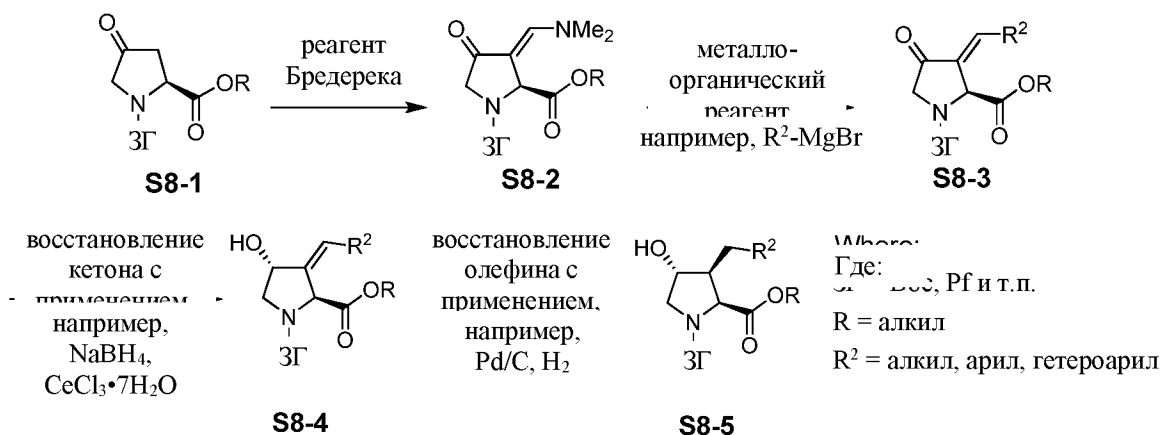
5

На схеме 7 представлен общий синтез промежуточного соединения **S7-13**, где $\text{L}_F\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_2$ представляет собой L, и W, R^1 , J, Q, M и T являются такими, как определено в настоящей заявке. В **S7-13** L представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. На схеме 7 промежуточное соединение **S7-1** сперва подвергали галоген-литиевому обмену, а затем обрабатывали промежуточным соединением **S7-2** с получением промежуточного соединения **S7-3**, которое затем конденсировали с промежуточным соединением **S7-4** с получением хиноксалинового промежуточного соединения **S7-5**. В результате

10

галогенирования **S7-5** (например, с применением POCl_3) получали промежуточное соединение **S7-6**. Промежуточное соединение **S7-6** соединяли с промежуточным соединением **S7-7** путем образования простой эфирной связи при помощи $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ реакции (например, с применением Cs_2CO_3) с получением промежуточного соединения **S7-8**. В результате снятия защиты с атома N промежуточного соединения **S7-8** получали **S7-10**. В результате реакции сочетания промежуточного соединения **S7-9** и промежуточного соединения **S7-10** с образованием амидной связи (например, с применением EDC и НОВТ или НАТУ, НММ, DIPEA) получали промежуточное соединение **S7-11**. В результате метатезиса с замыканием кольца **S7-11** получали промежуточное соединение **S7-12**. В результате восстановления двойной связи (например, путем гидрирования с применением палладия на углеводе) получали промежуточное соединение **S7-13**.

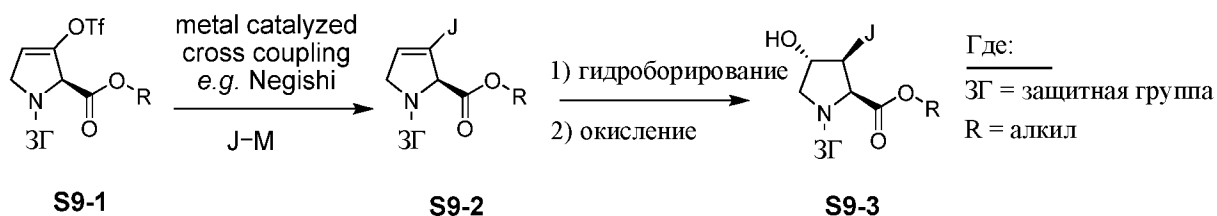
Схема 8



На схеме 8 представлен общий синтез промежуточного соединения **S8-5**, где 4-оксопролин **S8-1**, защищенный подходящей защитной группой, подвергли взаимодействию с реагентом Бредерка с получением енаминона **S8-2**. В результате добавления металлоорганических соединений получали енон **S8-3**, который подвергли стереоселективному восстановлению до гидроксильного промежуточного соединения **S8-4** (например, путем восстановления по Луше или восстановления КБШ). Затем проводили восстановление олефина с получением 3-замещенного оксипролина, промежуточного соединения **S8-5**.

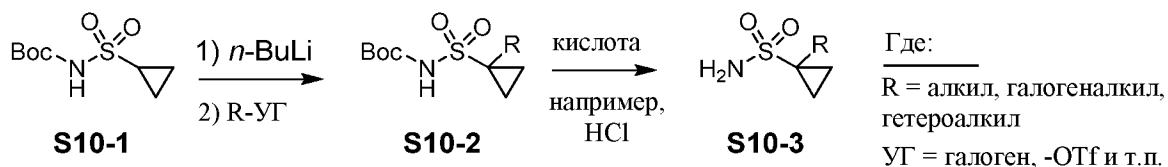
Схема 9

кросс-сочетание,
катализируемое
металлом,
например, реакция
Негиши



На схеме 9 представлен общий синтез промежуточного соединения **S9-3**, где винилтрифлат **S9-1** (полученный, например, при помощи способов, описанных в Kamenecka, T.M., *et al. Tetrahedron Letters*, 2001, 8571) подвергали кросс-сочетанию, катализируемому металлом (например, сочетанию Негиши), с получением промежуточного соединения **S9-2**. В результате гидроборирования с последующим окислением промежуточного соединения **S9-2** получали промежуточное соединение **S9-3**.

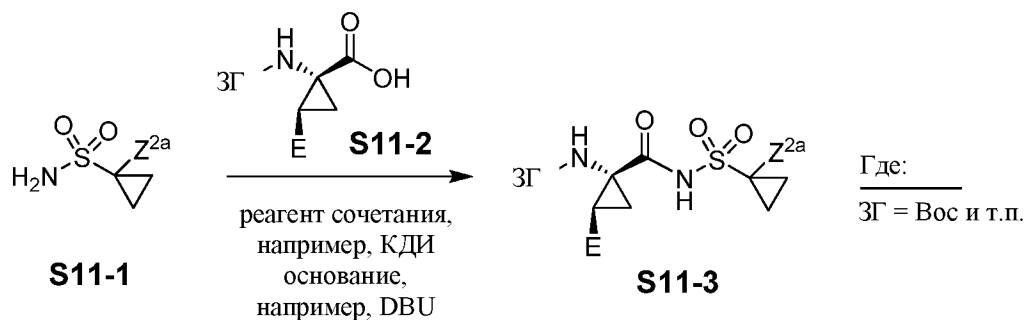
10 **Схема 10**



На схеме 10 представлен общий синтез замещенного сульфонида, промежуточного соединения **S10-3**. С *tert*-бутилциклопропилсульфонилкарбамата **S10-1** снимали защиту (например, с применением *n*-BuLi) и подвергали взаимодействию с электрофилом (например, алкилгалогенидом) с получением защищенного, замещенного сульфонида, промежуточного соединения **S10-2**, с которого затем снимали защиту (например, с применением 4 н. раствора HCl в диоксане) с получением промежуточного соединения **S10-3**.

20

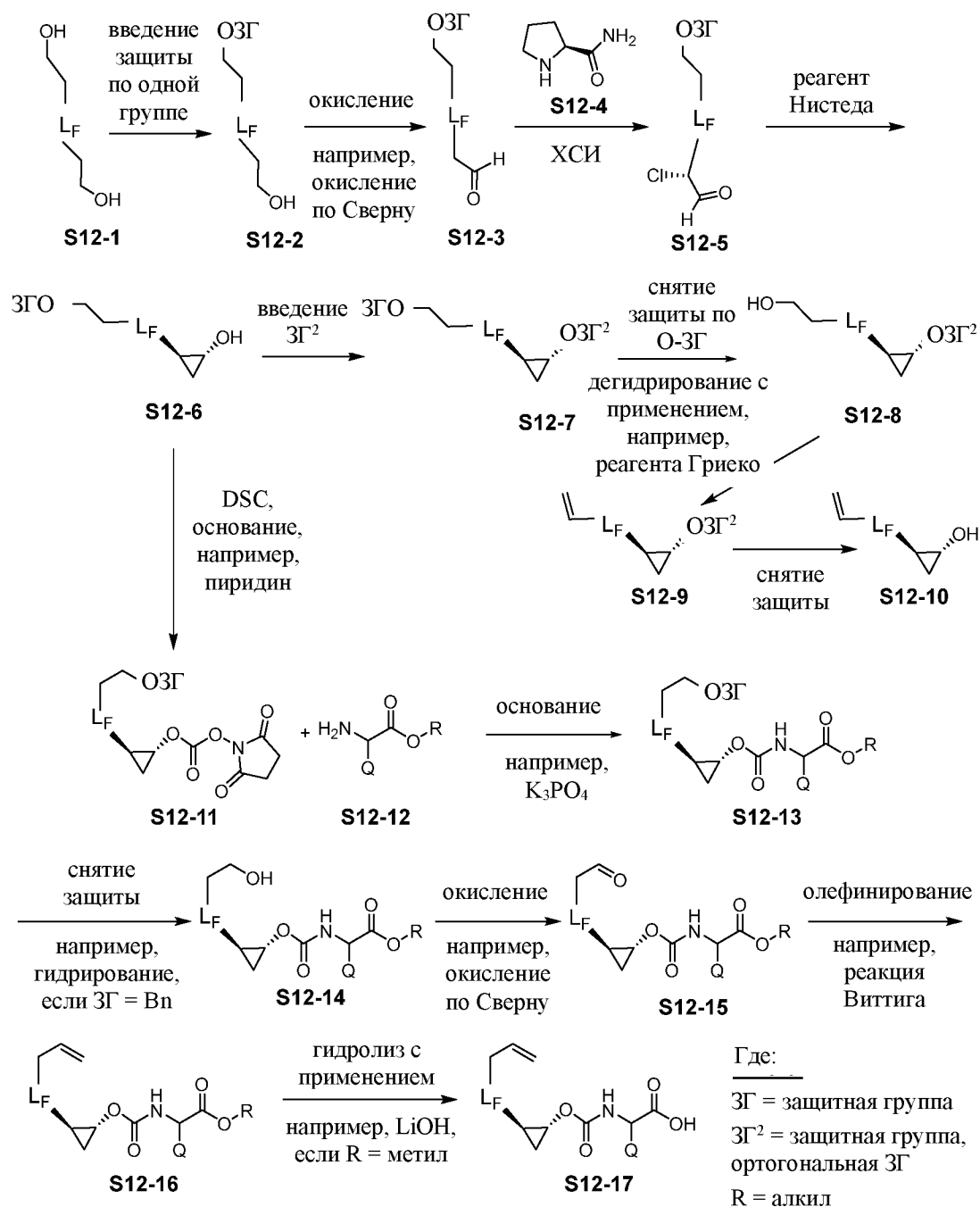
Схема 11



На схеме 11 представлен общий синтез промежуточного соединения **S11-3**, где E является таким, как определено в настоящей заявке. На схеме 11 сульфонамид **S11-1** связывали с защищенной аминокислотой **S11-2** с применением агента сочетания, такого как КДИ, и основания, такого как DBU.

5

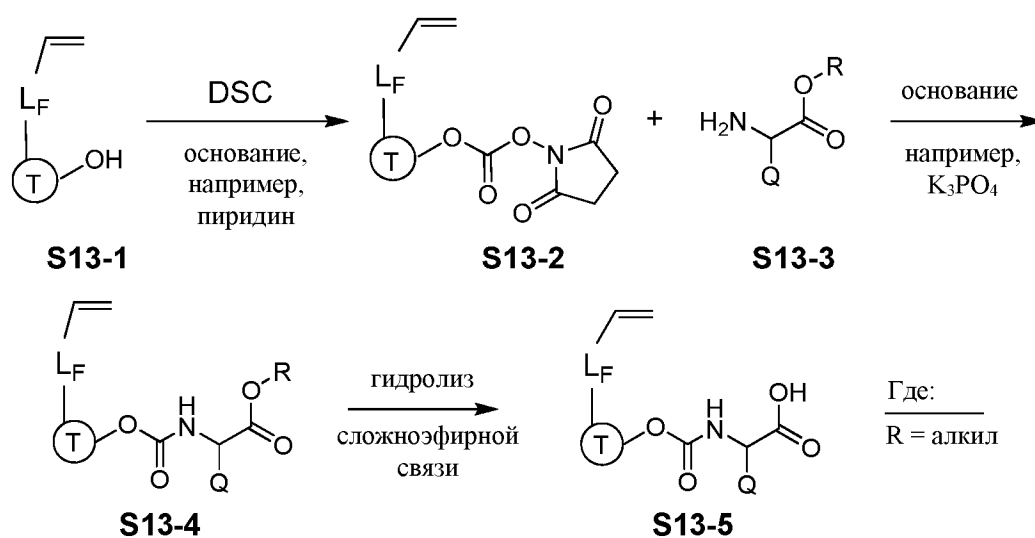
Схема 12



10 На схеме 12 представлен общий синтез промежуточных соединений **S12-10** и **S12-17**, где L_F представляет собой C₁-C₃ алкилен. На схеме 12 оба синтеза начинали с введения защиты промежуточного соединения **S12-1** по одной группе с получением **S12-2**, с

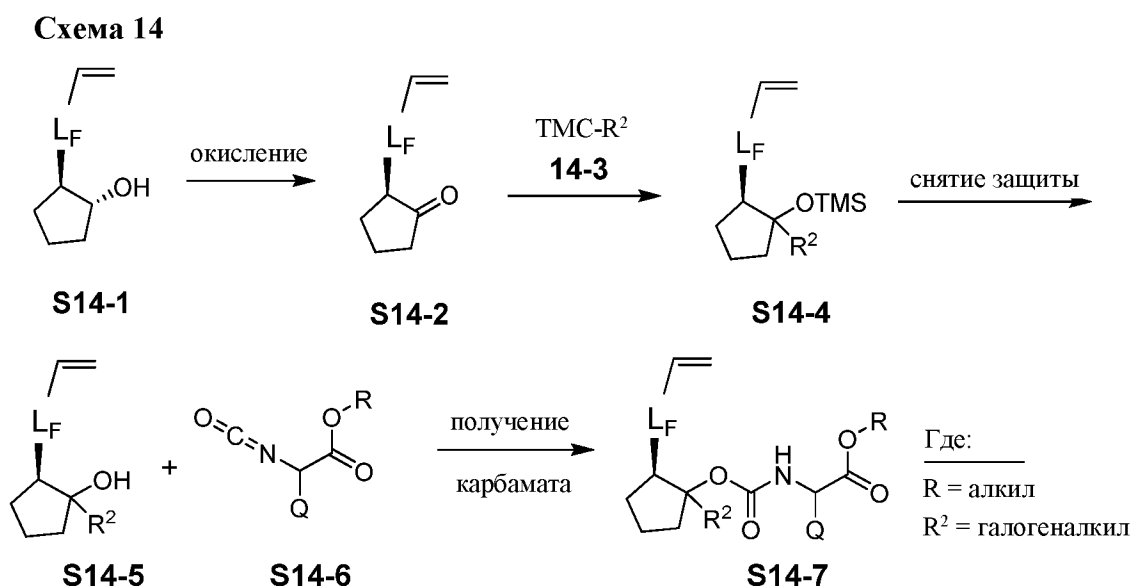
последующим окислением (например, при помощи окисления по Сверну) с получением промежуточного соединения **S12-3**. В результате энантиоселективного хлорирования по альфа положению (например, с применением органокатализатора **S12-4** и ХСИ) получали хлоральдегид **S12-5**. В результате взаимодействия **S12-5** с бис-цинктиометановым производным (например, реагентом Нистеда) получали циклопропан, промежуточное соединение **S12-6**. В промежуточное соединение **S12-6** вводили ортогональную защиту с получением промежуточного соединения **S12-7**. В результате снятия защиты -ОЗГ с **S12-7** получали промежуточное соединение **S12-8**, которое затем дегидрировали (например, с применением реагента Гриеко) с получением промежуточного соединения **S12-9**, а затем удаляли О-ЗГ² с получением промежуточного соединения **S12-10**. Альтернативно, промежуточное соединение **S12-6** активировали (например, с применением DSC и основания, такого как пиридин) с получением промежуточного соединения **S12-11**, которое связывали с промежуточным соединением **S12-12** с получением карбамата, промежуточного соединения **S12-13**. С промежуточного соединения **S12-13** снимали защиту с получением промежуточного соединения **S12-14**, которое затем окисляли (например, при помощи окисления по Сверну) с получением альдегида, промежуточного соединения **S12-15**. В результате олефинирования (например, при помощи реакции Виттига) промежуточного соединения **S12-15** получали промежуточное соединение **S12-16**. В результате гидролиза сложноэфирной связи (например, с применением LiOH, если R представляет собой метил, или ТФК, если R = *трет*-бутил) получали промежуточное соединение **S12-17**.

Схема 13



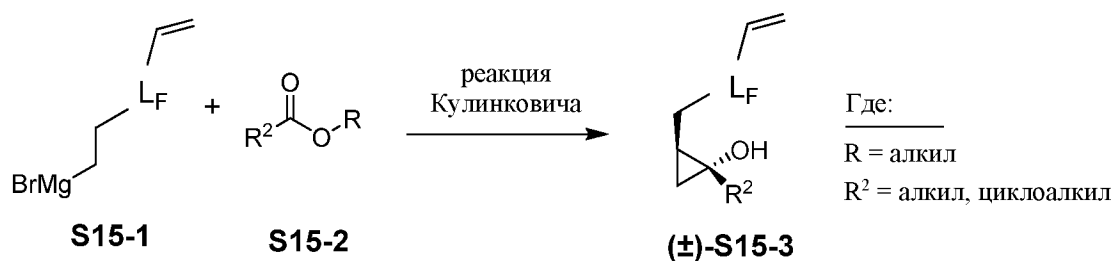
На схеме 13 представлен общий синтез промежуточного соединения **S13-5**, где Q и T являются такими, как определено в настоящей заявке, и L_F представляет собой C₁-C₃ алкилен. В результате активирования промежуточного соединения **S13-1** (например, с применением DSC) с последующим образованием карбамата из промежуточного соединения **S13-2** и сложного эфира аминокислоты, промежуточного соединения **S13-3**, в основных условиях получали сложный эфир, промежуточное соединение **S13-4**. В результате гидролиза сложноэфирной связи (например, с применением LiOH, если R = метил, или ТФК, если R = *трет*-бутил) получали промежуточное соединение **S13-5**.

10



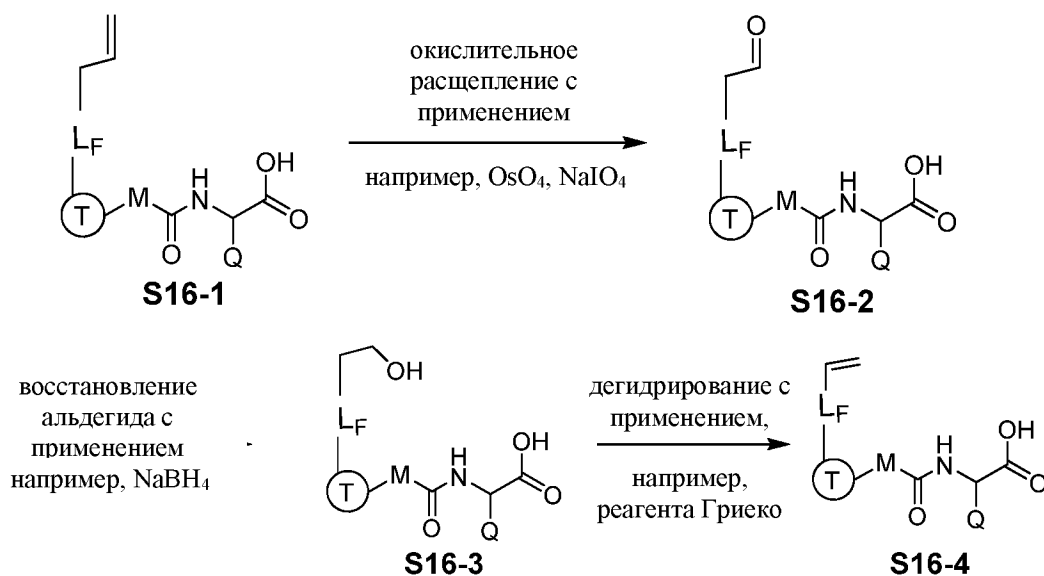
На схеме 14 представлен общий синтез промежуточного соединения **S14-7**, где Q является таким, как определено в настоящей заявке, и L_F представляет собой C₁-C₃ алкилен. В результате окисления промежуточного соединения **S14-1** (например, с применением периодинана Десса-Мартина) получали кетон **S14-2**. В результате обработки **S14-2** с применением **S14-3** (где R² представляет собой, например, -CF₃) в присутствии подходящего реагента (такого как, CsF) получали промежуточное соединение **S14-4**. В результате снятия защиты с **S14-4** (например, с применением ТБАФ) получали **S14-5**, который затем добавляли к изоцианату **S14-6** с получением промежуточного соединения **S14-7**.

Схема 15



На схеме 15 представлен общий синтез промежуточного соединения **(±)-S15-3**, полученного при помощи реакции Кулинковича из реагента Гриньяра **S15-1** и сложного эфира **S15-2** в соответствии со стандартными способами, описанными в Kulinkovich, O.G. and Kananovich, D.G., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 2121.

Схема 16



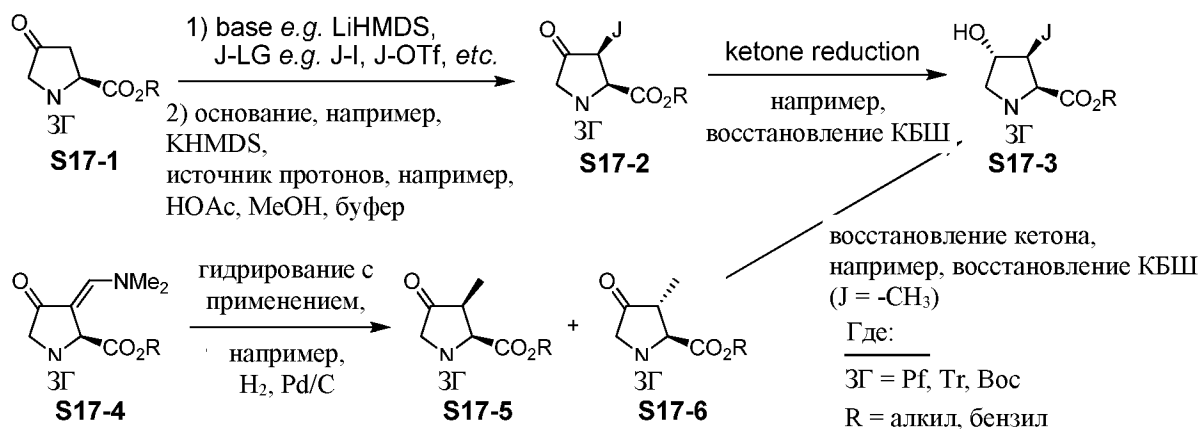
10

На схеме 16 представлен общий синтез промежуточного соединения **S16-4**, где Q, M и T являются такими, как определено в настоящей заявке, и L_F представляет собой C₁-C₃ алкилен. На схеме 16 олефин **S16-1** подвергали окислительному расщеплению (например, с применением OsO₄, NaIO₄) до альдегида **S16-2**, который затем восстанавливали до спирта **S16-3** (например, с применением NaBH₄), а затем дегидрировали (например, при помощи отщепления по Грिएको) с получением промежуточного соединения **S16-4**.

Схема 17

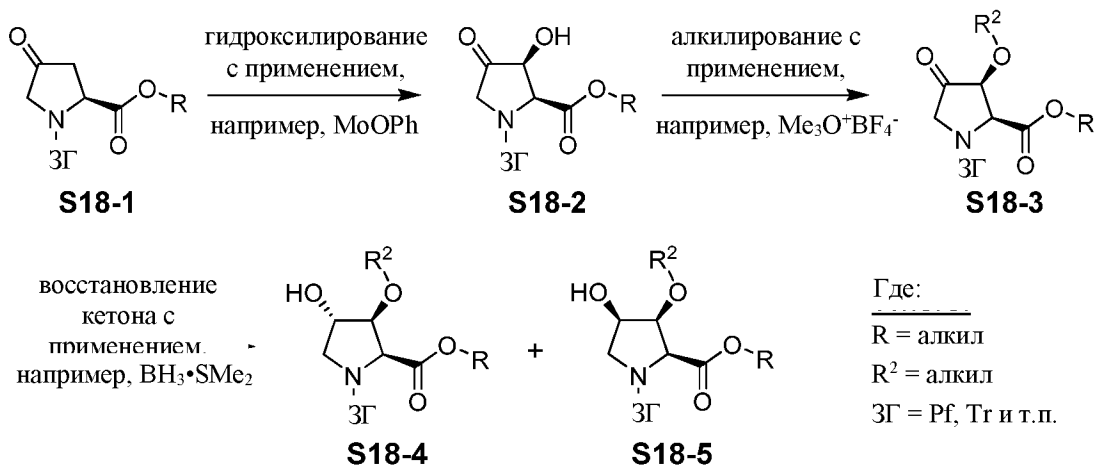
1) основание, например,
LiHMDS,
J-УГ, например, J-I, J-OTf и т.п.

восстановление
кетона



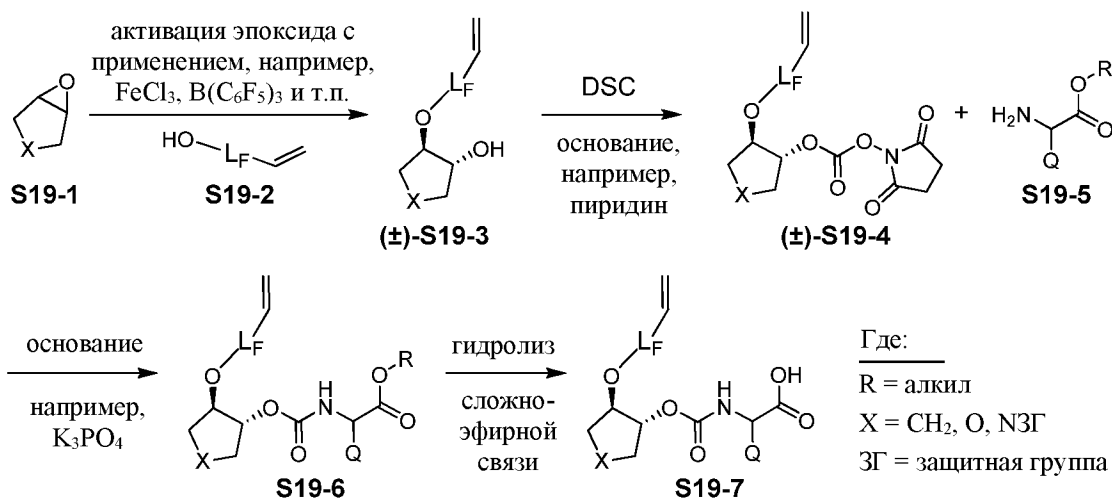
На схеме 17 представлены два общих способа синтеза промежуточного соединения **S17-3**, где J является таким, как определено в настоящей заявке. На схеме 17 4-оксoproлин **S17-1**, защищенный подходящей защитной группой, подвергали депротонированию и алкилированию (например, с применением LiHMDS, а затем J-УГ). В результате второго депротонирования с применением основания с последующим повторным протонированием при низкой температуре получали промежуточное соединение **S17-2** с преимущественным содержанием одного из стереоизомеров в соответствии с описанным способом (Blanco, M-
 5 **S17-1**, защищенный подходящей защитной группой, подвергали депротонированию и алкилированию (например, с применением LiHMDS, а затем J-УГ). В результате второго депротонирования с применением основания с последующим повторным протонированием при низкой температуре получали промежуточное соединение **S17-2** с преимущественным содержанием одного из стереоизомеров в соответствии с описанным способом (Blanco, M-
 10 J. et. al. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8786). В результате стереоселективного восстановления кетона (например, при помощи восстановления КБШ) получали спирт **S17-3**, где J представляет собой метил. На схеме 17 представлен альтернативный общий синтез, в котором промежуточное соединение **S17-4** гидрировали с получением смеси **S17-5** и **S17-6**. В результате стереоселективного восстановления кетона **S17-5** (например, при помощи восстановления КБШ) получали промежуточное соединение **S17-3**, где J представляет собой метил.
 15

Схема 18



На схеме 18 представлен общий синтез промежуточных соединений **S18-4** и **S18-5**, где 4-оксопролин **S18-1**, защищенный подходящей защитной группой, подвергали стереоселективному гидроксигированию (например, с применением MoOPh) с получением промежуточного соединения **S18-2**, которое затем подвергали взаимодействию с алкилирующим агентом (например, тетрафторборатом триметилксона) с получением промежуточного соединения **S18-3**. В результате восстановления кетона (например, с применением комплекса $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) получали промежуточные соединения **S18-4** и **S18-5**.

Схема 19

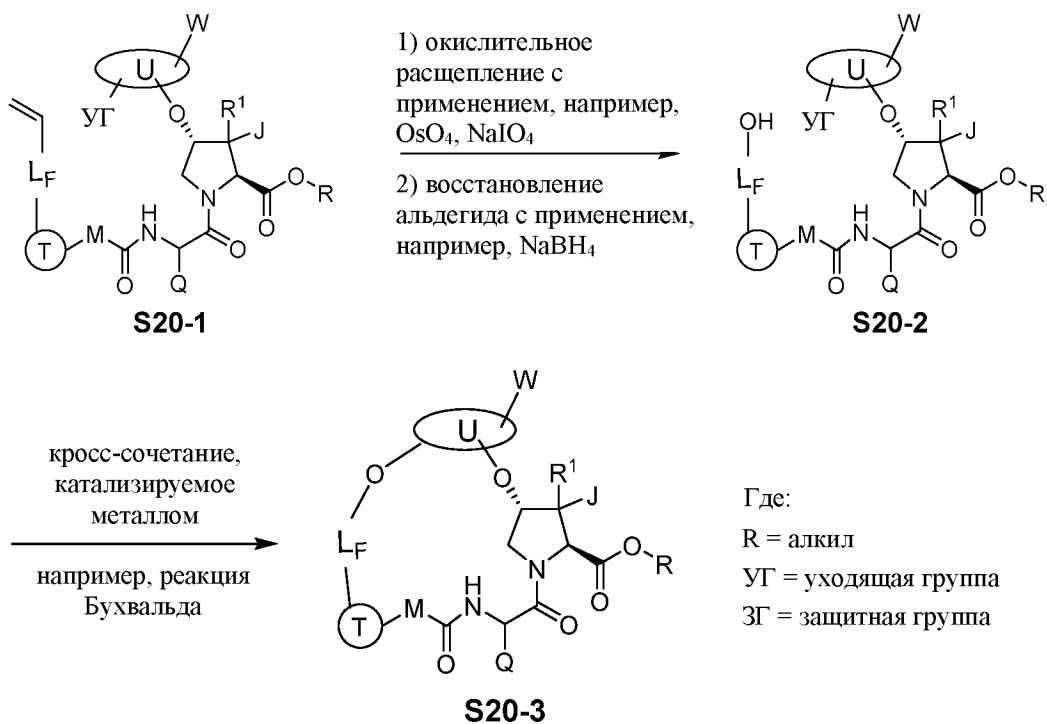


10

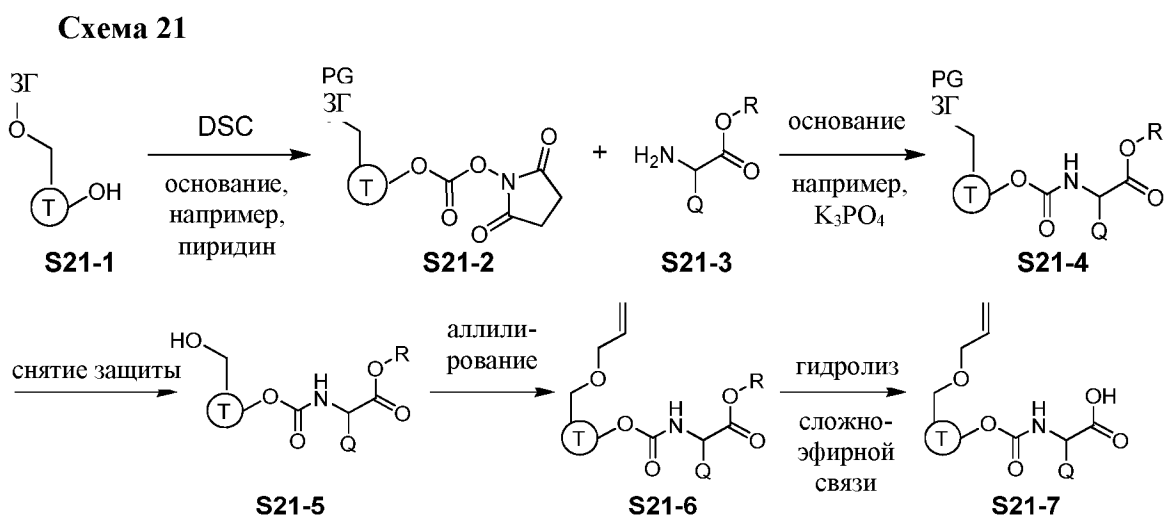
На схеме 19 представлен общий синтез промежуточного соединения **S19-7**, где Q является таким, как определено в настоящей заявке, и L_F представляет собой C_1 - C_3 алкилен. На схеме 19 эпоксид, промежуточное соединение **S19-1**, превращали в (\pm) -*транс*-изомер промежуточного соединения **S19-3**. В результате активации спирта, промежуточного соединения **(±)-S19-3** (например, с применением DSC), получали карбонат **(±)-S19-4**, который обрабатывали промежуточным соединением **S19-5** с получением карбамата, промежуточного соединения **S19-6**. Затем промежуточное соединение **S19-6** подвергали гидролизу сложноэфирной связи (например, с применением LiOH, если R = метил, или ТФК, если R = *трет*-бутил) с получением промежуточного соединения **S19-7**.

20

Схема 20



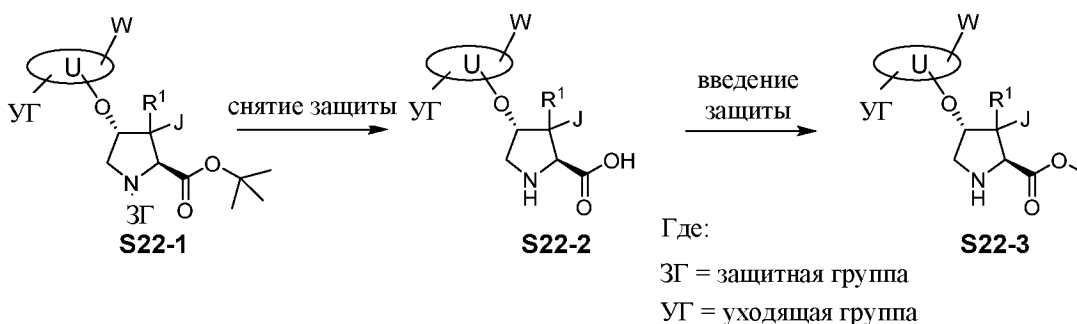
На схеме 20 представлен общий синтез промежуточного соединения **S20-3**, где L_F-O представляет собой F, и U, W, R¹, J, Q, M, T и L являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 20 сперва промежуточное соединение **S20-1** подвергли окислительному расщеплению по олефиновому фрагменту (например, с применением OsO₄, NaIO₄), а затем восстанавливали полученный альдегид (например, с применением NaBH₄) с получением промежуточного соединения **S20-2**. В результате кросс-сочетания, катализируемого переходным металлом, получали промежуточное соединение **S20-3**.



Где:
R = алкил
ЗГ = защитная группа

На схеме 21 представлен общий синтез промежуточного соединения **S21-7**, где Q и T являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 21 в результате активирования монозащищенного диола **S21-1** (например, с применением DSC) с последующим сочетанием со сложным эфиром аминокислоты, промежуточным соединением **S21-3**, получали карбамат, промежуточное соединение **S21-4**. Затем промежуточное соединение **S21-4** депротонировали для снятия защиты с гидроксильной группы (промежуточное соединение **S21-5**), а затем подвергали аллилированию с получением промежуточного соединения **S21-6**. Затем промежуточное соединение **S21-6** подвергали гидролизу сложноэфирной связи (например, с применением LiOH, если R = метил, или ТФК, если R = *трет*-бутил) с получением промежуточного соединения **S21-7**.

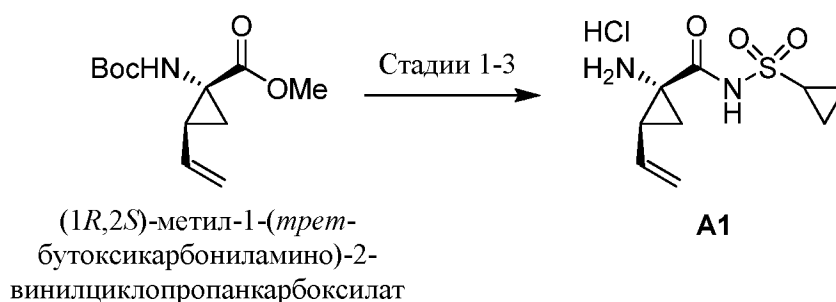
Схема 22



На схеме 22 представлен общий синтез промежуточного соединения **S22-3**, где U, W, R¹, J и Q являются такими, как определено в настоящей заявке. На схеме 22 промежуточное соединение **S22-1** подвергали полному снятию защиты с получением аминокислоты, промежуточного соединения **S22-2**. Затем карбоксильную группу промежуточного соединения **S22-2** превращали в сложный эфир карбоновой кислоты, чувствительный к воздействию оснований (например, сложный метиловый эфир), промежуточное соединение **S22-3**.

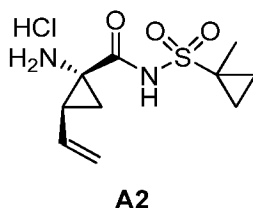
Получение некоторых промежуточных соединений

Получение промежуточного соединения **A1**.



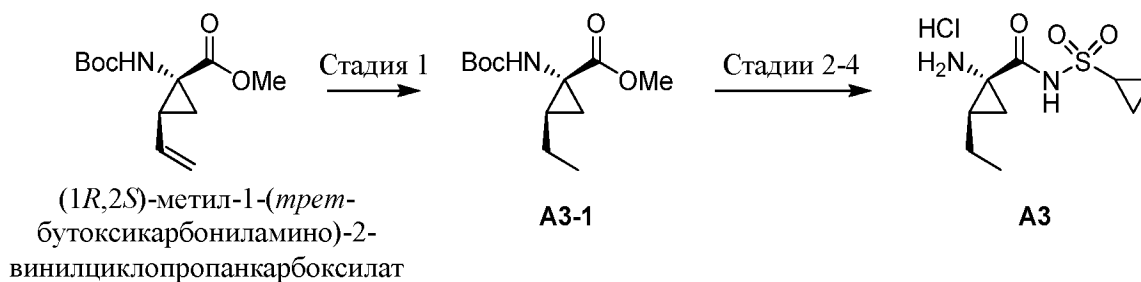
Стадии 1–3. Получение промежуточного соединения **A1**: промежуточное соединение **A1** получали с применением способа, подробно описанного в примере 2.12 международной опубликованной патентной заявки № WO 2008/064066 (называемой в настоящей заявке «WO '066») (стр. 75–76), используя (1R,2S)-метил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоксилат (полученный в соответствии с Beaulieu, P.L., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869) вместо (1R,2S)-этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоксилата.

10 Получение промежуточного соединения **A2**.



Промежуточное соединение **A2** получали аналогично получению промежуточного соединения **A1**, используя 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (полученный в соответствии с примером 1.2 WO '066, стр. 47) вместо циклопропансульфонамида.

Получение промежуточного соединения **A3**.

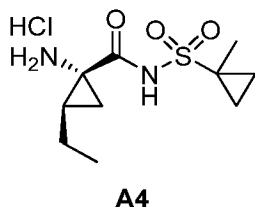


20 Стадия 1. Получение промежуточного соединения **A3-1**: сложный эфир на основе циклопропана **A3-1** получали из (1R,2S)-метил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоксилата (полученного в соответствии с Beaulieu, P.L., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869) с применением способа, подробно описанного в примере 26 международной опубликованной патентной заявки № WO 2009/005677 (называемой в настоящей заявке «WO '677») (стр. 176).

25 Стадии 2–4. Получение промежуточного соединения **A3**: промежуточное соединение **A3** получали аналогично получению гидрохлорида (1R,2S)-1-амино-N-

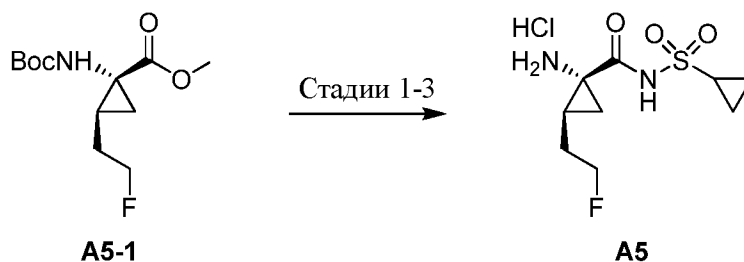
(циклопропилсульфонил)-2-винилциклопропанкарбоксамида из примера 2.12 WO '066 (стр. 75-76), используя **A3-1** вместо (1R,2S)-этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоксилата.

5 Получение промежуточного соединения **A4**.



10 Промежуточное соединение **A4** получали аналогично получению промежуточного соединения **A3**, используя 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (полученный в соответствии с примером 1.2 WO '066, стр. 47) вместо циклопропансульфонамида.

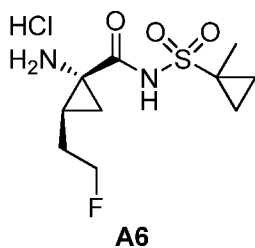
Получение промежуточного соединения **A5**.



15 Стадии 1-3. Получение промежуточного соединения **A5**: промежуточное соединение **A5** получали аналогично получению гидрохлорида (1R,2S)-1-амино-N-(циклопропилсульфонил)-2-винилциклопропанкарбоксамида из примера 2.12 WO '066 (стр. 75-76), используя **A5-1** (полученный в соответствии с примером 104 WO '677, стр. 265) вместо (1R,2S)-этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоксилата.

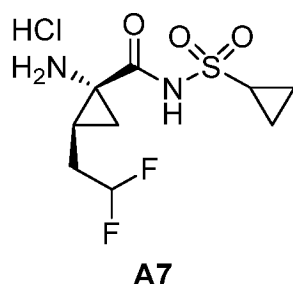
20

Получение промежуточного соединения **A6**.



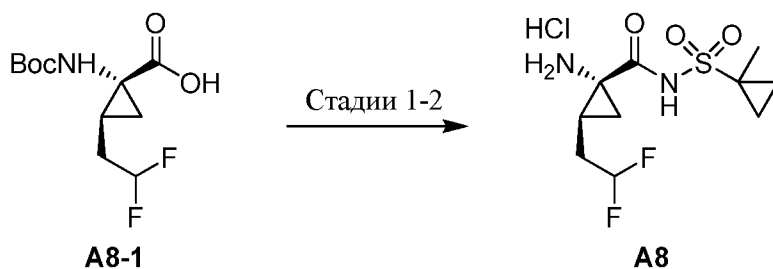
Промежуточное соединение **A6** получали аналогично получению промежуточного соединения **A5**, используя 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (полученный в соответствии с примером 1.2 WO '066, стр. 47) вместо циклопропансульфонамида.

5 Получение промежуточного соединения **A7**.



Промежуточное соединение **A7** получали в соответствии с примером 97.1.6 опубликованной заявки на патент США № 2009/274652 (называемой в настоящей заявке «US '652»), стр. 72-73.

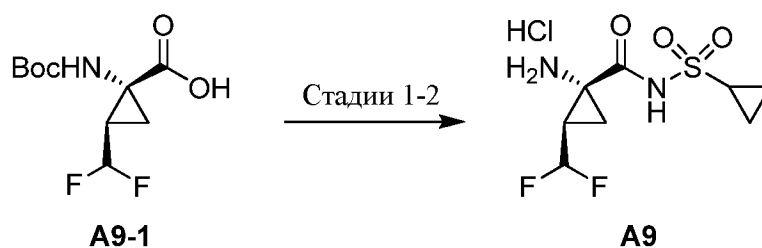
Получение промежуточного соединения **A8**.



15 Стадии 1-2. Получение промежуточного соединения **A8**: промежуточное соединение **A8** получали аналогично получению гидрохлорида (1R,2S)-1-амино-N-(циклопропилсульфонил)-2-винилциклопропанкарбоксамид из примера 2.12 WO '066 (стр. 75-76), используя **A8-1** (полученный в соответствии со способом, подробно описанном в примере 97.1.4 US '652, стр. 72-73) вместо (1R,2S)-1-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты и 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (полученный в соответствии с примером 1.2 WO '066, стр. 47) вместо циклопропансульфонамида. **A8-1** ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (шир. s, 1H), 6,05 – 5,75 (m, 1H), 5,38 (шир. s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,52 (m, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,85 (m, 2H).

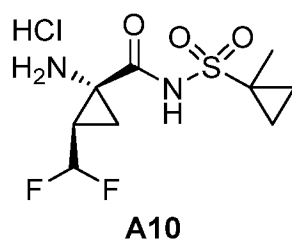
25

Получение промежуточного соединения **A9**.



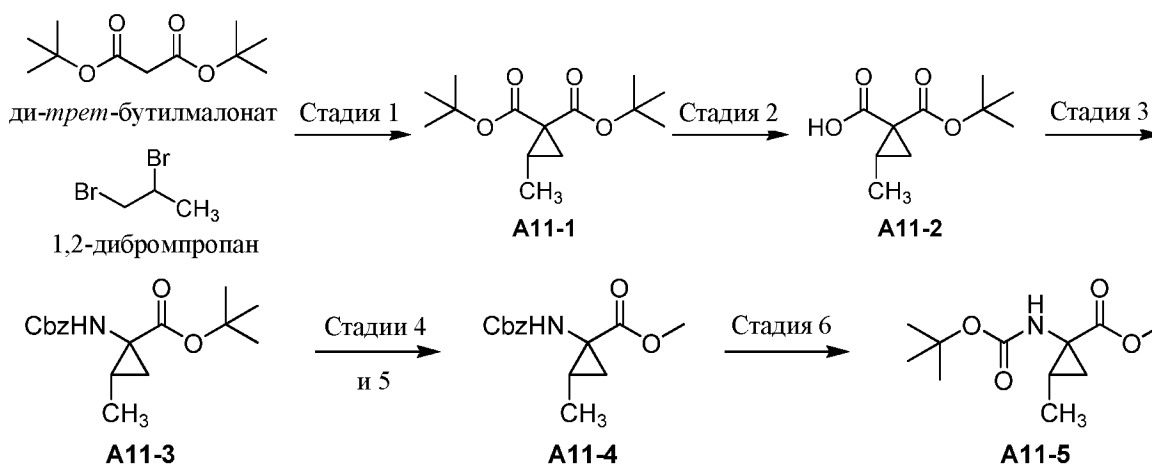
Стадии 1-2. Получение промежуточного соединения **A9**: промежуточное соединение **A9** получали аналогично получению гидрохлорида (1R,2S)-1-амино-N-(циклопропилсульфонил)-2-винилциклопропанкарбоксамида из примера 2.12 WO '066 (стр. 75-76), используя **A9-1** (полученный в соответствии со стадиями 1L-1O примера 1 международной опубликованной патентной заявки № WO 2009/134987, стр. 75-77) вместо (1R,2S)-1-(*tert*-бутоксикарбониламино)-2-винилциклопропанкарбоновой кислоты.

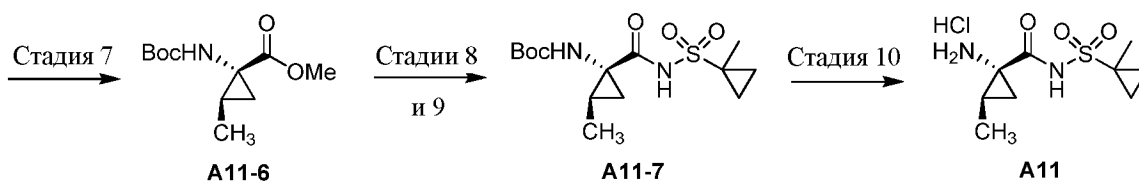
10 Получение промежуточного соединения **A10**.



Промежуточное соединение **A10** получали аналогично получению промежуточного соединения **A9**, используя 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (полученный в соответствии с примером 1.2 WO '066, стр. 47) вместо циклопропансульфонамида.

Получение промежуточного соединения **A11**.





Стадия 1. Получение **A11-1**: к раствору NaOH (46,2 г, 50% масс./масс. в воде) при КТ добавляли VnEt_3NCl (10,5 г, 46 ммоль), ди-*трет*-бутилмалонат (10 г, 46 ммоль) и 1,2-дибромпропан (14 г, 69,3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические слои промывали водой (80 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . В результате концентрирования в вакууме получали **A11-1**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,83-1,62 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,24-1,05 (m, 2H); 1,03-1,02 (d, 3H).

Стадия 2. Получение **A11-2**: к смеси *t*-BuOK (175 г, 1,56 моль) в эфире (1,2 л) при 0°C добавляли воду (3,4 мл), а затем сложный диэфир **A11-1** (91 г, 0,35 моль). Смесь перемешивали при КТ в течение трех дней, а затем реакцию гасили ледяной водой. Водный слой экстрагировали эфиром (2×400 мл), подкисляли лимонной кислотой, а затем экстрагировали ЭА (3×400 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывали водой (2×100 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением **A11-2**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,60 (s, 1H); 1,70-1,64 (s, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,19-1,13 (m, 1H); 1,03-1,00 (m, 4H).

Стадия 3. Получение **A11-3**: к смеси **A11-2** (33,5 г, 0,17 моль) и триэтиламина (70 мл) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляли этилхлорформиат (22 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К смеси при 0°C добавляли азид натрия (54 г, 0,83 моль, 4,9 экв.) в воде (100 мл), смесь перемешивали в течение 40 мин. Смесь экстрагировали ЭА (2×400 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который вносили в толуол (100 мл) и обрабатывали бензиловым спиртом (50 мл). Затем смесь грели при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, доводили до pH 8 при помощи бикарбоната натрия, а затем экстрагировали эфиром (3×200 мл). Затем водный слой доводили до pH 5 при помощи 1 н. раствора HCl и экстрагировали ЭА (2×300 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промывали водой (100 мл) и соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением CBZ-защищенного амина **A11-3** (16 г), который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,85

(s, 1H); 7,28-7,15 (m, 5H); 4,97-5,03 (m, 2H); 1,33 (s, 9H); 1,33-1,17 (m, 2H); 1,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); 0,90-1,00 (m, 1H).

Стадии 4 и 5. Получение **A11-4**: к раствору Cbz-защищенного амина **A11-3** (16 г, 52 ммоль) в ДХМ (250 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (250 мл, 3,24 моль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, доводили до pH 8~9 с применением водного раствора карбоната натрия и промывали эфиром (3×80 мл). Затем водную фазу доводили до pH 5~6 с применением 1 н. раствора HCl и экстрагировали ЭА (2×300 мл). Объединенные этилацетатные фазы промывали водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 13 г светло-желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Указанный продукт (8,0 г, 32 ммоль) вносили в метанол (200 мл) и обрабатывали тионилхлоридом (15 мл) при 0°C, а затем перемешивали при КТ в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесями ПЭ/ЭА 10:1-5:1) с получением сложного метилового эфира **A11-4** (6 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,97 (s, 1H); 7,37-7,26 (m, 5H); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,48-1,45 (m, 1H); 1,17-1,08 (m, 2H); 1,06-1,04 (d, 3H).

Стадия 6. Получение **A11-5**: Cbz-защищенный карбоксамид **A11-4** (36 г, 0,15 моль), Вos₂O (40 г, 0,18 моль) и Pd/C (3,6 г, 10% масс./масс.) объединяли в метаноле в атмосфере H₂ и перемешивали при 32°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора, добавляли еще Вos₂O (40 г, 0,18 моль) и Pd/C (3,6 г, 10% масс./масс.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение выходных. Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора, концентрировали в вакууме и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя смесями ПЭ/ЭА 20:1-10:1) с получением Вos-защищенного амина **A11-5**. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,48 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 4H).

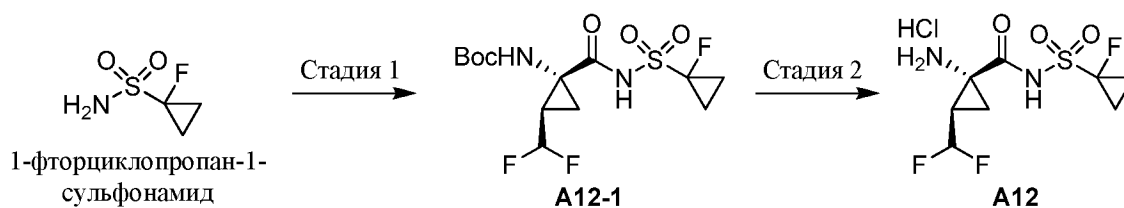
Стадия 7. Получение **A11-6**: к раствору NaH₂PO₄ (1,9 г) в воде (160 мл) при 40°C добавляли алкалазу (2,4 ед/г, 16 мл). Смесь доводили до pH 8 при помощи 50% водного раствора гидроксида натрия. К буферу по каплям в течение 30 мин добавляли **A11-5** (2,80 г) в ДМСО (32 мл). Смесь перемешивали при 40°C при поддержании pH 8 путем добавления 50% раствора NaOH в течение 19 ч. Смесь охлаждали до КТ и экстрагировали эфиром (3 x 100 мл), органическую фазу промывали нас. раствором NaHCO₃ (2 x 40 мл), водой (2 x 40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **A11-6**. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,18 (шир s, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,43-1,18 (m, 2H); 1,34 (s, 9H); 1,07-1,01 (m, 4H). Энантиомерный

избыток, определенный при помощи исследования продукта с применением колонки chromegaChiral CC3 (0,46 см I.D. X 25 см L, 3 мкл инъекции, 80/20 смесь гексан/ИПС, 1 мл/мин, 34°C, 220 нМ УФ-детектирование), составлял 99,4% (целевой продукт $R_t = 5,238$ мин, нежелательный $R_t = 6,745$ мин).

5 Стадии 8 и 9. Получение **A11-7**: Твердое вещество $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (19,1 г, 455 ммоль) при КТ вносили в смесь 50 мл $\text{MeOH}/50$ мл вода. После полного растворения LiOH в реакционную смесь добавляли раствор сложного метилового эфира **A11-6** (10,4 г, 45,5 ммоль) в 100 мл ТГФ и реакционную смесь энергично перемешивали в течение ночи. Полученный раствор разбавляли в воде (150 мл), доводили до $\text{pH} \sim 3$ при помощи 12 М раствора HCl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением мелкодисперсного белого порошка (9,2 г). Указанный продукт (1,5 г, 7 ммоль) вносили в ТГФ (30 мл) и обрабатывали КДИ (1,47 г, 9,1 ммоль). Полученный раствор нагревали до 65°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ и обрабатывали DBU (2,1 мл, 13,9 ммоль) и 1-метилциклопропан-1-сульфонамидом (1,4 г, 10,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Путем добавления 1 М раствора HCl смесь доводили до $\text{pH} \sim 1$ перед удалением основного количества ТГФ в вакууме. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением 2,29 г ацилсульфонамида **A11-7**. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$: 355,41; наблюдали: 355,84.

Стадия 10. Получение промежуточного соединения **A11**. ацилсульфонамид **A11-7** (0,25 г, 0,75 ммоль) в диоксане (1 мл) при КТ обрабатывали HCl (4 М раствором в диоксане, 2,8 мл, 11,2 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 0,20 г промежуточного соединения **A-11**, которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,87-1,84 (m, 0,5 H); 1,77-1,65 (m, 1,5H); 1,58-1,46 (m, 2H); 1,54 (d, $J = 8$ Гц, 3H); 1,34-1,26 (m, 3+1H); 1,02-0,92 (m, 1H); 0,83-0,77 (m, 1H).

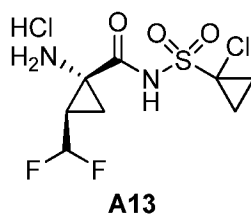
30 Получение промежуточного соединения **A12**.



Стадия 1. Получение **A12-1**: Емкость, содержащую раствор карбоновой кислоты **A9-1** (1 г, 4 ммоль) в ТГФ (15 мл), обрабатывали КДИ (0.84 г, 5.2 ммоль), герметизировали и нагревали до 75°C в течение 2 ч. Прозрачный желтовато-коричневый раствор делили пополам и впоследствии применяли без дополнительной очистки в остальных процедурах
5 стадии 1 процесса получения промежуточного соединения **A12**, а также процесса получения промежуточного соединения **A13**, как описано ниже. Указанный раствор обрабатывали 1-фторциклопропан-1-сульфонамидом (0,42 г, 3 ммоль; полученным в соответствии со стадиями 1, 4 и 9 примера 7 международной опубликованной патентной
10 заявки № WO 2009/14730, стр. 107-110) и DBU (0,6 мл, 4 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор подкисляли до pH ~ 1 при помощи 1 М раствора HCl и концентрировали в вакууме для удаления основного количества ТГФ. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме досуха с получением 0,73 г **A12-1**, который применяли без дополнительной очистки.

15 Стадия 2. Получение промежуточного соединения **A12**: ацилсульфонамид **A12-1** (0,25 г, 0,67 ммоль) вносили в 1 мл диоксана и обрабатывали HCl (4 М раствором в диоксане, 2,5 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали в вакууме досуха с получением количественного выхода промежуточного
20 соединения **A12**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,04 (td, J_{H-F} = 55,6 Гц, J = 5,2 Гц, 1H); 2,25-2,14 (m, 1H); 1,78-1,62 (m, 2H); 1,52-1,38 (m, 4H).

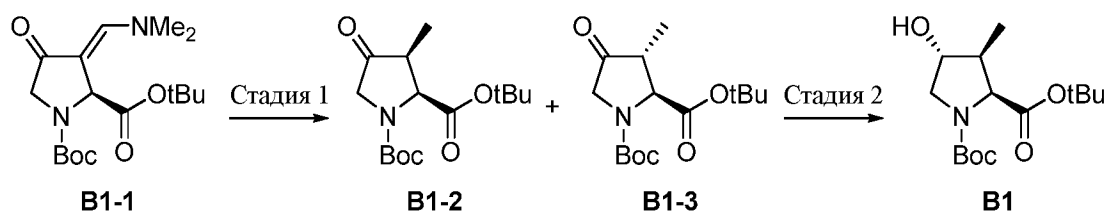
Получение промежуточного соединения **A13**.



25 Промежуточное соединение **A13** получали аналогично получению промежуточного соединения **A12**, используя 1-хлорциклопропан-1-сульфонамид (полученный согласно Li, J, *et al. Synlett*, **2006**, 5, стр. 725-728) вместо 1-фторциклопропан-1-сульфонамида на стадии 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,03 (td, J_{H-F} = 54,8 Гц, J = 6 Гц, 1H); 2,32-2,18 (m, 1H); 2,06-1,92 (m, 2H); 1,80-1,68 (m, 2+1H); 1,56-1,44 (m, 1H); 1,44-1,37 (m, 1H).

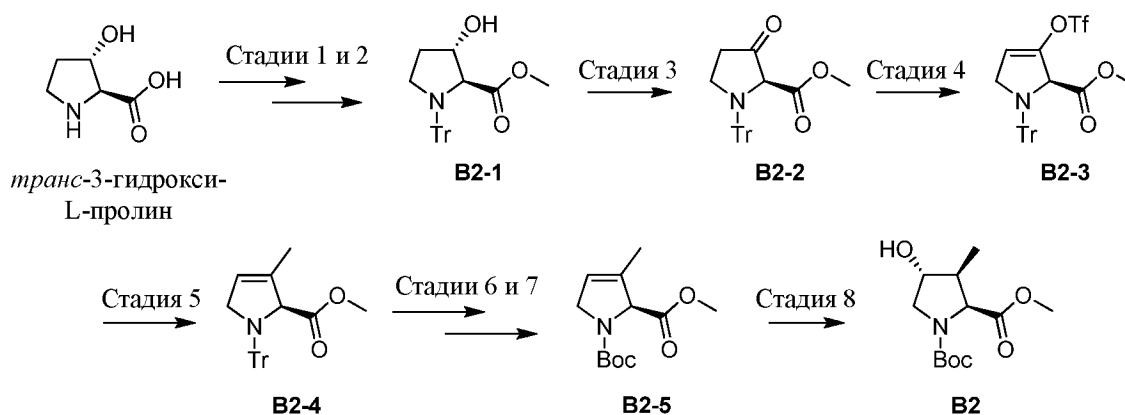
30

Получение промежуточного соединения **V1**.



Стадии 1 и 2. Получение промежуточного соединения **V1**: енамин **V1-1** (4,0 г, 11,8 ммоль, полученный согласно Camplo, M., *et al. Tetrahedron* **2005**, *61*, 3725) растворяли в ацетоне (120 мл) и реакционную емкость продували Ar. Одной порцией добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 820 мг) и реакционную емкость дважды продували H₂. Реакционную смесь при КТ перемешивали при 1 атм. H₂ в течение 15 ч, а затем фильтровали через слой целита с применением ацетона. Фильтрат концентрировали и фильтровали через слой силикагеля с применением 30% раствора EtOAc в гексане с получением ~2:1 смеси кетонов **V1-2** и **V1-3** (3,48 г) в виде белого твердого вещества. Указанную смесь (3,37 г, 11,3 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) в атмосфере Ar. Одной порцией добавляли 1 М раствор (*R*)-(+)-2-метил-КБШ-оксаборолидина в толуоле (11,3 мл, 11,3 ммоль) и полученный раствор охлаждали до -78°C. Затем по каплям в течение 5 мин добавляли 1 М раствор BH₃•SMe₂ в CH₂Cl₂ (11,3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин и снимали с ледяной бани. Через 15 мин реакционную смесь помещали на водяную баню при температуре окружающей среды. Через 7 мин реакцию гасили путем добавления по каплям MeOH (20 мл). После перемешивания в течение 2,5 ч реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc (300 мл) и промывали 0,2 М раствором HCl (200 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали для удаления твердых веществ, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 20 г силикагеля. Путем очистки при помощи хроматографии на силикагеле (25-40% смесями EtOAc в гексане) обеспечивали частичное отделение промежуточного соединения **V1** от других диастереомерных продуктов. Смешанные фракции объединяли и концентрировали на 9 г силикагеля. Путем очистки при помощи хроматографии на силикагеле получали промежуточное соединение **V1**, содержащее незначительное количество диастереомерных компонентов, в виде белого твердого вещества (1,96 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, наблюдали ротамеры) δ 4,25 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 1H), 2,41 – 2,23 (m, 1H), 2,04 (bs, 1H), 1,51 – 1,39 (m, 18H), 1,09 – 1,01 (m, 3H).

Получение промежуточного соединения **B2**.



Стадии 1 и 2. Получение **B2-1**: *транс*-3-гидрокси-L-пролин (571 мг, 4,35 ммоль, Chem-Imprex International, Inc.) суспендировали в MeOH и охлаждали до 0°C. В течение 5 мин добавляли тионилхлорид (1,6 мл, 22 ммоль) и раствор нагревали до КТ. После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сложного метилового эфира, который применяли без дополнительной очистки. Неочищенный сложный эфир суспендировали в ДХМ (22 мл) и обрабатывали ТЭА (1,3 мл, 9,57 ммоль). Смесь при перемешивании охлаждали до 0°C и добавляли тритилхлорид (1,21 г, 4,35 ммоль). Реакционную смесь в течение ночи постепенно нагревали до КТ, а затем вносили в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (25%-50% смесями EtOAc/Hex) с получением спирта **B2-1** (1,27 г).

Стадия 3. Получение **B2-2**: спирт **B2-1** (1,23 г, 3,18 ммоль) и 2 г 4 Å MS суспендировали в ДХМ (16 мл) и обрабатывали НМО (560 мг, 4,78 ммоль) и ТРАР (76 мг, 0,218 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля и элюировали 50% смесью EtOAc/Hex. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10%-30% смесями EtOAc/Hex) с получением кетона **B2-2** (0,99 г).

Стадия 4. Получение **B2-3**: LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 5,8 мл, 5,8 ммоль) добавляли к ТГФ (22 мл) и раствор при перемешивании охлаждали до -78°C. При помощи пипетки по каплям в течение 5 мин добавляли раствор кетона **B2-2** (2,14 г, 5,55 ммоль) в ТГФ (6 мл), нагретый до КТ. Затем колбу, содержащую **B2-2**, промывали ТГФ (4 мл) и смывы при помощи пипетки по каплям добавляли к реакционной смеси. Через 35 мин к реакционной смеси при помощи шприца по каплям в течение 5 мин добавляли *N*-(5-хлор-

2-пиридил)бис(трифторметансульфонимид) (2,40 г, 6,11 ммоль) в ТГФ (6 мл). Через 1 ч реакционную смесь нагревали до КТ. Через 30 мин реакцию гасили путем добавления 20 мл H₂O и реакционную смесь разбавляли Et₂O. Органическую фазу промывали 10% раствором NaOH, сушили над K₂CO₃, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток загружали в колонку с силикагелем, предварительно уравновешенную 1% смесью ТЭА/Hex. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-15% смесями EtOAc/Hex с добавлением 1% ТЭА) с получением енолтрифлата **B2-3** (1,89 г).

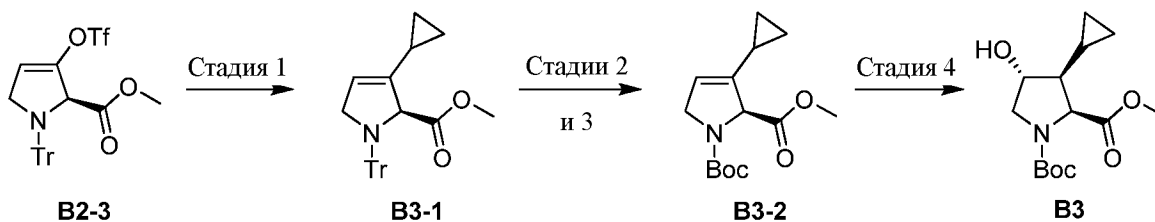
Стадия 5. Получение **B2-4**: енолтрифлат **B2-3** (957 мг, 1,85 ммоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (107 мг, 0,0925 ммоль) и диметилцинком (2,0 М раствором в PhMe, 1,9 мл, 3,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, а затем добавляли еще диметилцинка (2,0 М раствора в PhMe, 1,9 мл, 3,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 15 мин. После охлаждения до КТ смесь разбавляли Et₂O. Органическую фазу дважды промывали 10% раствором NaOH, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток **B2-4** использовали без дополнительной очистки.

Стадии 6 и 7. Получение **B2-5**: соединение **B2-4** (теоретически 1,85 ммоль) растворяли в 1:1 растворе MeOH/ДХМ (20 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М раствором в диоксане, 2 мл, 8,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. Неочищенный амингидрохлорид обрабатывали Voc₂O (2,02 г, 9,25 ммоль), ДХМ (18 мл), MeOH (1,8 мл) и ТЭА (0,52 мл, 3,7 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15%-40% смесями EtOAc/Hex) с получением карбамата **B2-5** (331 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₂₀NO₄: 242,14; наблюдали: 243,26.

Стадия 8. Получение промежуточного соединения **B2**: карбамат **B2-5** (345 мг, 1,43 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли комплекс VN₃•SMe₂ (2,0 М раствор в ТГФ, 0,79 мл, 1,58 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до КТ. Через 15 ч реакцию гасили путем добавления H₂O по каплям (добавляли до прекращения образования пузырьков), а затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. Непосредственно друг за другом добавляли перекись водорода (30% масс./масс. в H₂O, 0,73 мл, 7,2 ммоль) и NaOH (2,0 М раствор в H₂O, 0,86 мл, 1,72 ммоль) и смесь при

перемешивании в течение 35 мин нагревали до 50°C. Затем смесь разбавляли Et₂O и промывали избытком H₂O, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение **B2** использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₂₂NO₅: 260,15; наблюдали: 259,99.

Получение промежуточного соединения **B3**.

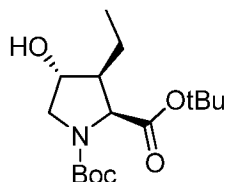


Стадия 1. Получение **B3-1**: енолтрифлат **B2-3** (91 мг, 0,176 ммоль) растворяли в ТГФ (1,7 мл) и обрабатывали бромидом циклопропилцинка (0,5 М раствором в ТГФ, 1,7 мл, 0,85 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (20 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 50°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали избытком насыщенного водного раствора NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-20% смесями EtOAc/Hex) с получением циклопропана **B3-1** (43 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-Tr+H]⁺ вычислено для C₉H₁₄NO₂: 168,10; наблюдали: 168,04.

Стадии 2 и 3. Получение **B3-2**: винилциклопропан **B3-1** (43 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 1:1 растворе MeOH/ДХМ (10 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М раствором в диоксане, 1 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1,5 ч реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. Неочищенный продукт стадии 2 обрабатывали Вос₂O (229 мг, 1,05 ммоль), ДМАП (13 мг, 0,105 ммоль), ДХМ (5 мл) и ТЭА (0,293 мл, 2,10 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% раствором HCl, два раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10%-30% смесями EtOAc/Hex) с получением карбамата **B3-2** (20 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-(*t*-Bu)+H]⁺ вычислено для C₁₀H₁₄NO₄: 212,09; наблюдали: 211,91.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения **B3**: карбамат **B3-2** (152 мг, 0,569 ммоль) растворяли в ТГФ (5,7 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли комплекс $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2,0 М раствор в ТГФ, 0,31 мл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до КТ. Через 20 ч реакцию гасили путем добавления H_2O по каплям (добавляли до прекращения образования пузырьков), а затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. Непосредственно друг за другом добавляли перекись водорода (30% масс./масс. в H_2O , 0,29 мл, 2,85 ммоль) и NaOH (2,0 М раствор в H_2O , 0,43 мл, 0,86 ммоль) и смесь при перемешивании в течение 30 мин нагревали до 50°C. Затем смесь разбавляли Et_2O и промывали избытком H_2O , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, а затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение **B3** использовали без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_5$: 230,10; наблюдали: 230,03.

Получение промежуточного соединения **B4**.

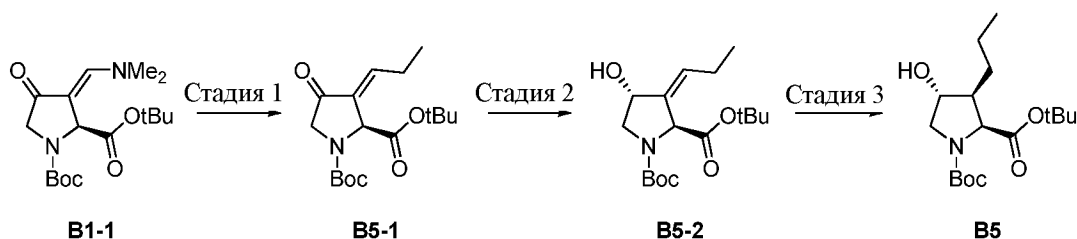


(2*S*,3*S*,4*R*)-ди-*tert*-бутил-3-этил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат

B4

Промежуточное соединение **B4** ((2*S*,3*S*,4*R*)-ди-*tert*-бутил-3-этил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат) получали в соответствии с Camplo, M., *et al.* *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3725.

Получение промежуточного соединения **B5**.



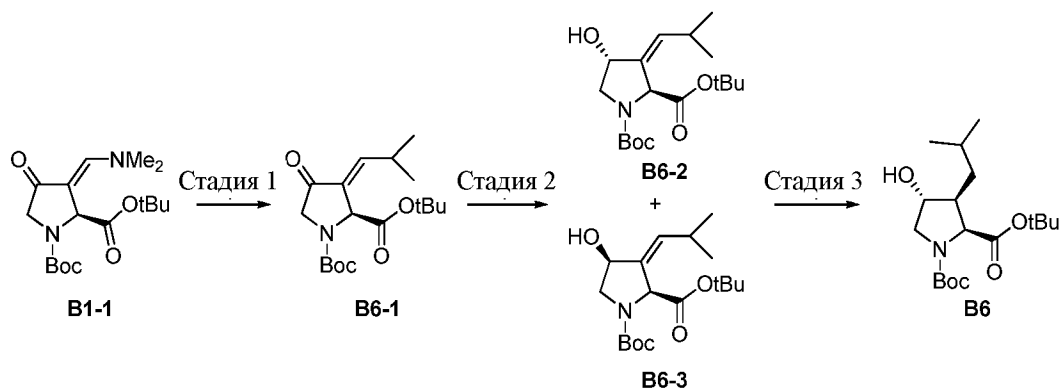
Стадия 1. Получение енона **B5-2**: к раствору **B1-1** в тетрагидрофуране (7,35 мл) при -78°C в атмосфере аргона при помощи шприца добавляли бромид этилмагния (3 М раствор в диэтиловом эфире, 1,47 мл 4,41 ммоль). Через 2,5 ч реакционную смесь в течение 30 мин

нагревали до КТ, при которой реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (дважды по 20 мл) и объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **B5-1** (308,8 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₈NO₅: 326,2; наблюдали: 326,2.

Стадия 2. Получение **B5-2**: к раствору енона **B5-1** (308 мг, 0,95 ммоль) в метаноле (4,7 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли гептагидрат хлорида церия(III) (566 мг, 1,52 ммоль). Полученную смесь охлаждали до –78°C и добавляли боргидрид натрия (57,7 мг, 1,52 ммоль) в виде твердого вещества. Через 1 ч реакцию смесь нагревали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (два раза по 20 мл) и объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением аллилового спирта **B5-2** (319,3 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₉NO₅: 328,2; наблюдали: 328,2.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения **B5**: к раствору спирта **B5-2** (319 мг, 0,98 ммоль) в этаноле (4,9 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10%, 103,9 мг, 0,097 ммоль). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакцию смесь энергично перемешивали при КТ. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и фильтровали через слой целита с применением этилацетата (три раза по 10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **B5** (188 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₃₂NO₅: 330,2; наблюдали: 330,3.

Получение промежуточного соединения **B6**.

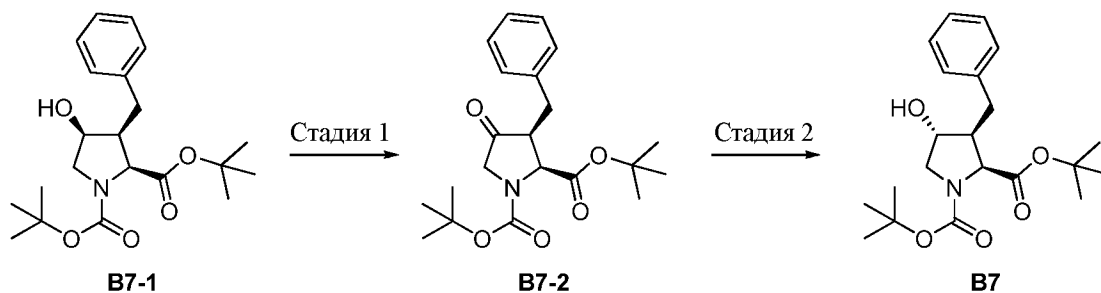


Стадия 1. Получение **В6-1**: раствор бромида изопропилмагния (2,9 М раствор в МеТГФ, 3,2 мл, 9,3 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона по каплям добавляли к охлажденному раствору **В1-1** (1,02 г, 3,00 ммоль) в 60 мл эфира. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили нас. водным раствором NH_4Cl и реакцию смесь три раза экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали нас. водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–30% смесью этилацетата в гексане) с получением **В6-1** (743 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,60 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,14 и 5,06 (ротамеры, d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 6H).

Стадия 2. Получение **В6-2** и **В6-3**: $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,32 г, 3,50 ммоль) добавляли к раствору **В6-1** (740 мг, 2,18 ммоль) в 47 мл метанола при комнатной температуре в атмосфере аргона. После охлаждения до -78°C медленно порциями добавляли боргидрид натрия (127 мг, 3,34 ммоль). Через два часа реакцию смесь нагревали до 0°C . Через пятнадцать минут реакцию гасили нас. водным раствором NH_4Cl и реакцию смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ~ 3:1 смеси **В6-2** (основной компонент) и **В6-3** (побочный компонент) в виде бесцветной пленки (738 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,68–5,48 (m, 1H), 4,90–4,31 (m, 2H), 4,05–3,15 (m, 2H), 2,90–2,61 (m, 1H), 1,50–1,39 (шир s, 18H), 1,02 (d, $J = 9,2$ Гц, 6H).

Стадия 3. Получение промежуточного соединения **В6**: ~ 3:1 смесь **В6-2** и **В6-3** (341 мг, 1,00 ммоль) растворяли в 28 мл этилацетата. Затем добавляли палладий на углеводе (10 масс.%, 109 мг, 0,11 ммоль) и смесь гидрогенизировали в атмосфере водорода в течение девятнадцати часов. Затем смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесью этилацетата в гексане) с получением промежуточного соединения **В6** (141 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,31–4,17 (m, 2H), 3,97–3,85 (m, 1H), 3,21–3,07 (m, 1H), 2,35–2,18 (m, 1H), 1,92–1,78 (m, 1H), 1,47–1,37 (m, 18H), 1,35–1,19 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 8,8$ Гц, 6H).

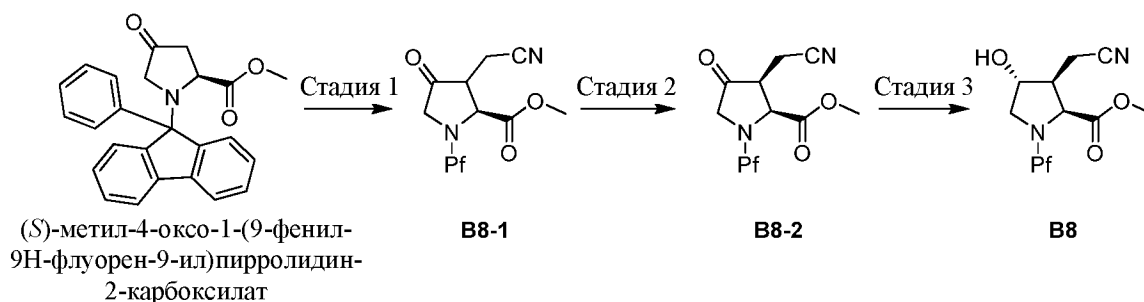
Получение промежуточного соединения **B7**.



5 Стадия 1. Получение **B7-2**: к раствору спирта **B7-1** (500 мг, 1,33 ммоль; полученного в соответствии с Barreling, P., *et al. Tetrahedron* **1995**, *51*, 4195) в ДХМ (6,65 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли периодинан Десса-Мартина (564 мг, 1,33 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением кетона **B7-2** (431 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₃₀NO₅: 376,2; наблюдали: 376,2.

15 Стадия 2. Получение промежуточного соединения **B7**: к раствору промежуточного соединения **B7-2** (410 мг, 1,09 ммоль) и (*R*)-(+)-2-метил-КБШ-оксазаборолитина (Aldrich, 1 М раствор в толуоле, 1,09 мл, 1,09 ммоль) в ТГФ (5,45 мл) при –78°С в атмосфере аргона добавляли ВН₃•ТГФ (1 М раствор в толуоле, 2,18 мл, 2,18 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и полученную смесь нагревали до КТ. Фазы разделяли и водную фазу два раза экстрагировали (20 мл) ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением промежуточного соединения **B7** (390,9 мг, 4:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₃₂NO₅: 378,2; наблюдали: 378,5.

Получение промежуточного соединения **B8**.

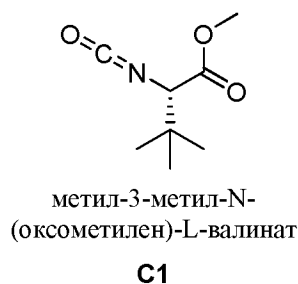


Стадия 1. Получение **B8-1**. *n*-BuLi (0,44 мл, 1,1 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) добавляли к охлажденному (-78°C) раствору (S)-метил-4-оксо-1-(9-фенил-9H-флуорен-9-ил)пирролидин-2-карбоксилата (383 мг, 1 ммоль, полученного в соответствии с Sardina, F.J., Blanco, M.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4748) в ТГФ/НМРА (3,8 мл/0,4 мл). Полученный
5 раствор перемешивали при температуре от -78°C до -50°C в течение 1,5 ч, а затем добавляли бромацетонитрил (0,2 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до достижения температуры -10°C (4 ч). К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 мл) и EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Оба органических слоя объединяли, промывали H_2O и
10 солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением смеси диастереомеров **B8-1** (170 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Стадия 2. Получение **B8-2**. KHMDS (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) добавляли к охлажденному (-78°C) раствору **B8-1** (140 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ/DMPU (1,5
15 мл/0,75 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Затем добавляли HOAc (0,1 мл). К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 мл) и EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Оба органических слоя объединяли, промывали H_2O и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии
20 на силикагеле с получением кетона **B8-2** (120 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

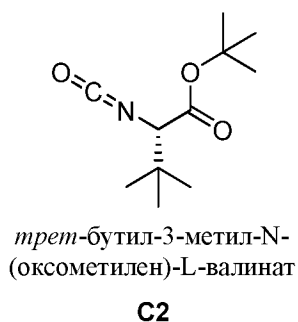
Стадия 3. Получение промежуточного соединения **B8**. В высушенную в сушильном шкафу колбу, продуваемую азотом, добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{TGF}$ (0,28 мл, 0,28 ммоль), а затем (*R*)-(+)-2-метил-КБШ-оксазаборолонидин (0,012 мл, 0,03 ммоль, 1,0 М раствор в толуоле). По каплям добавляли раствор **B8-2** (120 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь
25 перемешивали при КТ в течение 60 мин, а затем реакцию гасили путем добавления 1,0 М водного раствора HCl (0,2 мл). Добавляли EtOAc (20 мл), органическую фазу промывали нас. водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **B8** (100 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости.
30 ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 424,49; наблюдали: 424,77.

Получение промежуточного соединения **C1**.



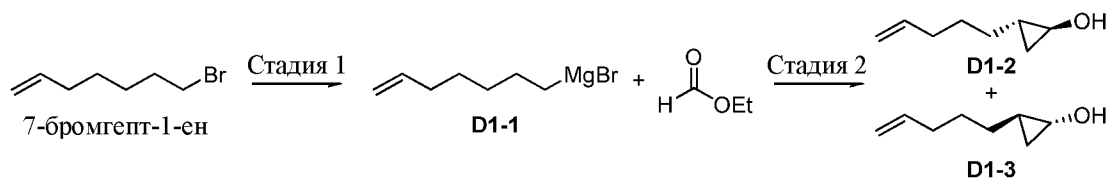
5 Метил-3-метил-N-(оксометилен)-L-валинат (промежуточное соединение **C1**)
получали в соответствии со стадией 3 способа получения промежуточного соединения В1
международной опубликованной патентной заявки № WO 2010/11566 (называемой в
настоящей заявке «WO'566»), стр. 14.

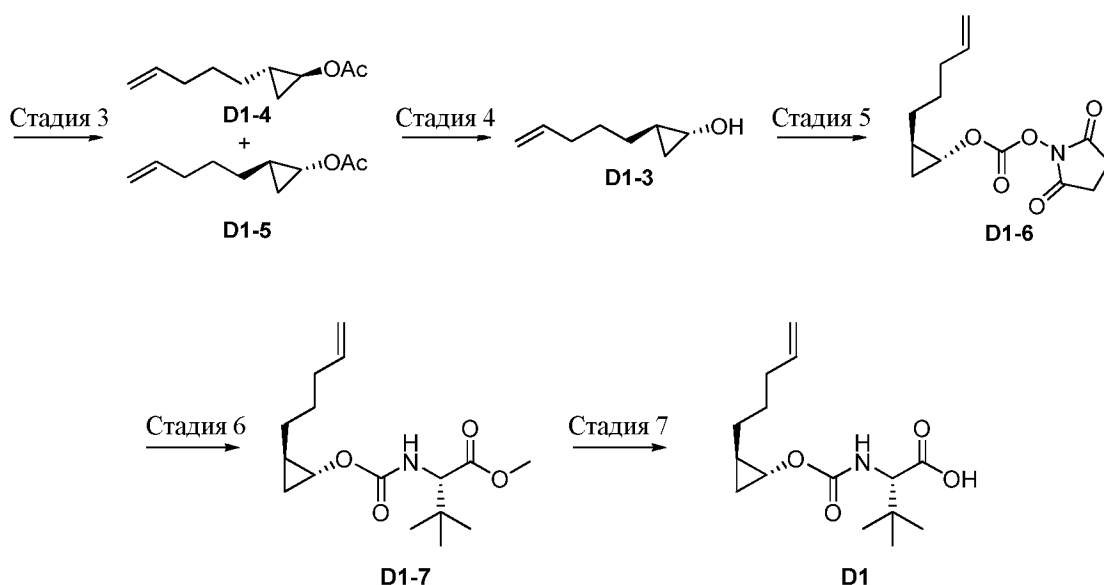
Получение промежуточного соединения **C2**.



10 Промежуточное соединение **C2** (*tert*-бутил-3-метил-N-(оксометилен)-L-валинат)
получали аналогично способу получения промежуточного соединения **C1**, используя
tert-бутил-3-метил-L-валинат (Bachem AG) вместо метил-3-метил-L-валината на стадии
15 3 способа получения промежуточного соединения В1 WO'566, стр. 14.

Получение промежуточного соединения **D1**.





5 Стадии 1 и 2. Получение смеси *транс*-циклопропанолов **D1-2** и **D1-3**: ТГФ (1000 мл) вносили в трехгорлую круглодонную колбу, содержащую Mg (32,2 г, 1,34 моль). Через капельную воронку вводили раствор 7-бромгепт-1-ена (216 г, 1,22 моль) в ТГФ (600 мл). К реакционной смеси добавляли один кристалл йода и 20 мл раствора 7-бромгепт-1-ена. Раствор нагревали до температуры обратной конденсации и по каплям добавляли

10 остальную часть раствора 7-бромгепт-1-ена. После завершения добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 2 ч, а затем охлаждали до КТ с получением раствора реактива Гриньяра **D1-1**, который затем при КТ по каплям добавляли к раствору этилформиата (30 г, 0,41 моль) и Ti(Oi-Pr)₄ (115,2 г, 0,41 моль) в ТГФ (1200 мл). После перемешивания в течение ночи смесь вносили в 1600 мл 10% водного раствора H₂SO₄ и экстрагировали МТБЭ (три раза по 1500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 31,0 г смеси *транс*-циклопропиловых спиртов **D1-2** и **D1-3** в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): δ 5,77–5,70 (m, 1H), 4,96–4,86 (m, 2H), 3,15–3,12 (m, 1H), 2,03–1,98 (m, 2H), 1,75 (шир s, 1H), 1,45–1,37 (m, 2H), 1,20–1,15 (m, 1H), 1,06–1,01 (m, 1H), 0,89–0,82 (m, 1H), 0,63–0,59 (m, 1H), 0,24 (q, J = 6,0 Гц, 1H).

20

25 Стадия 3. Получение смеси циклопропилацетатов **D1-4** и **D1-5**: в 1000 мл круглодонную колбу вносили смесь *транс*-циклопропиловых спиртов **D1-2** и **D1-3** (60,3 г, 0,48 моль), 700 мл ДХМ и ТЭА (62,9 г, 0,62 моль) перед охлаждением раствора на ацетоновой бане со льдом до внутренней температуры < 5°C. При поддержании внутренней температуры < 10°C к раствору в течение 30 мин по каплям добавляли ацетилхлорид (41,3 г, 0,53 моль). Затем полученную суспензию нагревали до КТ и

перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 350 мл воды. Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и водный слой удаляли. Органический слой промывали 480 мл 2 н. водного раствора HCl, а затем 500 мл нас. водного раствора NaHCO₃ и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением смеси **D1-4** и **D1-5** (56,3 г) в виде желтой маслянистой жидкости. Данные ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1) R_f (исходный материал) = 0,4; R_f (продукт) = 0,8.

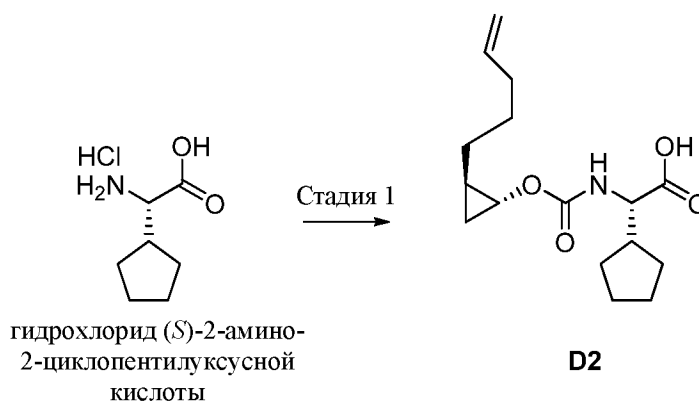
Стадия 4. Получение **D1-3**: в 1000 мл круглодонную колбу вносили раствор смеси **D1-4** и **D1-5** (39 г, 0,23 моль) в 680 мл МТБЭ с 0,1 М водным раствором фосфатного буфера с рН 7. Колбу помещали на ледяную баню для поддержания внутренней температуры на уровне примерно 10°C в процессе реакции гидролиза, которую инициировали путем добавления 3,0 г новозима 435. Реакционную смесь выдерживали при 10°C в течение примерно 6 ч до достижения степени превращения примерно 40%. Реакционную смесь фильтровали и иммобилизованный фермент на твердом носителе три раза промывали 200 мл МТБЭ. Полученный раствор МТБЭ концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **D1-3** (11,3 г) в виде желтой маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 5,80–5,75 (m, 1H), 5,02–4,91 (m, 2H), 3,20–3,17 (m, 1H), 2,09–2,03 (m, 3H), 1,50–1,43 (m, 2H), 1,26–1,22 (m, 1H), 1,17–1,08 (m, 1H), 1,07–0,89 (m, 1H), 0,70–0,65 (m, 1H), 0,32–0,27 (m, 1H).

Стадия 5. Получение **D1-6**: циклопропанол **D1-3** (17,7 г, 0,140 моль) при 0°C растворяли в 300 мл MeCN. К раствору добавляли DSC (72,0 г, 0,280 моль) и ТЭА (42,42 г, 0,420 моль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **D1-6** (25,8 г) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 5,84–5,77 (m, 1H), 5,05–4,96 (m, 2H), 4,09–4,03 (d, J = 24 Гц, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,12–2,06 (m, 2H), 1,58–1,51 (m, 2H), 1,33–1,27 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,68–0,62 (m, 1H).

Стадия 6. Получение **D1-7**: к раствору **D1-6** (10 г, 0,0374 моль) в ТГФ (374 мл) добавляли гидрохлорид метилового эфира *L-трет*-лейцина (10,2 г, 0,056 моль) и ТЭА (11,3 г, 0,112 моль). Раствор перемешивали в течение ночи при 40°C. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **D1-7** (10,2 г) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₂₈NO₄: 298,2; наблюдали: 298,0.

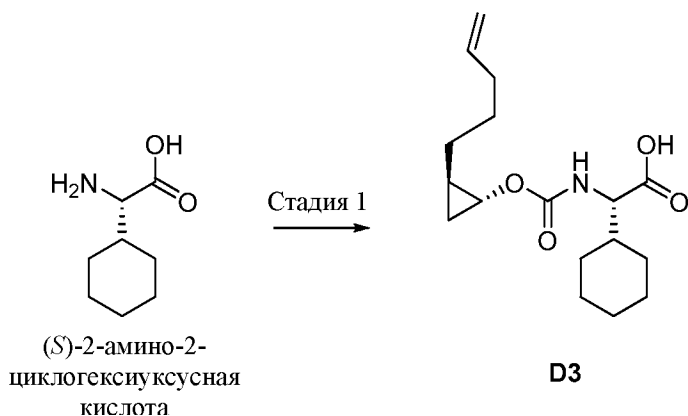
Стадия 7. Получение промежуточного соединения **D1**: раствор **D1-7** (20 г, 0,067 моль) в 2:1 смеси MeOH/H₂O (447 мл/223 мл) обрабатывали LiOH•H₂O (11,3 г, 0,269 моль), а затем грели при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали до половины объема и экстрагировали МТБЭ. Затем водный раствор подкисляли 1 н. водным раствором HCl (400 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл × 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения **D1** (18 г). ¹H-ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,5–9,4 (шир, 1H), 5,82–5,71 (m, 1H), 5,20–5,17 (m, 1H), 4,99–4,91 (m, 2H), 4,19–4,16 (m, 1H), 3,86–3,68 (m, 1H), 2,09–2,03 (m, 2H), 1,53–1,32 (m, 2H), 1,30–1,20 (m, 2H), 1,18–1,13 (m, 1H), 1,11–0,99 (s, 9H), 0,80–0,75 (m, 1H), 0,49–0,47 (m, 1H).

Получение промежуточного соединения **D2**.



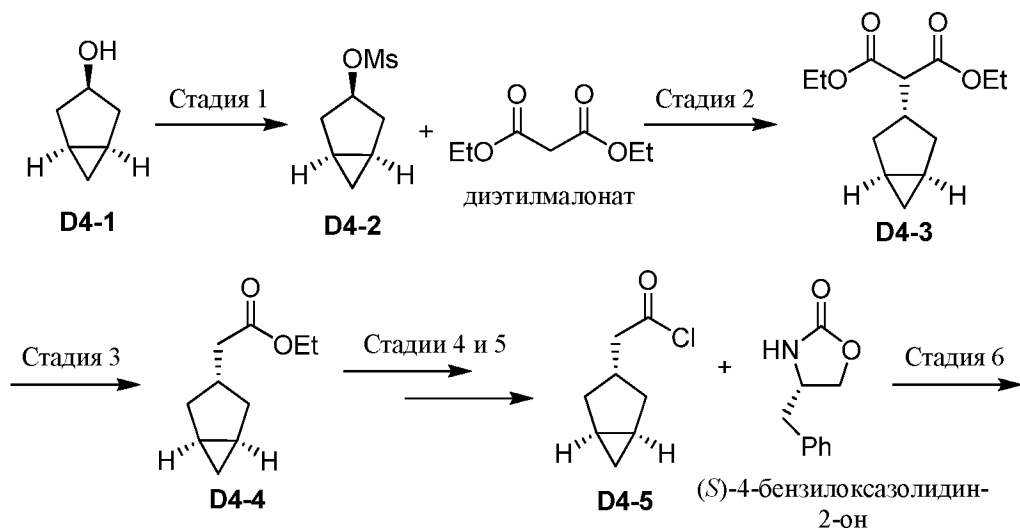
Стадия 1. Получение промежуточного соединения **D2**: к суспензии **D1-6** (600 мг, 2,25 ммоль) и гидрохлорида (S)-2-амино-2-циклопентилуксусной кислоты (386 мг, 2,7 ммоль, Vetapharma Inc.) в ТГФ (20 мл) добавляли дистиллированную воду (6 мл) и триэтиламин (0,94 мл, 6,74 ммоль). Однородный раствор перемешивали в течение ~ 18 ч. ТГФ выпаривали и водный остаток разбавляли водой (20 мл). Смесь подщелачивали 1 н. раствором NaOH (pH > 10), а затем два раза промывали (20 мл) этилацетатом. Затем водную фазу подкисляли 1 н. раствором HCl (pH < 2) и полученный раствор два раза экстрагировали (20 мл) этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали с получением промежуточного соединения **D2** (500 мг) в виде коричневой маслянистой жидкости. Указанный продукт впоследствии применяли без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₂₆NO₄: 296,2; наблюдали: 296,3.

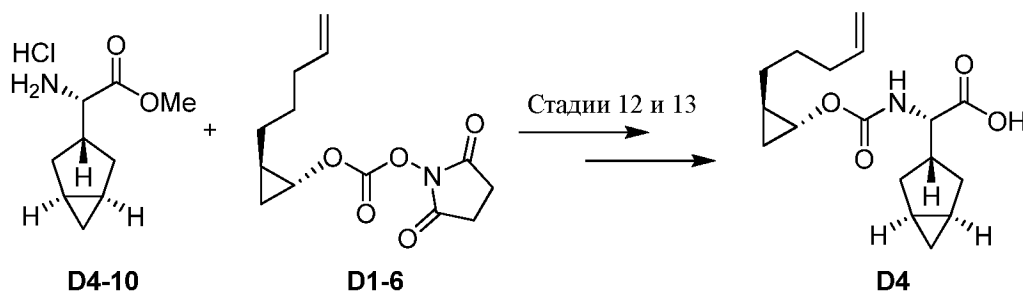
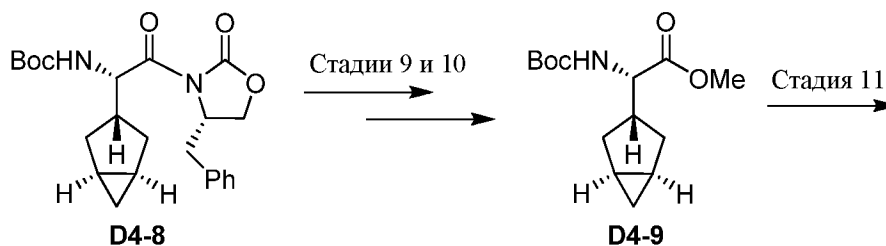
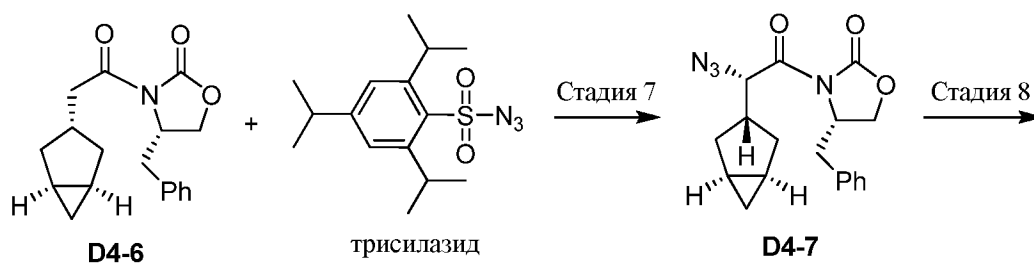
Получение промежуточного соединения **D3**.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения **D3**: к суспензии **D1-6** (800 мг, 3 ммоль) и (S)-2-амино-2-циклогексилуксусной кислоты (519 мг, 3,3 ммоль; Alfa Aesar) в воде (15 мл) добавляли K_3PO_4 (1,27 г, 6 ммоль). Однородный раствор перемешивали при КТ в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и EtOAc (15 мл). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические слои объединяли, промывали 1 н. раствором HCl, H_2O и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . В результате концентрирования органической фазы получали промежуточное соединение **D3** (850 мг) в виде маслянистой жидкости, которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,4; наблюдали: 310,3.

15 Получение промежуточного соединения **D4**.





5

Стадия 1. Получение **D4-2**: бициклический спирт **D4-1** (2,9 г, 29,5 ммоль, полученный в соответствии с разделом А способа получения промежуточного соединения 1 патента США № 8178491 В2 (называемого в настоящей заявке «US '491»), стр. 192) растворяли в ДХМ (60 мл) и добавляли ТЭА (8,2 мл, 59 ммоль). Раствор при перемешивании охлаждали до 0°C и добавляли MsCl (3,4 мл, 44 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до КТ. Через 18 ч реакцию смесь вносили в H₂O. Водный слой экстрагировали 2 x ДХМ, а затем объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20%-50% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-2** (3,73 г).

Стадия 2. Получение **D4-3**: NaH (1,69 г, 42,3 ммоль) суспендировали в 100 мл ТГФ и смесь охлаждали до 0°C. По каплям в течение 4 мин добавляли диэтилмалонат (6,4 мл, 47 ммоль) и смесь при перемешивании нагревали до КТ. Через один час добавляли мезитат **D4-2** (3,73 г, 21,2 ммоль) в 20 мл ТГФ и реакцию смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 15 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до КТ и вносили в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Водный слой экстрагировали 2 x EtOAc.

20

Затем органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-15% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-3** (4,64 г).

5 Стадия 3. Получение **D4-4**: малонат **D4-3** (4,64 г, 19,3 ммоль) растворяли в 20 мл ДМСО, а затем добавляли NaCl (1,24 г, 21,2 ммоль) и воду (0,694 мл, 38,6 ммоль). Смесь при перемешивании грели при 170°C в течение 48 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли Et_2O . Органическую фазу два раза промывали H_2O , а затем солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5%-15% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-4** (2,83 г).

15 Стадии 4 и 5. Получение **D4-5**: раствор сложного этилового эфира **D4-4** (2,83 г, 16,8 ммоль) и LiOH (1 М раствор в H_2O , 34 мл, 34 ммоль) в EtOH (68 мл) перемешивали при КТ в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH . Оставшийся продукт разбавляли H_2O и два раза промывали ДХМ. Водную фазу подкисляли до pH 1–2 при помощи 10% раствора HCl , а затем три раза экстрагировали ДХМ. Указанный раствор ДХМ сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную карбоновую кислоту растворяли в ДХМ (100 мл) и обрабатывали ДМФ (5 капель). Осторожно добавляли оксалилхлорид (2,2 мл, 25 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при 20 пониженном давлении с получением **D4-5**, который применяли без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение **D4-6**: (S)-4-бензил-2-оксазолидинон (3,57 г, 20,2 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл) и охлаждали до -78°C . В течение 7 мин по каплям добавляли *n*-BuLi (1,6 М раствор в гексане, 12,6 мл, 20,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем указанный раствор, содержащий литированный оксазолидинон, при помощи пипетки в течение 6 мин добавляли к раствору хлорангидрида **D4-5** (16,8 ммоль) в ТГФ (80 мл), охлажденному до -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 30 мин реакцию гасили путем добавления 1 М водного раствора NaHSO_4 . Водную фазу экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10%-40% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-6** (4,32 г). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 300,16; наблюдали: 300,14.

35 Стадия 7. Получение **D4-7**: раствор KHMDS (0,5 М раствор в PhMe , 3,4 мл, 1,7 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждали до -78°C и по каплям при помощи пипетки добавляли раствор оксазолидинона **D4-6** (465 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденный до -78°C .

Через 30 мин при помощи пипетки добавляли раствор трисилазида (576 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденный до -78°C . Через три минуты реакцию гасили путем добавления АсОН (0,41 мл, 7,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 30°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь вносили в солевой раствор. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ.

5 Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (4%-25% смесями EtOAc/Hex) с получением азида **D4-7** (367 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 341,16; наблюдали: 341,10.

10 Стадия 8. Получение **D4-8**: азид **D4-7** (367 мг, 1,08 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (471 мг, 2,16 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл). Добавляли 10% Pd/C (197 мг) и атмосферу заменяли на атмосферу H_2 . Суспензию перемешивали при 1 атм. H_2 в течение 20 ч, а затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15%-30% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-8** (376 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 359,16; наблюдали: 359,43.

20 Стадии 9 и 10. Получение **D4-9**: карбамат **D4-8** (376 мг, 0,907 ммоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли H_2O_2 (30% в H_2O , 0,463 мл, 4,54 ммоль) и LiOH (1 М раствор в H_2O , 2,7 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный концентрат вносили в H_2O и водный раствор два раза промывали Et_2O , а затем подкисляли до pH 1–2 и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток растворяли в ДХМ (8 мл) и MeOH (1 мл) и обрабатывали триметилсилилдиазометаном (2 М раствором в гексане, 0,9 мл, 1,8 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин при КТ

25 реакцию гасили путем добавления 10% смеси AcOH/MeOH и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (4%-25% смесями EtOAc/Hex) с получением **D4-9** (167 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,98 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,77–1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 0,28 (dd, $J = 7,2$ Гц, 13,3 Гц, 1H), 0,13

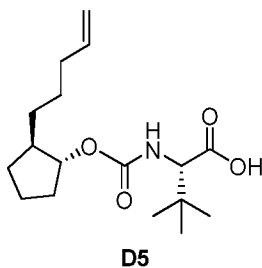
30 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H).

Стадия 11. Получение **D4-10**: карбамат **D4-9** (223 мг, 0,828 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М раствором в диоксане, 1 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 17 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением амингидрохлорида **D4-10**, который использовали без

35 очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 170,12; наблюдали: 170,04.

Стадии 12 и 13. Получение промежуточного соединения **D4**: амингидрохлорид **D4-10** (0,828 ммоль, теоретически) в H₂O (1,4 мл) обрабатывали свежеприготовленным раствором **D1-6** (1,35 ммоль) в ДМФ (1,4 мл). Добавляли K₃PO₄ (703 мг, 3,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. После разбавления EtOAc органический слой промывали 10% водным раствором HCl и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-25% смесями EtOAc/Hex) с получением целевого карбамата (239 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₈NO₄: 322,20; наблюдали: 323,00. Указанный продукт (239 мг, 0,744 ммоль) растворяли в MeOH и обрабатывали LiOH (1,0 М раствором в H₂O, 5,0 мл, 5,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч MeOH удаляли при пониженном давлении. Водный раствор подкисляли до pH 1–2 при помощи 10% водного раствора HCl и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **D4** (229 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₆NO₄: 308,2; наблюдали: 307,9.

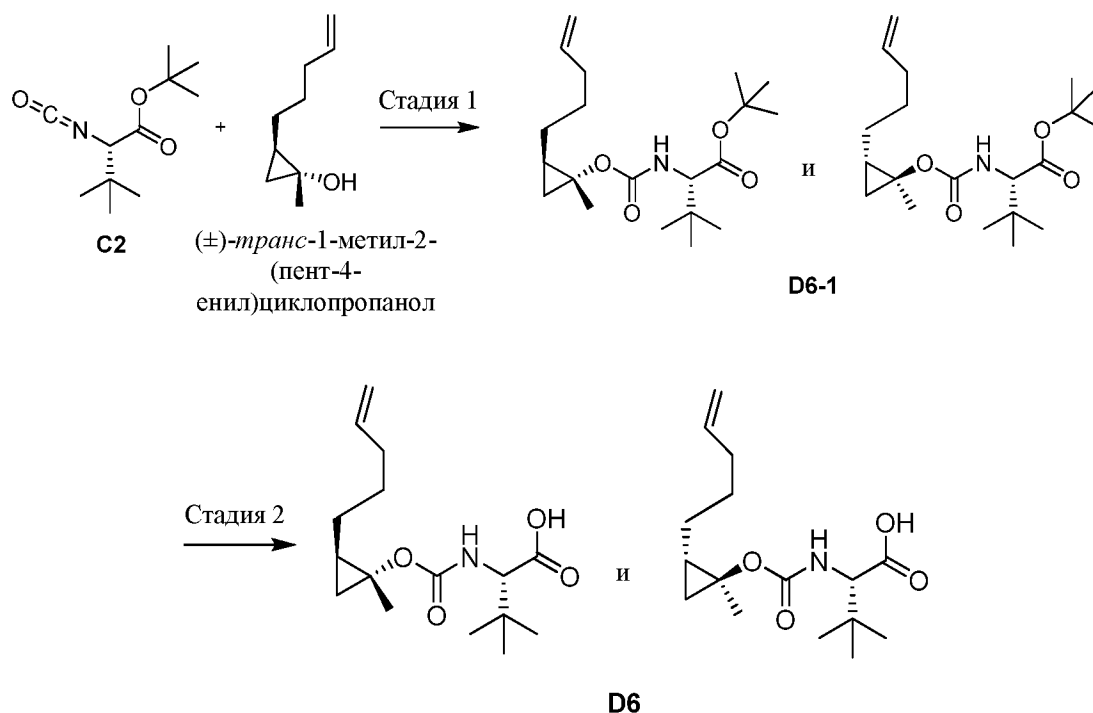
Получение промежуточного соединения **D5**.



20

Промежуточное соединение **D5** получали в соответствии со способом, подробно описанным в Li, ч., *et al. Synlett* **2011**, *10*, 1454.

Получение смеси промежуточных соединений **D6**.

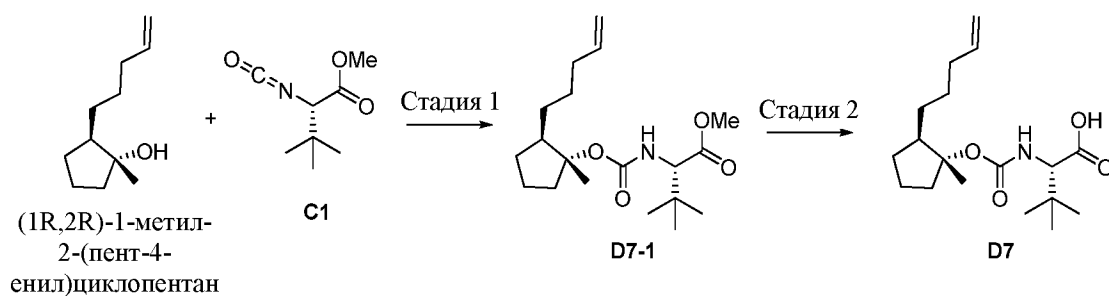


5

Стадия 1. Получение смеси диастереомеров карбамата **D6-1**: промежуточное соединение **C2** (1,34 г, 6,31 ммоль), (\pm) -*trans*-1-метил-2-(пент-4-енил)циклопропанол (590 мг, 4,208 ммоль; полученный в соответствии со способом получения промежуточного соединения **C3**, WO2011014487, стр. 36), ДМАП (514 мг, 4,21 ммоль) и DIPEA (2,93 мл, 16,83 ммоль) объединяли в толуоле (14 мл). Реакционную смесь грели при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли Et₂O (25 мл) и 1 н. водным раствором HCl (75 мл), тщательно перемешивали, органические слои удаляли. Водный слой три раза экстрагировали эфиром (50 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной маслянистой жидкости, которую очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 1:1 смеси диастереомеров **D6-1** в виде прозрачной маслянистой жидкости (820 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ вычислено для C₂₀H₃₅NNaO₄: 376,3; наблюдали: 376,2.

Стадия 2: Получение смеси диастереомеров промежуточного соединения **D6**. Смесь диастереомеров **D6-1** вносили в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФК (2 мл) при комнатной температуре. Через 1,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, несколько раз совместно выпаривали с хлороформом для удаления остатков ТФК и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 1:1 смеси диастереомеров промежуточного соединения **D6** в виде коричневой маслянистой жидкости (536 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ вычислено для C₁₆H₂₇NNaO₄: 320,2; наблюдали: 320,1.

Получение промежуточного соединения **D7**.

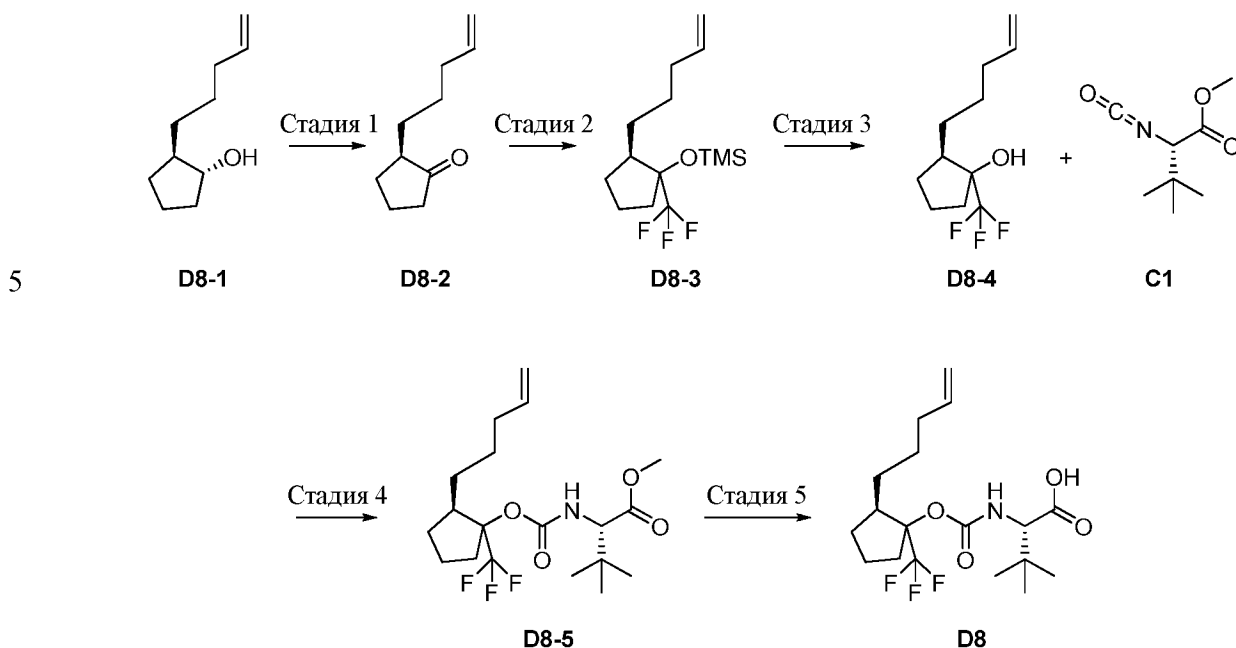


5 Стадия 1. Получение **D7-1**: (1R,2R)-1-метил-2-(пент-4-енил)циклопентанол (220,9 мг, 1,313 ммоль; полученный в соответствии со способом получения промежуточного соединения В26 международной опубликованной патентной заявки № WO 2008/057209 (называемой в настоящей заявке «WO '209»), стр. 45) и промежуточное соединение **C1** (337,1 мг, 1,969 ммоль) обрабатывали DIPEA (0,91 мл, 5,252 ммоль) и ДМАП (160,4 мг, 1,313 ммоль) в толуоле (4,4 мл). Смесь грели при 85°C в течение 21 ч. Раствор разбавляли эфиром (80 мл). Раствор промывали 1 н. водным раствором HCl (30 мл) и избытком солевого раствора (30 мл). Полученный органический слой сушили над Na₂SO₄. После удаления осушителя путем фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (13% смесью этилацетата в гексане) с получением **D7-1** (249,5 мг, 0,735 ммоль) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, содержание ротамеров выражали в виде доли от общего количества атомов H) δ 5,76–5,92 (m, 1H), 5,12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3 x 4/10H), 3,73 (s, 3 x 6/10H), 1,80–2,15 (m, 7H), 1,04–1,74 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9 x 4/10H), 0,97 (s, 9 x 6/10H).

20 Стадия 2. Получение промежуточного соединения **D7**: сложный эфир **D7-1** (249,5 мг, 0,735 ммоль) обрабатывали 2 М водным раствором LiOH (2 мл, 4,0 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл/ 4 мл) при КТ в течение 25 ч. Затем реакцию смесь обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (5 мл) и соевым раствором (25 мл) до слабокислого pH. Смесь три раза экстрагировали CH₂Cl₂ (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл). Полученный органический слой сушили над Na₂SO₄. После удаления осушителя путем фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **D7** (191,2 мг, 0,587 ммоль) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (шир s, 1H), 5,72–5,90 (m, 1H), 5,12 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,00 (d, J = 16,8

Гц, 1H), 4,94 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 1,80–2,16 (m, 7H), 1,04–1,74 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Получение смеси промежуточных соединений **D8**.



Стадия 1. Получение **D8-2**: к раствору промежуточного соединения **D8-1** (500 мг, 3,24 ммоль, полученному в соответствии с WO '209, стр. 36) в ДХМ (6,65 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли периодинан Десса-Мартина (1,37 г, 3,24 ммоль). Через 6 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением кетона **D8-2** (252 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,81 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,6$ Гц, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 2H), 2,38 – 1,93 (m, 7H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,60 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 1H).

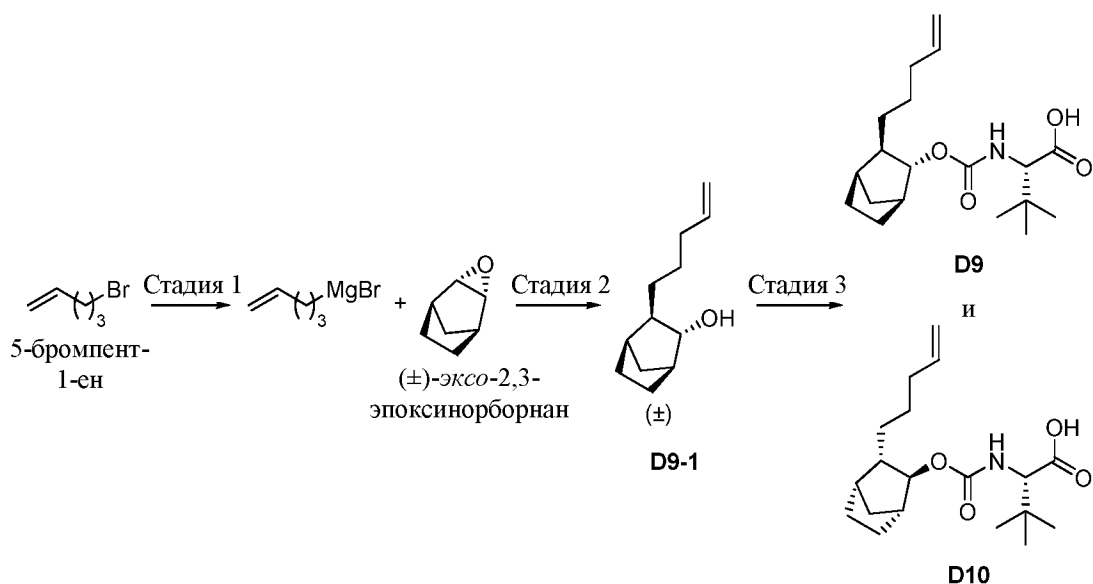
Стадия 2. Получение смеси диастереомеров **D8-3**: к раствору кетона **D8-2** (385 мг, 2,53 ммоль) и TMSCF_3 (749 мкл, 5,07 ммоль) в ТГФ (2,3 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли CsF (7,0 мг, 46 мкмоль). Через 2,5 ч реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и полученную смесь два раза экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением простого силильного эфира **D8-3** (714 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,67 (ddt, $J = 13,3, 10,1, 6,7$ Гц, 1H), 4,91 – 4,76 (m, 2H), 2,02 – 1,00 (m, 13H), 0,00 (s, 9H).

Стадия 3. Получение смеси диастереомеров **D8-4**: к раствору **D8-3** (700 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (11,9 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли ТБАФ (1 М раствор в ТГФ, 2,38 мл, 2,38 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (75 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением спирта **D8-4** (418 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 5,81 (dt, $J = 16,8, 6,6$ Гц, 1H), 5,09 – 4,88 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,08 (m, 10H).

Стадия 4. Получение смеси диастереомеров **D8-5**: раствор **D8-4** (380 мг, 1,72 ммоль), промежуточное соединение **C1** (295,7 мг, 1,72 ммоль), DIPEA (1,20 мл, 6,88 ммоль) и ДМАП (210 мг, 1,72 ммоль) в толуоле (8,6 мл) нагревали до 85°C в атмосфере аргона. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (100 мл). Полученную смесь промывали 1 н. раствором HCl (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением карбамата **D8-5** (550 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 5,81 (ddt, $J = 16,7, 9,8, 6,6$ Гц, 1H), 5,37 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 5,06 – 4,89 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,84 – 2,29 (m, 2H), 2,27 – 1,89 (m, 3H), 1,85 – 1,12 (m, 8H), 0,98 (s, 9H).

Стадия 5. Получение смеси диастереомеров промежуточного соединения **D8**: к раствору карбамата **D8-5** (500 мг, 1,27 ммоль) в ДХЭ (6,4 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли гидроксид триметилолова (2,30 г, 12,7 ммоль) и полученную смесь нагревали до 65°C. Через 21 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли 1 н. раствором HCl (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **D8** (575 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,32 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,07 – 4,89 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2,83 – 2,30 (m, 2H), 2,27 – 1,87 (m, 3H), 1,83 – 1,12 (m, 8H), 1,04 (s, 9H).

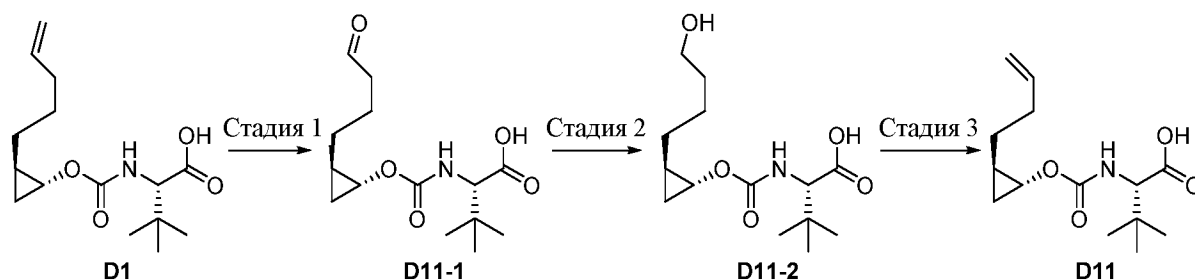
Получение смеси промежуточных соединений **D9** и **D10**.



Стадии 1 и 2: Получение рацемата **D9-1**: металлический магний (1,32 г, 54,3 ммоль) добавляли в 2-горлую колбу, снабженную обратным холодильником, и емкость продували Аг. Добавляли ТГФ (42 мл), а затем йод (примерно 5 мг). Суспензию при перемешивании нагревали до 45°C и одной порцией добавляли 5-бромпент-1-ен (1,2 г, 8,1 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут добавляли еще 5-бромпент-1-ен (5,5 г, 37 ммоль) в количестве, достаточном для поддержания легкого кипения. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 мин, а затем охлаждали до температуры окружающей среды и сразу применяли на следующей стадии. Суспензию CuI (630 мг, 3,3 ммоль) в ТГФ (24 мл) в атмосфере аргона охлаждали до -5°C. В течение 5 мин добавляли аликвоту бромида пент-4-енилмагния (примерно 0,95 М, 20 мл, 19 ммоль), полученного на стадии 1, и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до -20°C и в течение 1 мин добавляли (±)-экзо-2,3-эпоксинорборнан (1,5 г, 14 ммоль) в виде раствора в ТГФ (5 мл). Для обеспечения полного переноса использовали две дополнительные порции ТГФ (по 2,5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем реакционную смесь снимали с ледяной бани и нагревали до КТ. После перемешивания в течение 1,75 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 мл) и реакционную смесь фильтровали через целит с применением EtOAc (100 мл) и H₂O (100 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (±)-**D9-1** в виде бесцветного остатка (813 мг). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,90 – 5,67 (m, 1H), 5,04 – 4,86 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,20 – 1,92 (m, 5H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,55 – 1,12 (m, 9H), 1,03 – 0,84 (m, 1H).

Стадия 3. Получение смеси диастереомерных промежуточных соединений **D9** и **D10**: смесь спиртов (\pm)-**D9-1** (813 мг, 4,51 ммоль) растворяли в ДМФ (4,5 мл). Добавляли пиридин (370 мкл, 4,5 ммоль), а затем DSC (1,5 г, 5,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 2 мин по каплям добавляли воду (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и снимали с ледяной бани. Через 5 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли *L-трет*-лейцин (835 мг, 6,37 ммоль) и K₃PO₄ (2,70 г, 12,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и снимали с ледяной бани. После перемешивания в течение 24 ч смесь разбавляли EtOAc (30 мл), подкисляли 1 М водным раствором HCl (15 мл) и разбавляли 0,2 М водным раствором HCl (15 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 0,2 М водным раствором HCl (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением смеси диастереомерных промежуточных соединений **D9** и **D10** (1,64 г). ЖХМС-ИЭР⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ вычислено для C₁₉H₃₀NO₄: 336,2; наблюдали: 336,0.

15 Получение промежуточного соединения **D11**.



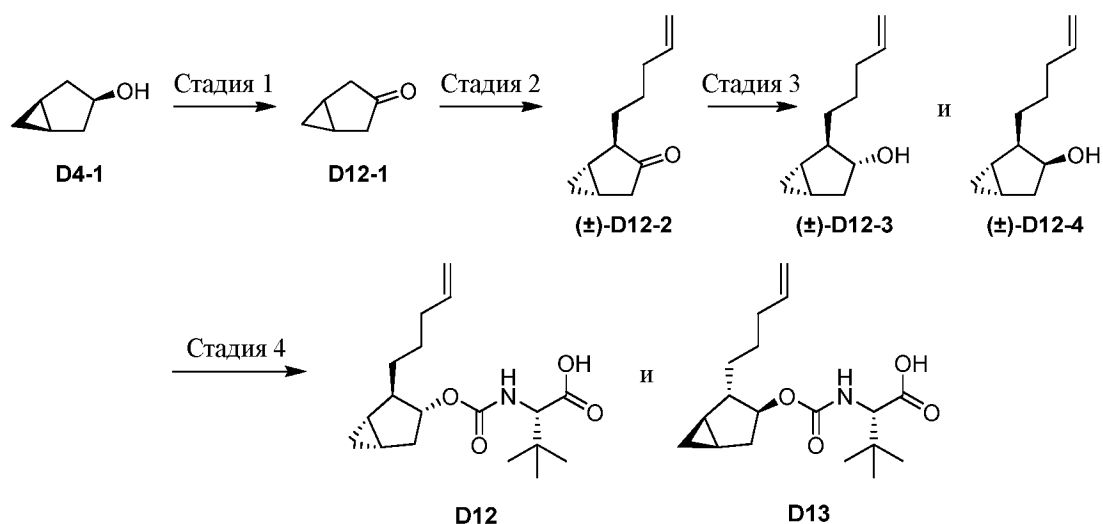
Стадия 1. Получение **D11-1**: к смеси **D1** (1,0 г, 3,53 ммоль) и периодата натрия (2,26 г, 10,59 ммоль) в 24 мл ТГФ и 12 мл воды добавляли Os EnCat[™] 40 (загрузка 0,25 ммоль/г, 282 мг, 0,071 ммоль, Sigma-Aldrich). Смесь перемешивали в течение 3 дней. Добавляли воду (50 мл) и смесь фильтровали. Слой фильтрата промывали водой (общим объемом 400 мл) и этилацетатом (общим объемом 600 мл). Слои фильтрата разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **D11-1** (1,56 г), который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₄NO₅: 286,2 наблюдали: 286,1.

Стадия 2. Получение **D11-2**: к раствору **D11-1** (3,05 г, 10,7 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (809 мг, 21,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь разбавляли 50 мл этилацетата и 50 мл солевого раствора и слои разделяли. Органическую фазу экстрагировали двумя порциями этилацетата по 25 мл. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь продуктов очищали при помощи

хроматографии на силикагеле (смесью EtOAc в гексане: 10%-100%) с получением **D11-2** (380 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₆NO₅: 288,2; наблюдали: 288,1.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения **D11**: к раствору **D11-2** (283 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (2,8 мл) при 0°C добавляли 1-нитро-2-селеноцианатобензол (336 мг, 1,47 ммоль) и трибутилфосфин (363 мкл, 1,47 ммоль). Охлаждающую баню убрали и смесь перемешивали при КТ в течение 25 минут. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C, обрабатывали 30% раствором перекиси водорода (0,665 мл, 5,85 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 ч, а затем грели при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и целевой продукт экстрагировали водным раствором бикарбоната натрия. Бикарбонатный экстракт подкисляли 2 н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением промежуточного соединения **D11** (136 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; наблюдали: 270,1.

15 Получение смеси промежуточных соединений **D12** и **D13**.



Стадия 1: Получение **D12-1**: к раствору K₂Cr₂O₇ (121 г, 0,41 моль) в H₂O (1,5 л) при КТ по каплям добавляли H₂SO₄ (143 г, 1,46 моль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли **D4-1** (80 г, 0,814 моль; полученного в соответствии с разделом А способа получения промежуточного соединения 1 в US '491, стр. 192) в МТБЭ (1,5 л). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Водную фазу экстрагировали МТБЭ (3 x 500 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи дистилляции (20 мм рт. ст., bp: 60 – 62°C) с получением **D12-1** в виде светло-желтой жидкости (60 г). ¹H-

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,57 – 2,63 (m, 2H), 2,14 – 2,19 (d, *J* = 20 Гц, 2H), 1,52 – 1,57 (m, 2H), 0,89 – 0,94 (m, 1H), -0,05 – -0,02 (m, 1H).

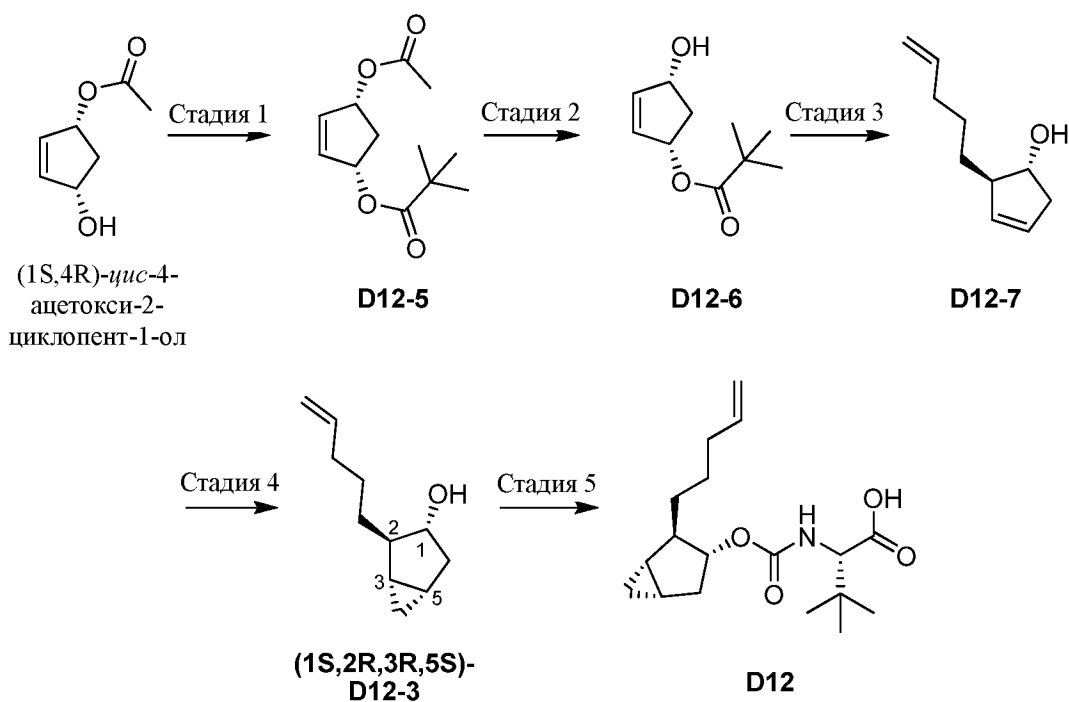
Стадия 2: Получение (±)-**D12-2**: смесь ТГФ (4,4 мл) и НМРА (1,8 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. Добавляли 1 М раствор LiHMDS в ТГФ (2,2 мл, 2,2 ммоль). В течение 5 1 мин добавляли кетон **D12-1** (202 мг, 2,10 ммоль) в виде раствора в ТГФ (2 мл) и для обеспечения полного переноса смесь дополнительно промывали ТГФ (2 x 1 мл). Через 25 мин в течение 30 с при помощи шприца добавляли 5-йодпент-1-ен (полученный в соответствии с Jin, J. et. al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5098-5103) (880 мг, 4,5 ммоль). Через 10 мин реакцию смесь помещали на ледяную баню при -45°C и в течение 1,5 ч нагревали до -30°C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл) и реакцию смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и H₂O (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-15% смесями EtOAc в гексане) с получением (±)-**D12-2** в виде бесцветной маслянистой жидкости (162 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 5,82 – 5,67 (m, 1H), 5,03 – 4,87 (m, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 19,1 Гц, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 3H), 1,61 – 1,40 (m, 5H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 1H), -0,03 – -0,11 (m, 1H).

Стадия 3: Получение (±)-**D12-3** и (±)-**D12-4**: раствор (±)-**D12-2** (142 мг, 0,865 ммоль) в ТГФ (4 мл) охлаждали до -78°C. В течение 30 с по каплям добавляли 1 М раствор LiBHEt₃ (1,3 мл, 1,3 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 15 мин и снимали с ледяной бани. После нагревания до КТ (15 мин) реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (1 мл). Полученную смесь разбавляли Et₂O (20 мл) и H₂O (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали Et₂O (20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Путем очистки при помощи хроматографии на силикагеле (0%-10% смесями EtOAc в гексане) получали 133 мг смеси диастереомеров (±)-**D12-3** и (±)-**D12-4**. Объединенные продукты двух экспериментов (253 мг) дополнительно очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-15% смесями EtOAc в гексане) с получением (±)-**D12-3** (150 мг) и (±)-**D12-4** (58 мг) в виде бесцветных маслянистых жидкостей. ¹H-ЯМР для (±)-**D12-3** (300 МГц, CDCl₃) δ 5,91 – 5,69 (m, 1H), 5,07 – 4,88 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 3H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,54 – 1,40 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 3H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 0,60 – 0,43 (m, 2H). ¹H-ЯМР для (±)-**D12-4** (300 МГц, CDCl₃) δ 5,95 – 5,73 (m, 1H), 5,09 – 4,88 (m, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 1H), 2,17 – 1,84 (m, 4H), 1,72 – 1,34 (m, 5H), 1,28 – 1,08 (m, 3H), 0,49 – 0,36 (m, 1H), 0,21 – 0,11 (m, 1H).

Стадия 4: Получение смеси диастереомерных промежуточных соединений **D12** и **D13**: смесь (\pm)-**D12-3** (150 мг, 0,90 ммоль) растворяли в ДМФ (1,0 мл). Добавляли пиридин (75 мкл, 0,92 ммоль) и DSC (302 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 21,5 ч. Затем реакционную смесь помещали на ледяную баню и в течение 1 мин при помощи шприца по каплям добавляли H₂O (1,0 мл). Смесь снимали с ледяной бани и перемешивали 5 мин. Смесь повторно охлаждали на ледяной бане и добавляли *L-трет-*лейцин (154 мг, 1,17 ммоль), а затем K₃PO₄ (502 мг, 2,36 ммоль). Реакционную смесь снимали с ледяной бани и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и 1 М водным раствором HCl (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,2 М водным раствором HCl (2 x 20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением смеси диастереомерных промежуточных соединений **D12** и **D13** (300 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M-H]⁻ вычислено для C₁₈H₂₈NO₄: 322,2; наблюдали: 322,0.

15

Получение промежуточного соединения **D12**.



Стадия 1: Получение **D12-5**: к раствору (1S,4R)-*цис*-4-ацетокси-2-циклопент-1-ола (Aldrich, 10 г, 70,4 ммоль), триэтиламина (48,8 мл, 350 ммоль) и ДМАП (4,29 г, 35,2 ммоль) в дихлорметане (352 мл) при 0°C в атмосфере аргона при помощи шприца по каплям добавляли пивалоилхлорид (10,8 мл, 87,75 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали

дихлорметаном (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением **D12-5** (15,0 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,08 (шир s, 2H), 5,54 (td, J = 8,0, 4,1 Гц, 2H), 2,88 (dt, J = 14,9, 7,5 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69 (dt, J = 14,7, 4,1 Гц, 1H), 1,20 (s, 9H).

Стадия 2: Получение **D12-6**: к раствору **D12-5** (15,0 г, 70,4 ммоль) в метаноле (352 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли карбонат калия (9,73 г, 70,4 ммоль). Через 5 ч реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (500 мл) и полученную смесь промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесью этилацетат/гексан) с получением **D12-6** (12,0 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,11 (шир d, J = 5,5 Гц, 1H), 5,97 (шир d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,48 (шир s, 1H), 4,73 (шир s, 1H), 2,82 (dt, J = 14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (dt, J = 14,5, 4,0 Гц, 1H), 1,20 (s, J = 3,8 Гц, 9H).

Стадия 3: Получение **D12-7**: к раствору цианида меди(I) (5,10 г, 57,0 ммоль) в диэтиловом эфире (95 мл) при 0°C в атмосфере аргона в течение 30 мин при помощи пипетки по каплям добавляли бромид пент-4-енилмагния (Novel Chemical Solutions, 0,5 М раствор в ТГФ, 114 мл, 57,0 ммоль). Через 10 мин при помощи пипетки медленно добавляли раствор **D12-6** (3,50 г, 19,0 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл). Затем реакцию смесь медленно нагревали до КТ. Через 16 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (400 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 400 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесью этилацетат/гексан) с получением **D12-7** (2,4 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,80 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,7 Гц, 1H), 5,69 (dd, J = 5,8, 1,7 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 2,69 (ddd, J = 17,2, 6,4, 1,5 Гц, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,24 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 1,69 (шир s, 1H), 1,52 – 1,19 (m, 6H).

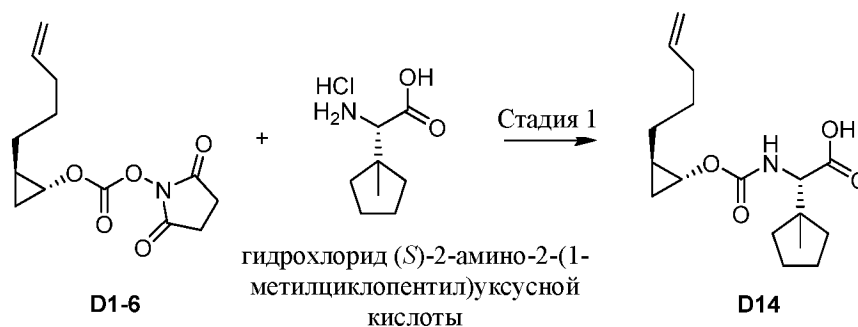
Стадия 4: Получение **(1S,2R,3R,5S)-D12-3**: к раствору **D12-7** (20 мг, 0,13 ммоль) и диэтилцинк (1 М раствор в гексане, 132 мкл, 0,132 ммоль) в диэтиловом эфире (0,66 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли диодметан (21 мкл, 0,26 ммоль). Через 2 ч реакцию гасили 1 н. водным раствором HCl (0,66 мл). Через 5 мин полученную желтую смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и полученную смесь

экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (10 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,83 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,7 Гц, 1H), 5,02 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,96 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 3H), 1,82 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,64 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,38 – 1,20 (m, 4H), 1,19 – 1,08 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H).

Стадия 5: Получение промежуточного соединения **D12**: спирт **(1S,2R,3R,5S)-D12-3** (0,450 г, 2,7 ммоль) вносили в ДМФ (2,7 мл) и последовательно обрабатывали DSC (0,92 г, 3,52 ммоль) и пиридином (0,22 мл, 2,8 ммоль). Затем реакционную смесь грели при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 1 мин по каплям добавляли воду (5,5 мл). Полученную непрозрачную суспензию перемешивали при КТ в течение 10 мин перед повторным охлаждением до 0°C. Затем реакционную смесь последовательно обрабатывали *L-трет*-лейцином (0,462 г, 3,5 ммоль) и K₃PO₄ (1,5 г, 7,0 ммоль) и грели при КТ в течение ночи при энергичном перемешивании. Полученную непрозрачную суспензию разбавляли EtOAc и 1 М водным раствором HCl. По каплям добавляли HCl (12 М) для получения pH ~ 3. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. В результате концентрирования в вакууме получали промежуточное соединение **D12** (1,72 г) в виде вязкой бесцветной маслянистой жидкости, которая содержала небольшие количества ДМФ и EtOAc. Продукт использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₃₀NO₄: 324,2; наблюдали 324,7.

25

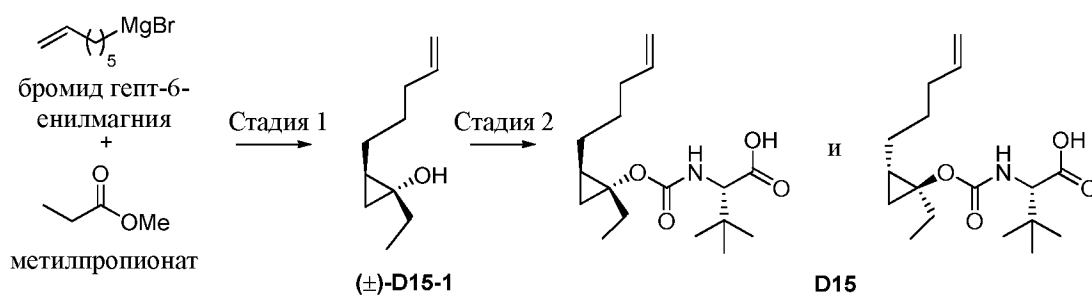
Получение промежуточного соединения **D14**.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения **D14**. Карбонат **D1-6** (862 мг, 3,23 ммоль) обрабатывали гидрохлоридом (*S*)-2-амино-2-(1-метилциклопентил)уксусной

кислоты (750 мг, 3,87 ммоль; полученным в соответствии с Robl, J.A., *et al. J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2587), ТГФ (28 мл), H₂O (8,4 мл) и ТЭА (1,4 мл, 9,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и ТГФ удаляли в вакууме. Оставшийся продукт разбавляли H₂O и рН доводили до ~10–12 путем добавления 10% водного раствора NaOH. Водную фазу два раза промывали EtOAc, а затем подкисляли до рН ~ 1–2 при помощи 10% водного раствора HCl. Кислотный раствор экстрагировали 3 x EtOAc. Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Первоначальные EtOAc смывы (основного водного раствора) промывали 10% водным раствором HCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Объединенные концентраты очищали при помощи хроматографии на силикагеле (50%-100% смесями EtOAc/Hex) с получением промежуточного соединения **D14** (980 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₈NO₄: 310,2; наблюдали 310,0.

Получение смеси промежуточных соединений **D15**.



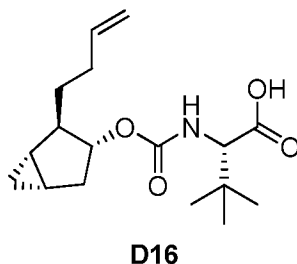
Стадия 1. Получение (±)-**D15-1**: к раствору изопропоксида титана(IV) (11,3 г, 40,0 ммоль) в ТГФ (160 мл) при КТ в атмосфере аргона при помощи шприца по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М раствор в Et₂O, 20 мл, 60,0 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно при помощи шприца добавляли раствор метилпропионата (3,80 мл, 40,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 5 мин в течение 1 ч при помощи капельной воронки по каплям добавляли бромид гепт-6-енилмагния (Novel Chemical Solutions, 0,5 М раствор в ТГФ, 160 мл, 80 ммоль). Через 2,5 ч реакцию гасили 10% водным раствором серной кислоты (100 мл) и полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 200 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением (±)-**D15-1** (3,03 г, 50%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,77 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,7 Гц, 1H), 5,03 – 4,86 (m, 2H), 2,04 (q, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,75 – 1,14 (m, 6H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,01 – 0,91 (m, 1H), 0,89 – 0,71 (m, 2H), 0,02 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H).

25

30

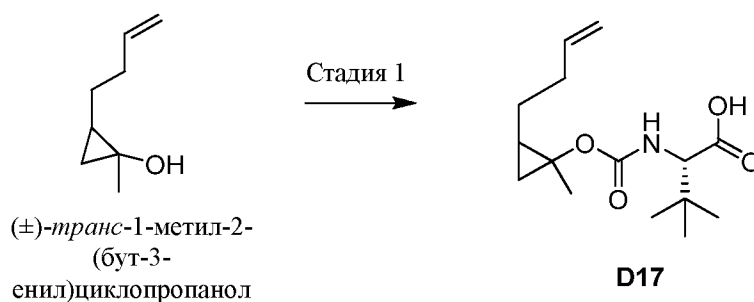
Стадия 2. Получение смеси диастереомеров промежуточного соединения **D15**:
 рацемическую смесь спиртов (\pm)-**D15-1** (2,00 г, 13,0 ммоль) растворяли в ДМФ (13,0 мл).
 Добавляли пиридин (1,05 мл, 13,0 ммоль), а затем DSC (4,00 г, 15,6 ммоль). Реакционную
 смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 20 ч. Затем реакционную смесь
 5 охлаждали до КТ и в течение 2 мин по каплям добавляли воду (13 мл). Затем добавляли L-
трет-лейцин (2,17 г, 13,0 ммоль) и K_3PO_4 (8,28 г, 39,0 ммоль) и реакционную смесь
 нагревали до 50°C. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой (500
 10 мл). Полученную смесь промывали дихлорметаном (100 мл). Затем водную фазу
 подкисляли до pH 2 при помощи 2 н. водного раствора HCl и экстрагировали ДХМ (2 \times 400
 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и
 концентрировали при пониженном давлении с получением смеси диастереомеров
 промежуточного соединения **D15** (4,5 г) в виде светло-оранжевой маслянистой жидкости,
 которую впоследствии применяли без дополнительной очистки.

15 Получение промежуточного соединения **D16**:



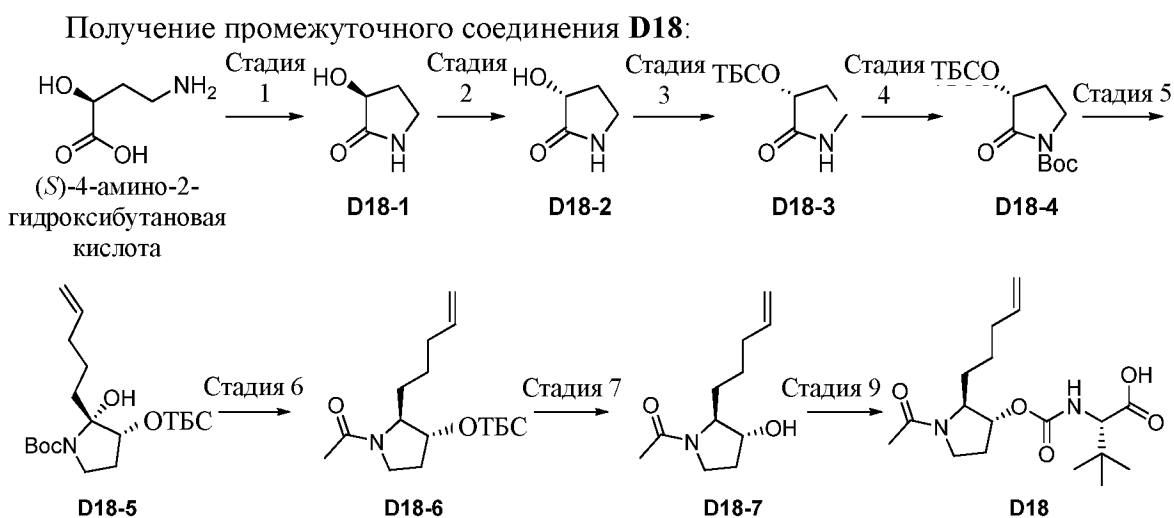
Промежуточное соединение **D16** получали при помощи способа, аналогичного
 способу получения промежуточного соединения **D12**, используя бромид бут-3-енилмагния
 20 вместо бромида пент-4-енилмагния на стадии 3. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для
 $C_{17}H_{28}NO_4$: 310,2; наблюдали 310,8.

Получение промежуточного соединения **D17**:



25

Стадия 1. Получение промежуточного соединения **D17**. (\pm)-*транс*-1-метил-2-(бут-3-енил)циклопропанол (900 мг, 13 ммоль), полученный в соответствии со способом получения промежуточного соединения В2 международной опубликованной патентной заявки № WO 2012/40040 (называемой в настоящей заявке «WO '040»), стр. 38, растворяли в ДМФ (6 мл). Добавляли пиридин (577 мкл, 7,13 ммоль), а затем DSC (2,37 г, 9,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 5 мин добавляли по каплям воду (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и снимали с ледяной бани. Через 5 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли *L-трет*-лейцин (1,21 г, 9,27 ммоль) и K₃PO₄ (4,69 г, 22,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и снимали с ледяной бани. После перемешивания в течение 6 ч смесь разбавляли EtOAc (30 мл), подкисляли 1 М водным раствором HCl (25 мл) и разбавляли 0,2 М водным раствором HCl (25 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 0,2 М водным раствором HCl (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением смеси диастереомеров карбамата **D17** (2,10 г). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ вычислено для C₁₅H₂₅NNaO₄: 306,2; наблюдали: 306,1.



Стадия 1. Получение **D18-1**: (получали в соответствии с WO2011013141) к раствору (S)-4-амино-2-гидроксипропановой кислоты (15 г, 126 ммоль) в метаноле (95 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (8 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации. Через 18 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (95 мл) и **D18-1** собирали при помощи вакуумного фильтрования. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,69 (шир s, 1H), 4,31 (ddd, J = 9,2, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H),

3,41 (tt, $J = 9,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,33 (td, $J = 9,4, 6,5$ Гц, 1H), 2,81 (шир s, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,09 (dq, $J = 12,9, 9,1$ Гц, 1H).

Стадия 2. Получение **D18-2**: к раствору **D18-1** (4,5 г, 44 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (8,19 г, 49 ммоль) и трифенилфосфина (22,4 г, 132 ммоль) в тетрагидрофуране (220 мл) при 23°C в атмосфере аргона при помощи шприца по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (12,1 мл, 61,6 ммоль). Через 20 ч полученную непрозрачную оранжевую реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли метанол (200 мл), а затем карбонат калия (15 г, 109 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 23°C. Через 5 ч полученную смесь разбавляли хлороформом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, неочищенный остаток вносили в воду (150 мл) и 1 н. водный раствор соляной кислоты (50 мл). Водный слой промывали этилацетатом (3 × 200 мл) для удаления органических побочных продуктов и концентрировали в вакууме с получением неочищенного **D18-2**, который применяли непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 4,28 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,43 – 3,20 (m, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 1,96 (dq, $J = 12,7, 8,7$ Гц, 1H).

Стадия 3. Получение **D18-3**: к раствору неочищенного **D18-2** (5 г, 49,5 ммоль) и имидазола (3,4 г, 49,5 ммоль) в ДМФ (247 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли TBSCl (7,5 г, 49,5 ммоль). Полученную смесь нагревали до 23°C. Через 7 ч последовательно добавляли еще имидазола (7 г, 102 ммоль) и TBSCl (16 г, 106 ммоль). Через 16 ч полученную смесь разбавляли 1 н. водным раствором соляной кислоты (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (1 л), сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **D18-3**. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Стадия 4. Получение **D18-4**: к раствору **D18-3** (1,00 г, 4,65 ммоль), ДМАП (57,8 мг, 0,465 ммоль) и триэтиламина (1,29 мл, 9,3 ммоль) в дихлорметане (23,3 мл) при 23°C в атмосфере аргона добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,97 ммоль). Через 20 ч реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **D18-4**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,31 (dd, $J = 9,4, 7,9$ Гц, 1H), 3,79 (ddd, $J = 11,0, 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 1,92 (dq, $J = 12,2, 9,2$ Гц, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

Стадия 5. Получение **D18-5**: к раствору **D18-4** (700 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (11,1 мл) при –78°C в атмосфере аргона по каплям при помощи шприца

добавляли бромид пент-4-енилмагния (Novel Chemical Solutions, 0,5 М раствор в 2-МеТГФ, 4,89 мл, 2,44 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **D18-5**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,77 – 5,62 (m, 1H), 4,95 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 4,92 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,26 (app t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,41 (td, J = 10,4, 6,7 Гц, 1H), 2,48 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,60 (quin, J = 7,3 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

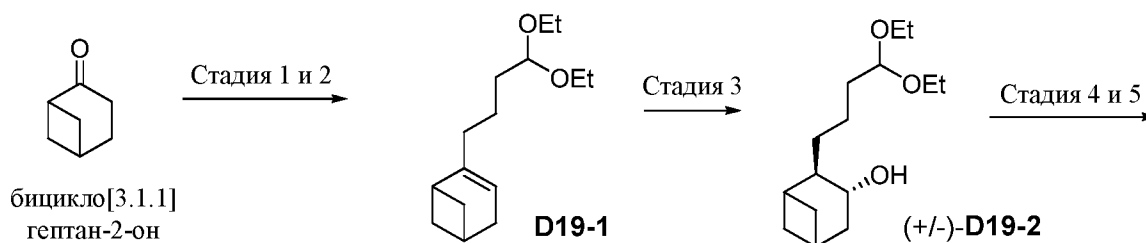
Стадия 6. Получение **D18-6**: к раствору **D18-5** (740 мг, 1,92 ммоль) и триэтилсилана (6,10 мл, 38,4 ммоль) в дихлорметане (9,6 мл) при –78°C в атмосфере аргона по каплям при помощи шприца добавляли комплекс трифторида бора и диэтилового эфира (308 мкл, 2,50 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 4 ч реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и реакционную смесь разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного свободного амина, который применяли непосредственно на следующей стадии. К раствору неочищенного свободного амина и триэтиламина (535 мкл, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (9,6 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли уксусный ангидрид (146,5 мкл, 1,55 ммоль). Через 1 ч полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **D18-6** (2:1 смесь диастереомеров с преобладанием целевого диастереомера 1-((2S,3R)-3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-2-(пент-4-енил)пирролидин-1-ил)этанона). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, диастереомер с меньшим содержанием обозначен *) δ 5,80 – 5,64 (m, 1H, 1H*), 5,01 – 4,82 (m, 2H, 2H*), 4,10 (d, J = 4,2 Гц, 1H*), 4,04 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 10,3, 4,0 Гц, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H*), 3,55 – 3,29 (m, 2H, 1H*), 3,24 – 3,16 (m, 1H*), 2,37 – 2,25 (m, 1H*), 2,08 – 1,88 (m, 2H, 1H*), 2,03 (s, 3H*), 2,00 (s, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 2H, 2H*), 1,50 – 1,01 (m, 4H, 4H*), 0,85 (s, 9H*), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 3H*), 0,09 (s, 3H*), 0,00 (шир s, 6H).

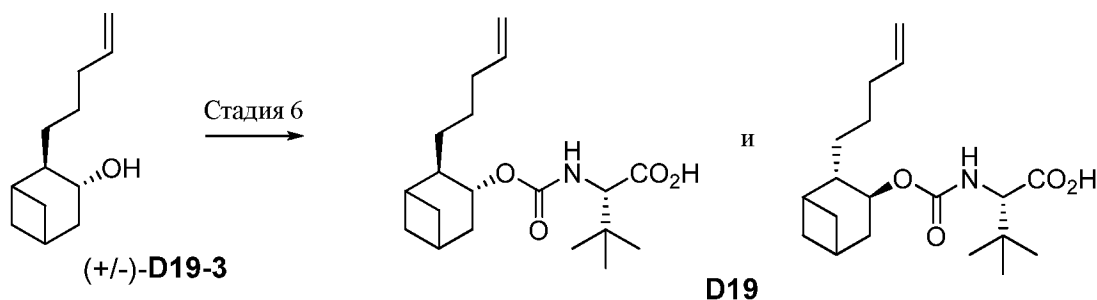
Стадия 7. Получение **D18-7**: к раствору **D18-6** (338 мг, 1,08 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли ТБАФ (1 М раствор в тетрагидрофуране, 21 мл, 21 ммоль). Через 17 ч реакционную смесь концентрировали в

вакууме и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **D18-7** (102 мг, 2:1 смесь диастереомеров с преобладанием целевого диастереомера 1-((2S,3R)-3-гидрокси-2-(пент-4-енил)пирролидин-1-ил)этанона). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃ диастереомер с меньшим содержанием обозначен *) δ 5,84 – 5,70 (m, 1H, 1H*), 5,06 – 4,91 (m, 2H, 2H*), 4,25 (d, J = 3,7 Гц, 1H*), 4,20 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 9,2, 4,2 Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H*), 3,67 – 3,59 (m, 1H, 1H*), 3,55 – 3,46 (m, 1H, 2H*), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,22 – 1,85 (m, 2H, 2H*), 2,10 (s, 3H*), 2,07 (s, 3H), 1,82 – 1,59 (m, 2H, 2H*), 1,55 – 1,13 (m, 4H, 4H*).

Стадия 8. Получение **D18-8**: к раствору **D18-7** (102 мг, 0,518 ммоль) и пиридина (8 мкл, 0,104 ммоль) при комнатной температуре добавляли DSC (159,2 мг, 0,621 ммоль) и полученную смесь нагревали до 45°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, последовательно добавляли воду (518 мкл), *L-трет*-лейцин (86,5 мг, 0,518 ммоль) и K₃PO₄ (330 мг, 1,55 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 1 н. водным раствором соляной кислоты (10 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением **D18-8** (2:1 смесь диастереомеров с преобладанием целевой (S)-2-(((2S,3R)-1-ацетил-2-(пент-4-енил)пирролидин-3-илокси)карбониламино)-3,3-диметилбутановой кислоты). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, диастереомер с меньшим содержанием обозначен *) δ 5,85 – 5,65 (m, 1H, 1H*), 5,39 (d, J = 9,3 Гц, 1H*), 5,34 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,07 – 4,87 (m, 3H, 3H*), 4,16 – 4,03 (m, 1H, 1H*), 3,83 – 3,45 (m, 3H, 3H*), 2,30 – 1,95 (m, 8H), 2,30 – 1,95 (m, 2H, 3H*), 1,82 – 1,65 (m, 2H, 1H*), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H*), 1,58 – 1,13 (m, 4H, 4H*), 1,01 (шир s, 9H, 9H*).

25 Получение промежуточного соединения смесь **D19**.





Стадии 1 и 2: Получение **D19-1**: 1,0 М раствор KHMDS (10 мл, 10 ммоль) в ТГФ разбавляли ТГФ (10 мл) в атмосфере Ag и полученный раствор охлаждали до -78°C на бане CO_2 :ацетон. В течение 2 мин добавляли бицикло[3.1.1]гептан-2-он (1,0 г, 9,1 ммоль, см.: Yin, et. al. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 531) в виде раствора в ТГФ (5 мл), дополнительно промывали ТГФ (2 x 2,5 мл) для обеспечения полного переноса. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, в течение 2 мин добавляли *N*-(5-хлор-2-пиридил)бис(трифторметансульфонимид) (3,8 г, 9,7 ммоль) в виде раствора в ТГФ (10 мл) и дополнительно промывали ТГФ (2 x 2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и снимали с ледяной бани. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли Et_2O (70 мл) и 1 М водным раствором HCl (50 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 1 М водным раствором NaOH (2 x 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный продукт фильтровали через слой силикагеля с применением 30% раствора EtOAc в гексане с получением неочищенного остатка (1,24 г), который применяли непосредственно на следующей стадии. Стадия 2: к раствору диэтилацеталя 3-бутеналя (1,4 мл, 8,3 ммоль), охлажденному на ледяной бане, в атмосфере Ag в течение 3 мин добавляли 0,5 М раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана (15,9 мл, 7,95 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при постепенном нагревании ледяной бани в течение ночи. Затем добавляли 3 М водный раствор NaOH (2,9 мл, 8,7 ммоль) и после перемешивания в течение 20 мин полученный раствор количественно переносили в колбу, содержащую продукт стадии 1 (примерно 5,16 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (420 мг, 0,51 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C . После перемешивания в течение 14 ч реакционную смесь разбавляли Et_2O (50 мл) и H_2O (50 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки при помощи хроматографии на силикагеле (0%-10% смесями EtOAc в гексане на колонке, предварительно уравновешенной 1% Et_3N в EtOAc) получали промежуточное соединение **D19-1**. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 5,36 – 5,28 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 3H),

2,23 – 2,08 (m, 4H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,67 (dt, $J = 16,1, 6,9$ Гц, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H).

Стадия 3: Получение **D19-2**: раствор олефина **D19-1** (660 мг, 2,77 ммоль) в ТГФ (25 мл) охлаждали на ледяной бане. Затем в течение 1 мин добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ в виде 1 М раствора в CH_2Cl_2 (2,9 мл, 2,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч на ледяной бане, а затем нагревали до КТ. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь повторно охлаждали на ледяной бане и разбавляли 2 М водным раствором NaOH (7 мл), а затем 30% водным раствором H_2O_2 (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при постепенном нагревании ледяной бани. Смесь распределяли между Et_2O (100 мл) и H_2O (50 мл), фазы разделяли и органическую фазу промывали 0,5 М водным раствором NaOH (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15%-40% смесями EtOAc в гексане) с получением 570 мг промежуточного соединения **D19-2**. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,60 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 3H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,39 – 2,05 (m, 4H), 1,91 – 1,48 (m, 9H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,06 – 0,98 (m, 1H).

Стадии 4 и 5: Получение **D19-3**: ацеталь **D19-2** (360 мг, 1,4 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл) и H_2O (2 мл). Добавляли моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (40 мг, 0,2 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (50 мл) и H_2O (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали Et_2O (30 мл) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который сразу применяли на следующей стадии.

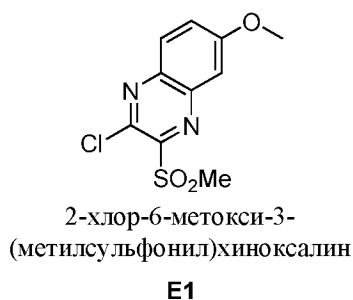
Стадия 5: бромид метилтрифенилфосфония (1,66 г, 4,6 ммоль) суспендировали в ТГФ (40 мл) в атмосфере Ar и охлаждали на бане CO_2 /ацетон до -78°C . По каплям добавляли 1 М раствор NaHMDS в ТГФ (4,2 мл, 4,2 ммоль) и полученную желтую суспензию перемешивали в течение 5 мин. Смесь снимали с ледяной бани и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем смесь повторно охлаждали до -78°C , в течение 5 мин добавляли неочищенный остаток с предыдущей стадии (примерно 1.4 ммоль) в виде раствора в ТГФ (5 мл) и дополнительно промывали ТГФ (2 x 2,5 мл) для обеспечения полного переноса. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем помещали на ледяную баню и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и реакционную смесь разбавляли Et_2O (30 мл) и H_2O (20 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали на 5 г силикагеля.

Путем очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10%-30% смесями EtOAc в

гексане) получали **D19-3**. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,01 – 5,81 (m, 1H), 5,22 – 5,05 (m, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 2,24 – 2,04 (m, 4H), 1,83 – 1,16 (m, 10H).

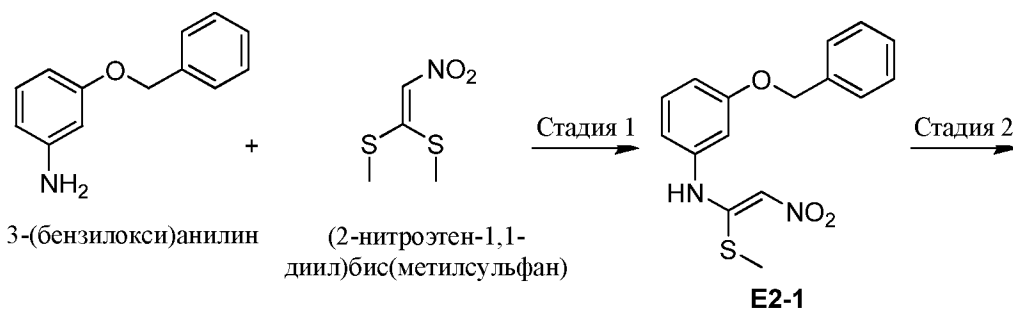
Стадия 6: Промежуточное соединение **D19-3** (270 мг, 1,5 ммоль) растворяли в ДМФ (2,0 мл). Добавляли пиридин (125 мкл, 1,5 ммоль) и DSC (500 мг, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 45°C. Затем реакционную смесь помещали на ледяную баню и в течение 30 с по каплям добавляли H_2O (2,0 мл). Смесь снимали с ледяной бани и перемешивали в течение 10 мин. Смесь повторно охлаждали на ледяной бане и добавляли *L*-трет-лейцин (259 мг, 1,97 ммоль), а затем K_3PO_4 (835 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь снимали с ледяной бани и перемешивали при КТ в течение 5,25 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc (40 мл), 1 М водным раствором HCl (20 мл) и H_2O (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,2 М водным раствором HCl (2 x 25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением смеси диастереомеров **D19** (505 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 338,2; наблюдали: 337,8.

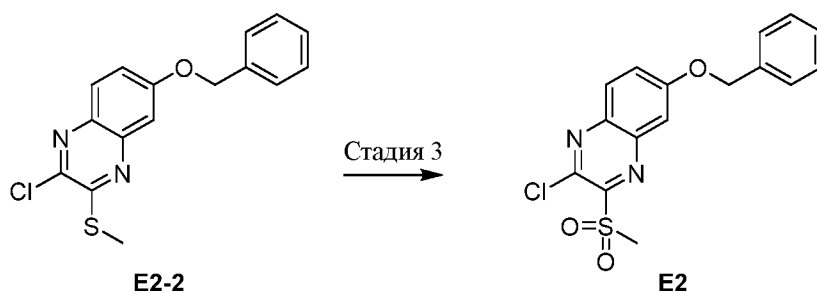
Получение промежуточного соединения **E1**.



Промежуточное соединение **E1** (2-хлор-6-метокси-3-(метилсульфонил)хиноксалин) получали в соответствии с Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* **2005**, 7, 2169.

Получение промежуточного соединения **E2**.



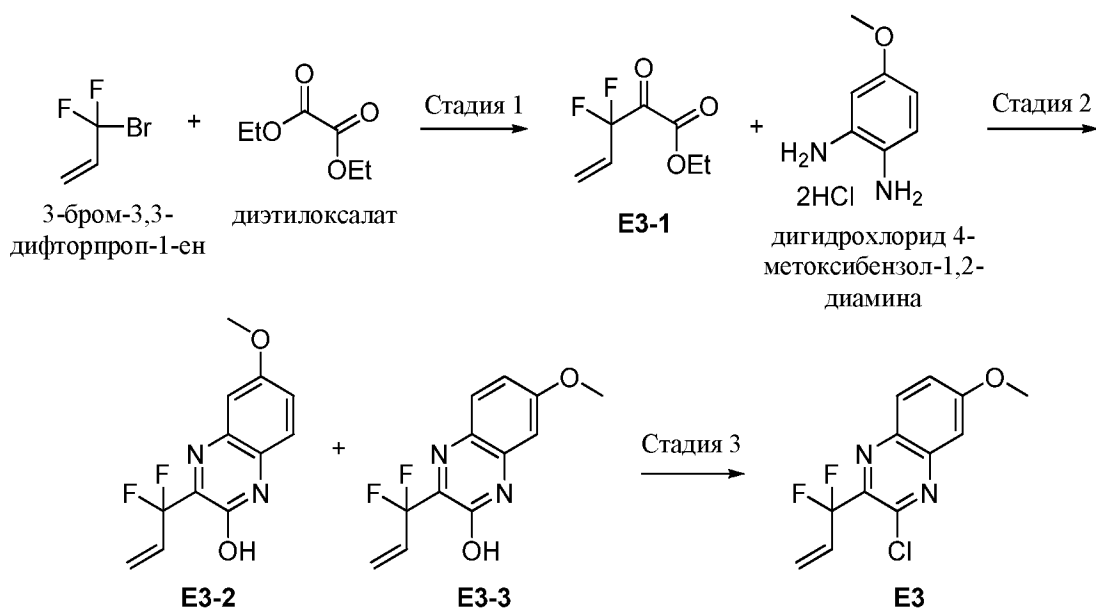


Стадия 1. Получение **E2-1**: 3-(бензилокси)анилин (4,025 г, 20,20 ммоль) и 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилен (3,338 г, 20,20 ммоль) в этаноле (40 мл) кипятили с обратным холодильником в круглодонной колбе в течение 24 ч при постоянном перемешивании. Затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и разбавляли эфиром (150 мл). Смесь фильтровали и промывали эфиром с получением **E2-1** (3,32 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₇N₂O₃S: 317,1; наблюдали: 317,1.

Стадия 2. Получение **E2-2**: к суспензии **E2-1** (3,32 г, 10,49 ммоль) в 25 мл MeCN по каплям в течение 15 мин при постоянном перемешивании добавляли POCl₃ (2,93 мл, 31,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, нейтрализовывали ледяным насыщенным водным раствором NaHCO₃, три раза экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл), промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт элюировали через слой силикагеля с применением CH₂Cl₂. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество промывали MeCN с получением **E2-2** (1,56 г) в виде серовато-белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₄ClN₂OS: 317,1; наблюдали: 317,3.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения **E2**. Раствор *m*CPBA (1,87 г, 10,83 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0°C в течение 30 мин по каплям при перемешивании добавляли к раствору **E2-2** (1,56 г, 4,92 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Затем вносили в ледяной насыщенный водный раствор NaHCO₃ и распределяли с применением CH₂Cl₂. Затем органический слой последовательно промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали при помощи нормально-фазовой хроматографии с применением CH₂Cl₂ с получением титульного промежуточного соединения **E2** в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 349,0; наблюдали: 349,0.

Получение промежуточного соединения **E3**.



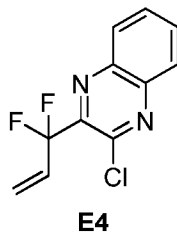
5 Стадия 1. Получение **E3-1**: к раствору 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ена (25,0 г, 159 ммоль) и диэтилоксалата (21,6 мл, 159 ммоль) в ТГФ (380 мл), диэтиловом эфире (90 мл) и *n*-пентане (90 мл) при -100°C по каплям в течение 30 мин добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 67 мл, 167,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -95°C в течение 1 ч и при -78°C в течение 2 ч и реакцию гасили вод. раствором NH_4Cl (11 г в 150
10 мл воды). Смесь экстрагировали эфиром (три раза). Органические слои промывали 1 н. водным раствором HCl и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью EtOAc в гексане: 0%-40%) с получением **E3-1** (7,0 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,98–6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, $J = 0,9$ Гц, 13 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J = 0,9$ Гц, 11 Гц,
15 1H), 4,38 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Получение **E3-2** и **E3-3**: к раствору **E3-1** (14,0 г, 78,6 ммоль) и дигидрохлорида 4-метоксибензол-1,2-диамина (15,08 г, 71,4 ммоль) в EtOH (360 мл) при КТ добавляли триэтиламин (19,9 мл, 142,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали. В результате суспендирования в дихлорметане (30
20 мл) и фильтрования получали частичное разделение региоизомеров **E3-2** благодаря осаждению соединений. (16,5 г общий выход в результате фильтрования с последующей хроматографией). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,940 (шир s, 1H), 7,850 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 6,985 (dd, $J = 3$ Гц, 9 Гц, 1H), 6,754 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 6,625–6,498 (m, 1H), 5,907 (dt, $J = 17, 2$ Гц, 1H), 5,601 (d, $J = 11$ Гц, 1H), 3,938 (s, 3H). Смесь суспендировали, фильтровали и

повторно концентрировали, а затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью EtOAc в гексане: 5%-34%) с получением **E3-3** (2,07 г) в виде первого элюируемого компонента. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,05 (шир s, 1H), 7,850 (d, J = 9 Гц, 1H), 6,986 (dd, J = 3 Гц, 9 Гц, 1H), 6,761 (d, J = 3 Гц, 1H), 6,597–6,526 (m, 1H), 5,91 (dt, J = 17, 2 Гц, 1H), 5,601 (d, J = 11 Гц, 1H), 3,939 (s, 3H).

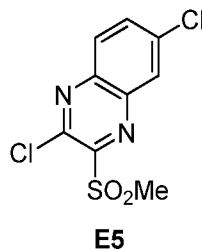
Стадия 3. Получение промежуточного соединения **E3**: раствор **E3-3** (2,07 г, 8,2 ммоль) в 1 мл ДМФ обрабатывали POCl₃ (0,8 мл) и грели при 65°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и реакцию гасили путем погружения смеси в ледяную воду. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,1 г промежуточного соединения **E3**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,028 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 3 Гц, 9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 3 Гц, 1H), 6,549–6,478 (m, 1H), 5,86 (dt, J = 17, 2 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 11 Гц, 1H), 3,981 (s, 3H).

15 Получение промежуточного соединения **E4**.



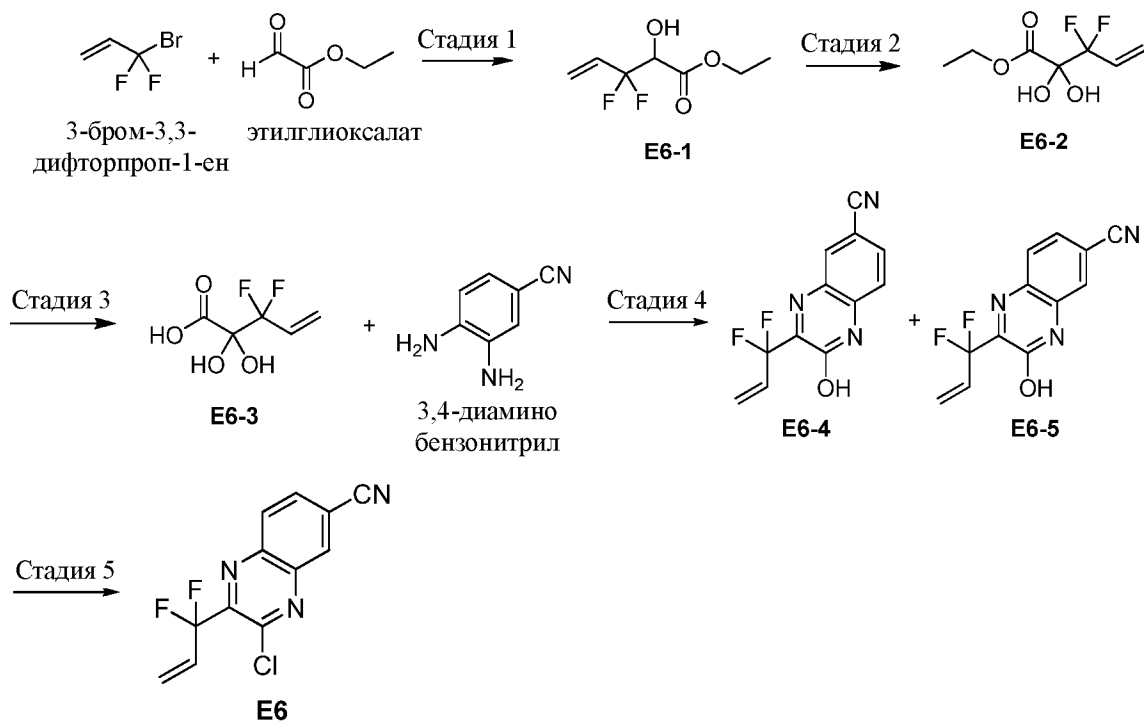
Промежуточное соединение **E4** (2-хлор-3-(1,1-дифтораллил)хиноксалин) получали при помощи способа, аналогичного способу получения промежуточного соединения **E3**, используя 1,2-диаминобензол вместо дигидрохлорида 4-метоксибензол-1,2-диамина на стадии 2.

Получение промежуточного соединения **E5**.



25 Промежуточное соединение **E5** (2,6-дихлор-3-(метилсульфонил)хиноксалин) получали в соответствии с Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* **2005**, 7, 2169.

Получение промежуточного соединения **E6**.



5

Стадия 1. Получение **E6-1**: в 1 л 3-горлую круглодонную колбу вносили раствор 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ена (25 г, 159,3 ммоль) в ДМФ (360 мл) и воду (90 мл). Полученный раствор обрабатывали этил-2-оксоацетатом (33 мл, 1 М раствором в толуоле) и In (25 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем экстрагировали 3 x 300 мл эфира. Органические слои объединяли, промывали 1 x 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и 1 x 100 мл солевого раствора, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением **E6-1**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки.

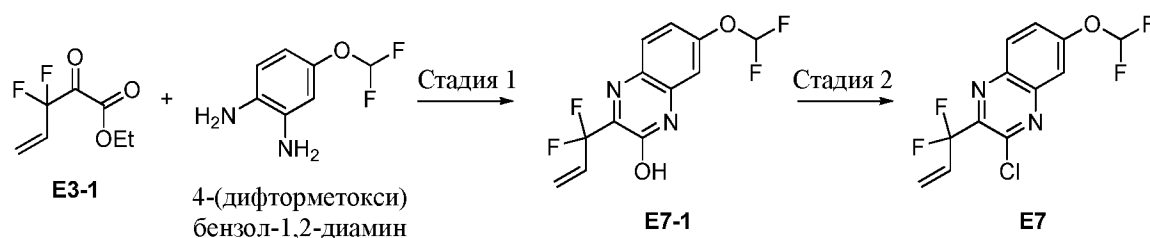
Стадия 2. Получение **E6-2**. К сложному гидроксиэфиру **E6-1** (58,1 г, 323 ммоль) в 2 л 3-горлой колбе, снабженной верхнеприводной мешалкой и датчиком внутренней температуры, добавляли ДХМ (700 мл). Затем в колбу при 20°C последовательно добавляли ТЕМРО (5,4 г, 35 ммоль), раствор буфера (полученный путем растворения 4,2 г NaHCO_3 и 0,53 г Na_2CO_3 на 100 мл воды, 700 мл, 7 об.) и NaOCl (Clorox 6,15 масс.%, 422 мл, 395 ммоль). Через 2 ч органический слой разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением **E6-2**. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, $J = 0,9$ Гц, 13 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J = 0,9$ Гц, 11 Гц, 1H), 4,38 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3. Получение **Е6-3**. К раствору этил-3,3-дифтор-2,2-дигидроксипент-4-еноата **Е6-2** (57,4 г, 292 ммоль) в ТГФ (725 мл) и воде (131 мл) при 20°C добавляли LiOH·H₂O (22 г, 529 ммоль). Через 2,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Твердый остаток суспендировали в воде (300 мл) и полученную смесь подкисляли до pH = 1 с применением концентрированного водного раствора соляной кислоты. Полученную смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ (~1,5 ч), а затем добавляли хлорид натрия до получения насыщенного раствора. Полученный раствор экстрагировали МТБЭ (2 × 500 мл) и этилацетатом (2 × 500 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный оранжевый твердый остаток суспендировали в ДХМ (100 мл) и перемешивали до равномерного распределения твердых веществ перед медленным добавлением гексана (75 мл) при помощи капельной воронки. Полученные твердые вещества собирали путем вакуумного фильтрования через воронку с пористой средой и промывали 1:1 смесью дихлорметан/гексан (2 × 10 мл) с получением целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (шир., 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 2H).

Стадия 4. Получение **Е6-4** и **Е6-5**: раствор **Е6-3** (0,5 г, 3,3 ммоль) в EtOH (12 мл) обрабатывали 3,4-диаминобензонитрилом (0,47 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь грели при 80°C в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток абсорбировали на силикагеле, а затем очищали при помощи колоночной хроматографии с получением **Е6-4** (0,5 г) в виде первого элюируемого компонента. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,60 (d, 1H). **Е6-5** (0,2 г) выделяли в виде второго элюируемого компонента. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,59 (d, 1H).

Стадия 5. Получение промежуточного соединения **Е6**: раствор **Е6-4** (0,5 г, 2 ммоль) в 4,5 мл ДМФ обрабатывали POCl₃ (3 мл) и грели при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и реакцию гасили путем погружения смеси в ледяную воду. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 0,48 г промежуточного соединения **Е6** (3-хлор-2-(1,1-дифтораллил)хиноксалин-6-карбонитрила). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (dt, 1H), 5,72 (d, 1H).

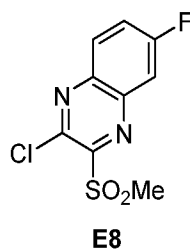
Получение промежуточного соединения **E7**



Стадия 1. Получение **E7-1**: к раствору **E3-1** (1,84 г, 10,93 ммоль) и 4-(дифторметокси)бензол-1,2-диамина (1,90 г, 10,93 ммоль, полученного в соответствии с примером сравнения 30у WO2003035065, стр. 511) в ДМФ (40 мл) при КТ добавляли DIPEA (9,5 мл, 54,65 ммоль) и HATU (6,23 г, 16,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Смесь концентрировали в вакууме. В результате хроматографии на силикагеле (смесью EtOAc в гексане: 20%-60%) получали **E7-1** (800 мг) в виде фракции, элюируемой последней среди двух соединений с аналогичными масс-спектрами. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₉F₄N₂O: 289,2; наблюдали: 289,0.

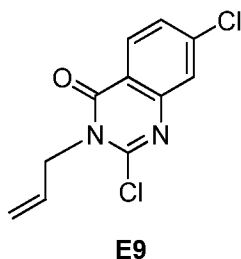
Стадия 2: Получение промежуточного соединения **E7**: гидроксихиноксалин **E7-1** (800 мг, 2,8 ммоль), POCl₃ (1,65 мл, 3,0 ммоль) и ДМФ (10 мл) объединяли при КТ, а затем нагревали до 65°C в течение 2,5 ч и добавляли еще POCl₃ (0,2 мл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь грели при 65°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до КТ. Реакцию гасили путем добавления ледяной воды (30 мл) и реакционную смесь вносили в этилацетат (50 мл), промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (100 мл), а затем соевым раствором (50 мл) и сушили над безводным MgSO₄. Полученный раствор концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **E7** (859 мг), которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₈ClF₄N₂O: 307,0; наблюдали: 307,0.

Получение промежуточного соединения **E8**.



Промежуточное соединение **E8** (2-хлор-6-фтор-3-(метилсульфонил)хиноксалин) получали в соответствии с Mahata, P.K., *et al. Org. Lett.* **2005**, 7, 2169.

Получение промежуточного соединения **E9**.



5

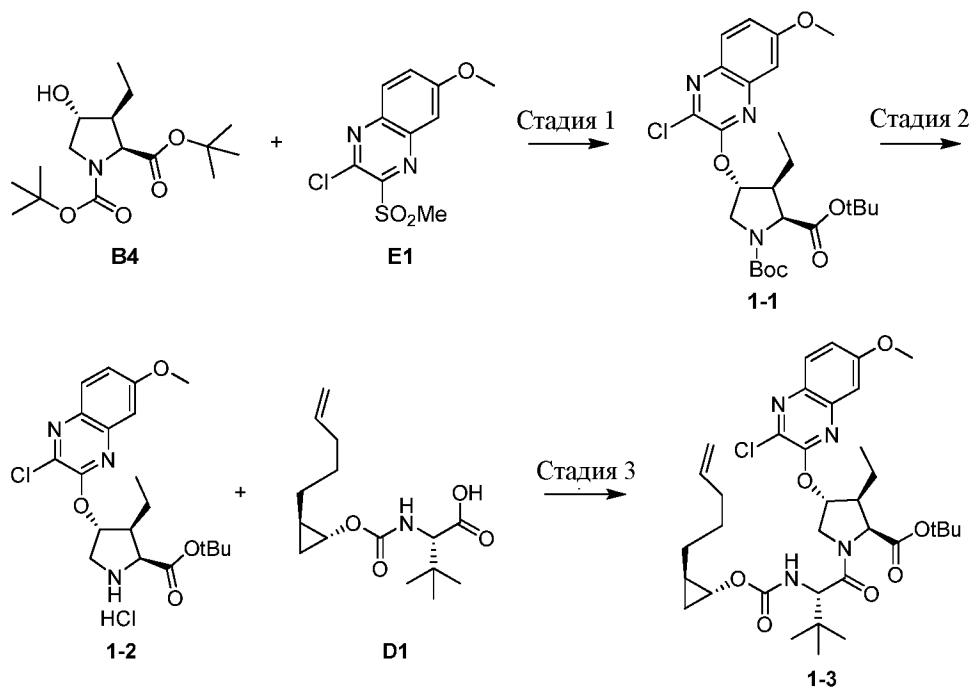
2,7-Дихлор-3-(проп-2-ен-1-ил)хиназолин-4(3H)-он (промежуточное соединение **E9**) получали в соответствии со стадией 3 способа получения промежуточного соединения D5 WO '040, стр. 53-4.

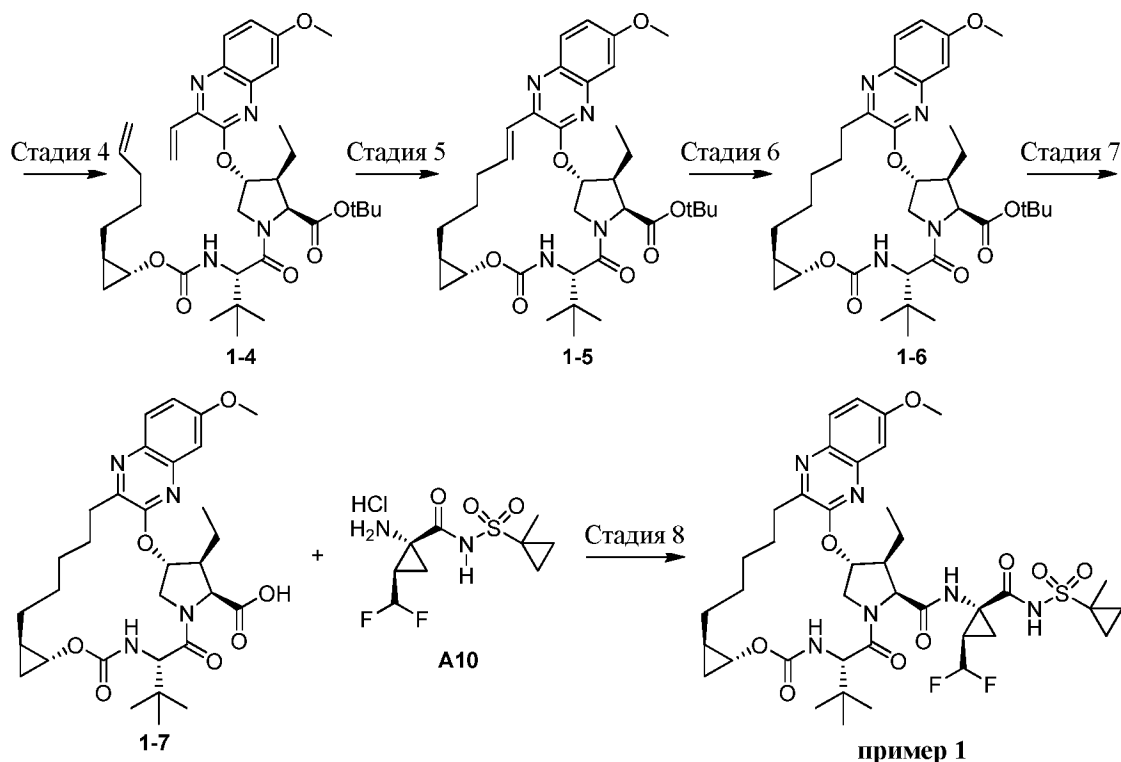
10

Получение примеров

Пример 1. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксиазаациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

15





Стадия 1. Получение **1-1**: смесь, содержащую промежуточное соединение **B4** (2,03 г, 6,44 ммоль), промежуточное соединение **E1** (1,6 г, 5,85 ммоль) и карбонат цезия (3,15 г, 9,66 ммоль), в MeCN (40 мл) энергично перемешивали при КТ в атмосфере Ar в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **1-1** в виде белого твердого вещества (2,5 г). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-Вос+2H]⁺ вычислено для C₂₀H₂₇ClN₃O₄: 408,9; наблюдали: 408,6.

Стадия 2. Получение **1-2**: к раствору **1-1** (2,5 г, 4,92 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (4 М, 25 мл, 98,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **1-2** в виде белого твердого вещества (2,49 г), которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M]⁺ вычислено для C₂₀H₂₆ClN₃O₄: 407,9; наблюдали: 407,9.

Стадия 3. Получение **1-3**: к раствору **1-2** (2,49 г, 5,61 ммоль), промежуточного соединения **D1** (1,75 мг, 6,17 ммоль) и DIPEA (3,9 мл, 22,44 ммоль) в ДМФ (35 мл) добавляли COMU (3,12 г, 7,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили 5% водным раствором лимонной кислоты и реакционную смесь экстрагировали EtOAc, последовательно промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением **1-3** в виде оранжевой

пены (2,31 г), которую применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉ClN₄O₇: 673,3; наблюдали: 673,7.

Стадия 4. Получение **1-4**: к раствору **1-3** (2,31 г, 3,43 ммоль), ТЭА (0,72 мл, 5,15 ммоль) и винилтрифторбората калия (0,69 мг, 5,15 ммоль) в EtOH (35 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (0,25 г, 0,34 ммоль, Frontier Scientific). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь адсорбировали непосредственно на силикагель и очищали с применением хроматографии на силикагеле с получением **1-4** в виде желтой маслянистой жидкости (1,95 г). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,4; наблюдали: 665,3.

Стадия 5. Получение **1-5**: к раствору **1-4** (1,95 г, 2,93 ммоль) в ДХЭ (585 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (0,215 г, 0,29 ммоль, Strem) и реакционную смесь продували Ar в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч, охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **1-5** в виде желтой маслянистой жидкости (1,47 г; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; наблюдали: 637,3).

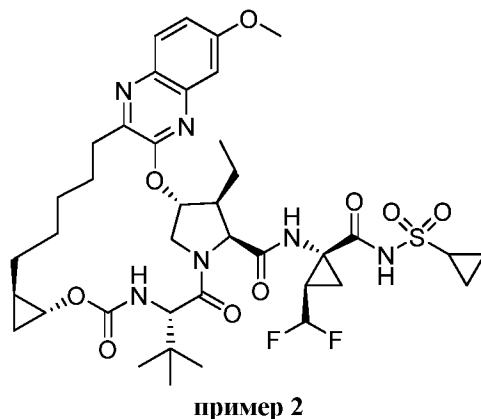
Стадия 6. Получение **1-6**: раствор **1-5** (0,97 г, 1,52 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывали Pd/C (10 масс.% Pd, 0,162 г). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали с получением **1-6** в виде коричневого пенистого твердого вещества (0,803 г), которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; наблюдали: 639,3.

Стадия 7. Получение **1-7**: к раствору **1-6** (0,803 г, 1,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли еще 2 мл ТФК и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали до коричневой маслянистой жидкости, которую вносили в EtOAc (35 мл). Органическую фазу промывали водой. После разделения слоев при перемешивании добавляли нас. водный раствор NaHCO₃ до достижения pH водного слоя ~7–8. Слои повторно разделяли и водный раствор два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты и соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением **1-6** в виде коричневого пенистого твердого вещества (0,719 г), которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,3; наблюдали: 583,4.

Стадия 8. Получение примера **1**: к раствору **1-7** (0,200 г, 0,343 ммоль), промежуточного соединения **A10** (0,157 г, 0,515 ммоль), ДМАП (0,063 г, 0,51 ммоль) и

DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли НАТУ (0,235 г, 0,617 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeCN и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 30–100% смесями MeCN/H₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **1** (118,6 мг) в виде твердой соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,63 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; наблюдали: 833,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H); 7,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Гц, 1H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55,6 Гц, J = 6,4 Гц, 1H); 4,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,40 (s, 1H) 4,38 (ap d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 4 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (dt, J = 7,2, 4 Гц, 1H); 3,00–2,91 (m, 1H); 2,81 (td, J = 12, 4,4 Гц, 1H); 2,63–2,54 (m, 1H); 2,01 (шир s, 2H); 1,88–1,64 (m, 3H); 1,66–1,33 (m, 11H) 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02–0,96 (m, 2H); 0,96–0,88 (m, 2H); 0,78–0,68 (m, 1H); 0,55–0,46 (m, 1H).

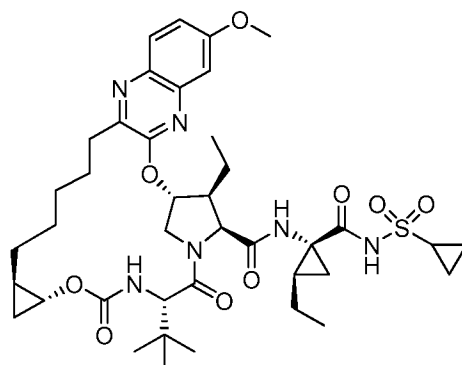
Пример **2**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксодиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример **2** получали при помощи способа, аналогичного способу получения примера **1**, используя промежуточное соединение **A9** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Пример **2** выделяли (37,9 мг) с примерно 85% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,54 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,35; наблюдали: 819,51. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H); 7,90 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,26 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,10 (d, J = 2,4

Гц, 1H); 6,68 (шир s, 1H); 6,01 (td, $J_{H-F} = 55,6$ Гц, $J = 6,8$ Гц, 1H); 5,87 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H); 5,38, (d, $J = 10$ Гц, 1H); 4,50–4,40 (m, 3H); 4,10 (dd, $J = 12, 3,6$ Гц, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,79–3,72 (m, 1H); 2,96–2,82 (m, 3H); 2,63–2,56 (m, 1H); 2,14 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H); 1,98–1,86 (m, 1H); 1,84–1,28 (m, 13H); 1,23 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); 1,16–0,92 (m, 3H); 1,09 (s, 9H); 0,74–0,64 (m, 1H); 0,48 (q, $J = 6,4$ Гц, 1H).

Пример 3. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этилциклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

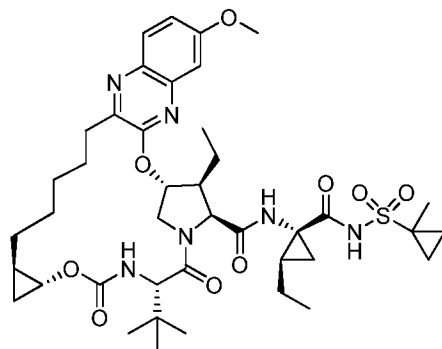


пример 3

Пример 3 получали при помощи способа, аналогичного способу получения примера 1, используя промежуточное соединение A3 вместо промежуточного соединения A10 на стадии 8. Пример 3 выделяли (0,035 г) с примерно 85% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,63 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{40}H_{57}N_6O_9S$: 797,4; наблюдали: 797,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H); 7,23 (d, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H); 7,15 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H); 5,89 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H); 4,58 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H); 4,41–4,32 (m, 2H); 4,16 (dd, $J = 12,4$ Гц, 3,6 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, $J = 6,8, 2,8$ Гц, 1H); 3,20–2,91 (m, 2H); 2,86–2,76 (m, 1H); 2,61–2,53 (m, 1H); 1,88–1,68 (m, 4H); 1,66–1,34 (m, 9H); 1,34–1,20 (m, 5H); 1,18–1,04 (m, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,00–0,92 (m, 7H); 0,79–0,69 (m, 1H); 0,50 (шир d, $J = 7,2$ Гц, 1H).

Пример 4. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-9-этил-N-[(1R,2R)-2-этил-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксидиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

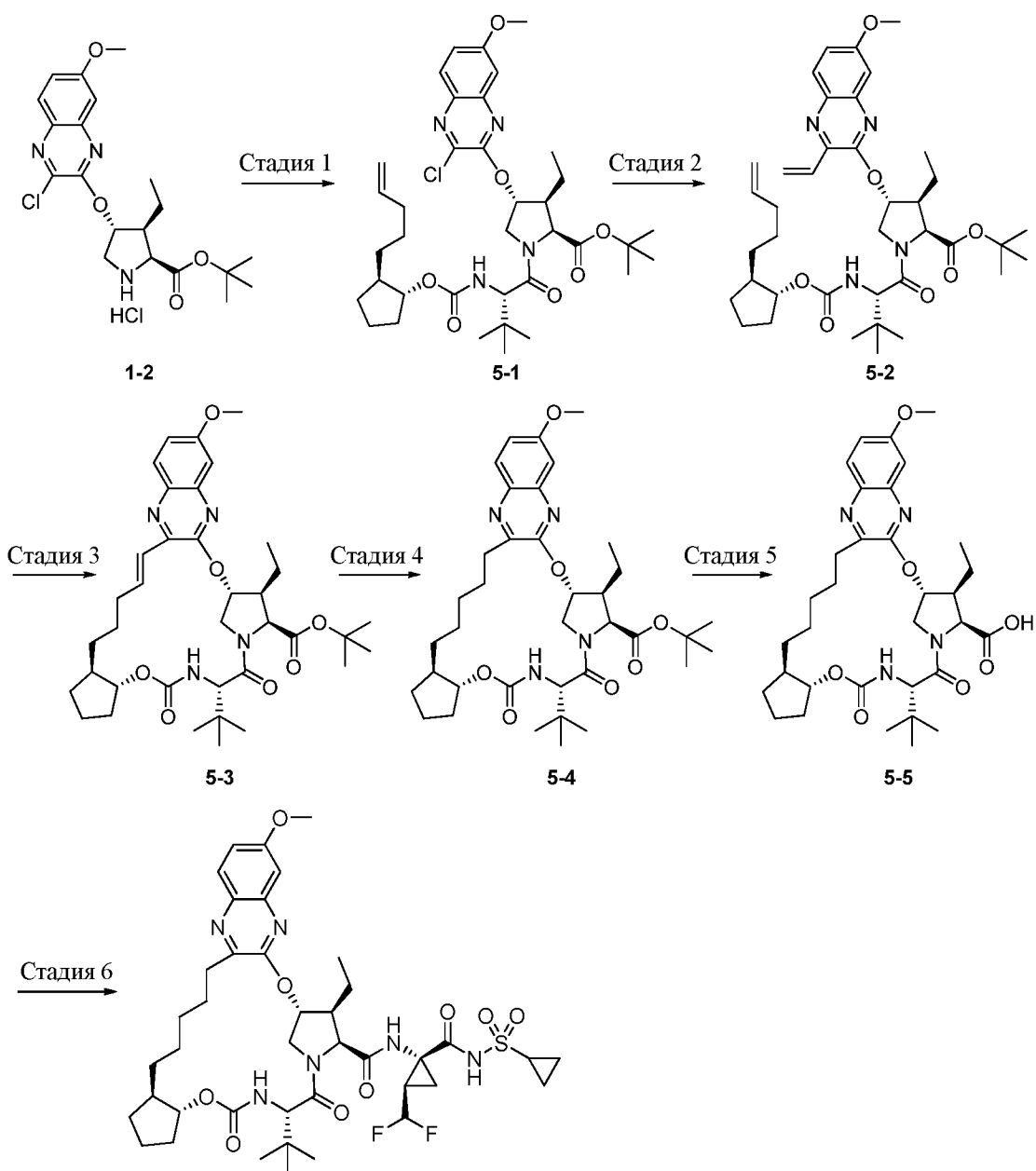


пример 4

5

Пример 4 получали при помощи способа, аналогичного способу получения примера 1, используя промежуточное соединение **A4** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Пример 4 выделяли (0,018 г) с примерно 85% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,75. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₉N₆O₉S: 811,4; наблюдали: 811,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H); 7,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H); 5,90 (d, J = 3,6 Гц, 1H); 4,59 (d, J = 6,8 Гц, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,37 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,16 (dd, J = 11,6, 6,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J = 6,8, 3,6 Гц, 1H); 3,10–2,91 (m, 1H); 2,90–2,7 (m, 1H); 2,63–2,55 (m, 1H); 1,86–1,69 (m, 3H); 1,65–1,36 (m, 13H), 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,16–1,06 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 1,02–0,85 (m, 7H); 0,79–0,68 (m, 1H); 0,50 (шир d, J = 6,8 Гц, 1H).

Пример 5. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-11-этил-16-метокси-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксидиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид.



5 Стадия 1. Получение **5-1**: NATU (555 мг, 1,46 ммоль, Oakwood) и DIPEA (1,10 мл, 6,35 ммоль) добавляли к смеси **1-2** (533 мг, 1,20 ммоль) и промежуточного соединения **D5** (414 мг, 1,33 ммоль) в 12 мл ДМФ в атмосфере аргона. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в воду и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–35% смесями этилацетата в гексане) с получением **5-1** (713 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₄ClN₄O₇: 701,36; наблюдали: 701,58.

10

Стадия 2. Получение **5-2**: Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (94 мг, 0,115 ммоль, Strem) при комнатной температуре добавляли до деоксигенированной смеси **5-1** (710 мг, 1,01 ммоль),

15

винилтрифторбората калия (213 мг, 1,59 ммоль) и триэтиламина (0,210 мл, 1,52 ммоль) в 11 мл EtOH. Реакционную смесь грели при 78°C в атмосфере аргона в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вносили в воду и три
5 раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **5-2** (699 мг), который применяли на следующей стадии без
10 дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,41; наблюдали: 693,47.

Стадия 3. Получение **5-3**: смесь **5-2** (699 мг, 1,01 ммоль) и катализатора Zhan 1B (81
10 мг, 0,111 ммоль, Strem) в 200 мл ДХЭ деоксигенировали в атмосфере аргона в течение 25 минут. Затем смесь грели при 95°C в течение 45 минут. Реакционную смесь грели при 95°C в течение еще 10 минут и охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на
15 силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **5-3** (336 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; наблюдали: 665,53.

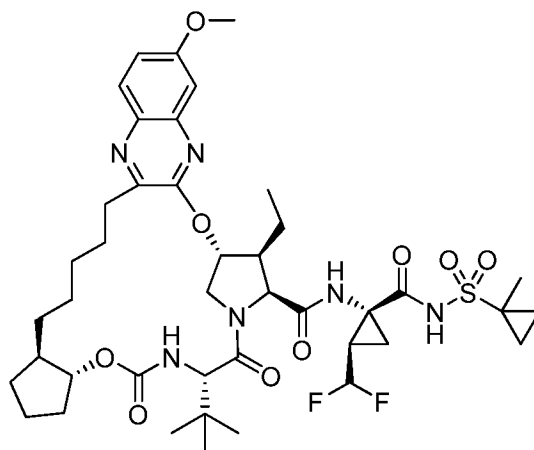
Стадия 4. Получение **5-4**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 102 мг, 0,096 ммоль) добавляли к раствору **5-3** (330 мг, 0,497 ммоль) в 8 мл этанола и 3,5 мл этилацетата. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 100 минут, а затем фильтровали через целит
20 и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **5-4** (64 мг) в виде светлого желто-коричневой твердой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₅N₄O₇: 667,40; наблюдали: 667,52.

Стадия 5. Получение **5-5**: TMSOTf (0,53 мл, 2,91 ммоль) при комнатной температуре
25 по каплям добавляли к раствору **5-4** (329 мг, 0,494 ммоль) в 10 мл дихлорметана в атмосфере аргона. Через один час добавляли еще 0,3 мл TMSOTf. Через еще один час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную пленку вносили в 12 мл толуола и концентрировали при пониженном давлении. Указанный процесс повторяли с
30 получением **5-5** (301 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; наблюдали: 611,46.

Стадия 6. Получение примера **5**: NATU (129 мг, 0,339 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль) добавляли к смеси **5-5** (134 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (95 мг, 0,328 ммоль) в 6,6 мл MeCN в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 ч
35 реакционную смесь вносили в воду и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи
обращенно-фазовой перпаративной ВЭЖХ (15–100% смесями ацетонитрила в воде с
добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением после лиофилизации примера
5, соли трифторуксусной кислоты (43 мг), в виде светло-желтого твердого вещества. Время
удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,11 мин. ЖХМС-ИЭР⁺
(*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,38; наблюдали: 847,62. ¹H-ЯМР (400 МГц,
CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 15,4, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,8
Гц, 1H), 5,87 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 6 Гц, 1H), 5,87–5,83 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,38 (s,
1H), 4,23–4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06–2,94 (m, 2H), 2,77–2,67 (m, 1H), 2,65–2,58 (m, 1H),
10 2,07–2,01 (m, 2H), 1,98–1,74 (m, 4H), 1,72–1,52 (m, 4H), 1,50–1,20 (m, 12H), 1,18–1,02 (m,
8H), 1,06 (s, 9H).

Пример 6. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-
(диформетил)-1-[[[1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-11-этил-
15 16-метокси-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-
метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-
карбоксамид.



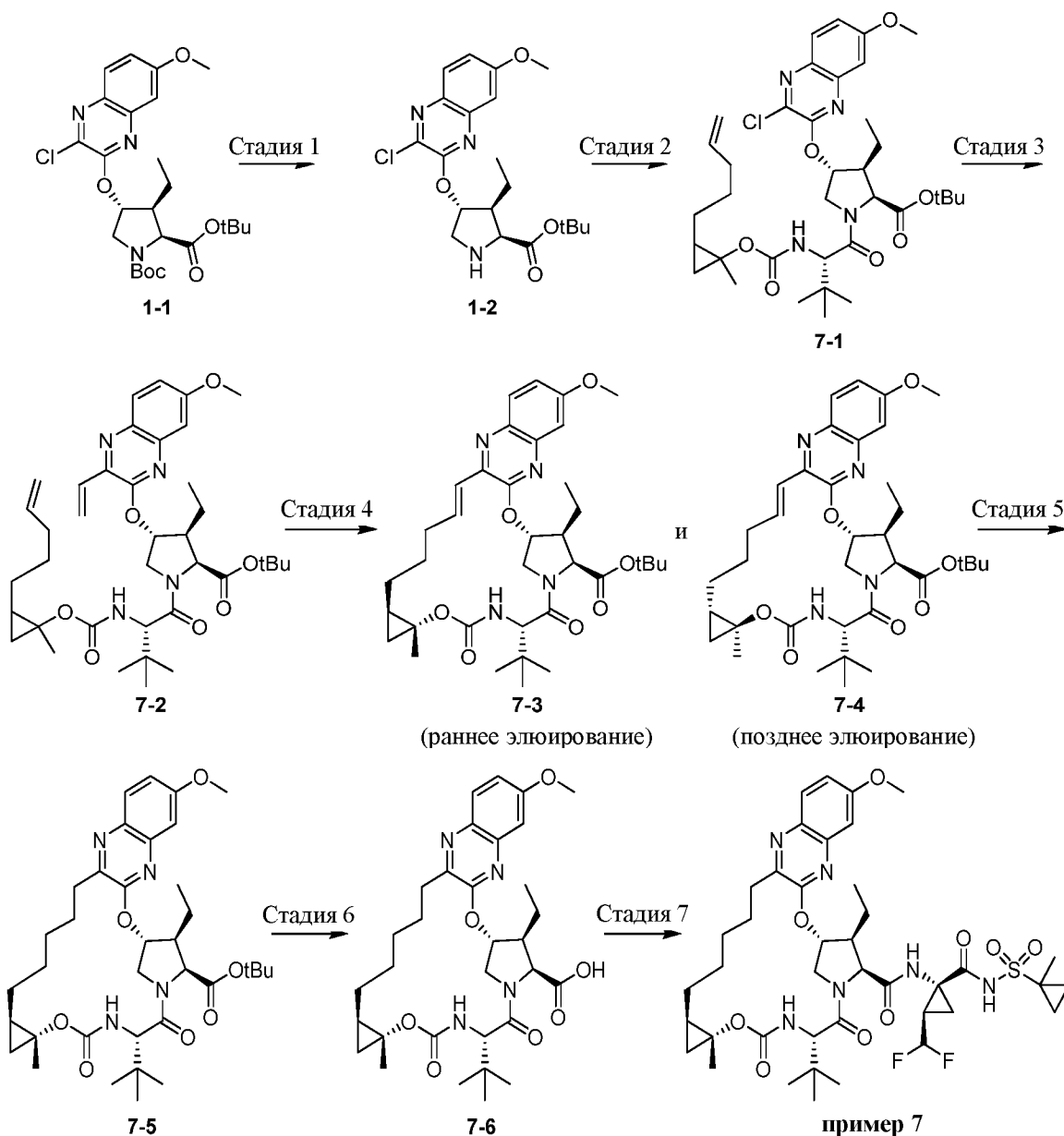
пример 6

20
Пример 6 получали при помощи способа, аналогичного способу получения примера
5, используя промежуточное соединение A10 вместо промежуточного соединения A9 на
стадии 6. Пример 6 выделяли (29 мг) в виде белого твердого вещества. Время удерживания,
определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,26 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺
25 вычислено для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; наблюдали: 861,20. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,91
(s, 1H), 7,82 (d, J = 12 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 12 Гц 1H), 7,13–7,06 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (td,

$J_{H-F} = 56$ Гц, $J = 6$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 4,95–4,91 (m, 1H), 4,38–4,31 (m, 2H), 4,10–3,88 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98–2,89 (m, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,05–1,65 (m, 4H), 1,64–1,21 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,17–0,80 (m, 12H), 1,09 (s, 9H).

5 Пример 7. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-14-метокси-1a-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

10



15 Стадия 1. Получение 1-2 (свободное основание): карбамат 1-1 (350 мг, 0,689 ммоль) добавляли в колбу, содержащую 4:1 смесь *трет*-бутилацетат:ДХМ (3,5 мл). Затем к

указанному раствору добавляли метансульфоновую кислоту (447 мкл, 6,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин, а затем разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Раствор перемешивали до прекращения выделения газа, а затем органический слой удаляли и водный слой два раза экстрагировали метиленхлоридом (20 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное белое твердое вещество **1-2** (свободное основание, 280 мг) применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₂₇ClN₃O₄: 408,2; наблюдали: 408,1.

5 Стадия 2. Получение смеси **7-1**: амин **1-2** (281 мг, 0,689 ммоль) объединяли со смесью диастереомерных промежуточных соединений **D6** (266 мг, 0,895 ммоль), DIPEA (600 мкл, 3,45 ммоль) и ДМФ (2 мл). Затем к реакционной смеси добавляли НАТУ (340 мг, 0,895 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и вносили в метиленхлорид (10 мл). Органический слой отделяли и водный

15 слой экстрагировали метиленхлоридом (10 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **7-1** в виде 1:1 смеси диастереомеров (280 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,4; наблюдали: 687,3.

20 Стадия 3. Получение **7-2**: Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 0,0407 ммоль) при комнатной температуре добавляли к дегазированной смеси **7-1** (280 мг, 0,407 ммоль), винилтрифторбората калия (55 мг, 0,733 ммоль) и триэтиламина (91 мкл, 0,651 ммоль) в 2 мл этанола. Реакционную смесь грели при 80°C в атмосфере N₂ в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли толуолом (10

25 мл), концентрировали в вакууме до небольшого объема растворителя и повторно разбавляли толуолом (1 мл). Затем смесь загружали в колонку с силикагелем и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **7-2** в виде 1:1 смеси диастереомеров, которую применяли на следующей стадии без концентрирования досуха. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; наблюдали: 679,4.

30 Стадия 4. Получение **7-3** и **7-4**: смесь диастереомеров **7-2** (276 мг, 0,407 ммоль) и катализатора Zhan 1B (32 мг, 0,0407 ммоль, Strem) растворяли в 80 мл ДХЭ и дегазировали в атмосфере N₂ в течение 25 минут. Затем смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0%-30% смесьми

35 этилацетата в гексане) с получением индивидуальных диастереомеров **7-3** (20 мг, фракция

с более ранним элюированием) и 7-4 (25 мг, фракция с более поздним элюированием) в виде коричневых остатков. Фракция с более ранним элюированием: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; наблюдали: 651,3. Фракция с более поздним элюированием: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; наблюдали: 651,3.

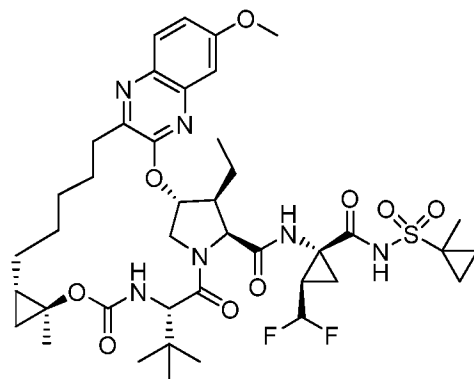
Стадия 5. Получение 7-5: палладий на углеводе (10% масс./масс., 25 мг) добавляли к раствору 7-3 (20 мг, 0,0307 ммоль) в 1:1 смеси этилацетата и диоксана (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 30 мин, а затем фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-5 (16 мг) в виде светло-коричневой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; наблюдали: 653,4.

Стадия 6. Получение 7-6: промежуточное соединение 7-5 (16 мг, 0,023 ммоль) растворяли в 2 М растворе HCl в диоксане (2 мл) и грели в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1,5 ч. Затем реакцию концентрировали в вакууме с получением 7-6 (15 мг) в виде коричневого остатка, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₄N₄O₇: 597,3; наблюдали: 597,3.

Стадия 7. Получение примера 7: NATU (11,9 мг, 0,031 ммоль) и DIPEA (22 мкл, 0,126 ммоль) добавляли к смеси 7-6 (15 мг, 0,025 ммоль) и A10 (11,5 мг, 0,0377 ммоль) в 1 мл ДМФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакцию смесь вносили в воду, подкисляли до pH 1 с применением 1 н. водного раствора HCl и три раза экстрагировали метилхлоридом (15 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (5–100% смесью ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты), а затем при помощи хроматографии на силикагеле с получением примера 7 (4,3 мг) в виде белой твердой пленки. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,07 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; наблюдали: 847,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (td, J_{H-F} = 55,7, J = 6,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 9,6, 1H), 5,32 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 13,0 Гц, 9,6 Гц, 2H), 4,32 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 15,5 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,62 – 2,47 (m 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H) 2,00–1,85

(m, 1H) 1,84–1,69 (m, 1H), 1,70 – 1,15 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 1,14 – 0,77 (m, 5H) 1,09 (s, 9H), 0,11 (m, 1H).

Пример 8. Получение (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-14-метокси-1a-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



пример 8

10

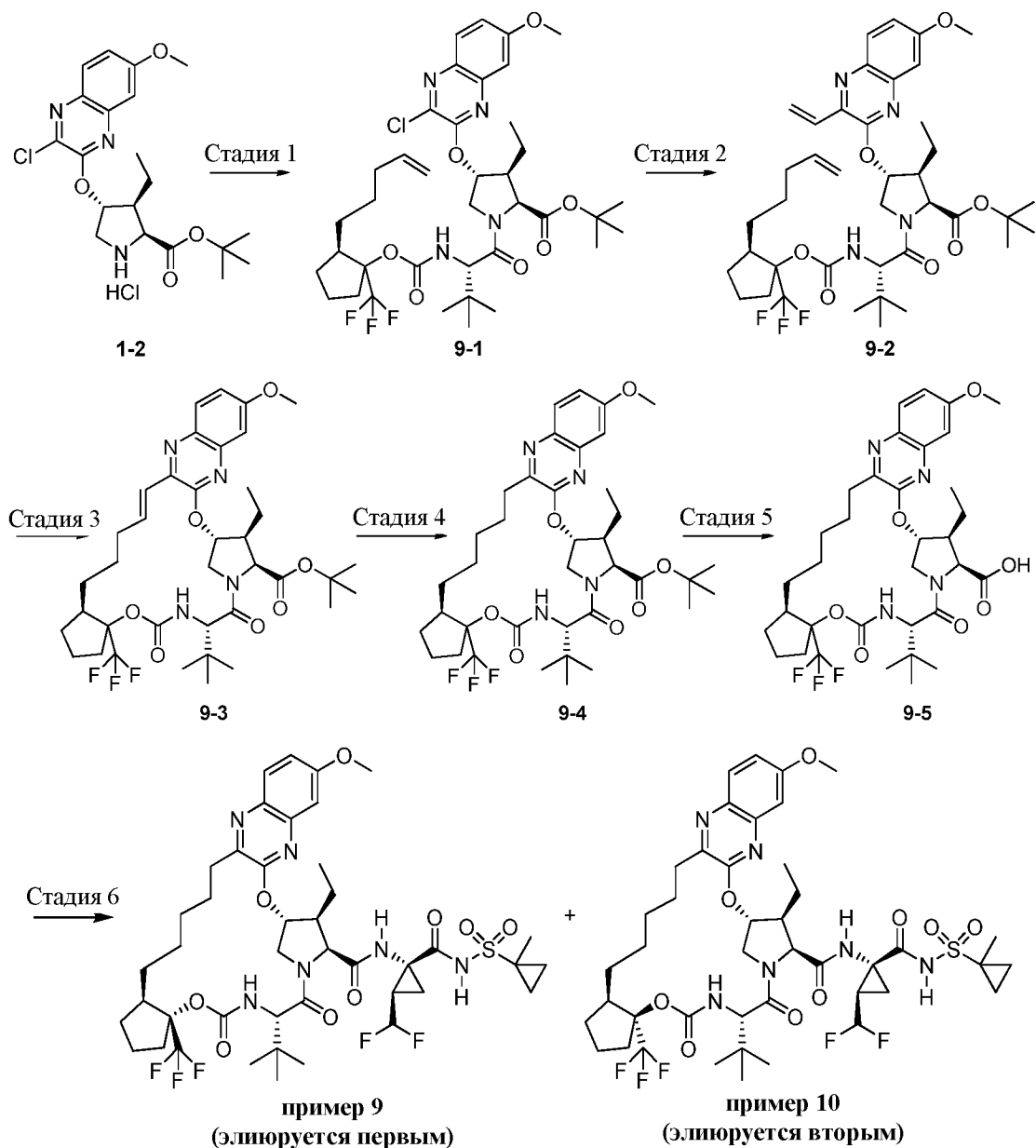
Пример 8 получали при помощи способа, аналогичного способу получения примера 7, используя 7-4 с более поздним элюированием вместо 7-3 с более ранним элюированием на стадии 5. Пример 7 выделяли (2,9 мг) в виде белого твердого вещества. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,09 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; наблюдали: 847,4.

15

Примеры 9 и 10. Получение (7S,10S,11S,12R)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-11-этил-16-метокси-5,8-диоксо-3aR-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид и (7S,10S,11S,12R)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-11-этил-16-метокси-5,8-диоксо-3aS-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид.

20

25



5 Стадия 1. Получение **9-1**: к раствору промежуточного соединения **D8** (322 мг, 0,85 ммоль) и **1-2** (316 мг, 0,78 ммоль) в MeCN (3,9 мл) при КТ добавляли НАТУ (323 мг, 0,85 ммоль), а затем DIPEA (678 мкл, 3,90 ммоль) в атмосфере аргона. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с
10 получением амида **9-1** (476 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃ClF₃N₄O₇: 769,4; наблюдали: 769,5.

Стадия 2. Получение **9-2**: к раствору **9-1** (470 мг, 612 мкмоль), ТЭА (128 мкл, 918 мкмоль) и винилтрифторбората калия (123 мг, 918 мкмоль) в EtOH (3,06 мл) добавляли
15 PdCl₂(dppf) (50 мг, 61 мкмоль). Реакционную смесь деоксигенировали с применением

аргона в течение 10 мин и нагревали до 78°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением винилхиноксалина **9-2** (329 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₆F₃N₄O₇: 761,4; наблюдали: 761,6.

Стадия 3. Получение **9-3**: к раствору **9-2** (329 мг, 485 мкмоль) в ДХЭ (97 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (35 мг, 49 мкмоль, Strem) и реакционную смесь деоксигенировали с применением аргона в течение 10 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением макроцикла **9-3** (301 мг, 7:4 смесь диастереомеров) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₂F₃N₄O₇: 733,4; наблюдали: 733,5.

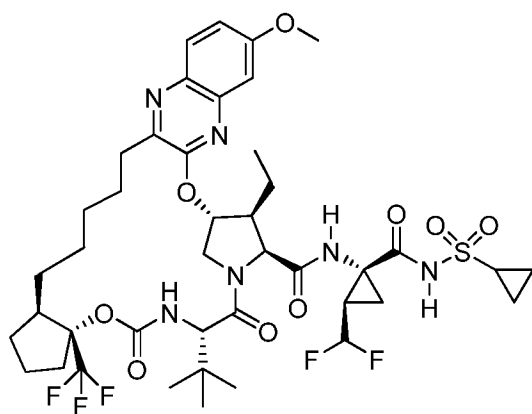
Стадия 4. Получение **9-4**: к раствору **9-3** (300 мг, 410 мкмоль) в этаноле (2,00 мл) при КТ добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 43 мг, 41 мкмоль) в атмосфере аргона. Атмосферу реакционной смеси заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь энергично перемешивали при КТ. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через слой целита с применением этилацетата (3 × 5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением макроцикла **9-4** (295 мг, 7:4 смесь диастереомеров), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₄F₃N₄O₇: 735,4; наблюдали: 735,5.

Стадия 5. Получение **9-5**: к раствору **9-4** (295 мг, 401 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при КТ добавляли TMSOTf (72,6 мкл, 401 ммоль) в атмосфере аргона. Через 1,5 ч добавляли еще TMSOTf (362,9 мкл, 2,00 ммоль). Через 1 ч добавляли еще TMSOTf (362,9 мкл, 2,00 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь медленно добавляли к 0,25 н. водному раствору NaOH (предварительно охлажденному до 0°C, 3 мл). Полученную смесь разбавляли 1 н. водным раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением карбоновой кислоты **9-5** (353 мг, 7:4 смесь диастереомеров) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₅F₃N₄O₇: 679,3; наблюдали: 679,5.

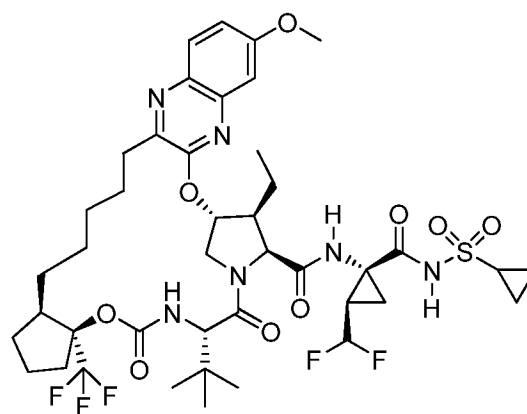
Стадия 6. Получение примера **9** и примера **10**: к раствору кислоты **9-5** (150 мг, 220 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (101 мг, 330 мкмоль) в MeCN (1,1 мл) при КТ

добавляли НАТУ (127 мг, 330 мкмоль), а затем DIPEA (191 мкл, 1,10 ммоль) в атмосфере аргона. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и повторно очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–50% смесями ацетон/гексан) с получением первого элюируемого примера **9** (40 мг) в виде белого порошка и второго элюируемого примера **10** (70 мг) в виде белого порошка. Первый элюируемый пример **9**: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,42 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; наблюдали: 929,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,99 (шир s, 1H), 5,96 (td, *J*_{H-F} 55,5, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,38 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12 – 2,89 (m, 1H), 2,71 – 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 – 1,82 (m, 4H), 1,83 – 1,34 (m, 8H), 1,36 – 0,98 (m, 12H), 1,26 (s, 9H), 0,92 – 0,79 (m, 4H). Второй элюируемый пример **10**: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,55 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S: 929,4; наблюдали: 929,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 5,83 (td, *J*_{H-F} 55,5, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,33 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (шир d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,86 – 2,37 (m, 2H), 2,14 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,38 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 – 1,08 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (шир s, 3H), 0,93 – 0,68 (m, 6H).

Примеры **11** и **12**. Получение (7S,10S,11S,12R)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-11-этил-16-метокси-5,8-диоксо-3aR-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадечиной[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид и (7S,10S,11S,12R)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-11-этил-16-метокси-5,8-диоксо-3aS-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадечиной[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид.



пример 11
(элюируется первым)



пример 12
(элюируется вторым)

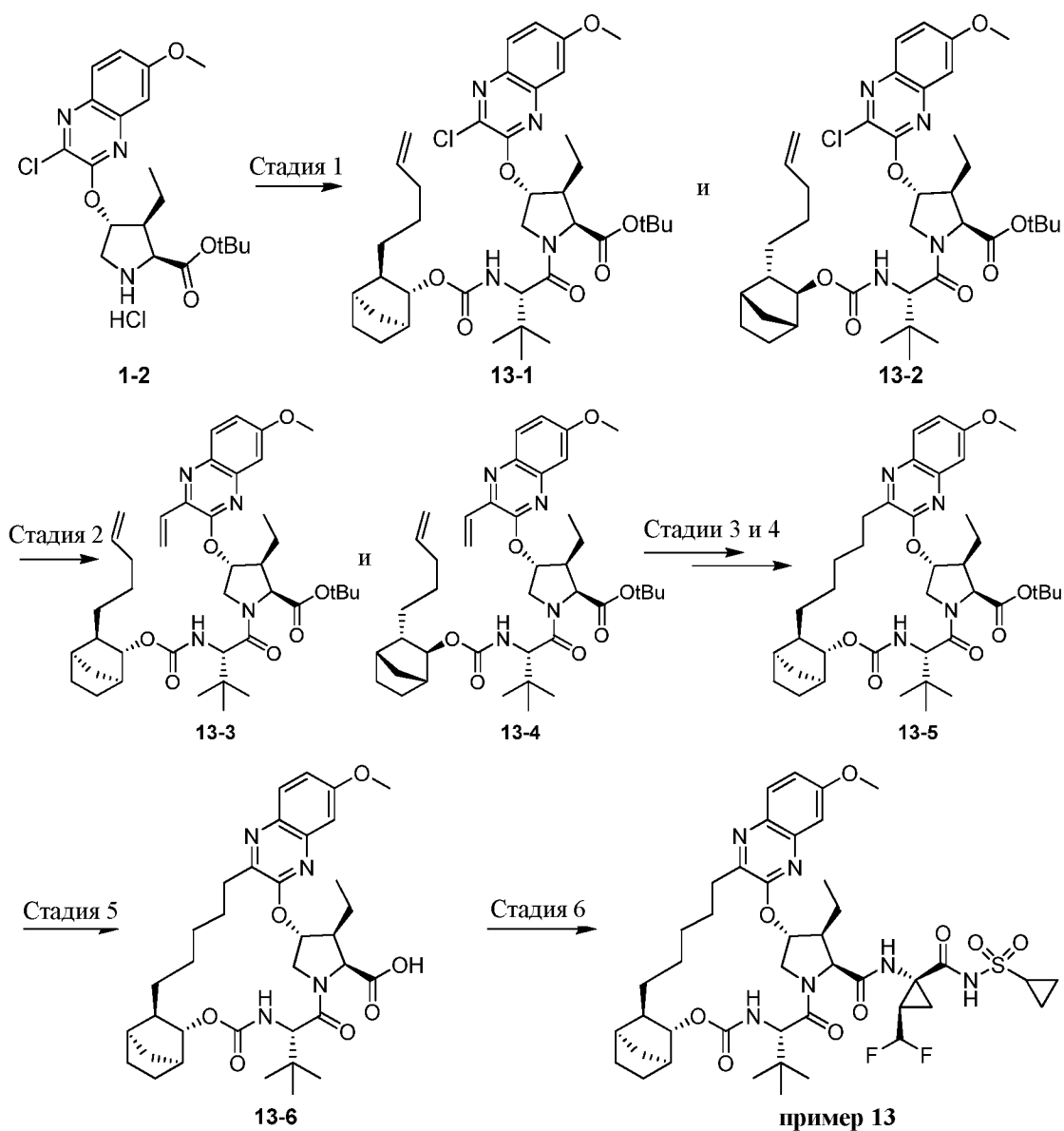
Получение примера 11 и примера 12: к раствору кислоты 9-5 (150 мг, 220 мкмоль) и промежуточного соединения A9 (96 мг, 330 мкмоль) в MeCN (1,1 мл) при КТ добавляли 5 НАТУ (127 мг, 330 мкмоль), а затем DIPEA (191 мкл, 1,10 ммоль) в атмосфере аргона. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–50% смесями ацетон/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и повторно очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–50% смесями ацетон/гексан) с получением 10 первого элюируемого примера 11 (29 мг) в виде белого порошка и второго элюируемого примера 12 (60,2 мг) в виде белого порошка. Первый элюируемый пример 11: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,44 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; наблюдали: 915,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (шир s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 5,99 (шир s, 1H), 5,97 (td, *J*_{H-F} 55,5, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,55 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,39 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, *J* = 5,9 Гц, 3H), 2,97 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,24 – 1,81 (m, 8H), 1,80 – 1,11 (m, 12H), 1,10 – 0,98 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,95 – 0,81 (m, 3H). Второй элюируемый пример 12: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,48 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 15 вычислено для C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; наблюдали: 915,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17 – 5,68 (m, 3H), 4,67 – 4,55 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,31 (m, 6H), 2,30 – 1,83 (m, 10H), 1,85 – 1,13 (m, 13H), 1,06 (s, 9H), 0,95 – 0,79 (m, 1H).

25

Пример 13. Получение (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-12-этил-17-

метокси-6,9-диоксо-2,3,4,4а,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25а-гексадекагидро-1Н,11Н-1,4:10,13-диметанохиноксалино[2,3-к][1,10,3,6]бензодиоксадиазациклононадецин-11-карбоксамид.

5



Стадия 1. Получение смеси диастереомеров **13-1** и **13-2**: к раствору **1-2** (354 мг, 0,87
 10 ммоль), смеси промежуточных соединений **D9** и **D10** (323 мг, 0,96 ммоль) и ВЕР (263 мг, 0,96 ммоль; TCI America) добавляли DIPEA (0,45 мл, 2,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакцию гасили нас. водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи
 15 хроматографии на силикагеле (0–30% смесями EtOAc/гексан) с получением неразделимой

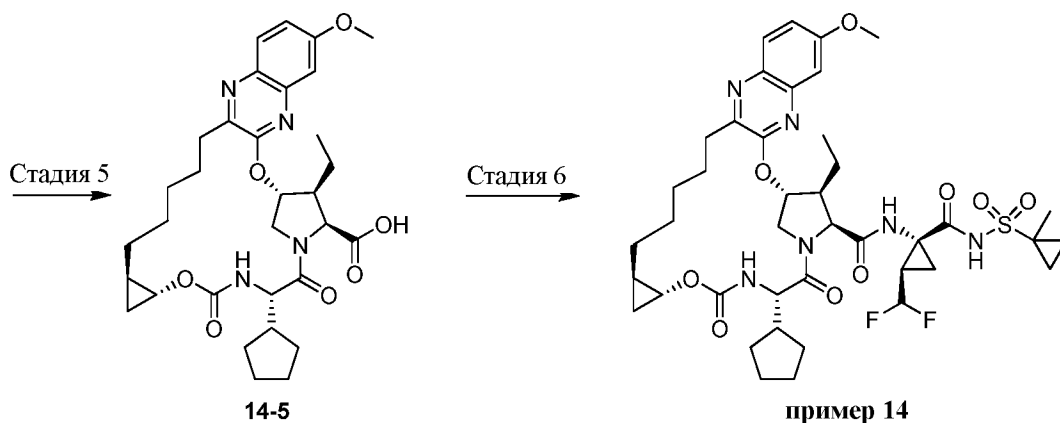
смеси диастереомеров **13-1** и **13-2** (338 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₆ClN₄O₇: 727,38; наблюдали: 727,46.

Стадия 2. Получение смеси диастереомеров **13-3** и **13-4**: к раствору смеси **13-1** и **13-2** (338 мг, 0,46 ммоль), ТЭА (0,10 мл, 0,69 ммоль) и винилтрифторбората калия (93 мг, 0,69 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (38 мг, 0,046 ммоль, Strem Chemicals). Реакционную смесь деоксигенировали с применением N₂ в течение 10 мин и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали с применением хроматографии на силикагеле с получением неразделимой смеси диастереомеров **13-3** и **13-4** (285 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₉N₄O₇: 719,44; наблюдали: 719,70.

Стадия 3 и 4. Получение **13-5**: к раствору смеси диастереомеров **13-3** и **13-4** (285 мг, 0,40 ммоль) в ДХЭ (100 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (30 мг, 0,04 ммоль, Strem) и реакционную смесь деоксигенировали с применением N₂ в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 45 мин, охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением макроциклического олефина (125 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,41; наблюдали: 691,58), который вносили в EtOH (6 мл) и обрабатывали Pd/C (10%, 120 мг). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали с получением **13-5** в виде маслянистой жидкости (125 мг), которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,42; наблюдали: 693,46.

Стадия 5. Получение **13-6**: к раствору **13-5** (50 мг, 0,072 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O и водным буфером с pH 7, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением **13-6** в виде остатка, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,36; наблюдали: 637,40.

Стадия 6. Получение примера **13**: к раствору **13-6** (46 мг, 0,072 ммоль), промежуточного соединения **A9** (28 мг, 0,11 ммоль), ТВТУ (34 мг, 0,10 ммоль) и ДМАП (13 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (0,038 мл, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при



Стадия 1. Получение **14-1**: к раствору **1-2** (223 мг, 0,50 ммоль) и промежуточного соединения **D2** (221 мг, 0,75 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (306 мг, 0,80 ммоль), а затем DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль). Через 19 ч растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли этилацетатом (15 мл). Полученный раствор промывали 1 М водным раствором HCl (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **14-1** (173 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,33; наблюдали: 685,49.

Стадия 2. Получение **14-2**: к раствору **14-1** (173 мг, 0,25 ммоль) в EtOH (3 мл) последовательно добавляли винилтрифторборат калия (51 мг, 0,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,025 ммоль) и ТЭА (0,053 мл, 0,38 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C. Через 1 ч добавляли еще винилтрифторбората калия (17 мг, 0,12 ммоль) и продолжали перемешивание при 80°C. Через 2,5 ч добавляли еще винилтрифторбората калия (8 мг, 0,06 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение еще 10 минут при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл) и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением **14-2** в виде остатка, который применяли на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,38; наблюдали: 677,50.

Стадия 3. Получение **14-3**: к раствору **14-2** в деоксигенированном ДХЭ (0,006 М) добавляли катализатор Zhan 1B (18 мг, 0,025 ммоль, Strem) и реакцию смесь деоксигенировали с применением Ag в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до

100°C. Через 1,5 ч, добавляли катализатор Zhan 1B (9 мг, 0,012 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали до объема 4-5 мл. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **14-3** в виде коричневой маслянистой жидкости (70 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,35; наблюдали: 649,50.

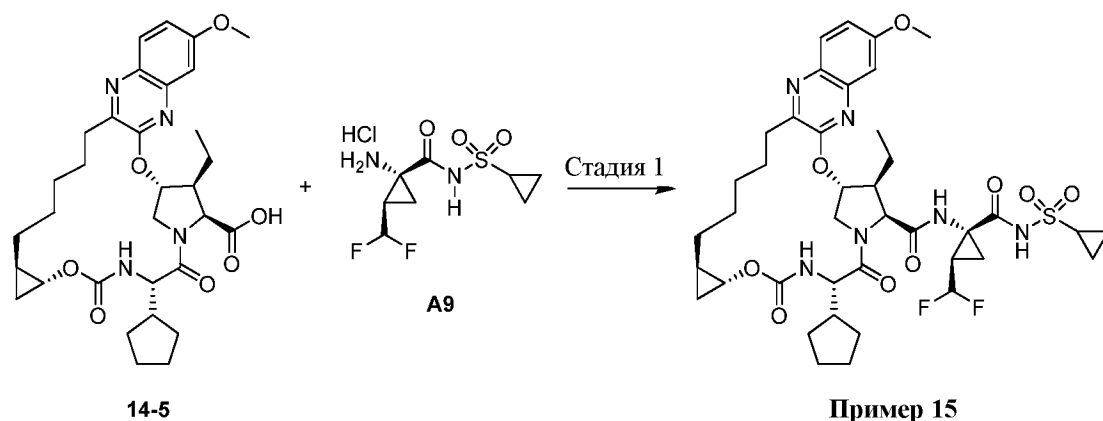
Стадия 4. Получение **14-4**: к раствору **14-3** (70 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 12 мг) в атмосфере аргона. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и концентрировали с получением **14-4** в виде коричневой маслянистой жидкости, которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,37; наблюдали: 651,60.

Стадия 5. Получение **14-5**: к раствору **14-4** (70 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли TMSOTf (0,103 мл, 0,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением **14-5**, который применяли на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; наблюдали: 595,43.

Стадия 6. Получение примера **14**: к раствору **14-5** (36,8 мг, 0,06 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (28 мг, 0,09 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (38 мг, 0,1 ммоль), а затем DIPEA (0,065 мл, 0,37 ммоль). Через 20 минут реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 15–100% смесями MeCN/H₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **14** в виде желтого твердого вещества (24 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,03 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; наблюдали: 845,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 2H), 4,53 (dd, *J* = 13,2, 9,6 Гц, 2H), 4,18 (dd, *J* = 17,2, 7,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (dt, *J* = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 3,13 (quin, *J* = 1,7 Гц, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,79 (m, 1H), 1,80 – 1,41 (m, 17H), 1,40 – 1,28 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 4H), 0,76 – 0,68 (m, 1H), 0,51 – 0,44 (m, 1H).

Пример **15**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-циклопентил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



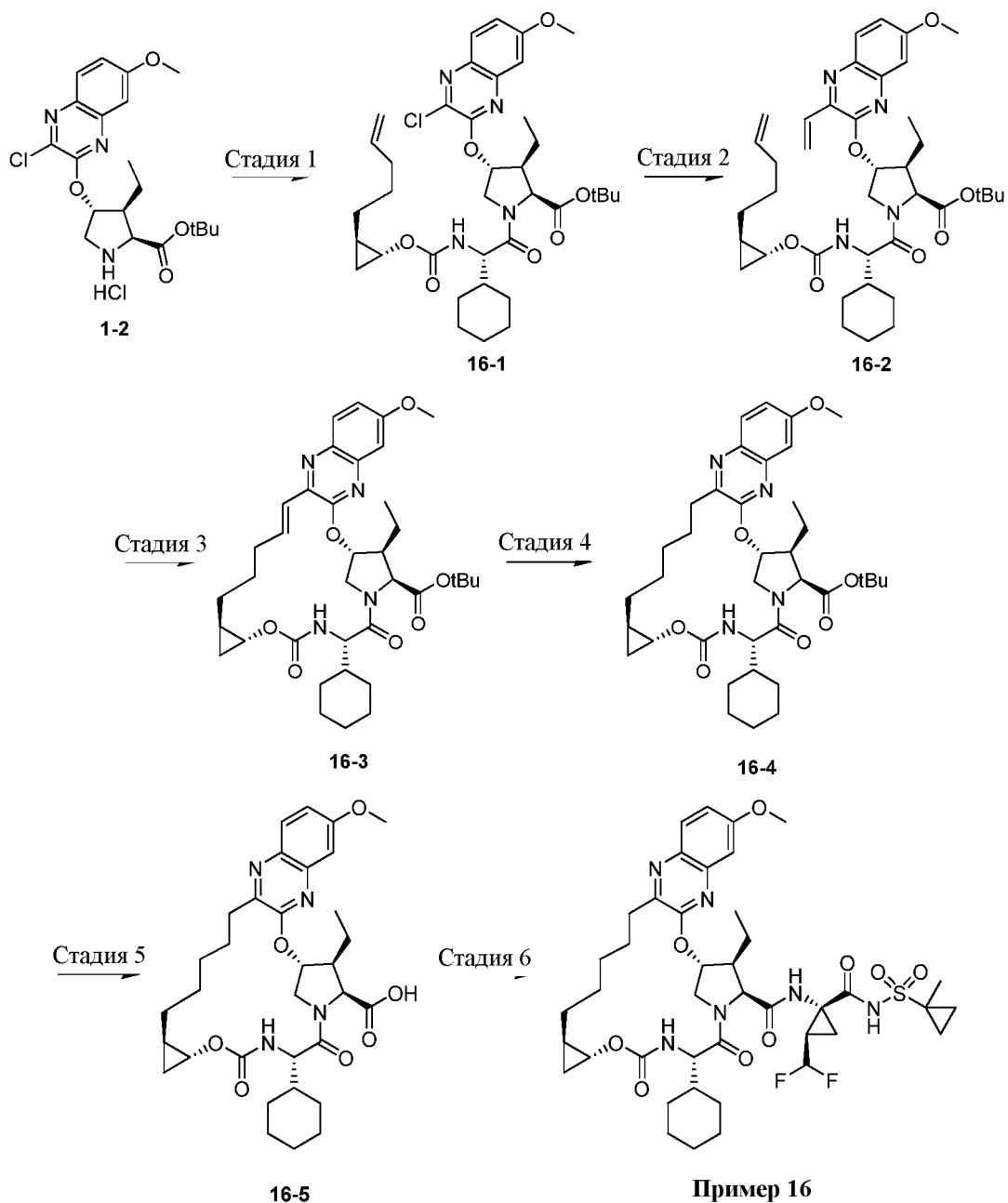
5

Стадия 1. Получение примера 15. К раствору **14-5** (27 мг, 0,045 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (20 мг, 0,067 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) при комнатной температуре добавляли **HATU** (27 мг, 0,072 ммоль), а затем **DIPEA** (0,047 мл, 0,27 ммоль). Через 20 минут реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 15–100% смесями MeCN/H₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **15** в виде желтого твердого вещества (18,6 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,89 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,4; наблюдали: 831,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,03 – 5,66 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 10,0 Гц, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (dt, *J* = 6,5, 2,9 Гц, 1H), 3,13 (quin, 1,6 Гц, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 3H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 3H), 1,84 – 1,42 (m, 12H), 1,41 – 1,25 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,15 – 1,03 (m, 3H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 1H), 0,49 – 0,45 (m, 1H).

20

Пример 16. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-циклогексил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

25



5 Стадия 1. Получение **16-1**: к раствору промежуточного соединения **D3** (190 мг, 0,60 ммоль) и **1-2** (264 мг, 0,60 ммоль) в ДМФ (5 мл) при КТ добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль), а затем COMU (257 мг, 0,60 ммоль). Через 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли этилацетатом (15 мл).
 10 Полученный раствор промывали 10% водным раствором лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл) и объединенный органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **16-1** (260 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁ClN₄O₇: 700,28; наблюдали: 700,03.

Стадия 2. Получение **16-2**: к раствору **16-1** (260 мг, 0,37 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли винилтрифторборат калия (75 мг, 0,56 ммоль), PdCl₂(dppf) (30 мг, 0,037 ммоль) и ТЭА (0,079 мл, 0,56 ммоль) последовательно. Реакционную смесь деоксигенировали с применением Ag в течение 12 мин и нагревали до 78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного остатка. Полученный неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **16-2** в виде желтой маслянистой жидкости (250 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₄N₄O₇: 691,87; наблюдали: 691,54.

Стадия 3. Получение **16-3**: к раствору **16-2** (250 мг, 0,36 ммоль) в деоксигенированном ДХЭ (0,005 М) добавляли катализатор Zhan 1B (26 мг, 0,036 ммоль, Strem) и реакционную смесь деоксигенировали в течение еще 10 минут с применением Ag. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением **16-3** в виде желтой маслянистой жидкости (250 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₀N₄O₇: 663,82; наблюдали: 663,42.

Стадия 4. Получение **16-4**: к раствору **16-3** (200 мг, 0,3 ммоль) в EtOAc (10 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 100 мг). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH и концентрировали с получением **16-4** в виде маслянистой жидкости (180 мг), которую впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₂N₄O₇: 665,83; наблюдали: 665,36.

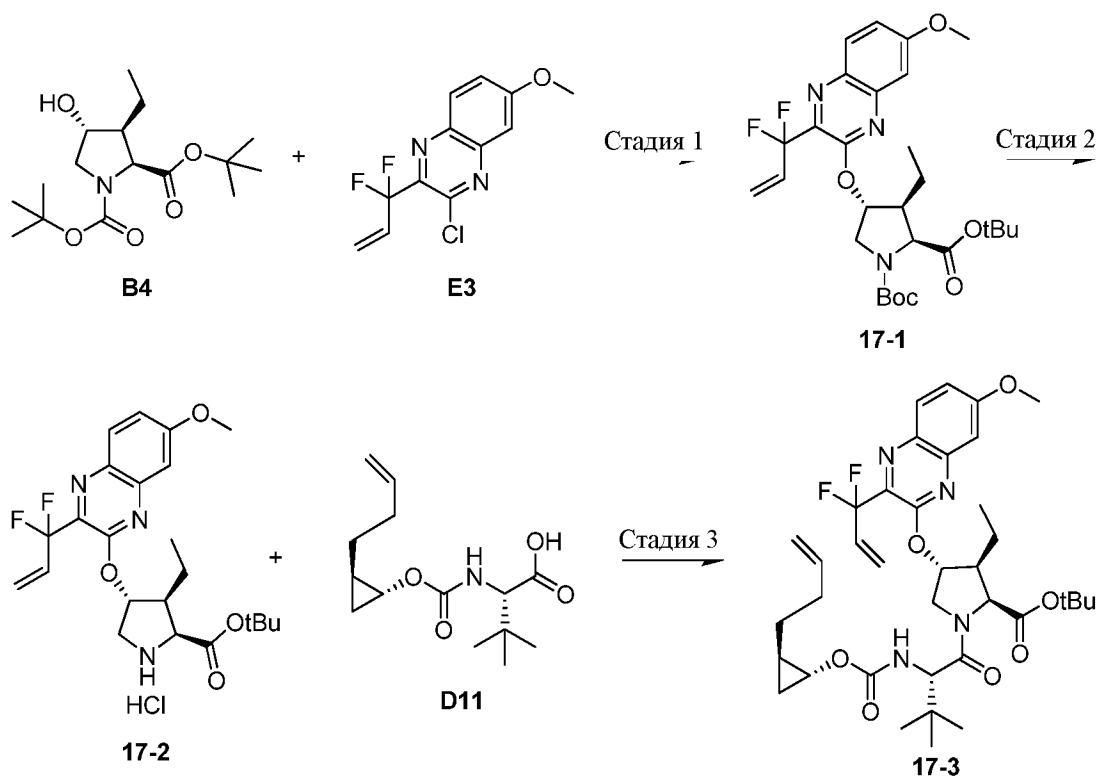
Стадия 5. Получение **16-5**: к раствору **16-4** (165 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл). Полученный раствор промывали нас. водным раствором NaHCO₃ и концентрировали с получением **16-5**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₄N₄O₇: 609,73; наблюдали: 609,47.

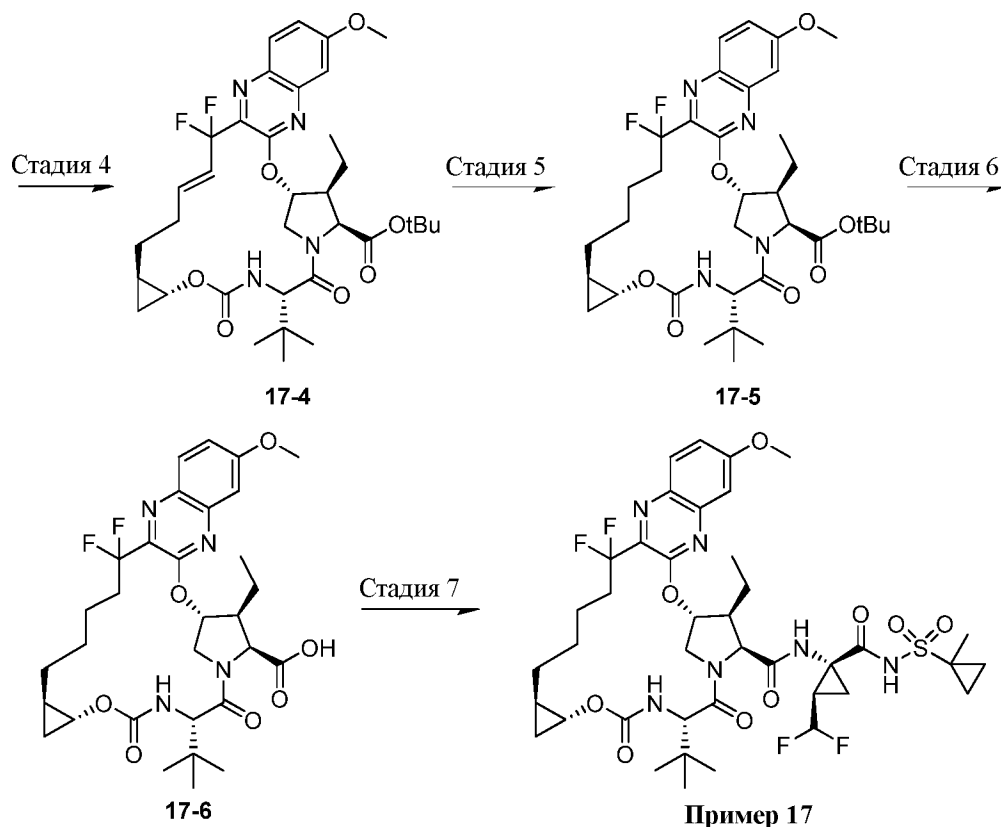
Стадия 6. Получение примера **16**: к раствору **16-5** (70 мг, 0,12 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (65 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (0,08 мл, 0,46 ммоль), а затем NATU (88 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали

водным раствором NH_4Cl и соевым раствором. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini, 58–98% смесями $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ ТФК) и лиофилизировали с получением примера **16** (40 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,21 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859,99; наблюдали: 859,60. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97 – 5,82 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,51–4,46 (m, 3H), 4,19–4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70–3,29 (m, 6H), 2,97–2,52 (m, 3H), 2,06 – 1,41 (m, 20H), 1,39 – 1,17 (m, 4H), 1,09 – 0,89 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,46 – 0,44 (m, 1H).

10

Пример 17. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазацклононадецино[11,12-
15 b]хиноксалин-8-карбоксамид.





Стадии 1 и 2. Получение **17-2**: смесь промежуточного соединения **B4** (273 мг, 0,865 ммоль), промежуточного соединения **E3** (234 мг, 0,865 ммоль) и карбоната цезия (310 мг, 0,952 ммоль) в MeCN (2,5 мл) грели при 85°C в течение 36 часов. В альтернативном процессе в качестве растворителя использовали ДМФ. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **17-1**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки или после очистки при помощи хроматографии. Остаток при КТ в течение 2,5 часов обрабатывали 35 экв. 4 н. раствора HCl в диоксане. После добавления диэтилового эфира получали осадок гидрохлорида **17-2**. Соль собирали путем вакуумного фильтрования и сушили при пониженном давлении (375 мг). В альтернативном процессе снятие защиты проводили в присутствии MCK в tBuOAc и ДХМ. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₀F₂N₃O₄: 450,2; наблюдали: 450,1.

Стадия 3. Получение **17-3**: смесь **17-2** (370 мг, 0,761 ммоль), промежуточного соединения **D11** (205 мг, 0,761 ммоль), NATU (347 мг, 0,914 ммоль) и DIPEA (0,795 мл, 4,57 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь продуктов очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесью EtOAc в гексане: 30%) с получением **17-3** (236 мг). В альтернативном процессе **17-2** и промежуточного соединения **D11** смешивали с EDC и

НОВТ в присутствии НММ в ДМФ с получением **17-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,4; наблюдали: 701,3.

Стадия 4. Получение **17-4**: раствор **17-3** (236 мг, 0,34 ммоль) в ДХЭ (67 мл) деоксигенировали с применением аргона в течение 40 минут. Добавляли катализатор Zhan 1В (25 мг, 0,034 ммоль, Strem) и реакционную смесь грели на масляной бане при 100°C в течение 40 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесями EtOAc в гексане: от 5% до 65%) с получением **17-4** (229 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-F]⁺ вычислено для C₃₅H₄₆FN₄O₇: 653,3; наблюдали: 653,2.

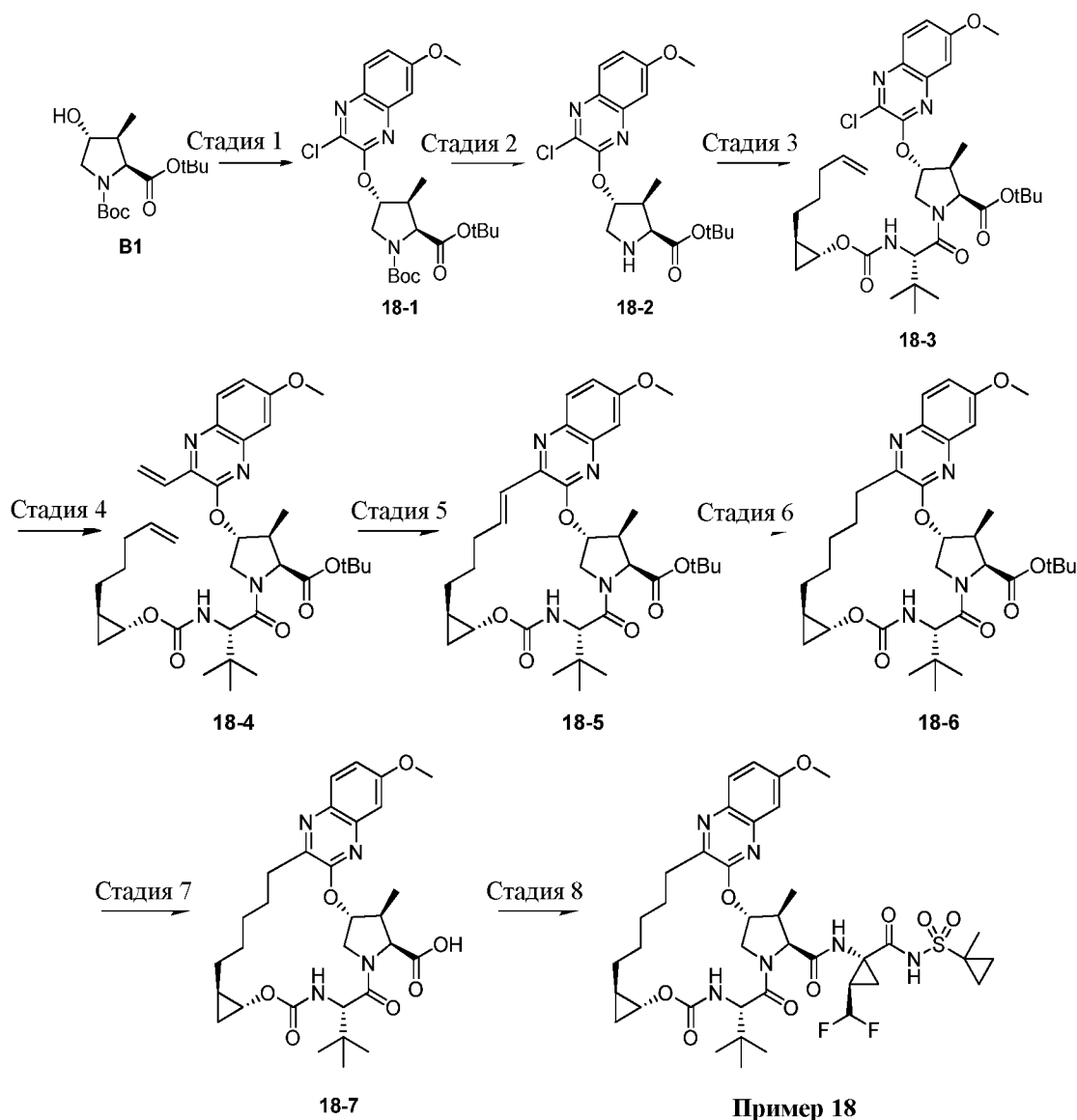
Стадия 5. Получение **17-5**: раствор **17-4** (229 мг, 0,34 ммоль) в 50 мл этанола гидрировали при 1 атм водорода над 220 мг 10 масс.% Pd/C (влажного) в течение 2,5 часов. В результате фильтрования через целит и концентрирования при пониженном давлении получали неочищенный остаток **17-5** (184 мг). В альтернативном процессе **17-4** гидрировали с применением водорода в присутствии Rh. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,4; наблюдали: 675,3.

Стадия 6. Получение **17-6**: сложный эфир **17-5** (184 мг, 0,27 ммоль) в 2 мл ДХМ обрабатывали 1 мл ТФК и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **17-6** (153 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,3; наблюдали: 619,2.

Стадия 7. Получение примера **17**: смесь карбоновой кислоты **17-6** (153 мг, 0,247 ммоль), промежуточного соединения **A10** (90 мг, 0,297 ммоль), NATU (113 мг, 0,297 ммоль), ДМАП (45 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,215 мл, 1,24 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали при КТ в течение 40 минут. Смесь разбавляли 2 н. водным раствором HCl (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь продуктов очищали при помощи хроматографии на силикагеле (смесями EtOAc в гексане: 30% – 95%) с получением примера **17** (95 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,79 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,3; наблюдали: 869,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,948 (шир, s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,57 (шир, s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} = 52 Гц, J = 6,8 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,322 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,42 (ap d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,40 (ap s, 1H), 4,34 (ap d, J = 10 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 12,0, 3,6 Гц, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56 – 1,42 (m,

4H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,10–0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Пример 18. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксиадиацклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



15 Стадия 1. Получение **18-1**: промежуточное соединение **B1** (1,94 г, 6,44 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) в атмосфере Ar. Добавляли промежуточное соединение **E1** (2,02 г, 7,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч. Добавляли еще промежуточного соединения **E1** (200 мг, 0,73 ммоль) и Cs₂CO₃ (245 мг,

0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит с применением EtOAc и концентрировали. Полученный неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂, концентрировали на 12 г силикагеля и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5% - 20% смесями EtOAc в гексане) с получением **18-1** в виде белой пены (2,63 г). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₃₃ClN₃O₆: 494,2; наблюдали: 494,1.

Стадия 2. Получение **18-2**: замещенный хиноксалин **18-1** (905 мг, 1,84 ммоль) растворяли в *трет*-бутилацетате (7 мл) и CH₂Cl₂ (1,75 мл). По каплям в течение 45 добавляли MeSO₃H (600 мкл, 9,2 ммоль) и полученный желтый раствор перемешивали при КТ в течение 50 мин. По каплям добавляли еще MeSO₃H (100 мкл, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 10 мин. Реакционную смесь переносили в перемешиваемую смесь EtOAc (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением амина **18-2** в виде бесцветного остатка (680 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₂₅ClN₃O₄: 394,2; наблюдали: 394,2.

Стадия 3. Получение **18-3**: амин **18-2** (680 мг, 1,73 ммоль) и промежуточное соединение **D1** (600 мг, 2,1 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл). Добавляли DIPEA (925 мкл, 5,30 ммоль), а затем NATU (880 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 110 мин и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и EtOAc (30 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали полунасыщенным солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 20% смесями EtOAc в гексане) получали **18-3** в виде бесцветного остатка (703 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₈ClN₄O₇: 659,3; наблюдали: 659,4.

Стадия 4. Получение **18-4**: гетерогенную смесь **18-3** (703 мг, 1,07 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (48 мг, 0,059 ммоль) и винилтрифторборат калия (290 мг, 2,16 ммоль) в EtOH (11 мл) при перемешивании продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли триэтиламин (320 мкл, 2,3 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 70 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc (40 мл) и полунасыщенным солевым раствором (30 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 20% - 30% смесями EtOAc в гексане) получали **18-4** в виде желтого остатка (490 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; наблюдали: 651,3.

Стадия 5. Получение **18-5**: **18-4** (490 мг, 0,179 ммоль) растворяли в ДХЭ (250 мл) и раствор продували Ar в течение 15 мин. Добавляли катализатор Zhan 1B (66 мг, 0,090 ммоль, Strem) в виде раствора в ДХЭ (5 мл) и полученный раствор перемешивали при 85°C в атмосфере Ar в течение 105 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и адсорбировали на силикагеле (7,5 г). В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc в гексане) получали **18-5** в виде аморфного остатка (290 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; наблюдали: 623,3.

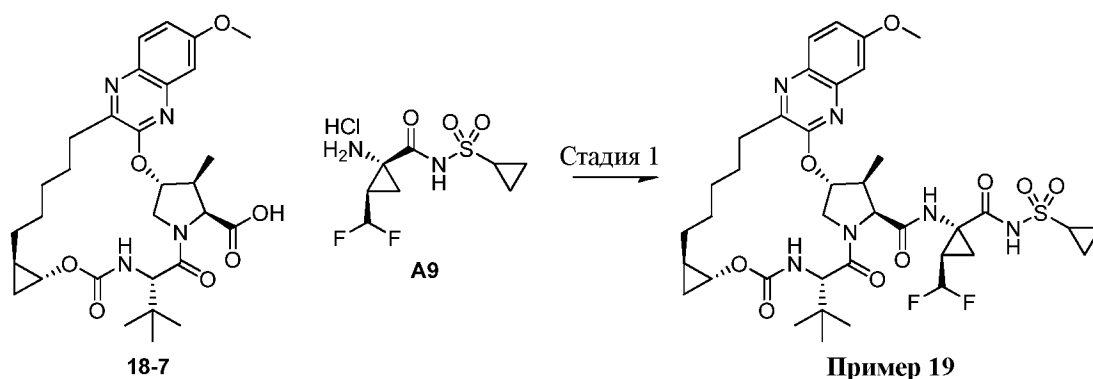
Стадия 6: Получение **18-6**: олефин **18-5** (290 мг, 0,072 ммоль) растворяли в EtOAc (5,5 мл) и EtOH (5,5 мл) и реакционный сосуд продували Ar. Одной порцией добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 92 мг) и реакционный сосуд два раза продували H₂. Реакционную смесь перемешивали при КТ при 1 атм H₂ в течение 1,5 ч, фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного остатка **18-6**, который применяли без дополнительной очистки (ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; наблюдали: 625,0).

Стадия 7. Получение **18-7**: **18-6** (0,466 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (4,3 мл) в атмосфере Ar. По каплям в течение 30 с добавляли TMSOTf (210 мкл, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 мин и добавляли еще TMSOTf (50 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 100 мин и добавляли еще TMSOTf (100 мкл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 105 мин и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли 0,2 М водным раствором NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин и подкисляли 1 М водным раствором HCl (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением **18-7** в виде коричневого твердого вещества (273 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₄₁N₄O₇: 569,3; наблюдали: 568,9.

Стадия 8. Получение примера **18**: к суспензии кислоты **18-7** (28 мг, 0,049 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (26,5 мг, 0,087 ммоль) в MeCN (1,3 мл) добавляли DIPEA (55 мкл, 0,31 ммоль). К полученному раствору добавляли NATU (30,5 мг, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и добавляли еще промежуточного соединения **A10** (3 мг, 0,01 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и 1 М водным раствором HCl (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесями ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **18** в виде

белого аморфного твердого вещества (26,4 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,42 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; наблюдали: 819,1. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,14 – 5,70 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,9, 4,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,06 – 2,64 (m, 4H), 2,10 – 1,35 (m, 13H), 1,13 (d, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,65 (m, 6H), 0,52 – 0,41 (m, 1H).

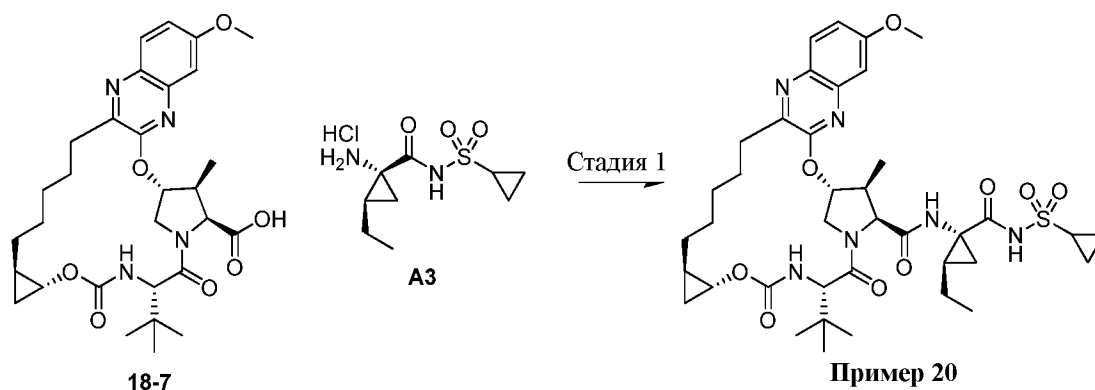
Пример 19. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-8-карбоксамид.



Стадия 1. Получение примера 19: к суспензии кислоты 18-7 (8,8 мг, 0,015 ммоль) и промежуточного соединения A9 (7,4 мг, 0,025 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (14 мкл, 0,08 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (9,1 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и добавляли еще промежуточного соединения A9 (5 мг, 0,02 ммоль) и HATU (5 мг, 0,01 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера 19 в виде белого аморфного твердого вещества (8,5 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,69 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₁F₂N₆O₉S: 805,3; наблюдали: 805,2. ¹H-

ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,25 – 5,76 (m, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,51 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 12,2, 4,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,01 – 2,69 (m, 4H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,22 (m, 9H), 1,14 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06 – 0,82 (m, 6H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 1H).

Пример 20. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этилциклопропил}-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

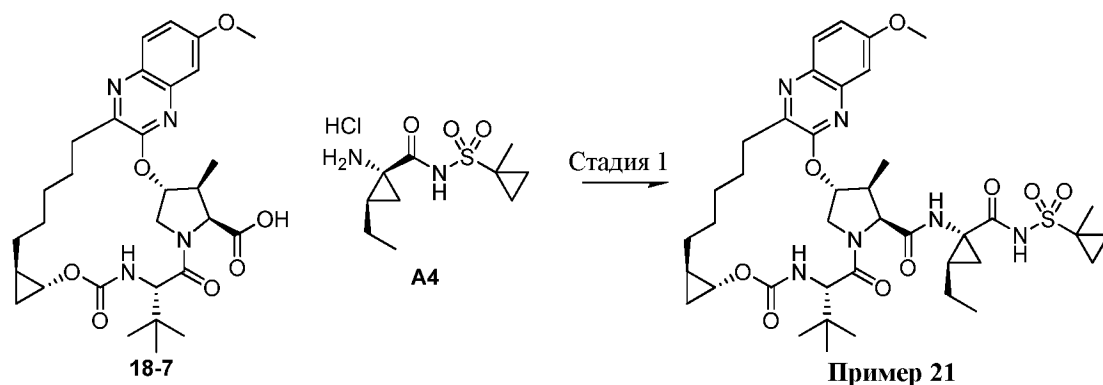


Стадия 1. Получение примера 20: к суспензии кислоты **18-7** (10 мг, 0,018 ммоль) и промежуточного соединения **A3** (6,3 мг, 0,023 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (15 мкл, 0,086 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (9,0 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч и добавляли еще промежуточного соединения **A3** (6,5 мг, 0,024 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и 1 М водным раствором HCl (1,5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (4 x 1,5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (20% - 25% - 30% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **20** в виде белого аморфного твердого вещества (8,0 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,40 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₅N₆O₉S: 783,4; наблюдали: 783,2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,8

Гц, 1H), 5,36 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,11 (dd, $J = 11,8, 4,1$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 1,95 – 0,80 (m, 33H), 0,76 – 0,61 (m, 1H), 0,53 – 0,41 (m, 1H).

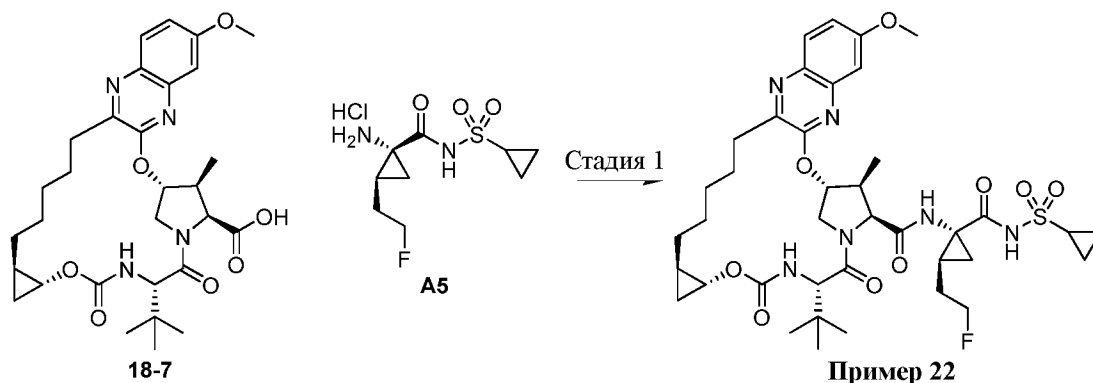
5 Пример **21**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-этил-1-
15 {[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-
диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-
метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-
карбоксамид.

10



Стадия 1. Получение примера **21**: к суспензии кислоты **18-7** (94,9 мг, 0,167 ммоль) и
промежуточного соединения **A4** (74,5 мг, 0,263 ммоль) в MeCN (2,5 мл) добавляли DIPEA
15 (180 мкл, 1,0 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (9,0 мг, 0,024 ммоль).
Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 110 мин и добавляли еще
промежуточного соединения **A4** (31 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,29 ммоль). Через
40 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл)
и соевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20
20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи
хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесями ацетона в гексане) получали остаток,
который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **21** в виде белого
аморфного твердого вещества (102,1 мг). Время удерживания, определенное при помощи
25 аналитической ВЭЖХ: 8,83 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₇N₆O₉S:
797,4; наблюдали: 797,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H),
7,17 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 – 5,42 (m, 2H), 4,48 –
4,36 (m, 3H), 4,09 (dd, $J = 11,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 – 3,74 (m, 1H), 2,97 – 2,66 (m,
4H), 1,80 – 0,88 (m, 33H), 0,84 – 0,77 (m, 1H), 0,77 – 0,61 (m, 2H), 0,52 – 0,40 (m, 1H).

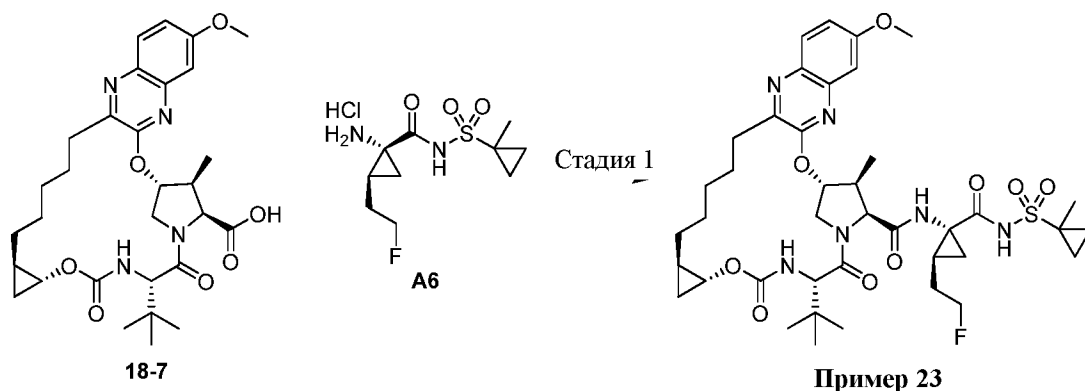
Пример 22. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(2-фторэтил)циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Стадия 1. Получение примера 22: к суспензии кислоты 18-7 (30,1 мг, 0,0529 ммоль) и промежуточного соединения A5 (35 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (85 мкл, 0,49 ммоль). К полученному раствору добавляли NATU (34,5 мг, 0,0907 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин и разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 55% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера 22 в виде белого аморфного твердого вещества (35,5 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,54 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₄FN₆O₉S: 801,4; наблюдали: 801,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,43 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,57 – 4,29 (m, 5H), 4,12 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 2,97 – 2,67 (m, 4H), 2,12 – 1,25 (m, 14H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,06 – 0,89 (m, 4H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,53 – 0,42 (m, 1H).

Пример 23. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2-фторэтил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-14-метокси-9-

метил-3,6-диоксо-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагидро-8Н-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-Ь]хиноксалин-8-карбоксамид.



5

Стадия 1. Получение примера **23**: к суспензии кислоты **18-7** (30,5 мг, 0,0536 ммоль) и промежуточного соединения **A6** (24,8 мг, 0,0824 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (32,3 мг, 0,0850 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 75 мин и добавляли еще промежуточного соединения **A6** (9 мг, 0,03 ммоль). Через 75 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 55% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **23** в виде белого аморфного твердого вещества (37,1 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,64 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₆FN₆O₉S: 815,4; наблюдали: 815,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,50 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,56 – 4,34 (m, 5H), 4,13 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 2,98 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,88 – 1,44 (m, 12H), 1,32 – 1,26 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,12 (d, *J* = 10,6 Гц, 9H), 1,07 – 0,83 (m, 4H), 0,81 – 0,65 (m, 2H), 0,52 – 0,44 (m, 1H).

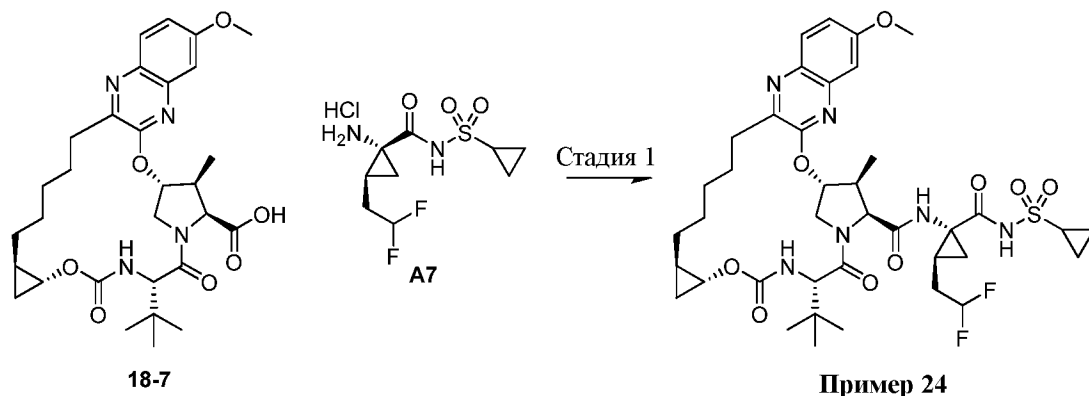
10

15

25

Пример **24**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(2,2-дифторэтил)циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагидро-8Н-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксидазаациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



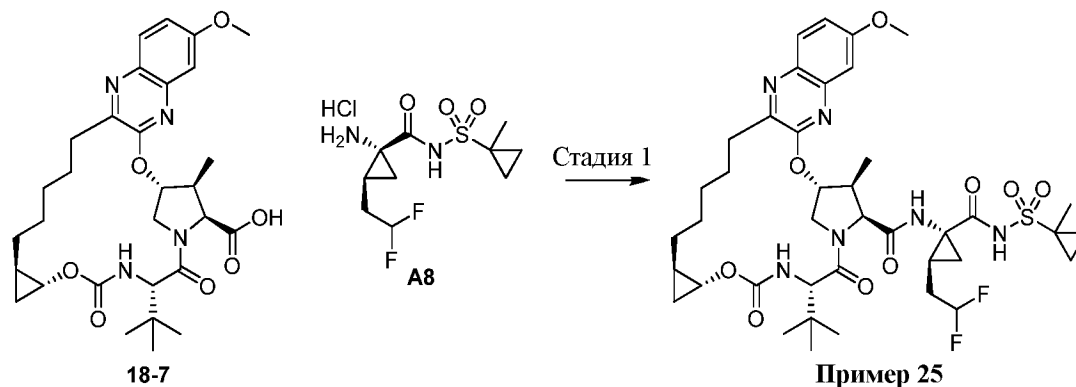
5

Стадия 1. Получение примера **24**: к суспензии кислоты **18-7** (30,2 мг, 0,0531 ммоль) и промежуточного соединения **A7** (25,9 мг, 0,0850 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (32 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 75 мин и добавляли еще промежуточного соединения **A7** (3,0 мг, 0,0098 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 55% смесью ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **24** в виде белого аморфного твердого вещества (35,5 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,62 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; наблюдали: 819,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,99 – 5,64 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,40 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 3H), 4,14 – 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 2,96 – 2,67 (m, 4H), 2,29 – 2,16 (m, 2H), 1,83 – 1,24 (m, 12H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,05 – 0,82 (m, 4H), 0,74 – 0,63 (m, 1H), 0,53 – 0,42 (m, 1H).

25

Пример **25**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

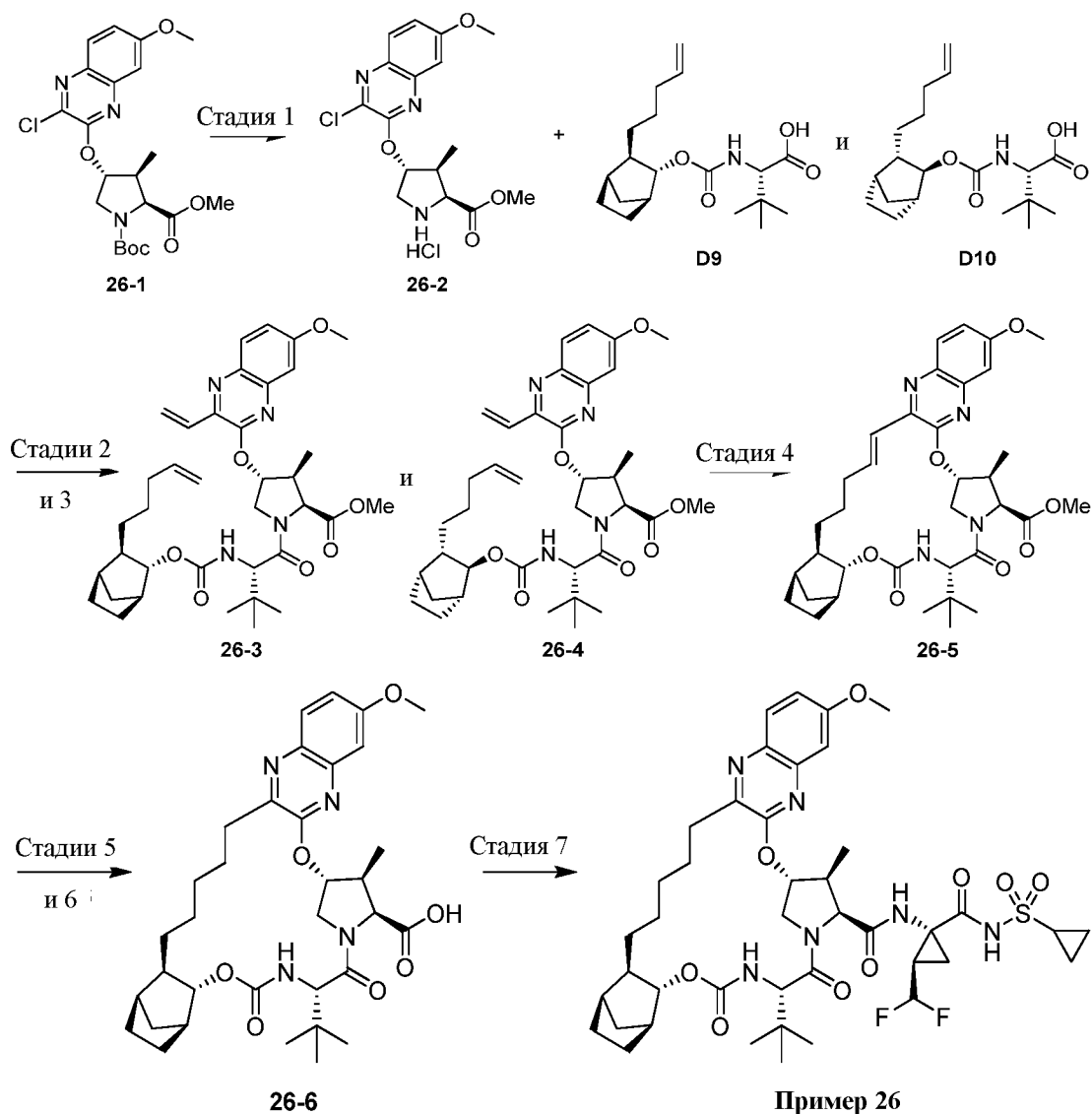


5

Стадия 1. Получение примера **25**: к суспензии кислоты **18-7** (30,3 мг, 0,0532 ммоль) и промежуточного соединения **A8** (28,3 мг, 0,0887 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). К полученному раствору добавляли NATU (32,4 мг, 0,0852 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч и разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 55% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **25** в виде белого аморфного твердого вещества (33,9 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,66 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; наблюдали: 833,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,04 – 5,66 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,41 (m, 12H), 1,32 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Гц, 1H), 1,15 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,05 – 0,64 (m, 6H), 0,51 – 0,42 (m, 1H).

25 Пример **26**. Получение (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-17-метокси-12-метил-6,9-диоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагидро-1H,11H-

1,4:10,13-диметанохиноксалино[2,3-k][1,10,3,6]бензодиоксидазациклононадецин-11-карбоксамид.



Стадия 1. Получение **26-2**: к раствору **26-1** (311 мг, 0,710 ммоль; полученному аналогично **18-1** из примера **18**, используя промежуточное соединение **B2** вместо промежуточного соединения **B1** на стадии 1) в диоксане (1,8 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1,8 мл, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением **26-2** в виде белого аморфного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; наблюдали: 352,2.

Стадии 2 и 3. Получение смеси диастереомеров **26-3** и **26-4**: амингидрохлорид **26-2** (0,710 ммоль) растворяли в 1:1 смеси промежуточных соединений **D9** и **D10** (266 мг, 0,788

ммоль) и DIPEA (600 мкл, 3,4 ммоль) в ДМФ (4,5 мл). Одной порцией добавляли HATU (360 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,75 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (10 мл) и EtOAc (30 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали два раза смесью воды (30 мл) и солевого раствора (5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc в гексане) с получением бесцветного остатка (380 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₈ClN₄O₇: 671,3; наблюдали: 671,6). Гетерогенную смесь указанного остатка, PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (35 мг, 0,043 ммоль) и винилтрифторбората калия (156 мг, 1,16 ммоль) в EtOH (7 мл) при перемешивании продували аргоном в течение нескольких минут. Добавляли триэтиламин (170 мкл, 1,2 ммоль) и смесь нагревали до 70°C в течение 55 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 30% смесями EtOAc в гексане) с получением смеси диастереомеров **26-3** и **26-4** в виде желтого остатка (277 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; наблюдали: 663,3.

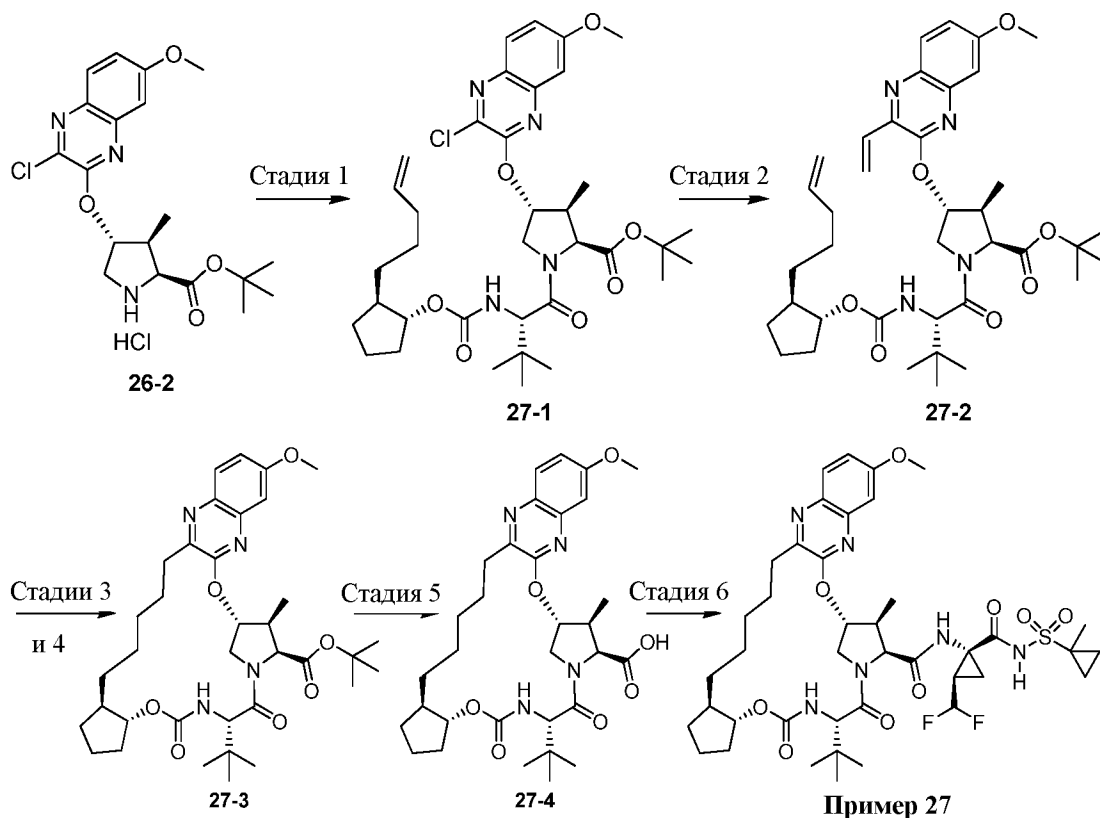
Стадия 4. Получение **26-5**: смесь диастереомеров **26-3** и **26-4** (277 мг, 0,419 ммоль) растворяли в ДХЭ (140 мл) и раствор продували Ar в течение 15 мин. Добавляли катализатор Zhan 1B (37 мг, 0,050 ммоль, Strem) и полученный раствор перемешивали при 85°C в атмосфере Ar в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% - 50% смесями EtOAc в гексане) с получением **26-5** в виде аморфного остатка (105 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₇N₄O₇: 635,3; наблюдали: 635,3.

Стадии 5 и 6. Получение **26-6**: к раствору **26-5** (105 мг, 0,165 ммоль) в 1:1 смеси EtOAc:EtOH (4 мл) добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 43 мг). Реакционный сосуд два раза продували H₂ и перемешивали при КТ при 1 атм H₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного остатка (106 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; наблюдали: 637,3). Затем указанный остаток растворяли в ТГФ (0,8 мл). Добавляли MeOH (0,4 мл), воду (0,4 мл) и LiOH•H₂O (67 мг, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 14,5 ч. Реакцию гасили путем добавления по каплям 1 н. водного раствора HCl (1,3 мл) и реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (30 мл) и 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (30 мл). Объединенную органическую

фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **26-6** в виде остатка (93,8 мг), который применяли на стадии 7. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{34}H_{47}N_4O_7$: 623,3; наблюдали: 623,3.

Стадия 7. Получение примера **26**: к суспензии кислоты **26-6** (93,8 мг, 0,151 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (58 мг, 0,20 ммоль) в MeCN добавляли DIPEA (120 мкл, 0,69 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (73,5 мг, 0,193 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 100 мин и добавляли еще промежуточного соединения **A9** (6 мг, 0,02 ммоль). Через 30 мин добавляли еще промежуточного соединения **A9** (9 мг, 0,03 ммоль), HATU (9 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин и разбавляли EtOAc (25 мл), 0,2 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (25% - 40% смесью ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **26** в виде белого аморфного твердого вещества (113 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,19 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{42}H_{57}F_2N_6O_9S$: 859,4; наблюдали: 859,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,13 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,18 – 0,90 (m, 36H).

Пример **27**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[1-метилциклопропил]сульфонил]карбамоил]циклопропил]-16-метокси-11-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадедино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамида.



Стадия 1. Получение **27-1**: амингидрохлорид **26-2** (217 мг, 0,504 ммоль) обрабатывали ВЕР (207 мг, 0,756 ммоль), промежуточным соединением **D5** (283 мг, 0,909 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) и DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль), а затем нагревали до 50°C. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали избытком насыщенного водного раствора NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (9% - 40% смесями EtOAc/Hex) с получением амида **27-1** (235 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,35; наблюдали: 688,13.

Стадия 2. Получение **27-2**: амид **27-1** (235 мг, 0,342 ммоль) обрабатывали винилтрифторборатом калия (69 мг, 0,513 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (28 мг, 0,0342 ммоль), EtOH (3,4 мл) и ТЭА (0,072 мл, 0,513 ммоль), а затем нагревали до температуры обратной конденсации. Через 50 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (9% - 40% смесями EtOAc/Hex) с получением винилхиноксалина **27-2** (219 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; наблюдали: 679,49.

Стадии 3 и 4. Получение **27-3**: винилхиноксалин **27-2** (219 мг, 0,323 ммоль) суспендировали в ДХЭ (65 мл) и обрабатывали катализатором Zhan 1B (41 мг, 0,065 ммоль, Strem). Суспензию деоксигенировали путем продувки с применением N₂ в течение 17 мин, а затем нагревали до температуры обратной конденсации в течение 90 мин. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 50% смесями EtOAc/Hex) с получением целевого макроцикла (165 мг, ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; наблюдали: 651,40). Макроциклический продукт стадии 3 растворяли в EtOH (10 мл) и EtOAc (2 мл) и обрабатывали 10 масс.% Pd/C (95 мг). Водород из баллона пропускали через суспензию в течение 1 мин и смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого макроцикла **27-3**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,39; наблюдали: 653,32.

Стадия 5. Получение **27-4**: неочищенный продукт стадии 4 растворяли в ДХМ и обрабатывали TMSOTf (0,23 мл, 1,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч 15 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ и при помощи пипетки добавляли в делительную воронку, содержащую 1 М водный раствор NaOH. Смесь встряхивали в течение 1 мин, а затем подкисляли до pH 1~2 с применением 10% водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ и объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением карбоновой кислоты **27-4** (119 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,33; наблюдали: 597,40.

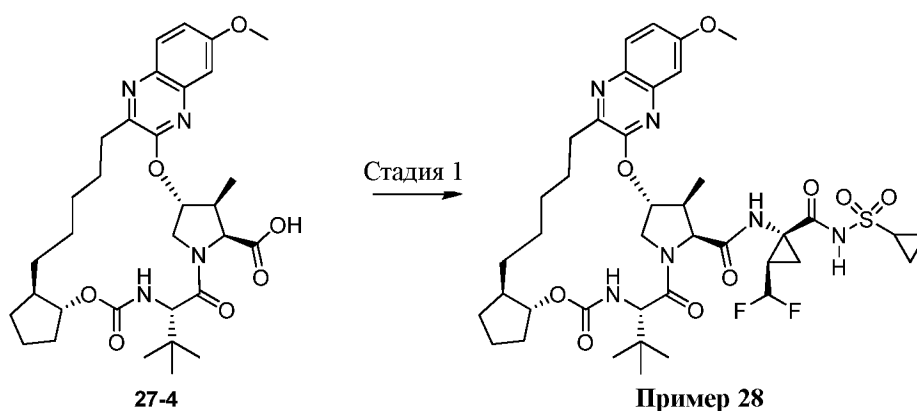
Стадия 6. Получение примера **27**: карбоновую кислоту **27-4** (105 мг, 0,177 ммоль) и промежуточное соединение **A10** (65 мг, 0,212 ммоль) обрабатывали TBTU (68 мг, 0,212 ммоль), ДМАП (26 мг, 0,212 ммоль), ДХМ (1,8 мл) и DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, а затем добавляли еще амина **A10** (40 мг, 0,131 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации. Через 1,25 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением примера **27** (80 мг) с примерно 90% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,06 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; наблюдали: 847,69. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 1H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 5,84 (td, *J* = 55,6, 6,5 Гц, 1H), 5,58 (d, *J* = 22,6 Гц, 1H), 4,94 – 4,81 (m, 1H),

4,37 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (ddd, $J = 15,1, 9,9, 5,3$ Гц, 1H), 2,84 (p, $J = 7,4$ Гц, 1H), 2,75 (ddd, $J = 13,3, 10,2, 6,0$ Гц, 1H), 2,03 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,73 – 1,55 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,19 – 1,02 (m, 14H), 0,99 – 0,80 (m, 2H).

5

Пример **28**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-16-метокси-11-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид.

10

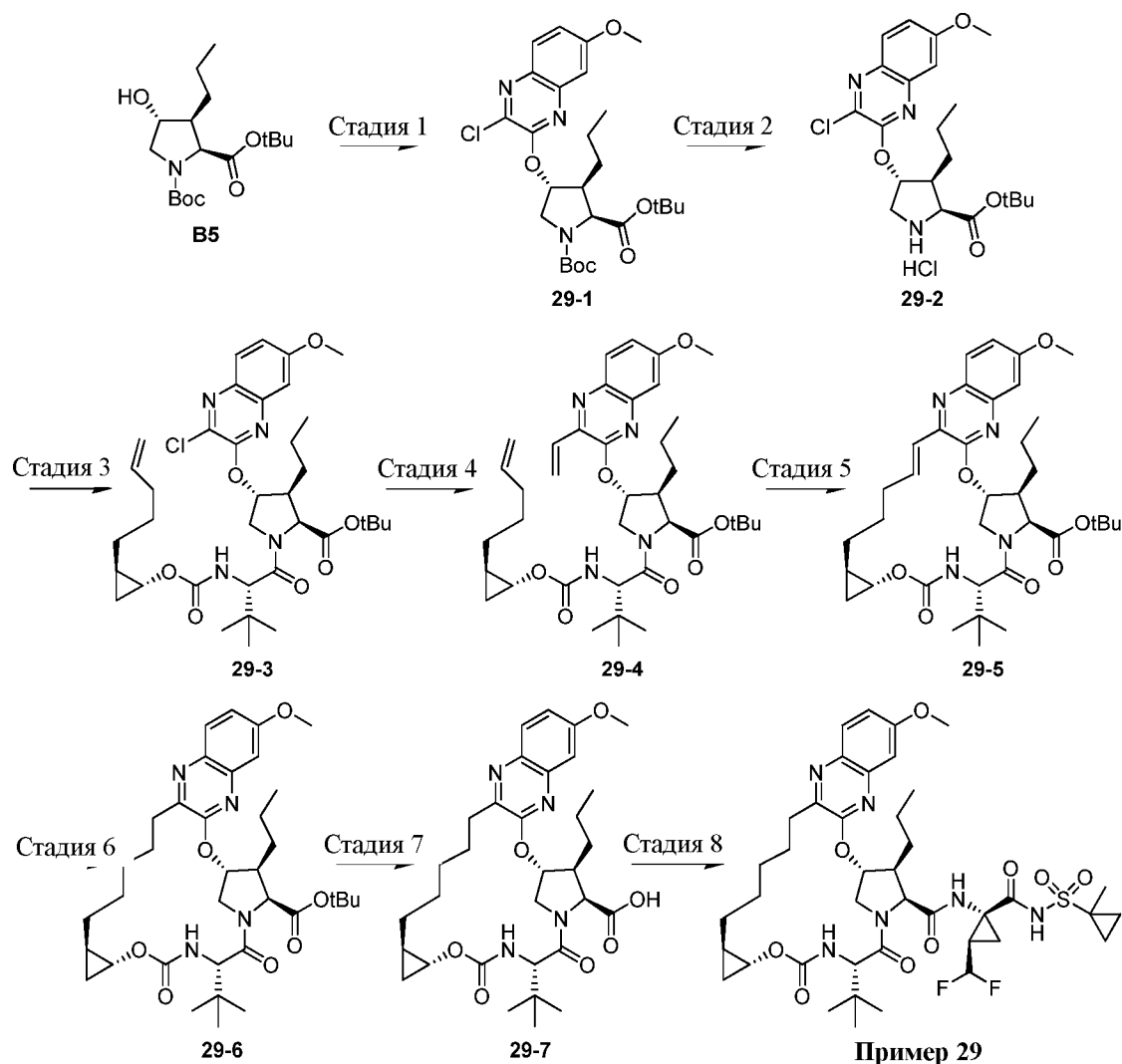


Стадия 1. Карбоновую кислоту **27-4** (20 мг, 0,034 ммоль) и промежуточное
15 соединение **A9** (35 мг, 0,12 ммоль) обрабатывали ТВТУ (22 мг, 0,067 ммоль), ДМАП (8 мг, 0,07 ммоль), ДХМ (1 мл) и DIPEA (0,117 мл, 0,674 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением примера **28** (22 мг) с примерно 90% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи
20 аналитической ВЭЖХ: 8,90 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{40}H_{55}F_2N_6O_9S$: 833,37; наблюдали: 833,61. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (td, $J = 55,8, 6,5$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 9,7$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, $J = 17,8$ Гц, 3H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (ddd, $J = 13,3, 10,3, 6,0$ Гц, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,64 (ddd, $J =$
25 18,7, 11,6, 4,0 Гц, 4H), 1,49 – 1,19 (m, 11H), 1,18 – 0,94 (m, 14H), 0,94 – 0,80 (m, 1H).

Пример **29**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-14-

метокси-3,6-диоксо-9-пропил-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагидро-8Н-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-в]хиноксалин-8-карбоксамид.

5



Стадия 1. Получение **29-1**: к раствору промежуточного соединения **B5** (188 мг, 0,57 ммоль) и промежуточного соединения **E1** (233 мг, 0,86 ммоль) в MeCN (2,85 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (280 мг, 9,18 ммоль). Через 19 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением замещенного хиноксалина **29-1** (240 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₇ClN₃O₆: 522,2; наблюдали: 522,3.

Стадия 2. Получение **29-2**: к раствору **29-1** (240 мг, 0,46 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (4 мл, 1 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при КТ. Через 15 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением амингидрохлорида **29-2** (200 мг) в виде серовато-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₉ClN₃O₄: 422,2; наблюдали: 422,2.

5 Стадия 3. Получение **29-3**: к раствору **29-2** (200 мг, 0,46 ммоль) и промежуточного соединения **D1** (170 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (2,3 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли NATU (192 мг, 0,51 ммоль), а затем DIPEA (400 мкл, 2,30 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с
10 получением амида **29-3** (67 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; наблюдали: 687,5.

Стадия 4. Получение **29-4**: к раствору **29-3** (67 мг, 98 мкмоль), ТЭА (20 мкл, 150 мкмоль) и винилтрифторбората калия (19,7 мг, 150 мкмоль) в EtOH (500 мкл) добавляли PdCl₂(dppf) (8 мг, 9,8 мкмоль). Реакционную смесь деоксигенировали с применением аргона
15 в течение 10 мин и нагревали до 78°C. Через 40 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением винилхиноксалина **29-4** (40,2 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; наблюдали: 679,6.

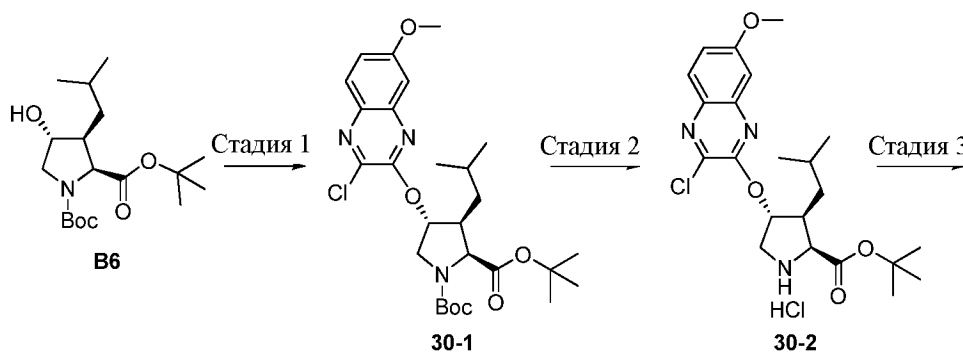
20 Стадия 5. Получение **29-5**: к раствору **29-4** (40 мг, 59 мкмоль) в ДХЭ (11,8 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (4 мг, 6 мкмоль, Strem) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут с применением аргона. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом
25 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением макроцикла **29-5** (31 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; наблюдали: 651,5.

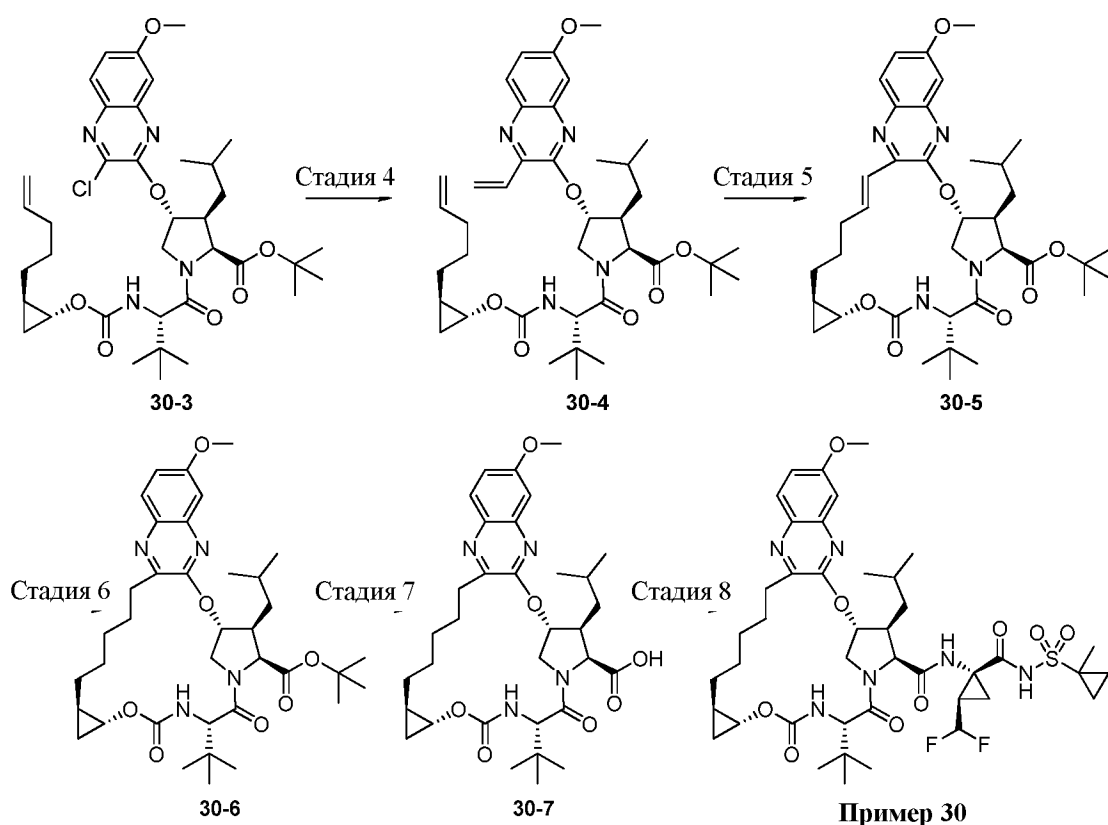
Стадия 6. Получение **29-6**: к раствору макроцикла **29-5** (31 мг, 47 мкмоль) в этаноле (500 мкл) при КТ в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 масс.%, 5 мг, 5 мкмоль). Из
30 реакционного сосуда удаляли газы и вводили 1 атм водорода (3 ×) и реакционную смесь энергично перемешивали при КТ. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через слой целита с применением этилацетата (3 × 5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением макроцикла **29-6** (31 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено
35 для C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; наблюдали: 653,5.

Стадия 7. Получение **29-7**: к раствору **29-6** (31 мг, 47 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли TMSOTf (44 мкл, 0,25 ммоль). Через 25 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно сушили с толуолом (2 × 2 мл) с получением карбоновой кислоты **29-7** (35 мг) в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; наблюдали: 597,4.

Стадия 8. Получение примера **29**: к раствору **29-7** (35 мг, 49 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (22 мг, 74 мкмоль) в MeCN (245 мкл) при КТ в атмосфере аргона добавляли NATU (28 мг, 74 мкмоль), а затем DIPEA (43 мкл, 250 мкмоль). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 5–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением примера **29** (22,3 мг) в виде белого порошка соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,81 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 847,4; наблюдали: 847,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,83 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,97 (td, *J*_{H-F} = 55 Гц, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,84 (шир, s, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 3H), 4,13 (app d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,09 – 2,65 (m, 5H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,87 – 1,34 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08 – 0,84 (m, 10H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,50 (dd, *J* = 12,6, 6,6 Гц, 1H).

Пример **30**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-9-(2-метилпропил)-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадизацклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **30-1**: смесь промежуточного соединения **В6** (139 мг, 0,405 ммоль), промежуточного соединения **Е1** (170 мг, 0,625 ммоль) и карбоната цезия (203 мг, 0,623 ммоль) в 3,3 мл ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **30-1** (170 мг) в виде прозрачной пленки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₉ClN₃O₆: 536,24; наблюдали: 536,31.

Стадия 2. Получение **30-2**: раствор соляной кислоты в диоксане (4,0 М, 0,16 мл, 0,64 ммоль) при комнатной температуре добавляли к раствору **30-1** (168 мг, 0,314 ммоль) в 3,3 мл диоксана. Через тридцать минут добавляли еще 4 эквивалента HCl и смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавляли еще 25 эквивалентов HCl. Через тридцать минут добавляли еще 19 эквивалентов HCl. Через один час добавляли еще 29 эквивалентов HCl. Через тридцать минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **30-2** (148 мг, 85% чистота), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₂H₃₁ClN₃O₄: 436,19; наблюдали: 436,25.

Стадия 3. Получение **30-3**: NATU (144 мг, 0,379 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,28 мл, 1,58 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **30-2** (148 мг, 0,315 ммоль) и

промежуточного соединения **D1** (99 мг, 0,348 ммоль) в 3,5 мл ДМФ. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в воду и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) с получением **30-3** (136 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{37}H_{54}ClN_4O_7$: 701,36; наблюдали: 701,47.

Стадия 4. Получение **30-4**: $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (35 мг, 0,043 ммоль) при комнатной температуре добавляли к дегазированной смеси **30-3** (135 мг, 0,193 ммоль), винилтрифторбората калия (41 мг, 0,306 ммоль) и триэтиламина (0,040 мл, 0,289 ммоль) в 2,1 мл этанола. Реакционную смесь грели при 78°C в атмосфере аргона в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вносили в воду и экстрагировали этилацетатом (три раза). Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **30-4** (133 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{39}H_{57}N_4O_7$: 693,41; наблюдали: 693,48.

Стадия 5. Получение **30-5**: смесь **30-4** (133 мг, 0,192 ммоль) и катализатора Zhan 1B (16 мг, 0,022 ммоль, Strem) в 38 мл ДХЭ деоксигенировали в атмосфере аргона в течение 25 минут. Затем смесь грели при 95°C в течение 50 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) с получением **30-5** (70 мг) в виде светло-желтой пленки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{37}H_{53}N_4O_7$: 665,38; наблюдали: 665,50.

Стадия 6. Получение **30-6**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 22 мг, 0,0208 ммоль) добавляли к раствору **30-5** (69 мг, 0,104 ммоль) в 3 мл этанола. Затем смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа, а затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **30-6** (64 мг) в виде светлой желто-коричневой твердой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{37}H_{55}N_4O_7$: 667,40; наблюдали: 667,43.

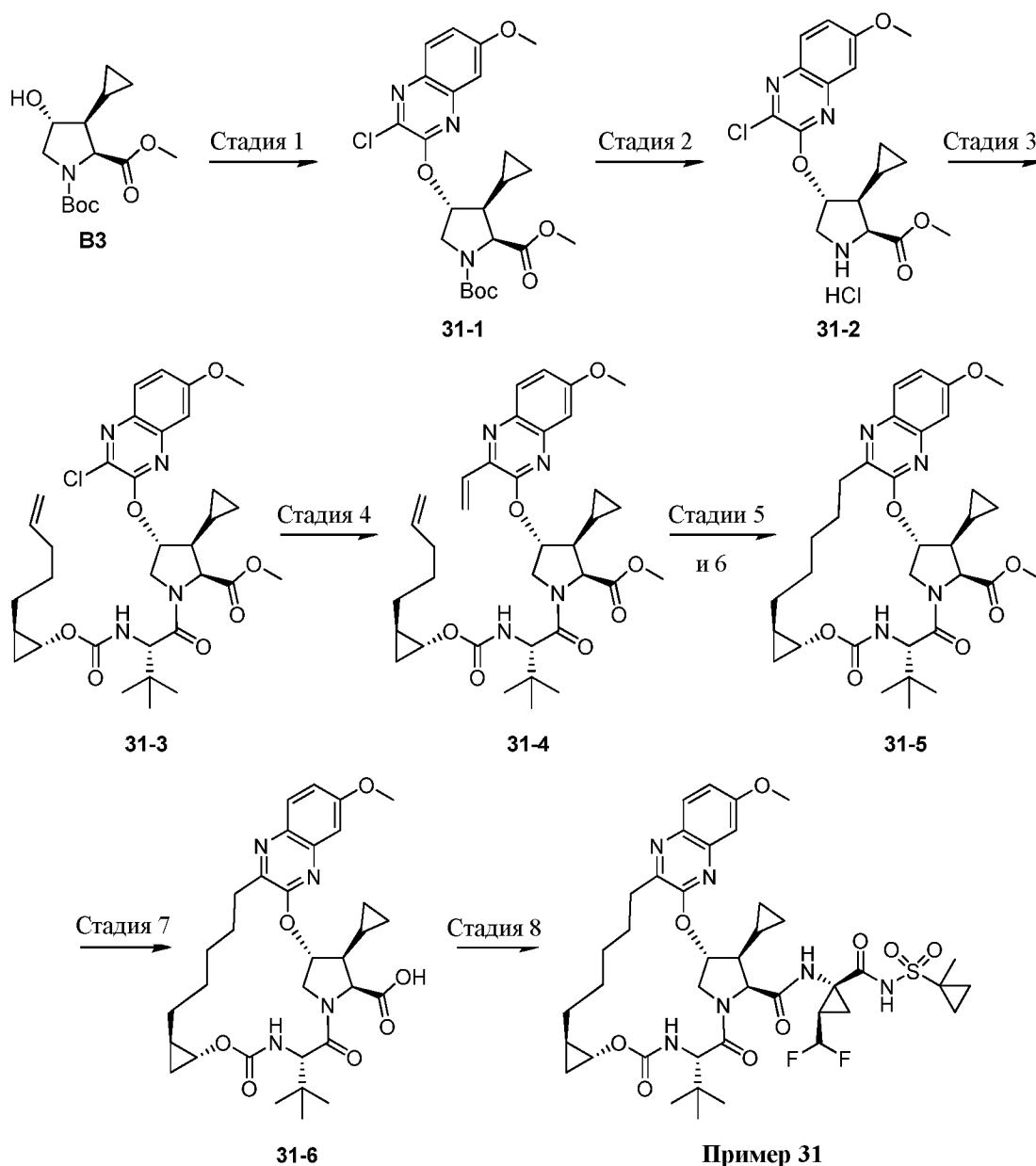
Стадия 7. Получение **30-7**: TMSOTf (0,050 мл, 0,274 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона по каплям добавляли к раствору **30-6** (30 мг, 0,045 ммоль) в 1,2 мл дихлорметана. Через 45 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную пленку вносили в 5 мл толуола и концентрировали при

пониженном давлении. Указанный процесс повторяли с получением **30-7** (27 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; наблюдали: 611,41.

Стадия 8. Получение примера **30**: HATU (28 мг, 0,074 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,050 мл, 0,281 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **30-7** (27 мг, 0,045 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (22 мг, 0,072 ммоль) в 2,2 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в воду и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (15–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением после лиофилизации соли трифторуксусной кислоты примера **30** (18 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,96 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; наблюдали: 861,30. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 7,6 Гц, 1H); 5,77 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,16 (dd, J = 11,8, 4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79–3,71 (m, 1H), 2,98–2,90 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 12,6, 4,8 Гц, 1H), 2,79–2,72 (m, 1H), 2,06–1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,64–1,44 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,32 (m, 3H), 1,15–1,07 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 1,06–0,96 (m, 3H), 1,04–1,01 (m, 6H), 0,93–0,89 (m, 2H), 0,79–0,68 (m, 1H), 0,52–0,47 (m, 1H).

Пример **31**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-9-циклопропил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

30



5 Стадия 1. Получение **31-1**: Неочищенный образец промежуточного соединения **B3** обрабатывали промежуточным соединением **E1** (217 мг, 0,797 ммоль), MeCN (5,7 мл) и Cs₂CO₃ (371 мг, 1,14 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 17 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% - 40%
10 смесями EtOAc/Hex) с получением хиноксалина **31-1** (143 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-
Boc+2H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₁ClN₃O₄: 378,12; наблюдали: 378,59.

Стадия 2. Получение **31-2**: хиноксалин **31-1** (143 мг, 0,299 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М раствором в диоксане, 5 мл, 20,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и неочищенный
15 **31-2** применяли без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение **31-3**: неочищенный амингидрохлорид **31-2** обрабатывали ВЕР (115 мг, 0,419 ммоль), промежуточное соединение **D1** (120 мг, 0,423 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) и DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль), а затем нагревали до 50°C. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли Et₂O. Органический раствор промывали избытком насыщенного водного раствора NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением амида **31-3** (166 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₄ClN₄O₇: 643,29; наблюдали: 643,48.

10 Стадия 4. Получение **31-4**: амид **31-3** (166 мг, 0,258 ммоль) обрабатывали винилтрифторборатом калия (52 мг, 0,387 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (21 мг, 0,0258 ммоль), EtOH (2,6 мл) и ТЭА (0,054 мл), а затем нагревали до температуры обратной конденсации. Через 50 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при
15 пониженном давлении. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 40% смесями EtOAc/Hex) с получением винилхиноксалина **31-4** (145 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₇N₄O₇: 635,34; наблюдали: 635,58.

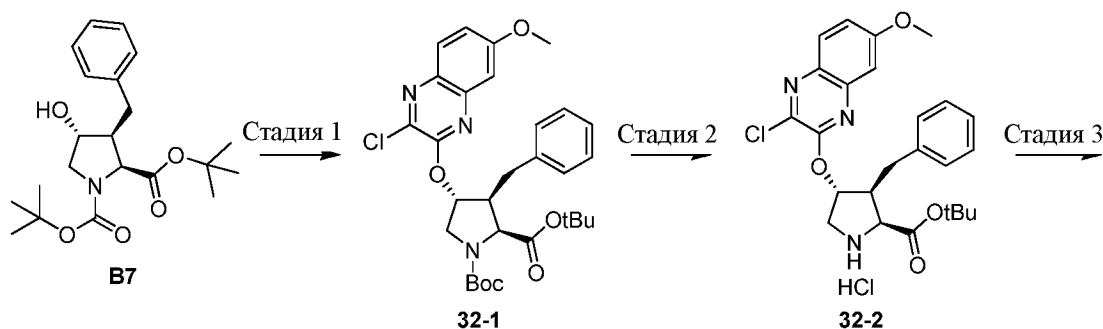
Стадии 5 и 6. Получение **31-5**: винилхиноксалин **31-4** (145 мг, 0,228 ммоль) суспендировали в ДХЭ (46 мл) и обрабатывали катализатором Zhan 1B (33 мг, 0,0456
20 ммоль, Strem). Суспензию деоксигенировали путем продувки с применением N₂ в течение 22 мин, а затем нагревали до температуры обратной конденсации в течение 50 мин. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (25% - 35% смесями EtOAc/Hex) с получением целевого макроцикла (54 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*):
25 [M +H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₃N₄O₇: 607,31; наблюдали: 607,67). Макроциклический продукт стадии 5 растворяли в EtOH (10 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (45 мг). Водород из баллона пропускали через суспензию в течение 1 мин и гидрирование (1 атм) продолжали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при
30 пониженном давлении с получением целевого макроцикла **31-5**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₅N₄O₇: 609,33; наблюдали: 609,95.

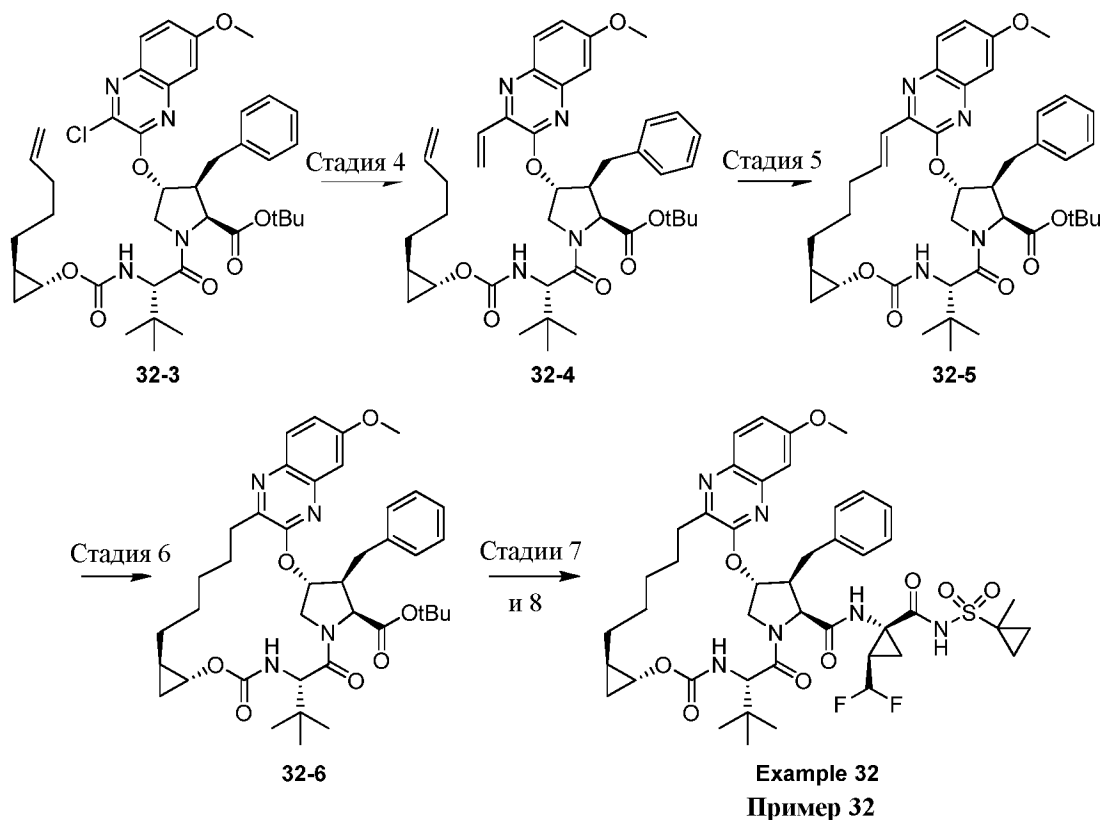
Стадия 7. Получение **31-6**: неочищенный продукт **31-5** растворяли в ТГФ и обрабатывали LiOH (1,0 М раствором в H₂O, 5 мл, 5 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 дней реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в
35 течение 20 ч. Затем смесь вносили в H₂O и подкисляли до pH ~1–2 с применением 10%

раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (80% - 100% смесями EtOAc/Hex) с получением карбоновой кислоты **31-6** (24 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; наблюдали: 595,12.

Стадия 8. Получение примера **31**: карбоновую кислоту **31-6** (24 мг, 0,040 ммоль) и промежуточное соединение **A10** (25 мг, 0,081 ммоль) обрабатывали ТВТУ (23 мг, 0,081 ммоль), ДМАП (10 мг, 0,081 ммоль), ДХМ (2 мл) и DIPEA (0,070 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением примера **31** (13 мг, 34%) с примерно 90% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,92 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; наблюдали: 845,67. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,05 – 5,65 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,47 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 4,27 (dd, *J* = 12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,80 (td, *J* = 13,2, 4,1 Гц, 1H), 1,98 (d, *J* = 28,8 Гц, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 4H), 1,65 – 1,41 (m, 10H), 1,33 (d, *J* = 27,7 Гц, 3H), 1,20 – 1,06 (m, 9H), 1,04 – 0,84 (m, 6H), 0,82 – 0,62 (m, 3H), 0,61 – 0,41 (m, 2H), 0,06 (dd, *J* = 9,2, 4,9 Гц, 1H).

Пример **32**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-9-бензил-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **32-1**: к раствору промежуточного соединения **B7** (390 мг, 1,00 ммоль) и промежуточного соединения **E1** (272 мг, 1,00 ммоль) в MeCN (5 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (390 мг, 1,00 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением хиноксалина **32-1** (550 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₇ClN₃O₆: 570,2; наблюдали: 570,2.

Стадия 2. Получение **32-2**: к раствору **32-1** (549 мг, 0,96 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (2 мл, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 24 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением амингидрохлорида **32-2** (461 мг) в виде серовато-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₉ClN₃O₄: 470,2; наблюдали: 470,2.

Стадия 3. Получение **32-3**: к раствору **32-2** (461 мг, 0,96 ммоль) и промежуточного соединения **D1** (369 мг, 1,10 ммоль) в MeCN (5 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли NATU (418 мг, 1,10 ммоль), а затем DIPEA (869 мкл, 5,00 ммоль). Через 24 ч реакционную

смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **32-3** (202,6 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₂ClN₄O₇: 735,3; наблюдали: 735,4.

5 Стадия 4. Получение **32-4**: к раствору **32-3** (202 мг, 276 мкмоль), ТЭА (56 мкл, 414 мкмоль) и винилтрифторбората калия (56 мг, 414 мкмоль) в EtOH (2,76 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (22,5 мг, 27,6 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали с применением аргона в течение 10 мин и нагревали до 78°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии
10 на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **32-4** (163 мг) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₅N₄O₇: 727,4; наблюдали: 727,5.

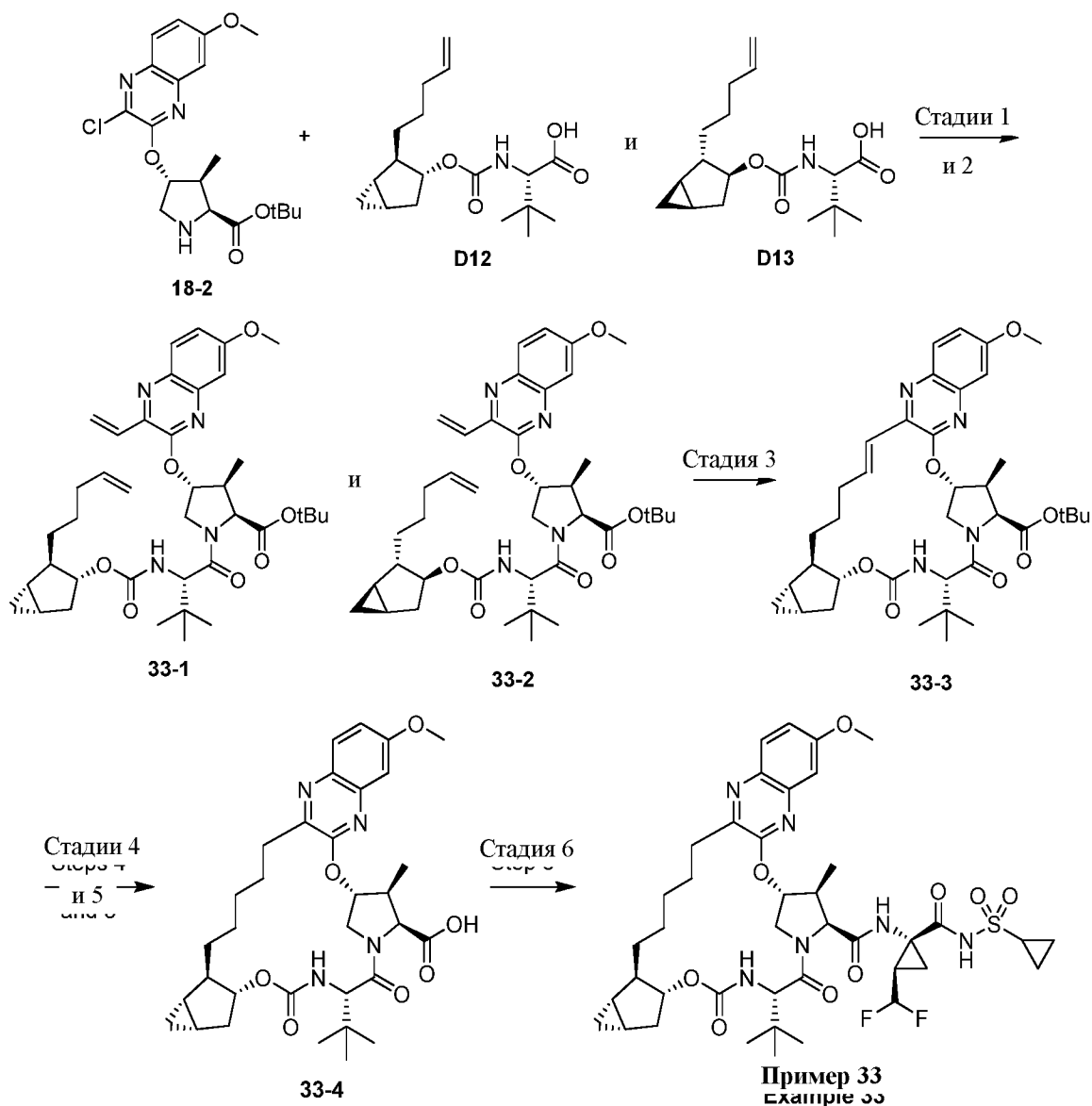
Стадия 5. Получение **32-5**: к раствору **32-4** (163 мг, 220 мкмоль) в ДХЭ (44 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (16 мг, 22 мкмоль, Strem) и реакционную смесь
15 дегазировали в течение 10 минут с применением аргона. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 45 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **32-5** (125 мг) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₁N₄O₇:
20 699,4; наблюдали: 699,4.

Стадия 6. Получение **32-6**: к раствору макроцикла **32-5** (124 мг, 178 мкмоль) в этаноле (890 мкл) при КТ в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 19 мг, 18 мкмоль). Из реакционного сосуда удаляли газы и вводили водорода (3 ×) и реакционную смесь энергично перемешивали при КТ при 1 атм H₂. Через 2,5 ч реакционную смесь
25 разбавляли этилацетатом (5 мл) и фильтровали через слой целита с применением этилацетата (3 × 5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **32-6** (139 мг), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃N₄O₇: 701,4; наблюдали: 701,5.

Стадии 7 и 8. Получение примера **32**: к раствору **32-6** (124 мг, 178 мкмоль) в ДХМ (3
30 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли ТФК (2 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и азеотропно сушили с толуолом (2 × 2 мл) с получением целевой карбоновой кислоты в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (126 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₅N₄O₇: 645,3; наблюдали: 645,4). К раствору указанной карбоновой
35 кислоты (120 мг, 178 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (119 мг, 392 мкмоль) в

MeCN (1 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли HATU (151 мг, 392 мкмоль), а затем DIPEA (155 мкл, 890 мкмоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли, повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 5–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением соли ТФК примера **32** (23 мг) в виде белого порошка. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,81 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₅H₅₇F₂N₆O₉S: 895,4; наблюдали: 895,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 5,83 (td, *J*_{H-F} = 55 Гц, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,77 (шир, s, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4,50 – 4,28 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 3H), 1,92 (шир, s, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,63 – 1,44 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (шир, s, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 4H), 0,78 – 0,66 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H).

Пример **33**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1S,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-15-метокси-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид.



5 Стадии 1 и 2. Получение смеси диастереомеров **33-1** и **33-2**: хиноксалин **18-2** (220 мг, 0,56 ммоль) растворяли в 1:1 смеси диастереомерных промежуточных соединений **D12** и **D13** (208 мг, 0,643 ммоль) в MeCN (5 мл). Добавляли DIPEA (280 мкл, 1,6 ммоль) и NATU (360 мг, 0,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,25 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃

10 (15 мл), H₂O (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на силикагеле (5 г). В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc в гексане) получали белую пену

15 (352 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₂ClN₄O₇: 699,4; наблюдали: 699,1). Гетерогенную смесь указанного остатка, PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (30,7 мг, 0,0376 ммоль) и

винилтрифторбората калия (135 мг, 1,01 ммоль) в EtOH (5 мл) при перемешивании продували аргоном в течение нескольких минут. Добавляли триэтиламин (160 мкл, 1,1 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc (30 мл), H₂O (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на силикагеле (3 г). В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесь EtOAc в гексане) получали неразделимую смесь **33-1** и **33-2** в виде желтого остатка (258 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,4; наблюдали: 691,7.

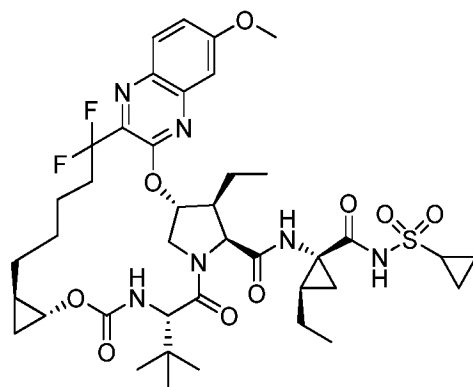
Стадия 3: Получение **33-3**: смесь диастереомеров **33-1** и **33-2** (258 мг, 0,373 ммоль) растворяли в ДХЭ (125 мл) и раствор продували Ar в течение 10 мин. Добавляли катализатор Zhan 1B (41 мг, 0,056 ммоль, Strem) в виде раствора в ДХЭ (3,3 мл) и полученный раствор перемешивали при 85°C в атмосфере Ar в течение 105 мин. Затем реакционную смесь концентрировали на 5 г силикагеля и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0% - 25% смесь EtOAc в гексане) с получением макроцикла **33-3** в виде аморфного остатка (81,9 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; наблюдали: 663,3.

Стадии 4 и 5: Получение **33-4**: к раствору **33-3** (81,9 мг, 0,124 ммоль) в 1:1 смеси EtOAc:EtOH (4 мл) добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 19 мг). Реакционный сосуд два раза продували H₂ и перемешивали при КТ при 1 атм H₂ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (1,2 мл) и добавляли TMSOTf (90 мкл, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл). Добавляли 0,2 М водный раствор NaOH (5 мл) и двухфазную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин. Затем смесь подкисляли 1 М водным раствором HCl (20 мл) и разбавляли CH₂Cl₂ (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением **33-4** в виде неочищенного остатка (76,1 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₅N₄O₇: 609,3; наблюдали: 608,9.

Стадия 6: Получение примера **33**: к суспензии кислоты **33-4** (43 мг, 0,072 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (40,9 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (800 мкл) добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). К полученному раствору добавляли NATU (37 мг, 0,097 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Затем реакционную смесь

разбавляли EtOAc (20 мл), 0,2 М водным раствором HCl (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 55% смесью ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **33** в виде белого аморфного твердого вещества (29,6 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,07 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; наблюдали: 845,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,21 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,99 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 0,95 (m, 29H), 0,56 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,35 (m, 1H).

15
Пример **34**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этилциклопропил}-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксидазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

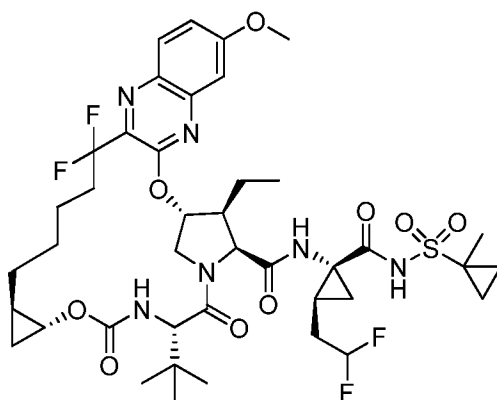


Пример 34

Пример **34** получали аналогично примеру **17**, используя промежуточное соединение **A3** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 7. Выделяли пример **34** (5,7 мг) с примерно 95% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,81 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4;

наблюдали: 833,25. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,027 (шир, s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,32 (шир, s, 1H), 5,92 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,30 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 3H), 4,08 (dd, $J = 11,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,40 (m, 11H) 1,34 – 1,14 (m, 7H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 0,82 (m, 6H), 0,72 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Пример 35. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2,2-дифторэтил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



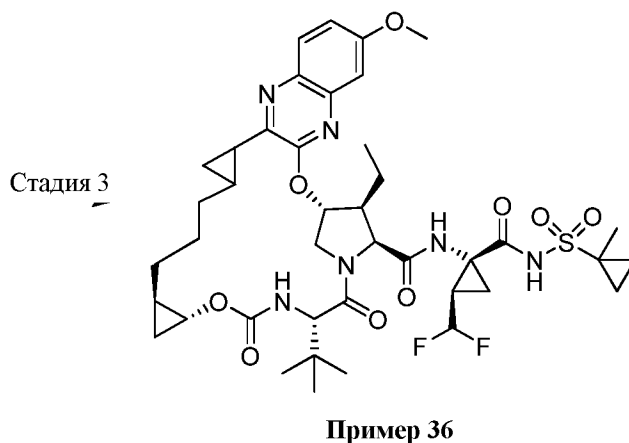
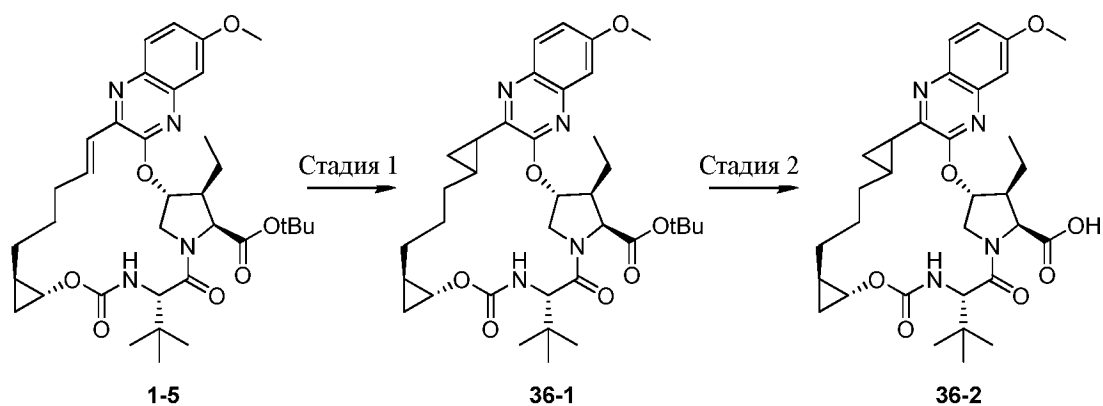
Пример 35

Пример 35 получали аналогично примеру 17, используя промежуточное соединение А8 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 7. Выделяли пример 35 (12,8 мг) с примерно 90% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,78 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 883,4; наблюдали: 883,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,69 (шир, s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,53 (шир, s, 1H), 5,91 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,84 (tt, $J_{\text{H-F}} = 56$ Гц, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (ap d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,08 (dd, $J = 11,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82 – 1,58 (m, 7H) 1,54 – 1,40 (m, 5H), 1,36 – 1,18 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Пример 36. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,21aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-9-этил-14-

метокси-3,6-диоксо-1a,3,4,5,6,9,10,17b,18,18a,19,20,21,21a-тетрадекагидро-1H,8H-7,10-метаноциклопропа[13,14:18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

5



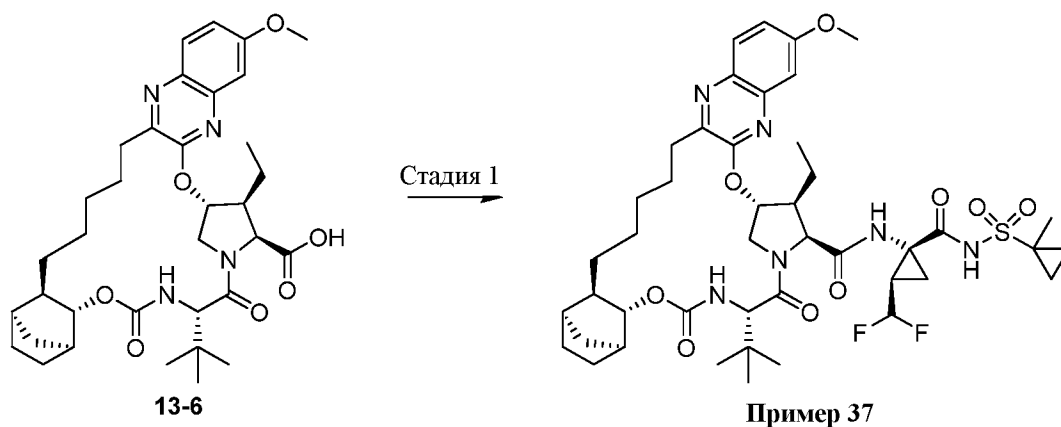
Стадия 1. Получение **36-1**: к раствору иодида триметилсульфоксония (72 мг, 0,32 ммоль) в смеси ДМСО/ТГФ (1:1, 2 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 12 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Макроцикл **1-5** (103 мг, 0,16 ммоль) по каплям добавляли в ТГФ (3 мл). Смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли смесью EtOAc/H₂O, экстрагировали EtOAc, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–25% смесями EtOAc/гексан) с получением **36-1** (27 мг) в виде остатка. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; наблюдали: 651,52.

Стадия 2. Получение **36-2**: к раствору **36-1** (26 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TMSOTf (0,036 мл, 0,2 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь при помощи пипетки добавляли в перемешиваемый 1 н. раствор NaOH (2 мл). Через 10 мин смесь разбавляли ДХМ и подкисляли до pH 3 с применением 1 н. водного раствора HCl. После экстрагирования водного слоя с применением ДХМ

объединенную органическую фазу сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–10% смесью $EtOAc/MeOH$) с получением **36-2** (24 мг) в виде остатка, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595,31; наблюдали: 595,43.

Стадия 3. Получение примера **36**: к раствору **36-2** (24 мг, 0,041 ммоль), промежуточного соединения **A10** (16 мг, 0,053 ммоль), ТВТУ (19 мг, 0,06 ммоль) и ДМАП (8 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли еще промежуточного соединения **A10** (16 мг, 0,053 ммоль), ТВТУ (19 мг, 0,06 ммоль), ДМАП (8 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь разбавляли $EtOAc$, промывали нас. водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 45–85% смесью $MeCN/H_2O + 0,1\%$ ТФК) и лиофилизировали с получением примера **36** (3 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,06 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845,37; наблюдали: 845,43. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 5,60 – 5,82 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,72 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 – 4,22 (dd, J = 11,6, 4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,15 (m, 11H), 1,09 (s, 9H), 0,95 – 0,86 (m, 8H), 0,47 (m, 1H).

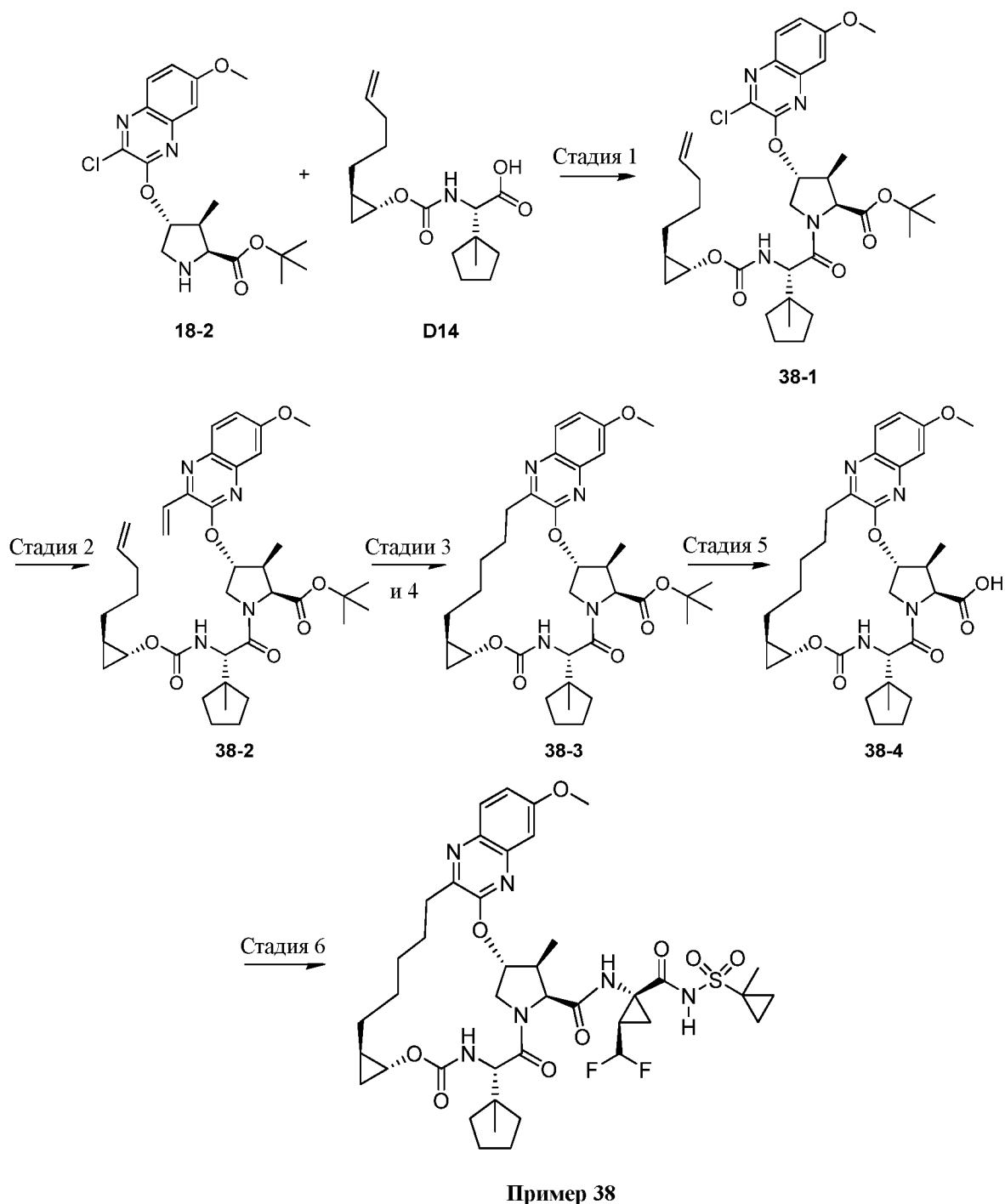
Пример **37**. Получение (1R,4S,4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-12-этил-17-метокси-6,9-диоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагидро-1H,11H-1,4:10,13-диметанохиноксалино[2,3-k][1,10,3,6]бензодиоксадиазациклононадецин-11-карбоксамид.



Стадия 1. Получение примера **37**: к раствору **13-6** (76 мг, 0,12 ммоль), промежуточного соединения **A10** (44 мг, 0,14 ммоль), НАТУ (55 мг, 0,14 ммоль) и ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли еще промежуточного соединения **A10** (44 мг, 0,14 ммоль), НАТУ (55 мг, 0,14 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль), а затем DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 50 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 45–85% смесями MeCN/H₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **37** (30 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,44 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₄H₆₁F₂N₆O₉S: 887,42; наблюдали: 887,50. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95 – 5,66 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,11 (br, 2H), 2,02 – 0,83 (m, 41H).

Пример **38**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-14-метокси-9-метил-5-(1-метилциклопентил)-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид

25



- 5 Стадия 1. Получение **38-1**: амин **18-2** (192 мг, 0,487 ммоль) обрабатывали ВЕР (246 мг, 0,898 ммоль), промежуточным соединением **D14** (278 мг, 0,898 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) и DIPEA (0,42 мл, 2,4 ммоль), а затем нагревали до 50°C. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали избытком нас. водного раствора NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и
- 10 концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 35% смесями EtOAc/Hex) с получением амида **38-1** (264 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,34; наблюдали: 685,82.

Стадия 2. Получение **38-2**: амида **38-1** (264 мг, 0,385 ммоль) обрабатывали винилтрифторборатом калия (82 мг, 0,615 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (33 мг, 0,041 ммоль), EtOH (4,0 мл) и ТЭА (0,086 мл, 0,62 ммоль), а затем нагревали до температуры обратной конденсации. Через 55 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением винилхиноксалина **38-2** (168 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; наблюдали: 677,38.

Стадии 3 и 4. Получение **38-3**: винилхиноксалин **38-2** (225 мг, 0,332 ммоль) суспендировали в ДХЭ (66 мл) и обрабатывали катализатором Zhan 1B (42 мг, 0,067 ммоль, Strem). Суспензию дегазировали путем продувания N₂ в течение 28 мин, а затем нагревали до температуры обратной конденсации в течение 90 мин. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением целевого макроцикла (168 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,36; наблюдали: 649,33). Макроцикл растворяли в EtOH (25 мл) и EtOAc (5 мл) и обрабатывали Pd/C (10 масс.% Pd, 95 мг). Водород из баллона пропускали через суспензию в течение 1 мин, реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение еще 1,5 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением целевого макроцикла **38-3**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; наблюдали: 651,42.

Стадия 5. Получение **38-4**: неочищенный **38-3** с предыдущей стадии растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали TMSOTf (0,23 мл, 1,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч 15 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в ДХМ и при помощи пипетки добавляли в 1 М водный раствор NaOH. Смесь встряхивали в течение 1 мин, а затем подкисляли до pH ~ 1–2 с применением 10% водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ и объединенную органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0% - 20% смесями MeOH/EtOAc) с получением карбоновой кислоты **38-4** (131 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; наблюдали: 595,29.

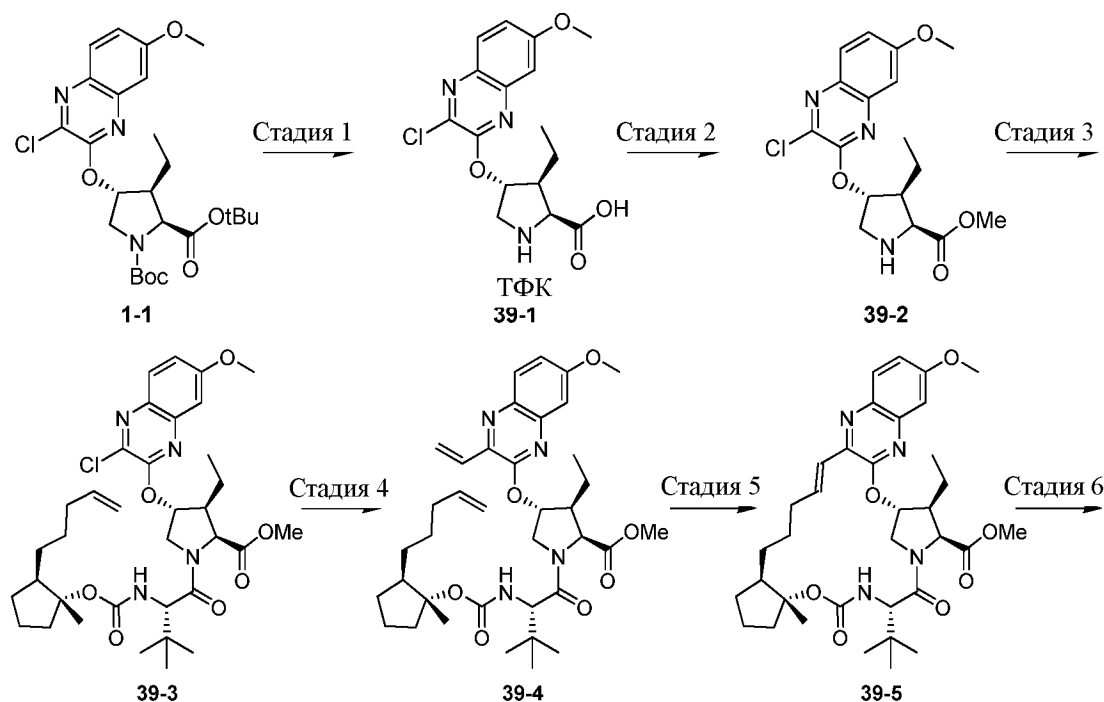
Стадия 6. Получение примера **38**: карбоновую кислоту **38-4** (131 мг, 0,220 ммоль) и промежуточное соединение **A10** (81 мг, 0,264 ммоль) обрабатывали TBTU (85 мг, 0,264 ммоль), ДМАП (32 мг, 0,264 ммоль), ДХМ (2,6 мл) и DIPEA (0,38 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч, а затем концентрировали при

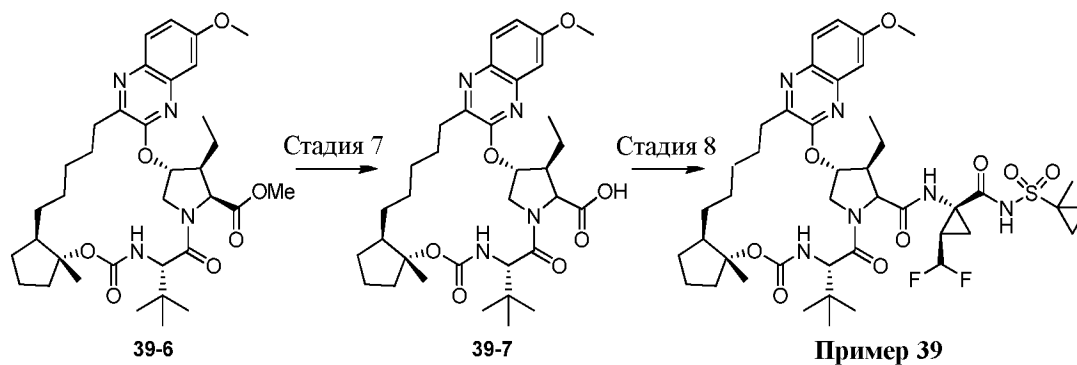
пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи ВЭЖХ с получением примера **38** (74 мг) с примерно 90% чистотой в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,93 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; наблюдали: 845,57. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ

5 9,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J* = 9,0 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,81 (td, *J* = 55,9, 6,6 Гц, 1H), 5,59 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,18 (dd, *J* = 11,9 Гц, 3,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,97–2,90 (m, 1H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85–1,41 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 4,3 Гц, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

10

Пример **39**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-11-этил-16-метокси-3a-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-
15 b]хиноксалин-10-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **39-1**: простой эфир хиноксалина **1-1** (588,7 мг, 1,159 ммоль) растворяли в ТФК (5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТФК удаляли в вакууме с получением соли ТФК **39-1** (631,2 мг) в виде бесцветного порошка. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; наблюдали: 352,1.

Стадия 2. Получение **39-2**: соль ТФК **39-1** (631,2 мг, 1,159 ммоль) растворяли в смеси CH₂Cl₂/MeOH (3 мл/3 мл). К раствору при КТ добавляли раствор TMSCHN₂ (2 М раствор в гексане, 3 мл, 5,177 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин с получением суспензии, которую фильтровали через воронку с пористым стеклянным фильтром для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (100% этилацетатом) с получением сложного метилового эфира **39-2** (213,0 мг) в виде бесцветных кристаллов. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₁ClN₃O₄: 366,1; наблюдали: 366,1.

Стадия 3. Получение **39-3**: промежуточное соединение **D7** (191,2 мг, 0,587 ммоль) и сложный метиловый эфир **39-2** (414,1 мг, 1,132 ммоль) при КТ в течение 4 ч обрабатывали НАТУ (860,0 мг, 2,264 ммоль) и DIPEA (0,59 мл, 3,396 ммоль) в ДМФ (8 мл). Реакцию гасили H₂O (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (три раза по 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления осушителя при помощи фильтрования растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% смесью этилацетата в гексане) с получением целевого амида **39-3** (573,9 мг) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+Na]⁺ вычислено для C₃₃H₄₉ClN₄NaO₇: 695,3; наблюдали: 695,3.

Стадия 4. Получение **39-4**: амид **39-3** (573,9 мг, 0,8524 ммоль), трифторвинилборат калия (171,3 мг, 1,279 ммоль) и PdCl₂dppf•CH₂Cl₂ (62,4 мг, 0,085 ммоль) обрабатывали Et₃N (0,18 мл, 1,279 ммоль) в EtOH (8 мл) в атмосфере азота и осторожно кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли PhMe (30 мл) и

растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% смесью этилацетата в гексане) с получением целевого винилхиноксалина **39-4** (542,0 мг, 0,8152 ммоль) в виде оранжевой пены. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₂N₄NaO₇: 687,4; наблюдали: 687,3.

5 Стадия 5. Получение **39-5**: винилхиноксалин **39-4** (542,0 мг, 0,8152 ммоль) обрабатывали катализатором Zhan 1B (59,8 мг, 0,08 ммоль, Strem) в ДХЭ (41 мл). Смесью грели при 80°C в течение 1 ч. Добавляли еще катализатора Zhan 1B (59,8 мг, 0,08 ммоль, Strem) и смесь грели при 80°C в течение еще 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (20% смесью этилацетата в
10 гексане) с получением макроцикла **39-5** (401,0 мг, 0,6297 ммоль) в виде оранжевой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; наблюдали: 637,3.

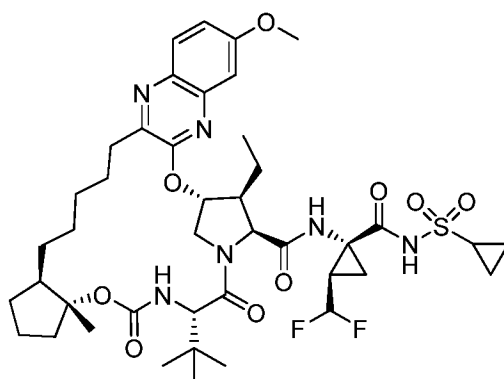
Стадия 6. Получение **39-6**: макроцикл **39-5** (401,0 мг, 0,6297 ммоль) вносили в 1,4-диоксан (15 мл) и обрабатывали Pd/C (10 масс.% Pd, 200,0 мг) и MgO (200,0 мг) при
15 перемешивании в атмосфере водорода. Смесью перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит (5 г) с применением EtOAc (80 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением макроцикла **39-6** (425,3 мг) в виде светло-оранжевой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; наблюдали: 639,3.

20 Стадия 7. Получение **39-7**: макроцикл **39-6** (74,8 мг, 0,110 ммоль) обрабатывали 2 М водным раствором LiOH (1,6 мл, 3,15 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (4 мл /4 мл) при КТ в течение 8 ч, при 50°C в течение 2 ч, а затем при 60°C в течение 3 ч. Смесью охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. К смеси добавляли солевой раствор (30 мл). Смесью экстрагировали CH₂Cl₂ (три раза по 30 мл). Органический слой промывали соевым
25 раствором (30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления осушителя при помощи фильтрования растворитель удаляли в вакууме с получением карбоновой кислоты **39-7** (370,6 мг, 0,5932 ммоль) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; наблюдали: 625,3.

Стадия 8. Получение примера **39**: карбоновую кислоту **39-7** (100,0 мг, 0,1601 ммоль)
30 и промежуточное соединение **A10** (73,2 мг, 0,2401 ммоль) при КТ в течение 5 ч обрабатывали NATU (91,3 мг, 0,2401 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,8005 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакцию гасили H₂O (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (три раза по 30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления осушителя при помощи фильтрования растворитель удаляли в
35 вакууме. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (25 - 100% смесями

этилацетата в гексане). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали в вакууме и остаток дополнительно очищали при помощи сверхкритической флюидной колоночной хроматографии (DAICEL Chiralpak IC 10x250 мм, 18,9 мл/мин, 35% MeOH, 15 атм 40°C) с получением примера **39** (80,5 мг, 0,0920 ммоль, 57%) в виде бесцветного порошка. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,35 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₆₁F₂N₆O₉S: 875,4; наблюдали: 875,4. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,73 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,40–4,60 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,16–3,30 (m, 1H), 2,50–2,77 (m, 2H), 2,20–0,60 (m, 21H), 1,35 (s, 3H) 1,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

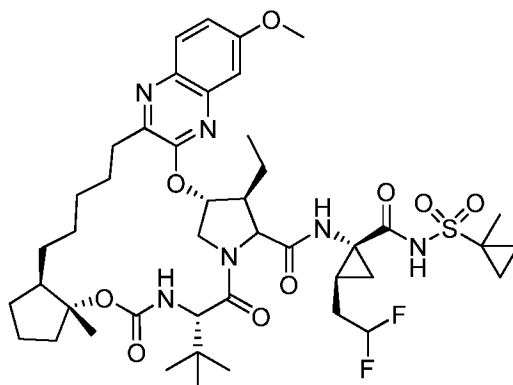
Пример **40**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-11-этил-16-метокси-3a-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид



Пример 40
Пример 40

Пример **40** получали аналогично примеру **39**, используя промежуточное соединение **A9** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Выделяли пример **40** (70,9 мг) с примерно 92% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,24 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,4; наблюдали: 861,4. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,60–6,10 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,2 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,03–4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12–3,28 (m, 1H), 2,89–3,05 (m, 1H), 2,50–2,76 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 19H), 1,36 (s, 3H) 1,25 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Пример 41. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2,2-дифторэтил)-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-11-этил-16-метокси-3a-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамида.

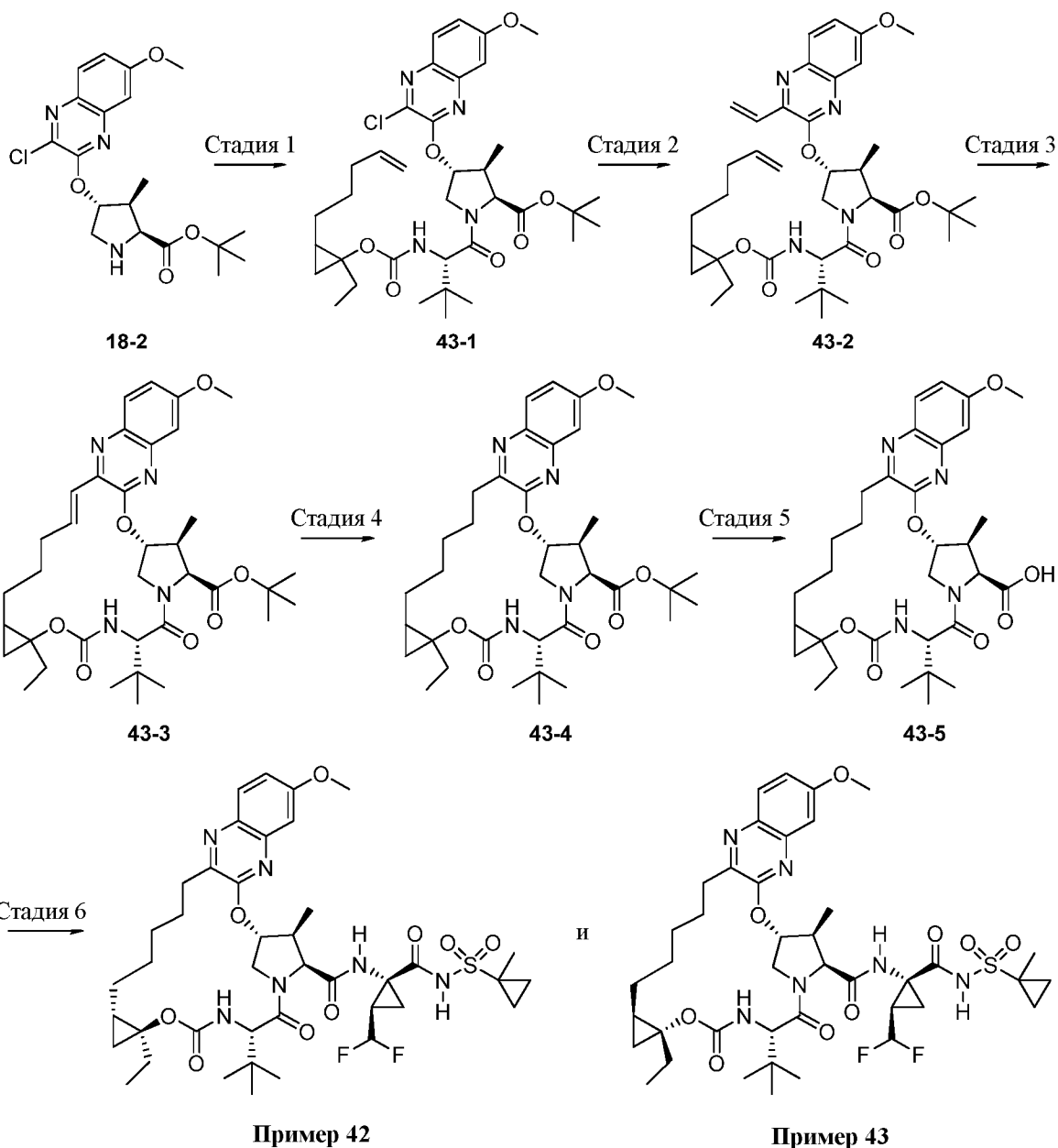


Пример 41

Пример 41 получали аналогично примеру 39, используя промежуточное соединение А8 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 8. Выделяли пример 41 (4,3 мг) с примерно 92% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,36 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 889,4; наблюдали: 889,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃COCD₃) δ 7,83 (d, *J* = 7,83 Гц, 1H), 7,19–7,30 (m, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,70 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,12 (d, *J* = 12,0, 9,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,10–3,26 (m, 1H), 2,56–2,80 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 25H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,06 (s, 9H).

Пример 42 и пример 43. Получение (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-1a-этил-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамида и (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-1a-этил-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид



Стадия 1. Получение **43-1**: к раствору смеси промежуточного соединения **D15** (281 мг, 0,81 ммоль) и промежуточного соединения **18-2** (290 мг, 0,74 ммоль) в MeCN (3,7 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли НАТУ (308 мг, 0,81 ммоль), а затем DIPEA (640 мкл, 3,68 ммоль). Через 17 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесьми этилацетат/гексан) с получением **43-1** (121 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; наблюдали: 687,5.

Стадия 2. Получение **43-2**: к раствору смеси диастереомеров **43-1** (121 мг, 176 мкмоль), ТЭА (38 мкл, 264 мкмоль) и винилтрифторбората калия (35,4 мг, 264 мкмоль) в EtOH (0,88 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (14,4 мг, 17,6 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали с применением аргона в течение 10 мин и нагревали до 78°C. Через 25 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **43-2** (105 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; наблюдали: 679,5.

Стадия 3. Получение **43-3**: к раствору смеси диастереомеров **43-2** (105 мг, 155 мкмоль) в ДХЭ (31 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (11,3 мг, 15,5 мкмоль, Strem) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут с применением аргона. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **43-3** (52,3 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде светло-желтой маслянистой жидкости. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; наблюдали: 651,5.

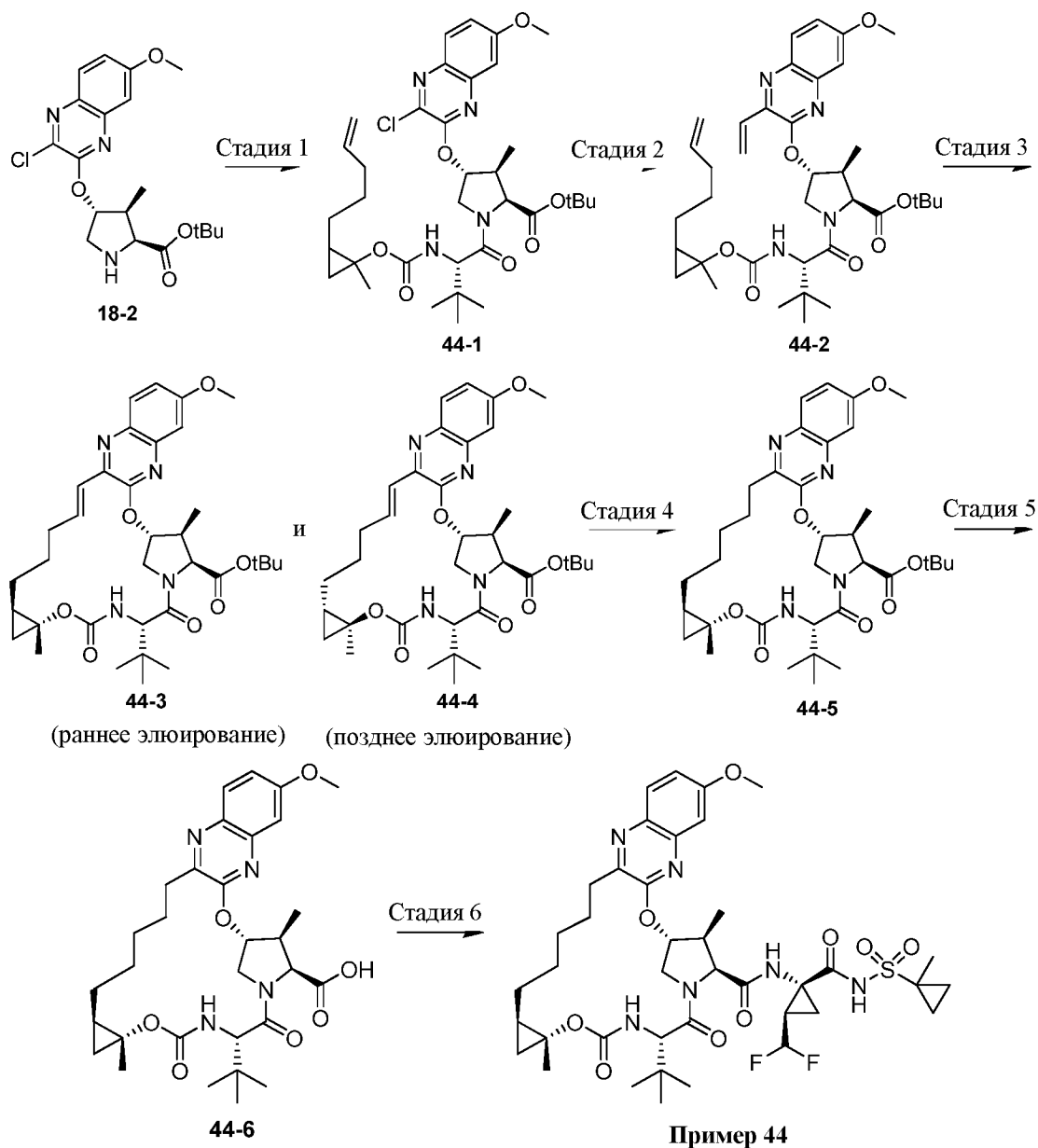
Стадия 4. Получение **43-4**: к раствору смеси диастереомеров **43-3** (52 мг, 80 мкмоль) в этаноле (0,4 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 9 мг, 8 мкмоль). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь энергично перемешивали при КТ. Через 45 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (1 мл) и фильтровали через слой целита с применением этилацетата (3 × 1 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **43-4** (49 мг, 1:1 смесь диастереомеров), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂N₄O₇: 653,4; наблюдали: 653,6.

Стадия 5. Получение **43-5**: к раствору смеси диастереомеров **43-4** (49 мг, 67 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли TMSOTf (60 мкл, 0,34 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь медленно добавляли к 0,25 н. водному раствору NaOH (предварительно охлажденному до 0°C, 1 мл). Полученную смесь разбавляли 1 н. водным раствором HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением **43-5** (71 мг, 1:1 смесь диастереомеров) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; наблюдали: 597,5.

Стадия 6. Получение примеров **42** и **43**: к раствору смеси диастереомеров **43-5** (71 мг, ~67 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (54 мг, 178 мкмоль) в MeCN (1,00 мл)

при КТ в атмосфере аргона добавляли НАТУ (69 мг, 178 мкмоль), а затем DIPEA (155 мкл, 0,89 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–100% смесями этилацетат/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и повторно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 50–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением примера **42** (10 мг) и примера **43** (10 мг) в виде серовато-белых порошков. Пример **42**: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,04 мин. [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; наблюдали: 847,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,70 (td, J = 55,8, 6,4 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,44 (шир, s, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 4H), 1,80 – 1,53 (m, 5H), 1,50 (шир, s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 – 1,31 (m, 1H), 1,33 – 1,09 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 – 0,95 (m, 6H), 0,92 – 0,73 (m, 3H). Пример **43**: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,17 мин. [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; наблюдали: 847,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 5,68 (td, J_{H-F} = 55,5, 6,7 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 5H), 1,44 (шир, s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,34 – 1,02 (m, 8H), 1,00 (s, 9H), 0,99 – 0,89 (m, 5H), 0,85 – 0,74 (m, 3H).

Пример **44**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



5 Стадия 1. Получение **44-1**: NATU (544 мг, 1,43 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,83 мл, 4,76 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **18-2** (429 мг, 1,09 ммоль) и смеси промежуточных соединений **D6** (395 мг, 1,33 ммоль) в 12 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–
10 30% смесями этилацетата в гексане) с получением **44-1** (545 мг; 1:1 смесь диастереомеров) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₅₀ClN₄O₇: 673,33; наблюдали: 673,47.

15 Стадия 2. Получение **44-2**: Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (74 мг, 0,091 ммоль, Strem) при комнатной температуре добавляли к деоксигенированной смеси **44-1** (542 мг, 0,805 ммоль), винилтрифторбората калия (168 мг, 1,25 ммоль) и триэтиламина (0,170 мл, 1,21 ммоль) в 9

мл EtOH. Реакционную смесь грели при 78°C в атмосфере аргона в течение 75 минут. После охлаждения до КТ добавляли толуола 6 мл и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–35% смесями этилацетата в гексане) с получением **44-2** (438 мг; 1:1 смесь диастереомеров) в виде желтой пленки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; наблюдали: 665,55.

Стадия 3. Получение **44-3** и **44-4**: смесь диастереомеров **44-2** (437 мг, 0,658 ммоль) и катализатор Zhan 1B (81 мг, 0,072 ммоль, Strem) в 131 мл ДХЭ деоксигенировали в атмосфере аргона в течение 25 минут. Затем смесь грели при 95°C в течение 50 минут. добавляли еще 7 мг катализатора Zhan 1B и реакционную смесь грели при 95°C в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–40% смесями этилацетата в гексане) с получением индивидуальных диастереомеров **44-3** (143 мг, компонент с более ранним элюированием) в виде светло-желтой пленки и **44-4** (118 мг, компонент с более поздним элюированием) в виде светло-желтого твердого вещества. Элюируемый раньше **44-3**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; наблюдали: 637,45. Элюируемый позже **44-4**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; наблюдали: 637,59.

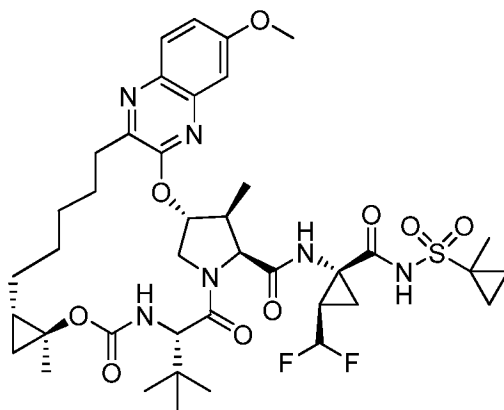
Стадия 4. Получение **44-5**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 48 мг, 0,045 ммоль) добавляли к раствору **44-3** (143 мг, 0,225 ммоль) в 6 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **44-5** (130 мг) в виде коричневой твердой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,37; наблюдали: 639,53.

Стадия 5. Получение **44-6**: TMSOTf (0,53 мл, 2,91 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона по каплям добавляли к раствору **44-5** (130 мг, 1,27 ммоль) в 3,8 мл дихлорметана. Через один час добавляли еще 0,22 мл TMSOTf. Через еще один час добавляли еще 0,20 мл TMSOTf. Через 40 минут добавляли 0,25 мл TMSOTf. Через один час реакционную смесь вносили в 10 мл дихлорметана и реакцию гасили путем добавления при перемешивании 20 мл 1 н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **44-6** (113 мг) в виде серовато-белого твердого вещества, которое

применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,31; наблюдали: 583,45.

Стадия 6. Получение примера **44**: NATU (53 мг, 0,139 ммоль) и DIPEA (0,080 мл, 0,459 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **44-6** (51 мг, 0,088 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (49 мг, 0,161 ммоль) в 1,5 мл MeCN. После перемешивания в течение ночи добавляли еще 13 мг промежуточного соединения **A10**. Через один час реакционную смесь вносили в 15 мл этилацетата, а затем в 20 мл 1 н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водный раствор три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–40% смесью этилацетата в гексане) с получением примера **44** (41 мг) в виде серовато-белого твердого вещества. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,86 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; наблюдали: 833,51. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,79 (d, J = 10 Гц, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 6,4 Гц, 1H), 5,73–5,70 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,26–4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05–2,91 (m, 1H), 2,90–2,82 (m, 1H), 2,77–2,68 (m, 1H), 2,06–1,94 (m, 2H), 1,88–1,74 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 3H), 1,58–1,44 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43–1,36 (m, 1H), 1,12–1,02 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, J = 4 Гц, 3H), 1,00–0,94 (m, 2H), 0,92–0,84 (m, 3H), 0,16–0,11 (m, 1H).

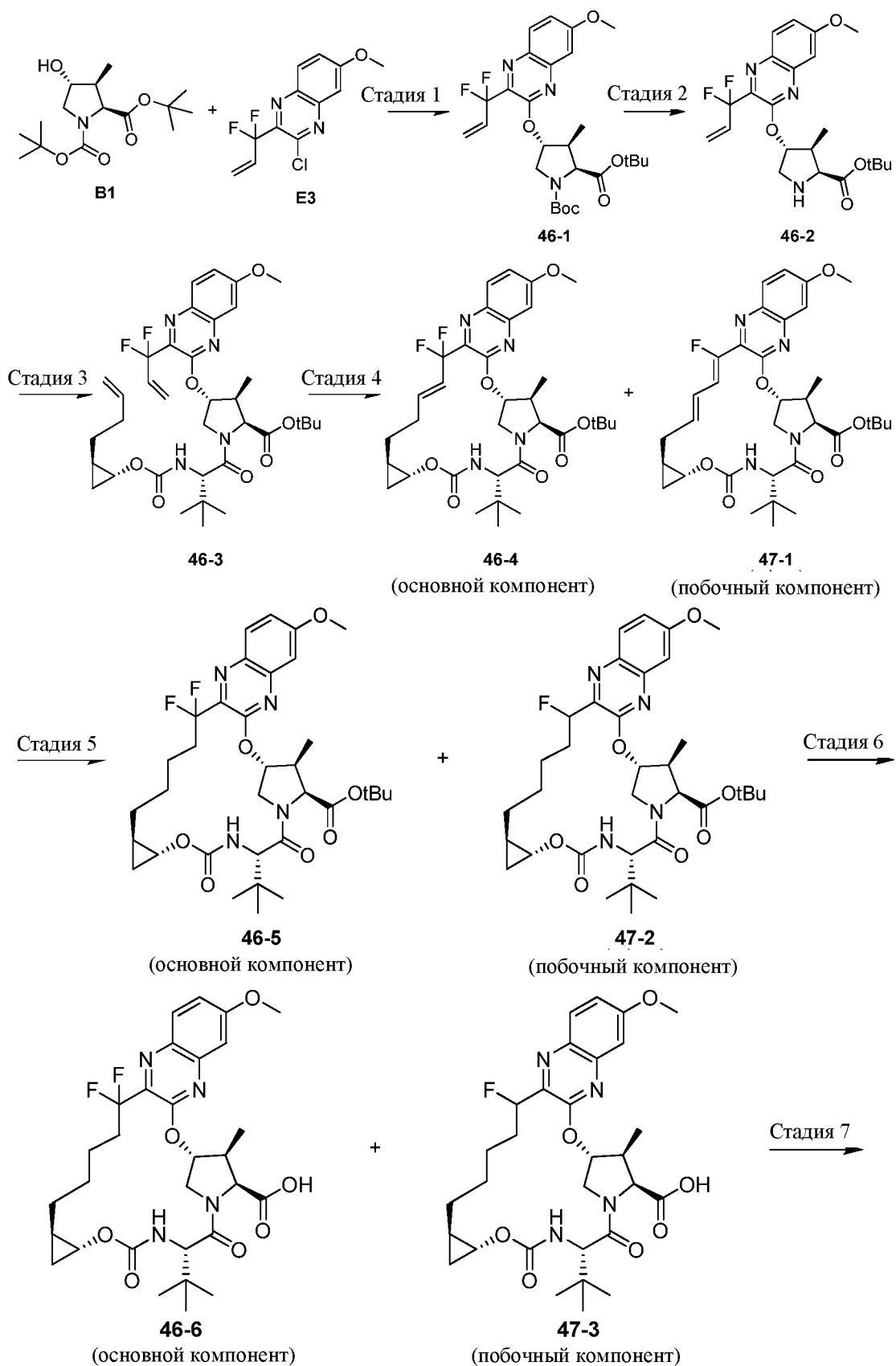
Пример **45**. Получение (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

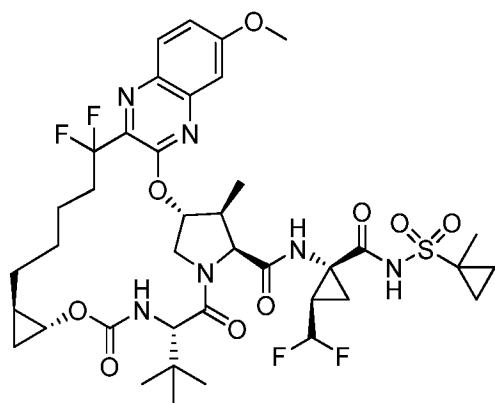


Пример 45

Пример 45 получали аналогично примеру 44, используя элюируемый позже 44-4
 вместо элюируемого раньше 44-3 на стадии 4. Выделяли пример 45 (23 мг) в виде серовато-
 5 белого твердого вещества. Время удерживания, определенное при помощи аналитической
 ВЭЖХ: 8,92 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36;
 наблюдали: 833,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,25–7,19 (m, 2H),
 6,55 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 61 Гц, J = 6 Гц, 1H), 5,52–5,48 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,4
 10 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,17–4,10 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22–
 3,14 (m, 1H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,78–2,66 (m, 1H), 2,08–1,90 (m, 2H), 1,76–1,64 (m, 1H), 1,63–
 1,50 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,47–1,36 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,18–1,06 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,07
 (m, 3H), 1,00–0,80 (m, 4H), 0,10–0,04 (m, 1H).

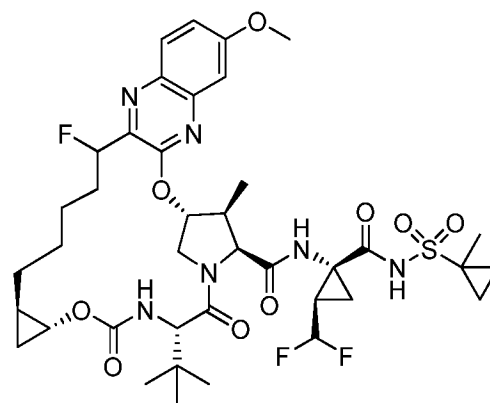
Примеры 46 и 47. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-
 15 (дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-18,18-
 дифтор-14-метокси-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-
 тетрадекагидро-8H-7,10-
 метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-
 карбоксамида и (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-
 20 {(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-18-фтор-14-метокси-9-
 метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-
 метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-
 карбоксамида.





Пример 46

и



Пример 47

Стадия 1. Получение **46-1**: смесь промежуточного соединения **B1** (627 мг, 2,08 ммоль), промежуточного соединения **E3** (548 мг, 1,91 ммоль) и карбоната цезия (744 мг, 2,28 ммоль) в 7 мл ДМФ перемешивали при 85°C в атмосфере аргона в течение 36 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вносили в 30 мл воды и водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **46-1** (891 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₆F₂N₃O₆: 536,25; наблюдали: 536,35.

Стадия 2. Получение **46-2**: простой эфир хиноксалина **46-1** (478 мг, 0,893 ммоль) при комнатной температуре растворяли в 4,2 мл *трет*-бутилацетата и 1,1 мл дихлорметана. По каплям добавляли MeSO₃H (0,30 мл, 4,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в перемешиваемую смесь EtOAc (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением амина **46-2** в виде желтой твердой пленки (346 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₂H₂₈F₂N₃O₄: 436,20; наблюдали: 436,29.

Стадия 3. Получение **46-3**: NATU (396 мг, 1,04 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,57 мл, 3,29 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **46-2** (345 мг, 0,793 ммоль) и промежуточного соединения **D11** (260 мг, 0,965 ммоль) в 9 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–40% смесями этилацетата в гексане) с получением **46-3** (545 мг) в виде прозрачной твердой

пленки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; наблюдали: 687,57.

Стадия 4. Получение **46-4**: смесь **46-3** (480 мг, 0,699 ммоль) и катализатора Zhan 1B (61 мг, 0,083 ммоль, Strem) в 140 мл ДХЭ деоксигенировали с применением аргона в течение 18 минут. Затем смесь грели при 95°C в течение 70 минут. Добавляли еще 20 мг катализатора Zhan 1B и смесь перемешивали при 95°C в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–35% смеси этилацетата в гексане) с получением неразделимой смеси **46-4** (основной компонент) и примерно 15% **47-1** (побочный компонент; суммарно 233 мг) в виде серовато-белого твердого вещества. Основной компонент **46-4**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₅F₂N₄O₇: 665,38; наблюдали: 665,50. Побочный компонент **47-1**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₄FN₄O₇: 639,31; наблюдали: 639,49.

Стадия 5. Получение смеси **46-5** и **47-2**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 70 мг, 0,066 ммоль) добавляли к раствору смеси **46-4** и **47-1** (232 мг, 0,353 ммоль) из предыдущей стадии в 9 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и перемешивали в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси **46-5** (основной компонент) и **47-2** (побочный компонент; суммарно 216 мг) в виде серовато-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Основной компонент **46-5**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₇F₂N₄O₇: 661,33; наблюдали: 661,52. Побочный компонент **47-2**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₈FN₄O₇: 643,34; наблюдали: 643,57.

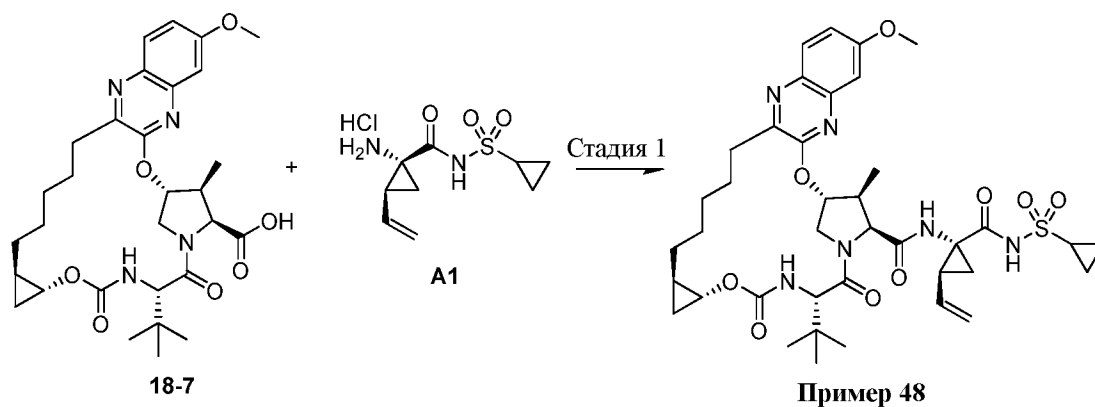
Стадия 6. Получение смеси **46-6** и **47-3**: TMSOTf (0.35 мл, 1.90 ммоль) при КТ в атмосфере аргона по каплям добавляли к раствору смеси **46-5** и **47-2** (215 мг, 0,326 ммоль) из предыдущей стадии в 6,5 мл дихлорметана. Через 1 ч добавляли еще 0,18 мл TMSOTf. Через еще один час добавляли еще 0,30 мл TMSOTf. Через 2 ч добавляли 0,18 мл TMSOTf. Через 1 ч добавляли еще 0,18 мл TMSOTf. Через 45 минут реакционную смесь вносили в 25 мл дихлорметана и реакцию гасили путем добавления при перемешивании 30 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 x 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неразделимой смеси **46-6** (основной компонент) и **47-3** (побочный компонент; суммарно 187 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Основной компонент **46-6**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₉F₂N₄O₇: 605,27; наблюдали: 605,44.

Побочный компонент **47-3**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₀H₃₉FN₄O₇: 587,28; наблюдали: 587,38.

Стадия 7. Получение примера **46** и примера **47**: HATU (160 мг, 0,421 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **46-6** и **47-3** (150 мг, 0,248 ммоль) из предыдущей стадии и промежуточного соединения **A10** (150 мг, 0,496 ммоль) в 6,5 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 30 мл этилацетата, а затем в 30 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соли трифторуксусной кислоты примера **46** (107 мг) в виде светло-желтого твердого вещества и 1:1 смеси солей трифторуксусной кислоты диастереомеров примера **47** (12 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Пример **46**: время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,60 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,33; наблюдали: 855,63. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 66 Гц, J = 6,8 Гц, 1H), 5,68–5,66 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,64–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 3H), 1,86–1,74 (m, 3H), 1,73–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49–1,44 (m, 1H), 1,42–1,38 (m, 1H), 1,11–1,04 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), 1,02–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,78–0,66 (m, 1H), 0,54–0,46 (m, 1H). Пример **47** (1:1 смесь диастереомеров): время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,45 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,34; наблюдали: 837,63. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,99–5,43 (m, 1H), 5,79 (td, J_{H-F} = 55 Гц, J = 6,8 Гц, 1H), 5,53–5,50 (m, 1H), 4,57–4,44 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,13 (dd, J = 12,4, 4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83–3,79 (m, 1H), 2,94–2,80 (m, 2H), 2,28–2,14 (m, 1H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,88–1,69 (m, 4H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,36 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,14–1,04 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,02–0,86 (m, 4H), 0,74–0,64 (m, 1H), 0,58–0,48 (m, 1H).

Пример **48**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этенилциклопропил}-14-метокси-9-метил-3,6-

диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



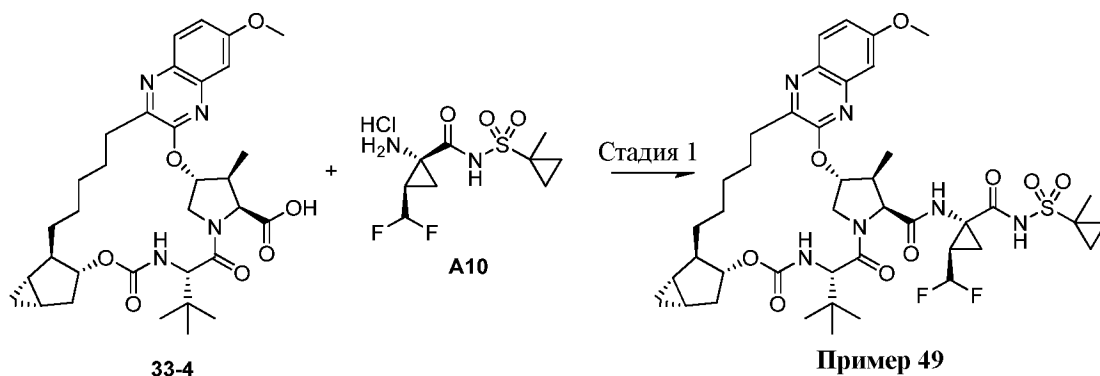
5

Стадия 1: Получение примера **48**: к суспензии кислоты **18-7** (9,7 мг, 0,017 ммоль) и промежуточного соединения **A1** (13 мг, 0,049 ммоль) в MeCN (0,4 мл) добавляли DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (12,5 мг, 0,033 ммоль).
 10 Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и разбавляли EtOAc (2 мл), 0,2 М водным раствором HCl (1 мл) и соевым раствором (1 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 2 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка,
 15 который растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 1 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 50% смесями ацетона в гексане) получали остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **48** в виде белого аморфного твердого вещества (8,4 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,52 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₃N₆O₉S: 781,4; наблюдали: 781,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,48 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 4H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,94 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Гц, 1H), 1,87 – 1,24 (m, 9H), 1,17 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,91 (m, 5H), 0,75 – 0,65 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, *J* = 6,0 Гц, 1H).

25

Пример **49**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[[1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-15-метокси-10-метил-4,7-

диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамида.



5

10

15

20

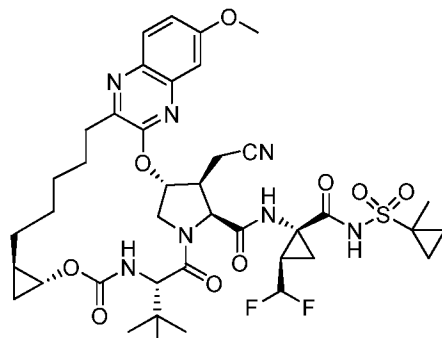
25

Стадия 1: Получение примера **49**: к суспензии кислоты **33-4** (30 мг, 0,049 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (31 мг, 0,10 ммоль) в MeCN (700 мкл) добавляли DIPEA (70 мкл, 0,40 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (32 мг, 0,084 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Затем добавляли еще порцию промежуточного соединения **A10** (6 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин, а затем разбавляли EtOAc (30 мл), 0,2 М водным раствором HCl (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и адсорбировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 50% смесями ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **49** в виде белого аморфного твердого вещества (30,5 мг). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,15 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; наблюдали: 859,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,14 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,28 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 5,00 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,49 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,63 (m, 4H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 4H), 1,81 – 0,95 (m, 26H), 0,92 – 0,75 (m, 3H), 0,57 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,36 (m, 1H).

Пример **50**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-9-(цианометил)-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-

метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-14-метокси-3,6-диоксо-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагидро-8Н-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-8-карбоксамид.

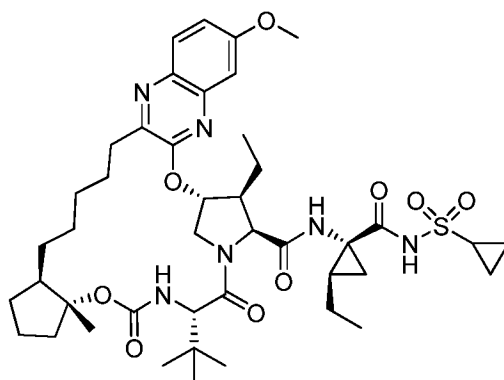
5



Пример 50

Пример 50 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение В8 вместо промежуточного соединения В4 на стадии 1. Пример 50 очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini, 58–98% АЦН/Н₂О + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением твердого вещества (5 мг) в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,29 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₁F₂N₇O₉S: 844,94; наблюдали: 844,58. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,71 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,08 – 5,80 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,06 – 2,83 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,14 – 1,47 (m, 17H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,45 – 0,43 (m, 1H).

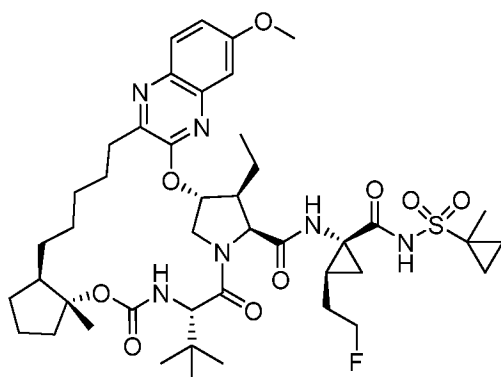
Пример 51. Получение (3аR,7S,10S,11S,12R,24аR)-7-*трет*-бутил-N-{(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этилциклопропил}-11-этил-16-метокси-3а-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3а,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24а-гексадекагидро-10Н-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-10-карбоксамид.



Пример 51

Пример 51 получали аналогично примеру 39, используя промежуточное соединение А3 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 8. Выделяли пример 51 (12,3 мг) с примерно 96,5% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,38 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₆₃N₆O₉S: 839,4; наблюдали: 839,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,60 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,57-5,83 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,24 (dd, *J* = 10,8, 6,0 Гц, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 0,60-2,10 (m, 32H), 0,84 (s, 9H).

Пример 52. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-*трет*-бутил-11-этил-N-[(1R,2S)-2-(2-фторэтил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-16-метокси-3a-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-10-карбоксамид.

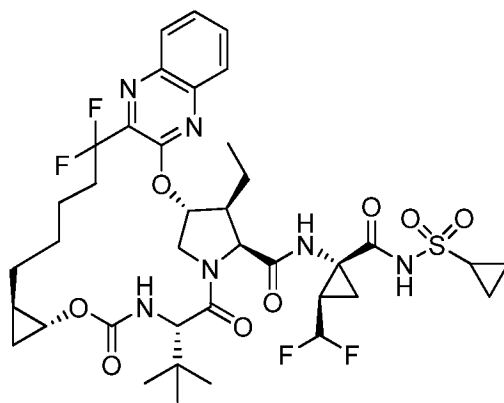


Пример 52

Пример 52 получали аналогично примеру 39, используя промежуточное соединение А6 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 8. Выделяли пример 52 (12,3 мг) с

примерно 96,5% чистотой. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,60 мин. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,31 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₄H₆₄FN₆O₉S: 871,4; наблюдали: 871,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,75-6,02 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,36-4,49 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,04 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 35H), 1,04 (s, 9H).

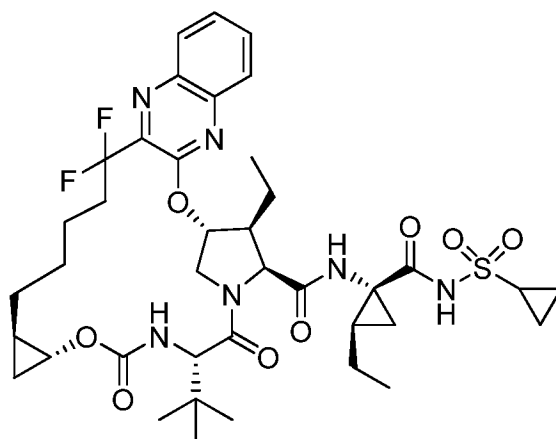
10 Пример 53. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 53

15
20
25 Пример 53 получали аналогично примеру 17, используя промежуточное соединение E4 вместо промежуточного соединения E3 на стадии 1 и промежуточное соединение A9 вместо промежуточного соединения A10 на стадии 7. Выделяли пример 53 (8,8 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₄₈F₄N₆O₈S: 825,32; наблюдали: 825,75. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 (t, *J* = 10,3 Гц, 2H), 4,36 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 3,6 Гц, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,08 – 2,75 (m, 1H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,14 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,67 (m, 4H), 1,47 (tt, *J* = 13,9, 7,1 Гц, 4H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,15 – 0,64 (m, 19H), 0,51 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H).

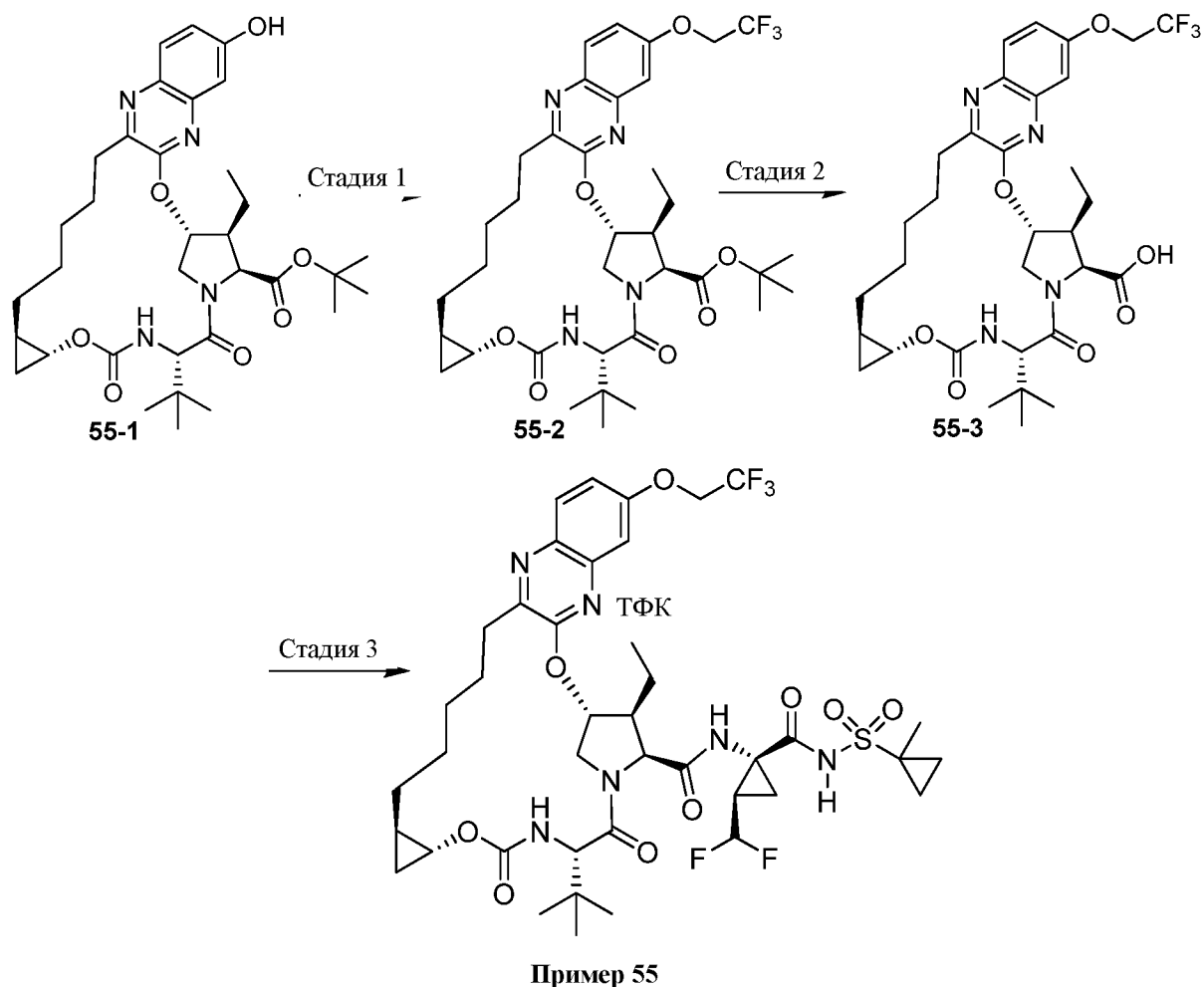
Пример 54. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этилциклопропил}-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 54

Пример 54 получали аналогично примеру 53, используя промежуточное соединение А9 вместо промежуточного соединения А3. Выделяли пример 54 (10,0 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₂F₂N₆O₈S: 803,35; наблюдали: 803,79. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,88 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 5,46 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, *J* = 13,8, 9,7 Гц, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,0, 3,6 Гц, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 21,4, 14,6 Гц, 1H), 1,85 – 1,39 (m, 10H), 1,38 – 0,96 (m, 20H), 1,01 (dd, *J* = 17,2, 9,5 Гц, 3H), 1,04 – 0,78 (m, 6H), 0,70 (s, 1H), 0,49 (dd, *J* = 12,7, 6,3 Гц, 1H).

Пример 55. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-3,6-диоксо-14-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Промежуточное соединение **55-1** получали в соответствии со стадиями 1-6 примера 1, используя промежуточное соединение **E2** вместо промежуточного соединения **E1** на стадии 1. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,36; наблюдали: 625,25.

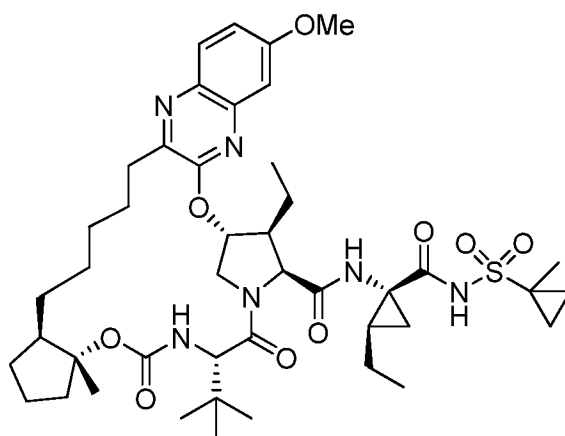
Стадия 1. Получение **55-2**. хиноксалинол **55-1** (24 мг, 0,038 ммоль) суспендировали в ДМФ (2 мл) и обрабатывали Cs₂CO₃ (63 мг, 0,19 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонатом (0,055 мл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, а затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **55-2**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₀F₃N₄O₇: 707,36; наблюдали: 707,38.

Стадия 2. Получение **55-3**. Простой трифторэтиловый эфир **55-2** (теоретически 0,038 ммоль) при КТ обрабатывали ДХМ (4 мл) и TMSOTf (0,14 мл, 0,77 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили путем добавления 1 М раствора NaOH (2 мл). После энергичного перемешивания в течение 5 мин смесь вносили в делительную воронку, а затем добавляли

10% раствор HCl (20 мл). Водный слой экстрагировали 3 x ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **55-3**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₂F₃N₄O₇: 651,30; наблюдали: 651,18.

5 Стадия 3. Получение примера **55**. Карбоновую кислоту **55-3** (теоретически 0,038 ммоль) обрабатывали промежуточным соединением **A10** (23 мг, 0,077 ммоль), ТВТУ (25 мг, 0,077 ммоль), ДМАП (9 мг, 0,077 ммоль), ДХМ (1 мл) и DIPEA (0,134 мл, 0,768 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, а затем концентрировали при
10 пониженном давлении и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением примера **55** в виде соли ТФК (7 мг, 18% после 3 стадий). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₄F₅N₆O₉S: 901,36; наблюдали: 902,08. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,02 – 5,63 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,15 (dt, *J* = 17,2, 8,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, *J* = 6,7, 2,8 Гц, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 13,2, 4,2 Гц, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,78 (dt, *J* = 23,5, 10,7 Гц, 3H), 1,68 – 1,26 (m, 14H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (t, *J* = 9,8 Гц, 1H).

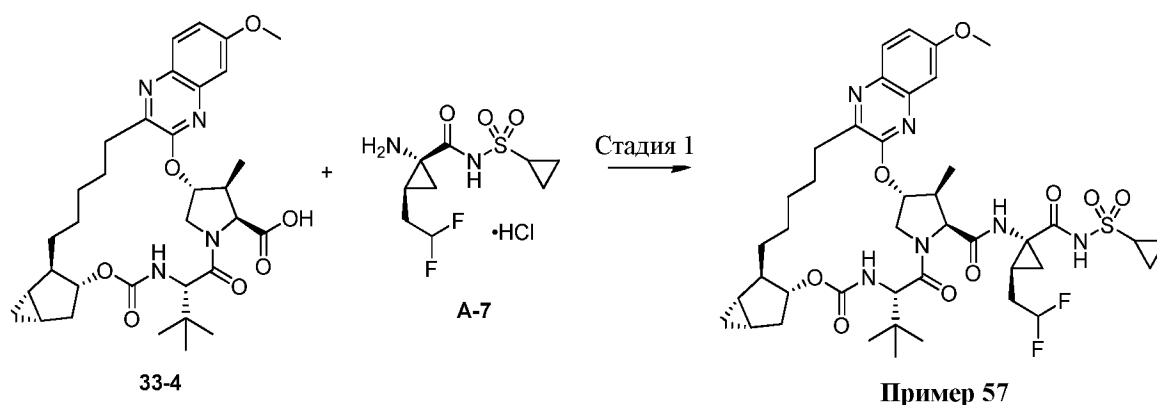
Пример **56**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-трет-бутил-11-этил-N-
20 [(1R,2R)-2-этил-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-16-метокси-3a-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид



Пример 56

Пример 56 получали аналогично примеру 39, используя промежуточное соединение **A9** вместо промежуточного соединения **A3** на стадии 8. Выделяли пример 56 (8,8 мг, 0,0103 ммоль, 53,7%). Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,56 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₄H₆₅N₆O₉S: 853,45; наблюдали: 853,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,76-6,01 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,78 (m, 3H), 0,80-2,30 (m, 30H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

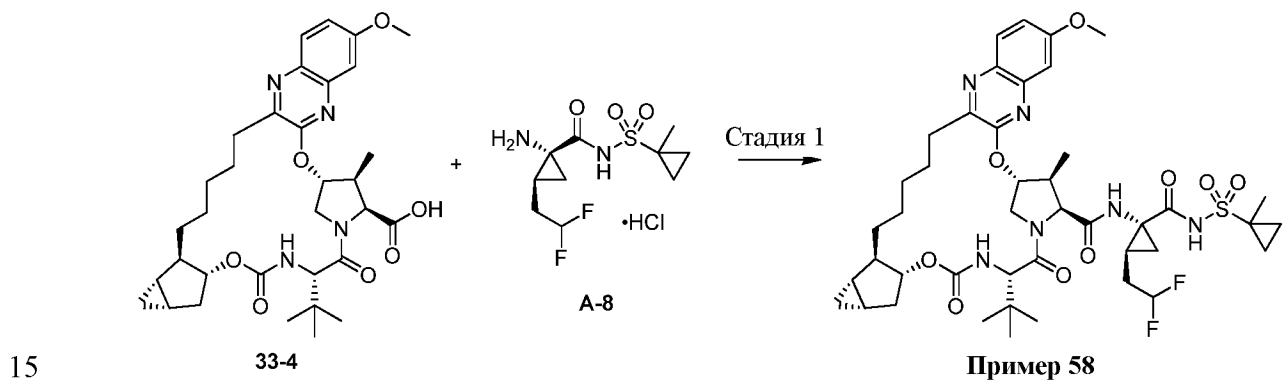
Пример 57. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(2,2-дифторэтил)циклопропил]-15-метокси-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамида.



Стадия 1. Получение примера 57. К суспензии кислоты **33-4** (14,9 мг, 0,0245 ммоль) и амингидрохлорида **A-7** (16,3 мг, 0,0535 ммоль) в MeCN (500 мкл) добавляли DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (15,5 мг, 0,0408 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (2 мл), 0,2 М водным раствором HCl (1,5 мл) и соевым раствором (1,5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (4 x 1,5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 1,5 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесями ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из

воды и MeCN с получением примера **57**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; наблюдали: 859,0. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,07 – 5,57 (m, 2H), 5,26 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 5,01 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 11,7, 3,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,62 (m, 4H), 2,34 – 0,96 (m, 33H), 0,95 – 0,78 (m, 1H), 0,51 (dd, *J* = 13,0, 7,9 Гц, 1H), 0,39 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H).

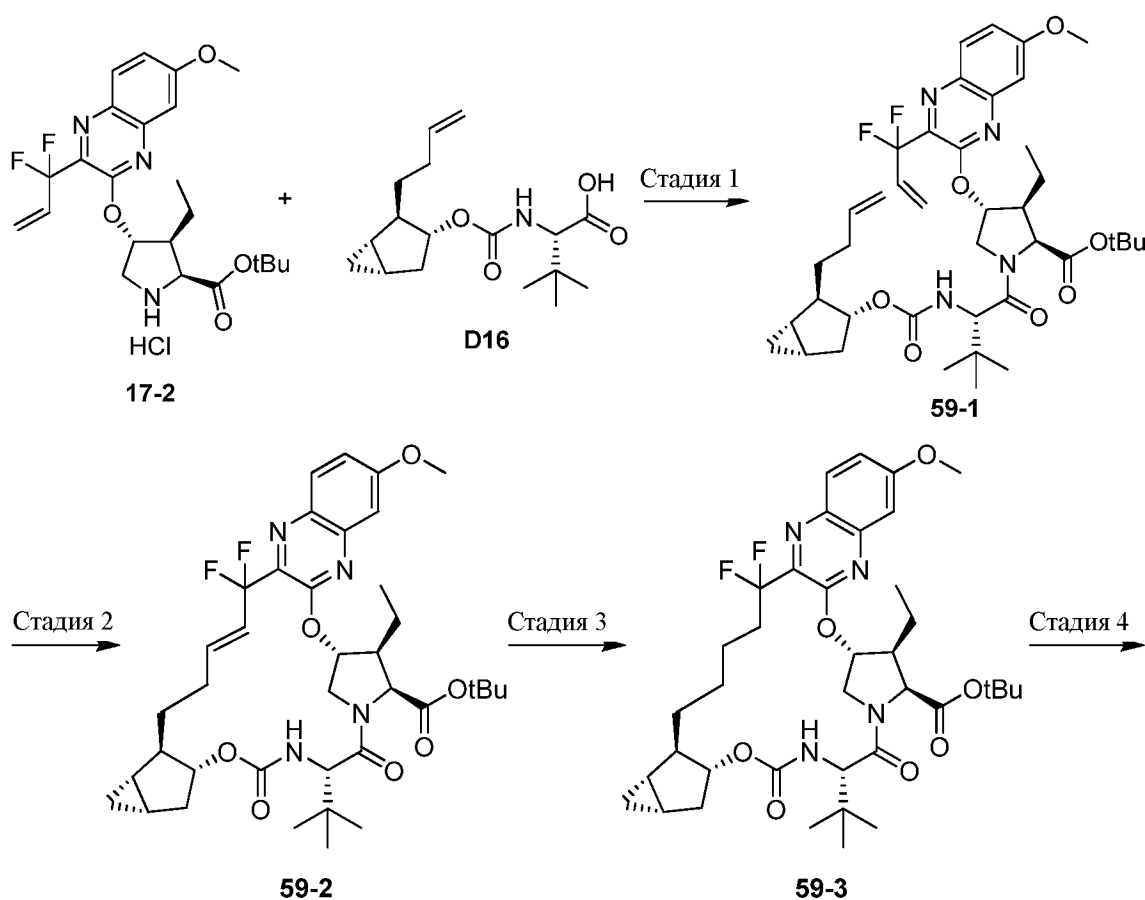
Пример **58**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2,2-дифторэтил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-15-метокси-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид

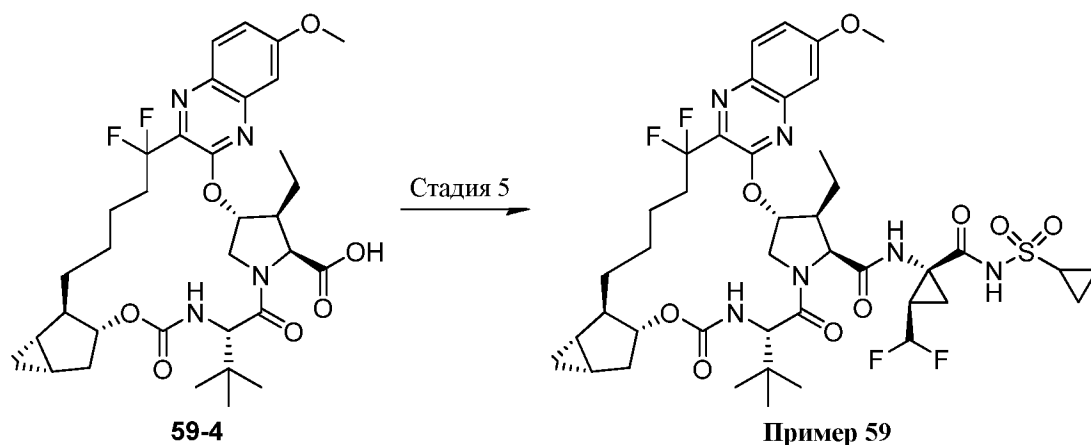


Стадия 1. Получение примера **58**. К суспензии кислоты **33-4** (14,5 мг, 0,0238 ммоль) и амингидрохлорида **A-8** (16,0 мг, 0,0502 ммоль) в MeCN (500 мкл) добавляли DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (15,5 мг, 0,0408 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (2 мл), 0,2 М водным раствором HCl (1,5 мл) и соевым раствором (1,5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (4 x 1,5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 1,5 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 40% смесью ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **58**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873,4; наблюдали: 873,3. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12 – 5,54

(m, 2H), 5,25 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,01 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (dd, $J = 11,7, 4,2$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 – 2,65 (m, 4H), 2,34 – 0,97 (m, 33H), 0,94 – 0,76 (m, 3H), 0,60 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,34 (m, 1H).

5 Пример **59**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-
 [(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-10-этил-
 19,19-дифтор-15-метокси-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-
 гексадекагидро-1H,9H-8,11-
 метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,1
 10 2-b]хиноксалин-9-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **59-1**. Раствор промежуточного соединения **D16** (0,50 г, 1,6 ммоль) в ДМФ (7 мл) последовательно обрабатывали COMU (0,80 г, 1,9 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,7 ммоль) и промежуточным соединением **17-2** (0,65 г, 1,3 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию гасили 1 М раствором лимонной кислоты (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали ЭА. Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (15-100% смесью ЭА/гекс) с получением **59-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅F₂N₄O₇: 741,88; наблюдали: 741,51.

Стадия 2. Получение **59-2**. Раствор **59-1** (0,51 г, 0,69 ммоль) в ДХЭ (140 мл) продували аргоном в течение 30 мин перед добавлением катализатора Zhan 1B (0,051 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 45 мин и добавляли еще порцию катализатора Zhan 1B. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до КТ, концентрировали в вакууме и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5-100% смесью ЭА/гекс) с получением **59-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₁F₂N₄O₇: 713,83; наблюдали: 713,54.

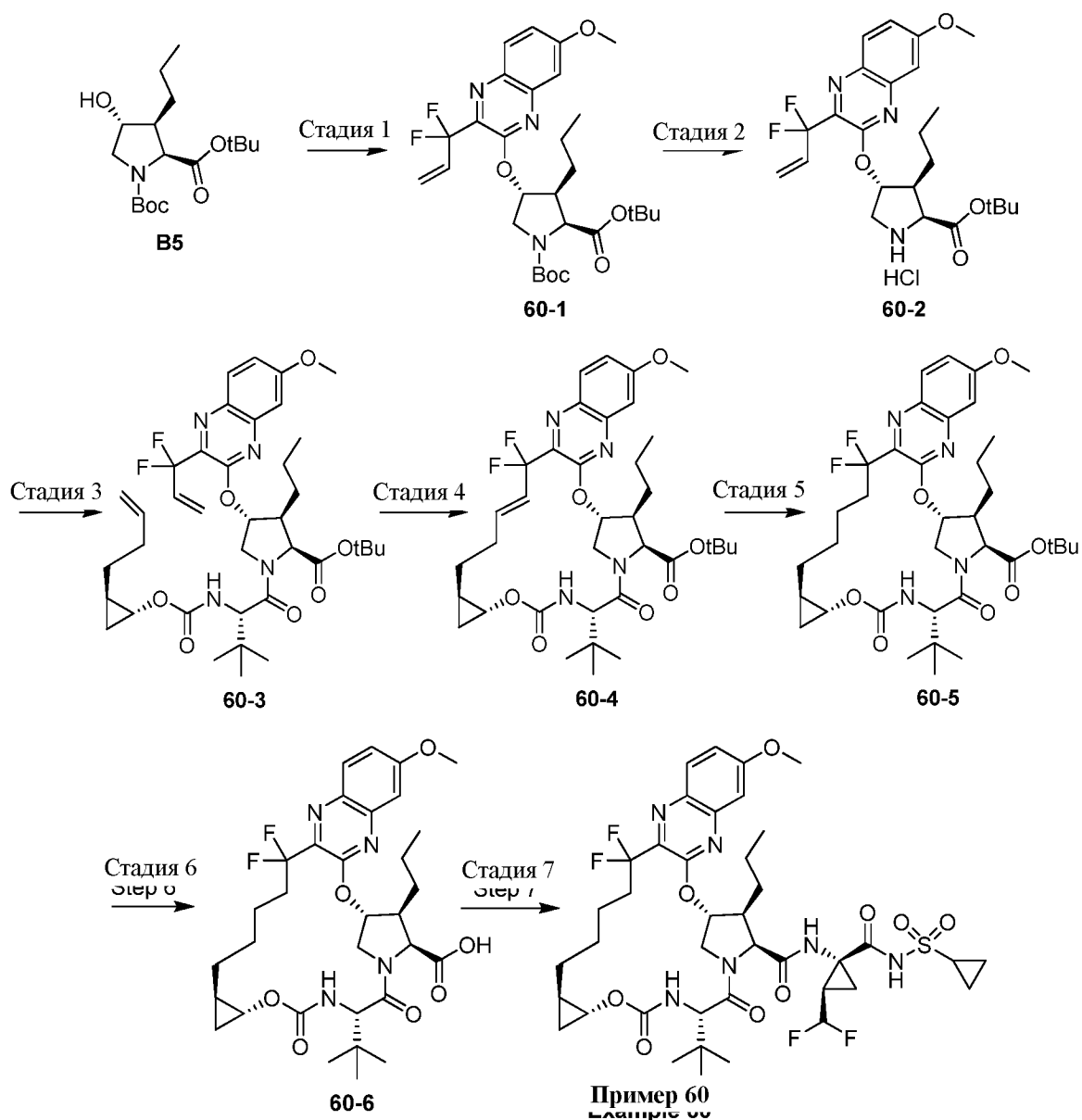
Стадия 3. Получение **59-3**. Раствор **59-2** вносили в EtOH (8 мл). Добавляли Pd/C (0,072 г, 10% масс./масс.) и атмосферу заменяли на атмосферу H₂. Через 1 ч добавляли еще катализатора. Через 4 ч добавляли ЭА и еще катализатора. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток вносили в EtOH (8 мл) и обрабатывали 0,5 г Pd/C (10% масс./масс.) и атмосферу заменяли на атмосферу H₂. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем повторяли описанные процедуры с получением **59-3**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,85; наблюдали: 715,52.

Стадия 4. Получение **59-4**. Раствор **59-3** (0,40 г, 0,56 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при КТ обрабатывали 2,5 мл ТФК. Через 1,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток вносили в ЭА, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, а затем сушили над безводным MgSO_4 . В результате концентрирования в вакууме получали **59-4**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 659,74; наблюдали: 659,56.

Стадия 5. Получение примера **59**: раствор **59-4** (0,20 г, 0,30 ммоль) в ДМФ (2 мл) последовательно обрабатывали НАТУ (0,21 г, 0,55 ммоль), DIPEA (0,27 мл, 1,5 ммоль), ДМАП (0,056 г, 0,46 ммоль) и промежуточным соединением **A9** (0,13 г, 0,46 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соли ТФК примера **59**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,20 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 895,98; наблюдали: 895,60. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H); 7,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,32 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,98 (шир, s, 1H); 5,85 (td, J_{H-F} = 55,2 Гц, J = 6 Гц, 1H); 4,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H); 4,58 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,35 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,33 (шир, s, 1H); 4,18 (dd, J = 12, 3,6 Гц, 1H); 3,97 (шир, s, 3H); 2,98 (m, 1H); 2,64-2,41 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,15-1,92 (m, 4H); 1,84-1,22 (m, 14H); 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,14-0,98 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,60-0,48 (m, 2H).

Пример **60**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-9-пропил-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазацклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

25



5 Стадия 1. Получение **60-1**: к раствору промежуточного соединения **B5** (160 мг, 0,590 ммоль) и промежуточного соединения **E3** (194 мг, 0,590 ммоль) в MeCN (2,95 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (192 мг, 0,590 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 10 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением замещенного хиноксалина **60-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₉H₄₀F₂N₃O₆: 564,28; наблюдали: 564,44.

15 Стадия 2. Получение **60-2**: к раствору **60-1** (193 мг, 0,343 ммоль) в *tert*-бутилацетате (1,36 мл) добавляли раствор метансульфоновой кислоты (111 мкл, 1,72 ммоль) в дихлорметане (0,34 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным бикарбоната натрия (20 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили

над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением амингидрохлорида **60-2**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₃₂F₂N₃O₄: 464,23; наблюдали: 464,35.

5 Стадия 3. Получение **60-3**: к раствору **60-2** (133 мг, 0,289 ммоль) и промежуточного соединения **D11** (133 мг, 0,412 ммоль) в MeCN (1,7 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли HATU (157 мг, 0,412 ммоль), а затем DIPEA (298 мкл, 1,72 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с
10 получением амида **60-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,38; наблюдали: 715,55.

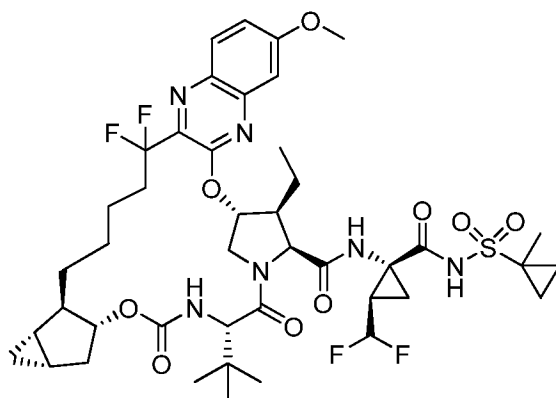
Стадия 4. Получение **60-4**: к раствору **60-3** (188 мг, 264 мкмоль) в ДХЭ (52,8 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (19,4 мг, 26,4 мкмоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут с применением аргона. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C.
15 Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением макроцикла **60-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; наблюдали: 687,54.

Стадия 5. Получение **60-5**: к раствору макроцикла **60-4** (119 мг, 173 мкмоль) в этаноле (1,0 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 масс.%, 18,4 мг, 17,3 мкмоль). Из реакционного сосуда удаляли газы и вводили 1 атм водорода (3 ×) и реакционную смесь энергично перемешивали при КТ. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита с применением этилацетата (3 × 2 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением макроцикла **60-5**, который применяли на
25 следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁F₂N₄O₇: 689,36; наблюдали: 689,56.

Стадия 6. Получение **60-6**: к раствору **60-5** (150 мг, 218 мкмоль) в ДХМ (1,1 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли TMSOTf (197 мкл, 1,09 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь переносили в 0,5 н. раствор NaOH (5 мл), предварительно охлажденный до 0°C.
30 Полученную смесь подкисляли 1 н. раствором HCl до pH = 2 и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением карбоновой кислоты **60-6**, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₃F₂N₄O₇: 633,30; наблюдали: 633,49.

Стадия 7. Получение примера **60**: к раствору **60-6** (100 мг, 158 мкмоль) и промежуточного соединения **A9** (69,0 мг, 237 мкмоль) в MeCN (790 мкл) при КТ в атмосфере аргона добавляли НАТУ (91,5 мг, 237 мкмоль), а затем DIPEA (137 мкл, 790 мкмоль). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 5–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением примера **60** в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,89 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; наблюдали: 859,66. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,29 (шир, s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,19 (шир, s, 1H), 5,87 (шир, s, 1H), 5,84 (td, *J*_{H-F} = 55,8 Гц, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, *J* = 11,9, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (шир, s, 4H), 3,68 (шир, s, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 2,02 (шир, s, 4H), 1,88 – 1,59 (m, 4H), 1,59 – 1,35 (m, 4H), 1,33 – 1,20 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,95 (app t, *J* = 7,0 Гц, 5H), 0,79 – 0,65 (m, 1H), 0,49 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H).

15
Пример **61**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-10-этил-19,19-дифтор-15-метокси-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид.



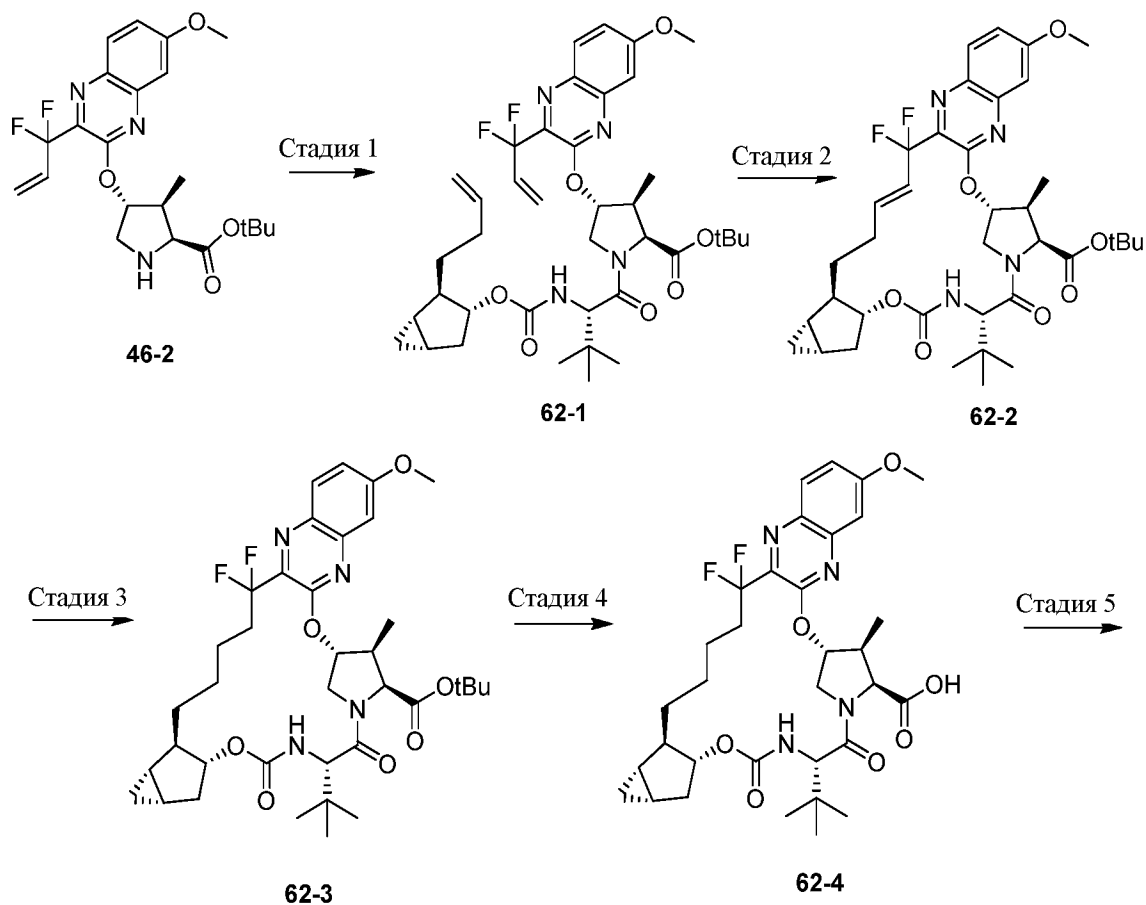
Пример 61

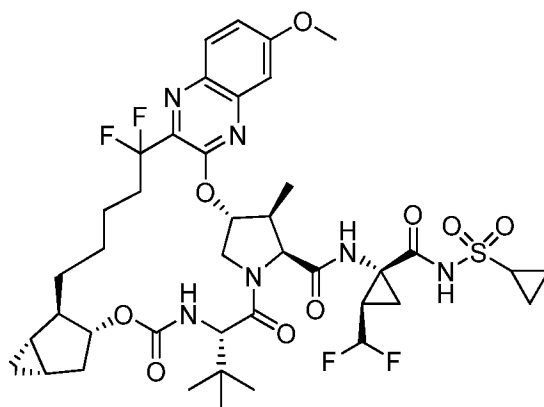
25
Пример **61** получали аналогично примеру **59**, используя промежуточное соединение **A10** вместо промежуточного соединения **A9** на стадии 5. Выделяли соль ТФК примера **61**.

Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,28 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₅₇F₄N₆O₉S: 909,38; наблюдали: 909,59. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H); 7,95 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,33 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,23 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 6,0 (шир, s, 1H); 5,83 (шир, s, 1H); 5,83 (td, J_{H-F} = 55 Гц, J = 6 Гц, 1H); 4,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H); 4,61 (d, J = 7,6 Гц, 1H); 4,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H); 4,32 (шир, s, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 2,63-2,47 (m, 2H); 2,28-2,17 (m, 1H); 2,12-1,96 (m, 4H); 1,83-1,26 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,94-0,88 (m, 2H); 0,62-0,48 (m, 2H).

Пример 62. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-19,19-дифтор-15-метокси-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамида

15





Пример 62

Стадия 1. Получение примера **62-1**: NATU (214 мг, 0,563 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **46-2** (186 мг, 0,428 ммоль) и промежуточного соединения **D16** (157 мг, 0,508 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением промежуточного соединения **62-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₃F₂N₄O₇: 727,38; наблюдали: 727,51.

Стадия 2. Получение **62-2**: смесь **62-1** (275 мг, 0,378 ммоль) и катализатор Zhan 1B (34 мг, 0,046 ммоль, Strem) в 75 мл ДХЭ деоксигенировали с применением аргона в течение 17 минут. Затем смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 80 минут. Добавляли еще 8 мг катализатора Zhan 1B и смесь перемешивали при температуре обратной конденсации в течение двадцати минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–25% смесями этилацетата в гексане) с получением промежуточного соединения **62-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₄₉F₂N₄O₇: 699,35; наблюдали: 669,50.

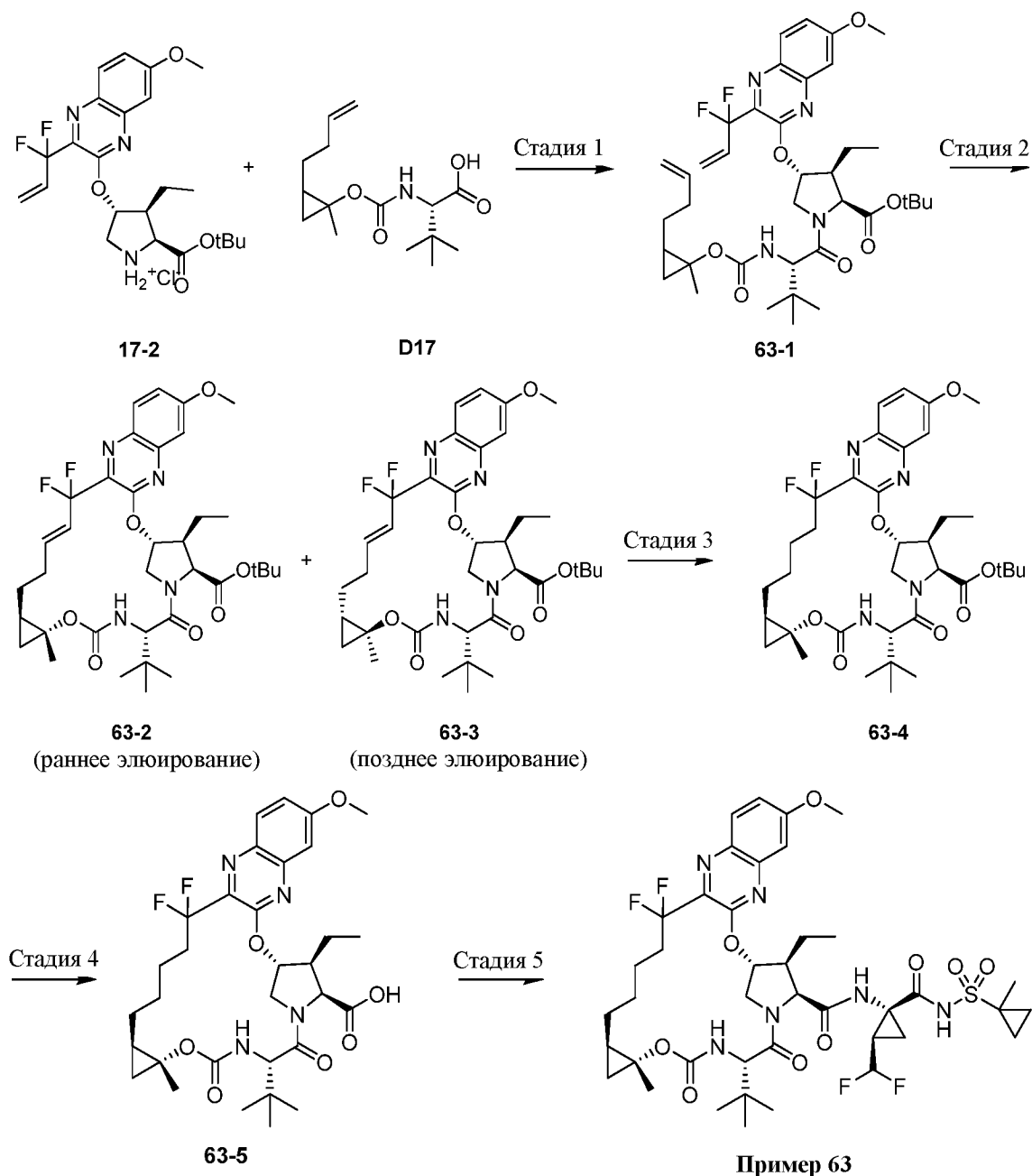
Стадия 3. Получение смеси **62-3**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 60 мг, 0,057 ммоль) добавляли к раствору **62-2** (207 мг, 0,297 ммоль) в 7 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **62-3**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; наблюдали: 701,65.

Стадия 4. Получение **62-4**: ТФК (1,6 мл, 20,9 ммоль) медленно добавляли к раствору **62-3** (202 мг, 0,289 ммоль) в 4,5 мл дихлорметана. Через 3,5 часа смесь концентрировали

при пониженном давлении почти досуха. Полученный остаток вносили в 30 мл этилацетата, промывали 20 мл воды и 20 мл нас. NaHCO_3 (вод.) и слои разделяли. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали 30 мл соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **62-4**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 645,30; наблюдали: 645,53.

Стадия 5. Получение примера **62**: НАТУ (113 мг, 0,297 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,17 мл, 0,978 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **62-4** (120 мг, 0,186 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (110 мг, 0,379 ммоль) в 6 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 30 мл этилацетата и промывали 20 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали 50% соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соли трифторуксусной кислоты примера **62**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,03 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 881,35; наблюдали: 881,57. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,27 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,84 (td, $J_{\text{H-F}} = 56$ Гц, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,75 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,94 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 12$ Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, $J = 12, 4$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,01–2,94 (m, 1H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,66–2,40 (m, 1H), 2,36–2,28 (m, 1H), 2,10–1,94 (m, 4H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,70–1,22 (m, 10H), 1,14–1,02 (m, 7H), 1,10 (s, 9H), 0,61–0,49 (m, 2H).

Пример **63**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-1a-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид



5 Стадия 1. Получение **63-1**: амингидрохлорид **17-2** (500 мг, 1,03 ммоль) объединяли со смесью промежуточного соединения **D17** (378,5 мг, 1,34 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 10,3 ммоль) и ДМФ (3 мл). Затем к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляли НАТУ (587,1 мг, 1,55 ммоль). Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и 1 н. раствором HCl (10,5 мл) и вносили в метиленхлорид (20 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой три раза экстрагировали метиленхлоридом (10 мл). Затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением

10

63-1 в виде 1:1 смеси диастереомеров. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,4; наблюдали: 715,4.

Стадия 2. Получение **63-2** и **63-3**: смесь диастереомеров **63-1** (496 мг, 0,695 ммоль) и катализатора Zhan 1B (53,8 мг, 0,0695 ммоль, Strem) растворяли в 140 мл безводного ДХЭ и продували N₂ в течение 30 минут. Затем смесь нагревали до 100°C в течение 90 минут и добавляли еще порцию катализатора Zhan 1B (54 мг, 0,695 ммоль, Strem). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0% - 40% смесями этилацетата в гексане) с получением индивидуальных диастереомеров **63-2** (фракция, элюируемая раньше) и **63-3** (фракция, элюируемая позже). Фракция, элюируемая раньше: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,4; наблюдали: 687,2. Фракция, элюируемая позже: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,4; наблюдали: 687,3.

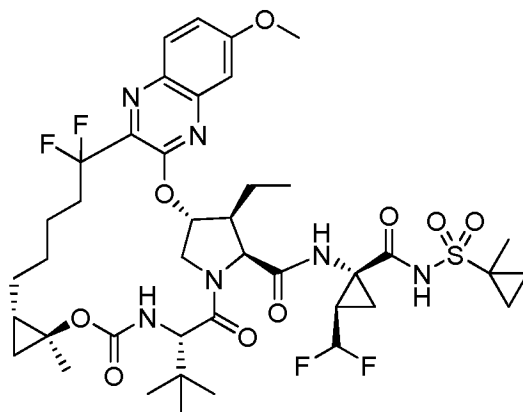
Стадия 3. Получение **63-4**: палладий на углеводе (10% масс./масс., 155 мг) добавляли к раствору **63-2** (155 мг, 0,226 ммоль) в этаноле (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч, а затем фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **63-4**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁F₂N₄O₇: 689,4; наблюдали: 689,3.

Стадия 6. Получение **63-5**: промежуточное соединение **63-4** (153,5 мг, 0,222 ммоль) растворяли в 1:1 смеси ТФК:ДХМ (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **63-5**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₄N₄O₇: 633,3; наблюдали: 633,2.

Стадия 7. Получение примера **63**: НАТУ (99,2 мг, 0,261 ммоль) и DIPEA (271 мкл, 2,1 ммоль) добавляли к смеси **63-5** (140,5 мг, 0,222 ммоль) и **A10** (100 мг, 0,316 ммоль) в 1 мл ДМФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь вносили в воду, подкисляли до pH 1 с применением 1 н. водного раствора HCl и три раза экстрагировали метиленхлоридом (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (5–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением примера **63**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,951 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,4; наблюдали: 883,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,96

(d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,03 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,80 (td, $J = 55,8, 6,7$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 3H), 2,65 – 2,47 (m, 2H), 2,11 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,46 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,33 – 1,17 (m, 4H), 1,09 (d, $J = 15,9$ Гц, 10H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 2H), 0,21 – 0,12 (m, 1H).

Пример 64. Получение (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-1a-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид

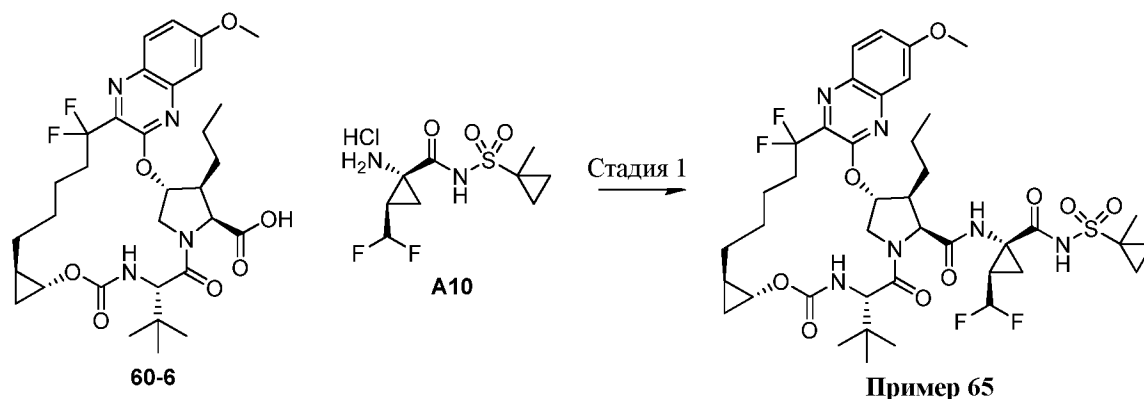


Пример 64

Пример 64 получали аналогично примеру 63, используя 63-3, элюируемый позже, вместо 63-2, элюируемого раньше, на стадии 3. Затем выделяли пример 64. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,535 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 883,4; наблюдали: 883,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,97 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,45 – 7,16 (m, 2H), 5,97 – 5,52 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,50 – 4,16 (m, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 5H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,86 (m, 5H), 1,75 – 1,32 (m, 16H), 1,33 – 1,03 (m, 14H), 1,02 – 0,76 (m, 2H), 0,42 – -0,09 (m, 1H).

Пример 65. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-9-пропил-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-

тетрадекагидро-8Н-7,10-
метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-*b*]хиноксалин-8-
карбоксамид



5

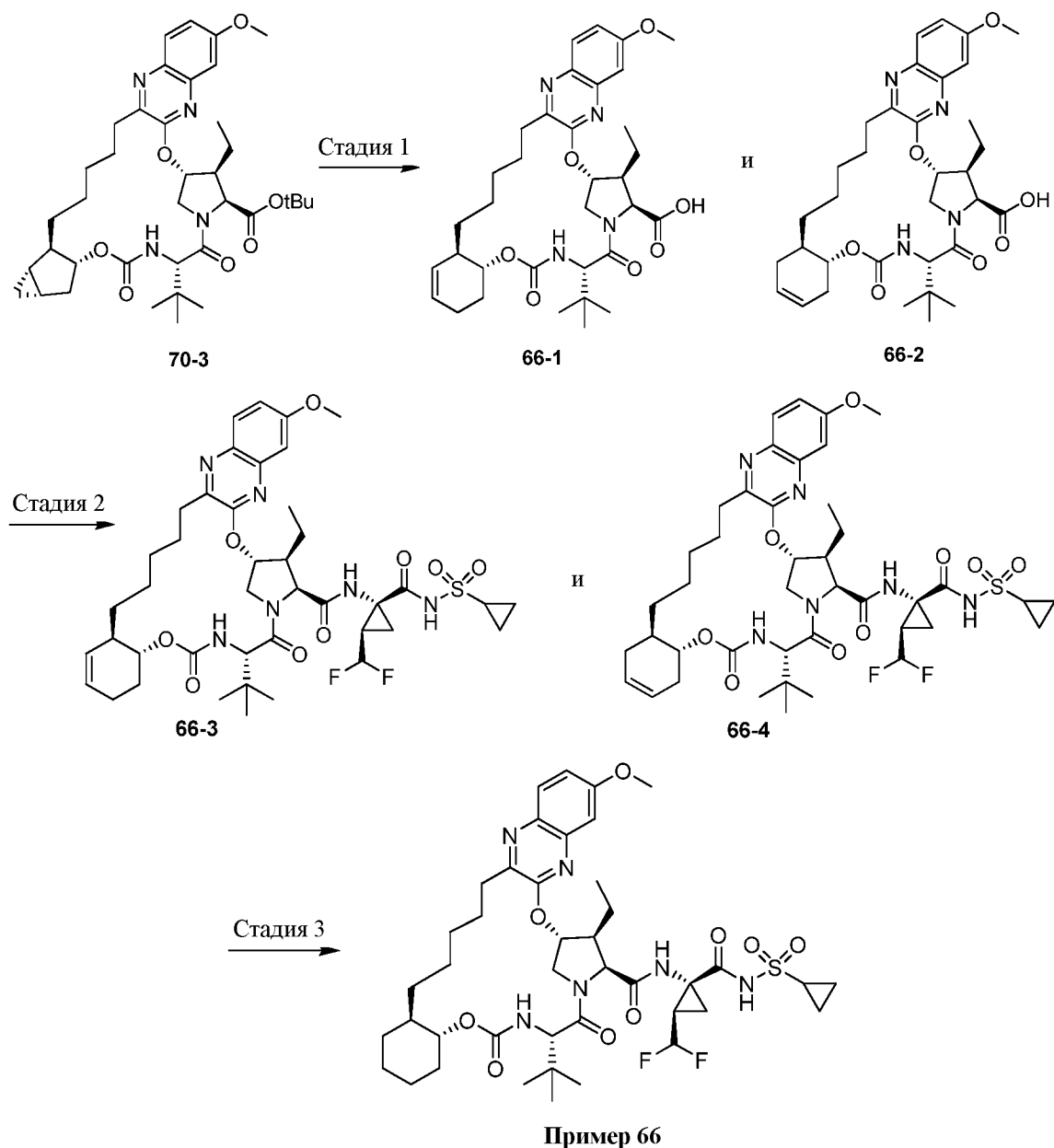
Стадия 1. Получение примера **65**: к раствору **60-6** (52 мг, 82 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (37,5 мг, 123 мкмоль) в MeCN (411 мкл) при КТ в атмосфере аргона добавляли НАТУ (47,5 мг, 123 мкмоль), а затем DIPEA (73 мкл, 411 мкмоль). Через 20 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 5–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением примера **65** в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,99 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,36; наблюдали: 883,60. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,81 (td, *J*_{H-F} = 55,5 Гц, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,59 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, *J* = 12,2, 3,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 1H), 2,01 (шир, s, 3H), 1,85 – 1,62 (m, 4H), 1,62 – 1,53 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 – 1,22 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (app t, *J* = 7,3 Гц, 4H), 0,94 – 0,87 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 1H), 0,50 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H).

15

20

Пример **66**. Получение (4*a*R,8*S*,11*S*,12*S*,13*R*,25*a*R)-8-*трет*-бутил-N-[(1*R*,2*R*)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-12-этил-17-метокси-6,9-диоксо-2,3,4,4*a*,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25*a*-гексадекагидро-1*H*,11*H*-10,13-
метанохиноксалино[2,3-*k*][1,10,3,6]бензодиоксадиазациклононадецин-11-карбоксамид.

25



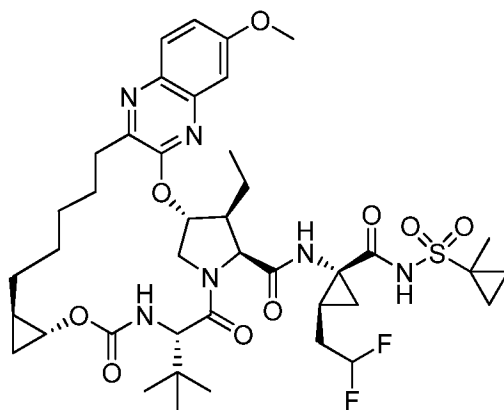
5 Стадия 1. Получение **66-1** и **66-2**. К раствору промежуточного соединения **70-3** (283 мг, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли TMSOTf (380 мкл, 2,1 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь вносили в перемешиваемый 1 н. раствор NaOH (12 мл). Смесь переносили в делительную воронку, подкисляли до pH 3 с применением 1 н. раствора HCl, экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-10% смесями MeOH/EtOAc) с получением смеси **66-1** и **66-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,34; наблюдали: 623,66.

15 Стадия 2. Получение **66-3** и **66-4**. К раствору **66-1** и **66-2** (58 мг, 0,09 ммоль), промежуточного соединения **A9** (32 мг, 0,11 ммоль), ТВТУ (42 мг, 0,13 ммоль) и ДМАП (16 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (47 мкл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение 23 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 30-85% смесями АЦН/Н₂О + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением смеси солей ТФК промежуточных соединений **66-3** и **66-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; наблюдали: 859,65.

Стадия 3. Получение примера **66**: **66-3** и **66-4** (5 мг, 0,005 ммоль) вносили в EtOH (2 мл) и обрабатывали Pd/C (10%, 5 мг). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-10% смесями MeOH/EtOAc) и лиофилизировали с получением исходного соединения. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,15 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 862,01; наблюдали: 862,37. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,94 – 7,73 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 6,05 (m, 2H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 4H), 3,86 – 3,45 (m, 4H), 3,22 – 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,09 – 0,81 (m, 35H).

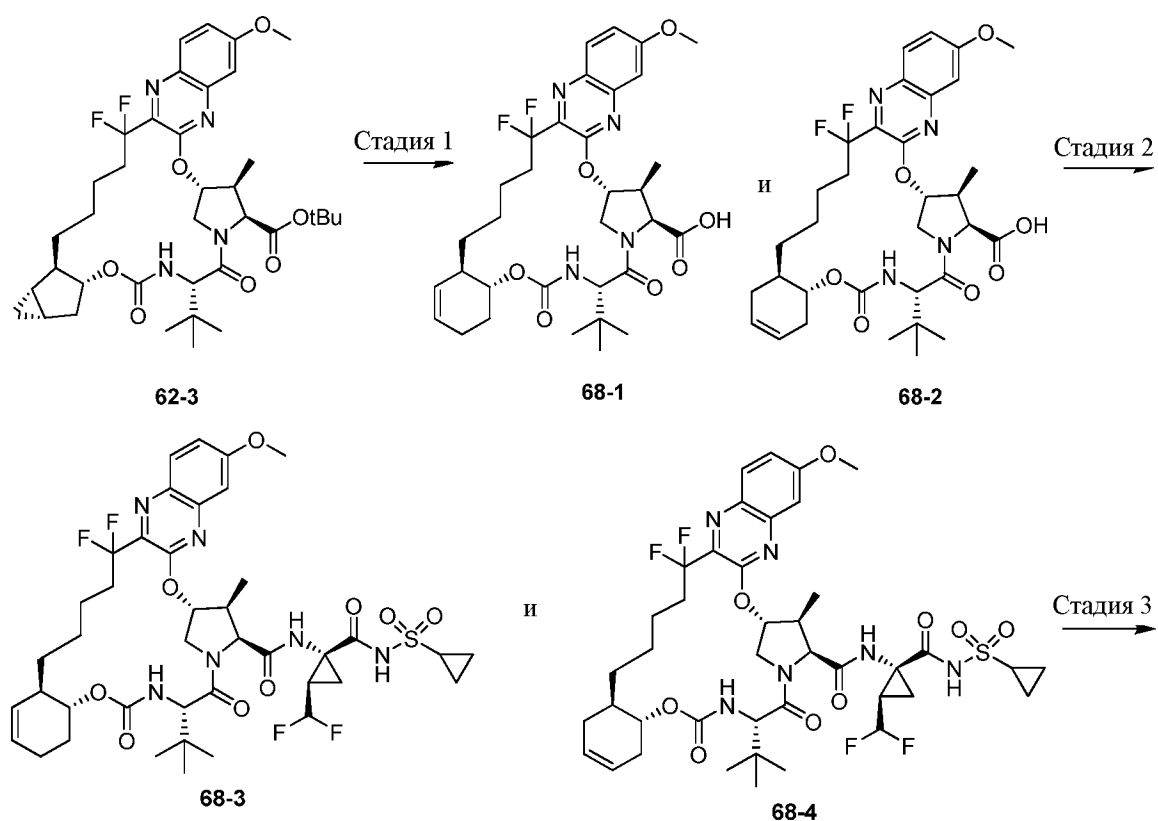
Пример **67**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2S)-2-(2,2-дифторэтил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

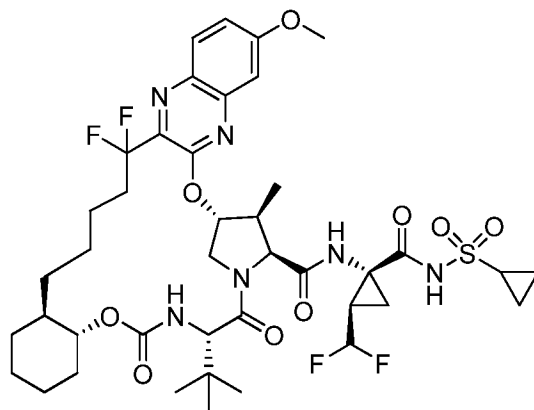


Пример 67

Пример 67 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение **A8** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Выделяли соль ТФК примера 67. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,85 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,99; наблюдали: 847,64. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,23 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,89 (tt, J_{H-F} = 54 Гц, J = 4,4 Гц, 1H); 5,89 (шир, s, 1H); 4,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J = 9,2 Гц, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,86-2,74 (td, J = 12, 4,4 Гц, 1H); 2,62-2,53 (m, 1H); 2,18-2,04 (m, 1H); 1,88-1,46 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 4H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,86 (m, 2H); 0,78-0,67 (m, 1H); 0,54-0,47 (m, 1H).

Пример 68. Получение (4aR,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-21,21-дифтор-17-метокси-12-метил-6,9-диоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагидро-1H,11H-10,13-метанохиноксалино[2,3-*k*][1,10,3,6]бензодиоксадиазациклононадецин-11-карбоксамид





Пример 68

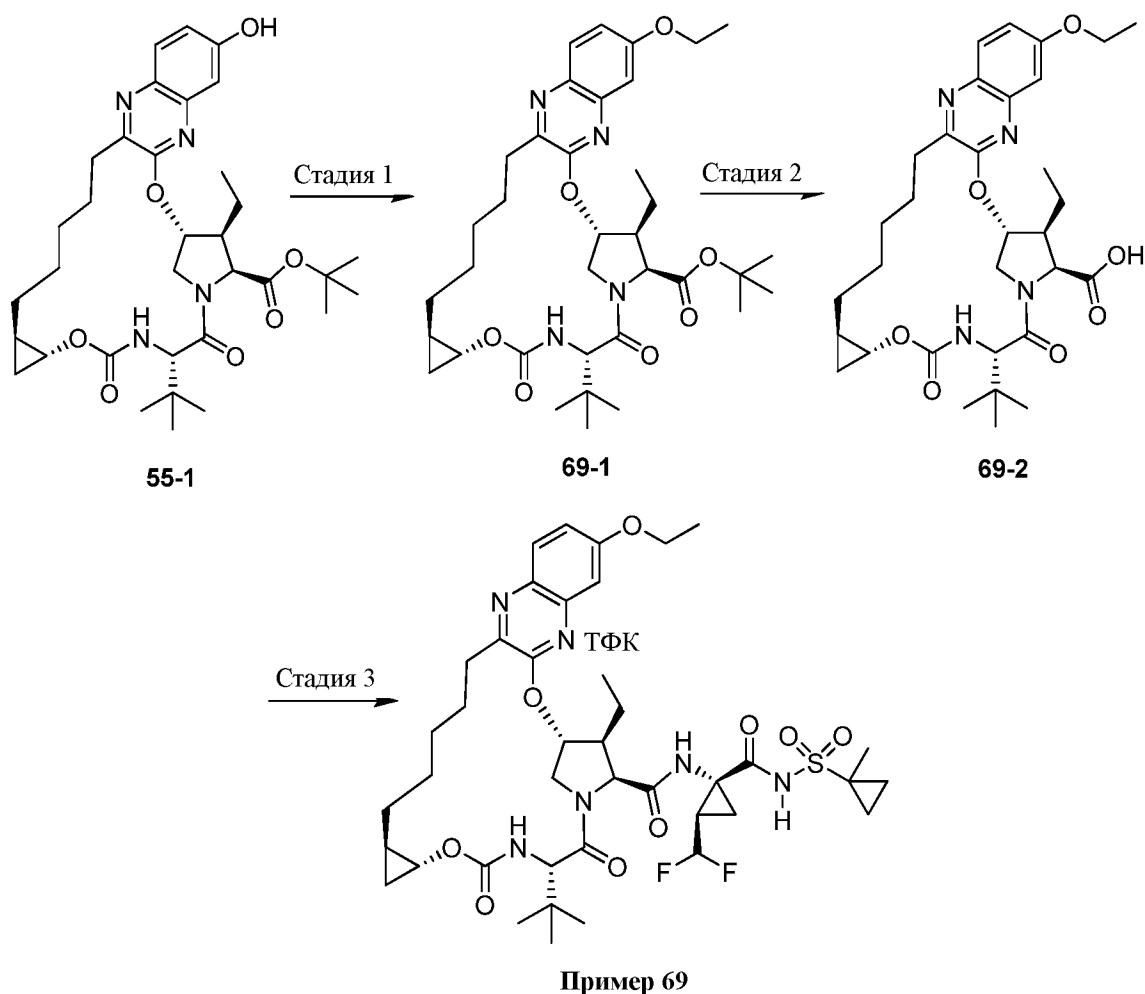
Стадия 1. Получение **68-1** и **68-2** (смесь): TMSOTf (0,6 мл, 3,3 ммоль) при комнатной температуре добавляли к раствору промежуточного соединения **62-3** (424 мг, 0,606 ммоль) в 7 мл дихлорметана. Через 1 час добавляли еще 0,2 мл TMSOTf. После суммарно трех часов реакционную смесь концентрировали с получением смеси изомеров **68-1** и **68-2**, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; наблюдали: 645,49.

Стадия 2. Получение **68-3** и **68-4** (смесь): NATU (209 мг, 0,550 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,25 мл, 1,43 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **68-1** и **68-2** из предыдущей стадии (176 мг, 0,273 ммоль) и промежуточного соединения **A9** (161 мг, 0,555 ммоль) в 4 мл ацетонитрила и 2 мл ДМФ. Через один час добавляли еще 100 мг промежуточного соединения **A9**. Через два часа реакционную смесь вносили в 30 мл этилацетата и промывали 20 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали 50% солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением смеси солей трифторуксусной кислоты **68-3** и **68-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S: 881,35; наблюдали: 881,50.

Стадия 3. Получение примера **68**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 2 мг, 0,0019 ммоль) добавляли к раствору смеси **68-3** и **68-4** из предыдущей стадии (4,5 мг, 0,0045 ммоль) в 1 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением примера **68**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,81 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺

вычислено для $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,36; наблюдали: 883,64. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,94 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,13 (td, $J_{H-F} = 57$ Гц, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,92-1,54 (m, 6H), 1,46-1,36 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 8H), 1,20 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,08-0,96 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,78 (m, 4H).

Пример 69. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-14-этокси-9-этил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамида



15
 Стадия 1. Получение 69-2. хиноксалинол 55-1 (54 мг, 0,086 ммоль) суспендировали в АЦН (2 мл) и обрабатывали Cs_2CO_3 (84 мг, 0,259 ммоль) и бромэтаном (0,032 мл, 0,432 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь

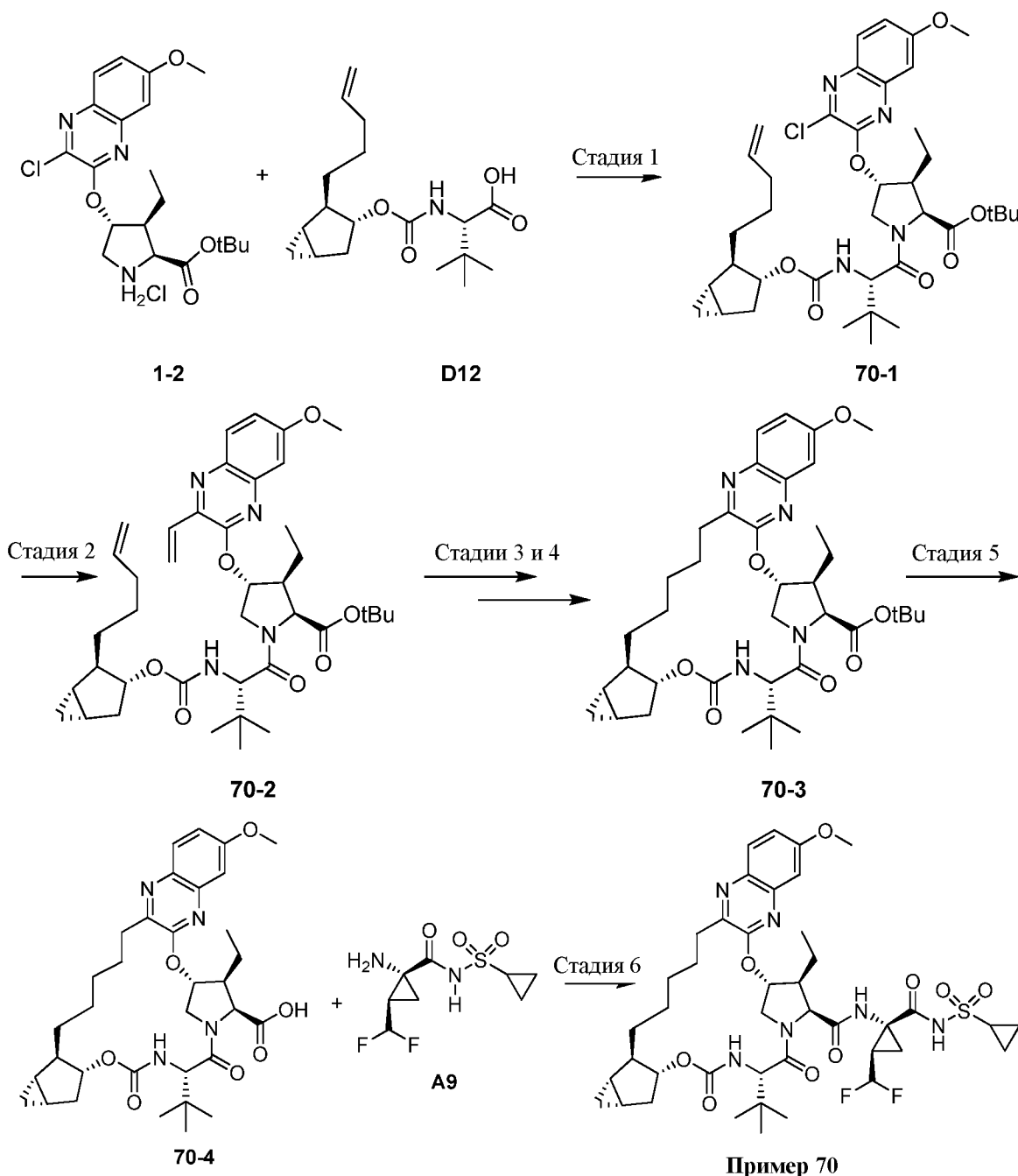
5
10
15

фильтровали и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением **69-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₂N₄O₇: 652,38; наблюдали: 653,41.

Стадия 2. Получение **69-3**. Промежуточное соединение **69-2** (теоретически 0,086 ммоль) при КТ обрабатывали ДХМ (10 мл) и TMSOTf (1,0 мл). Через 1 ч при помощи ЖХМС определяли завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **69-3**, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₄N₄O₇: 596,32; наблюдали: 597,38.

Стадия 3. Получение примера **69**. Карбоновую кислоту **69-3** (теоретически 0,086 ммоль) обрабатывали промежуточным соединением **A10** (40 мг, 0,130 ммоль), ТВТУ (47 мг, 0,147 ммоль), ДМАП (18 мг, 0,147 ммоль), ДХМ (3 мл) и DIPEA (0,075 мл, 0,432 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением примера **69** в виде соли ТФК. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 846,38; наблюдали: 847,75.

Пример **70**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-10-этил-15-метокси-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид



5 Стадия 1. Получение **70-1**: к раствору **1-2** (575 мг, 1,41 ммоль), **D12** (410 мг, 1,26 ммоль) и НАТУ (696 мг, 1,80 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ. После перемешивания в течение 2 ч к реакционной смеси добавляли еще НАТУ (350 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO_3 ,
 10 реакционную смесь экстрагировали EtOAc , промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10-30% смесями EtOAc /гексан) с получением

промежуточного соединения **70-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₄ClN₄O₇: 713,37; наблюдали: 713,95.

Стадия 2. Получение **70-2**: к раствору **70-1** (542 мг, 0,76 ммоль), ТЭА (0,16 мл, 1,14 ммоль) и винилтрифторбората калия (153 мг, 1,14 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (62 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с применением N₂ в течение 10 мин и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃, реакционную смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-20% смесями EtOAc/гексан) с получением промежуточного соединения **70-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₇N₄O₇: 705,42; наблюдали: 705,05.

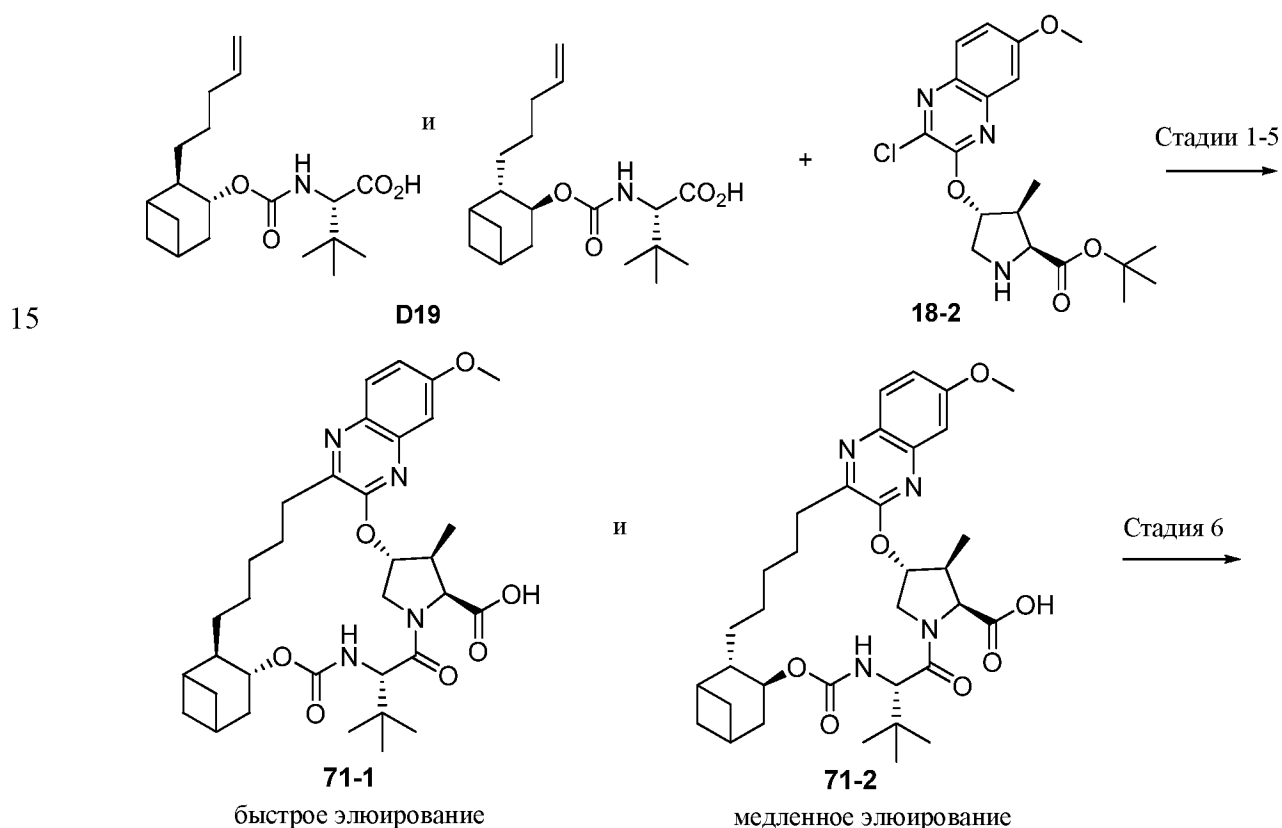
Стадия 3 и 4. Получение **70-3**: к раствору **70-2** (470 мг, 0,66 ммоль) в ДХЭ (100 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (49 мг, 0,07 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с применением N₂ в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта (358 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; наблюдали: 677,52), который вносили в EtOH (6 мл) и EtOAc (2 мл) и обрабатывали Pd/C (10%, 350 мг). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали с получением 358 мг промежуточного соединения **70-3**, которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; наблюдали: 679,44.

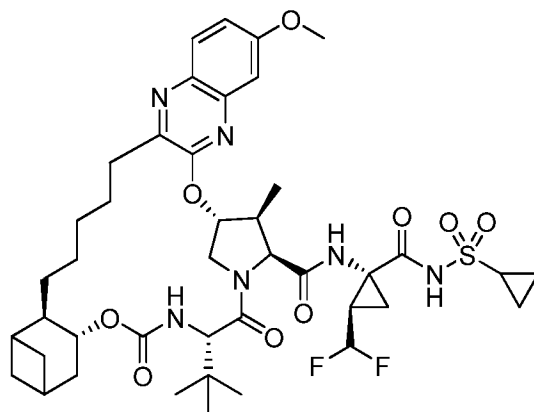
Стадия 5. Получение **70-4**: к раствору **70-3** (100 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O, подщелачивали до pH 7 с применением нас. раствора NaHCO₃, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением остатка промежуточного соединения **70-4**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,34; наблюдали: 623,44.

Стадия 6. Получение примера **70**: к раствору **70-4** (94 мг, 0,15 ммоль), промежуточного соединения **A9** (65 мг, 0,22 ммоль), ТВТУ (87 мг, 0,27 ммоль) и ДМАП (27 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали нас. раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 30-85% смесями АЦН/H₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **70** (23 мг) в виде соли ТФК.

Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,32 мин.
 ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,39; наблюдали: 859,54. ¹H-
 ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H),
 7,20 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,09 – 5,68 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,70 – 4,55 (m,
 5 1H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 12,0, 4,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H),
 3,02 (m, 2H), 2,93 – 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,13 – 1,04 (m, 30H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H),
 0,90 (m, 3H), 0,65 – 0,46 (m, 2H).

Пример 71. Получение (4aR,8S,11S,12S,13R,25aR)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-
 10 [(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-17-метокси-12-
 метил-6,9-диоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагидро-1H,11H-
 1,3:10,13-диметанохиноксалино[2,3-*k*][1,10,3,6]бензодиоксадиазациклононадецин-11-
 карбоксамида и





Пример 71

Стадия 1: к раствору амина **18-2** (315 мг, 0,80 ммоль), DIPEA (350 мкл, 2,0 ммоль) и 1:1 смеси кислот **D19** (270 мг, 0,80 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли HATU (400 мг, 1,05 ммоль). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2,5 ч и разбавляли EtOAc (50 мл) и 0,2 н. водным раствором HCl (30 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесь EtOAc в гексане) получали 474 мг бесцветной маслянистой жидкости, которую применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: суспензию продукта из стадии 1 (474 мг, примерно 0,65 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (40 мг, 0,049 ммоль) и винилтрифторбората калия (189 мг, 1,41 ммоль) в EtOH (8 мл) продували Ar в течение нескольких минут и добавляли Et₃N (200 мкл, 1,4 ммоль). Полученную смесь нагревали на масляной бане до 75°C в атмосфере Ar. После перемешивания в течение 2,25 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc (35 мл) и полунасыщенным солевым раствором (20 мл). Фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле получали желтую маслянистую жидкость, которую применяли непосредственно на следующей стадии.

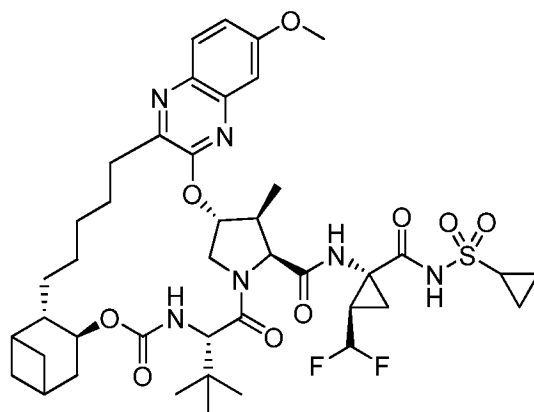
Стадия 3: раствор продукта из стадии 2 (395 мг, 0,56 ммоль) в 1,2-ДХЭ (180 мл) продували Ar в течение 10 мин. Затем добавляли катализатор метатезиса Zhan 1B (61 мг, 0,083 ммоль) в виде раствора в ДХЭ (4 мл) и полученный раствор нагревали до 85°C. После перемешивания в течение 1,75 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали на силикагеле (5 г) и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (10 - 15 - 25% смесь EtOAc в гексане) с получением 116 мг быстроэлюируемого продукта и 84 мг медленноэлюируемого продукта.

Стадия 4-5 (быстроэлюируемый диастереомер): быстроэлюируемый продукт из стадии 3 растворяли в 1:1 смеси EtOAc:EtOH (4 мл). Добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 45 мг) и реакционный сосуд продували два раза при 1 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 1 атм H₂, а затем фильтровали через целит с применением EtOAc с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (1 мл) и обрабатывали ТФК (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc (15 мл) и 15% насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали с получением **71-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; наблюдали: 623,2.

Стадия 4-5 (медленноэлюируемый диастереомер): медленноэлюируемый продукт из стадии 3 растворяли в EtOAc (1 мл) и EtOH (7 мл). Добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 85 мг) и реакционный сосуд продували два раза при 1 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 1 атм H₂, а затем фильтровали через целит с применением EtOAc с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ (1 мл) и обрабатывали ТФК (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc (15 мл) и 15% насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали с получением **71-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; наблюдали: 623,2.

Стадия 6: Получение примера **71**: к суспензии кислоты **71-1** (49 мг, 0,079 ммоль) и амингидрохлорида **A9** (41 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (45 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), 0,2 М водным раствором HCl (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (4% - 45% смесью ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением примера **71**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; наблюдали: 859,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,97 (td, *J* = 55,5, 6,9 Гц, 1H), 5,59 – 5,45 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 14,4, 6,2 Гц, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,13 (dt, *J* = 12,0, 7,7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,63 (m, 4H), 2,40 – 2,23 (m, 2H), 2,15 – 0,83 (m, 34H).

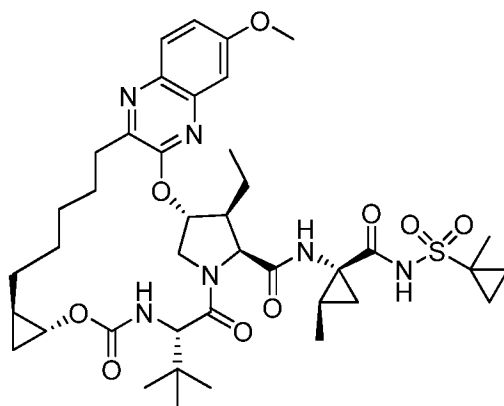
Пример 72. Получение (4aS,8S,11S,12S,13R,25aS)-8-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-17-метокси-12-метил-6,9-диоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагидро-1H,11H-1,3:10,13-диметанохиноксалино[2,3-к][1,10,3,6]бензодиазациклононадецин-11-карбоксамид.



Пример 72

10 Стадия 1: Получение примера 72: к суспензии кислоты 71-2 (49 мг, 0,079 ммоль) и амингидрохлорида А9 (38 мг, 0,13 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). К полученному раствору добавляли HATU (41 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), 0,2 М водным раствором HCl (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Фазы разделяли
 15 и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Указанный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и концентрировали на 2 г силикагеля. В результате очистки при помощи хроматографии на силикагеле (4% - 45% смесями ацетона в гексане) получали аморфный остаток, который лиофилизировали из воды и MeCN с получением
 20 примера 72. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; наблюдали: 859,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,98 – 5,88 (m, 1H), 5,69 (td, *J* = 55,4, 6,9 Гц, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,38
 25 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 0,71 (m, 34H).

Пример 73. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-9-этил-14-метокси-N-[(1R,2R)-2-метил-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

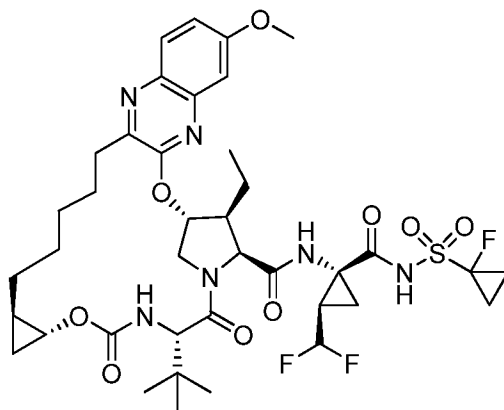


Пример 73

Пример 73 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение **A11** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Выделяли соль ТФК примера 73. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,72 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,98; наблюдали: 797,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,87 (d, J = 3,2 Гц, 1H); 4,57 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (шир, d, J = 10 Гц, 1H); 4,15 (dd, J = 12, 4 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,80 (td, J = 12,4, 4 Гц, 1H); 2,58 (m, 1H); 1,89-1,66 (m, 3H); 1,66-1,38 (m, 11H); 1,52 (s, 3H); 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,16 (d, J = 6 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,84 (m, 4H); 0,78-0,66 (m, 1H); 0,55-0,20 (m, 1H).

Пример 74. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{[(1-фторциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

25

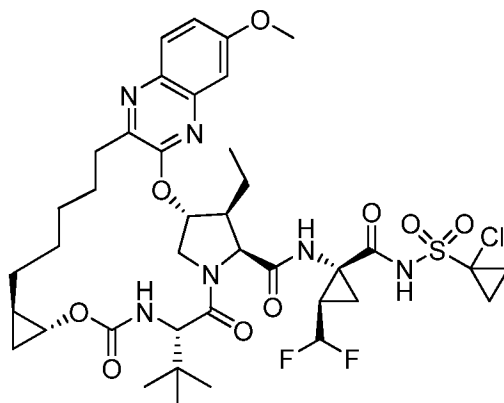


Пример 74

Пример 74 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение A12 вместо промежуточного соединения A10 на стадии 8. Выделяли соль ТФК примера 74.

5 Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,81 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,35; наблюдали: 837,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,89 (d, J = 3,6 Гц, 1H); 5,82 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 6,4 Гц, 1H); 4,56, (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,38 (d, J = 12 Гц, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72
10 (m, 1H); 3,10-2,89 (m, 1H); 2,80 (td, J = 12, 4 Гц, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 1,95-1,66 (m, 3H); 1,66-1,36 (m, 9H); 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,14-1,04 (m, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,04-0,92 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,57-0,46 (m, 1H).

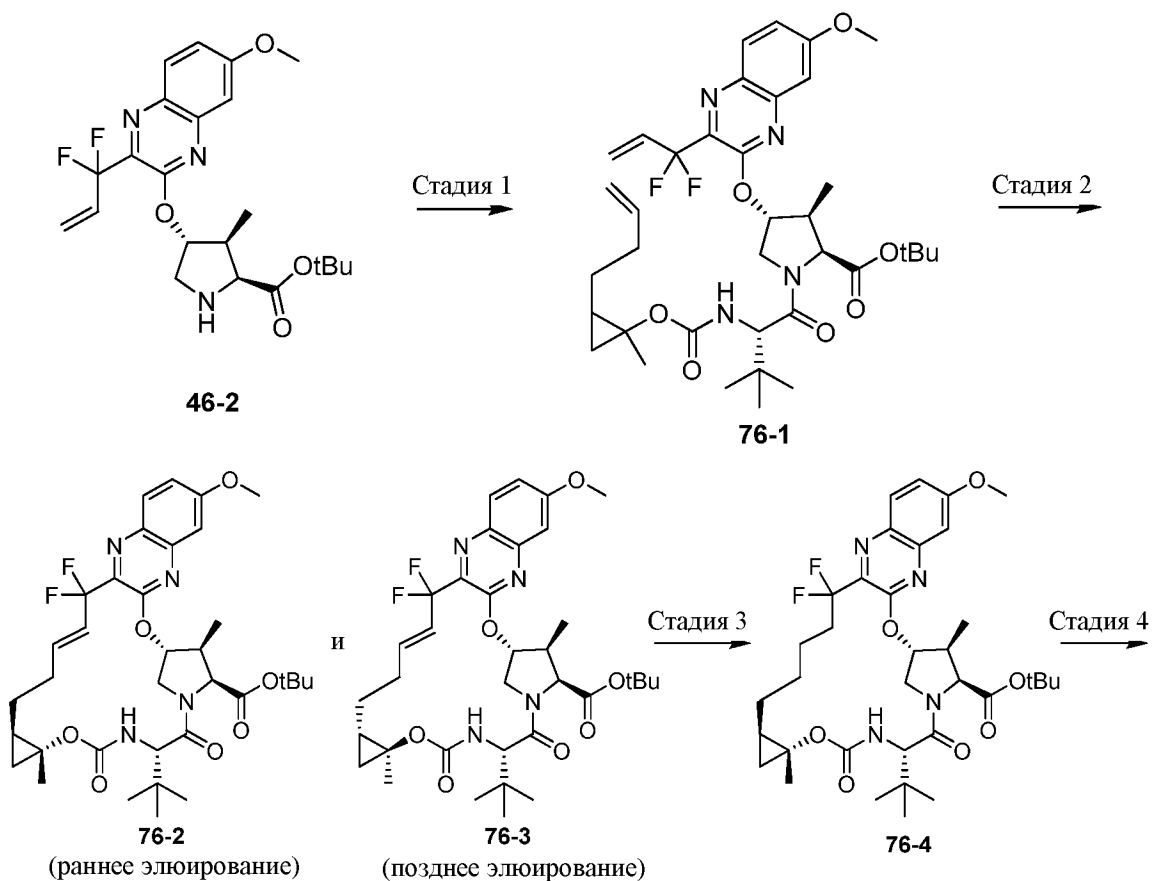
Пример 75. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(1-хлорциклопропил)сульфонил]карбамоил}-2-(дифторметил)циклопропил]-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

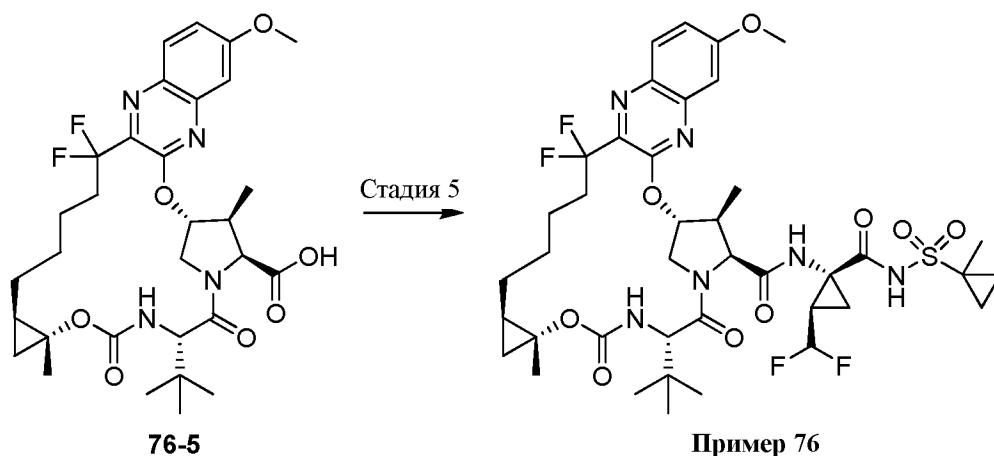


Пример 75

Пример 75 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение **A13** вместо промежуточного соединения **A10** на стадии 8. Выделяли соль ТФК примера 75. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,89 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₂ClF₂N₆O₉S: 853,32; наблюдали: 853,94. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,88 (d, J = 3,2 Гц, 1H); 5,84 (td, J_{H-F} = 55,6 Гц, J = 6,8 Гц, 1H); 4,57 (d, J = 7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,38 (d, J = 12 Гц, 1H); 4,16 (dd, J = 12, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77-3,73 (m, 1H); 3,00-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,90-1,37 (m, 12H); 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,78-0,64 (m, 1H); 0,56-0,45 (m, 1H).

Пример 76. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(диформетил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-18,18-дифтор-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **76-1**: NATU (502 мг, 1,32 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,70 мл, 4,02 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **46-2** (434 мг, 0,998 ммоль) и промежуточного соединения **D17** (350 мг, 1,24 ммоль) в 16 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–25% смесями этилацетата в гексане) с получением **76-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; наблюдали: 701,57.

Стадия 2. Получение **76-2** и **76-3**: смесь диастереомеров **76-1** (550 мг, 0,786 ммоль) и катализатора Zhan 1B (69 мг, 0,094 ммоль, Strem) в 157 мл ДХЭ деоксигенировали в атмосфере аргона в течение 25 минут. Затем смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 90 минут. Добавляли еще 35 мг катализатора Zhan 1B и реакционную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–35% смесями этилацетата в гексане) с получением индивидуальных диастереомеров **76-2** (компонент с более ранним элюированием) в виде белой твердой пленки и **76-3** (компонент с более поздним элюированием) в виде коричневой твердой пленки. **76-2**, элюируемый раньше: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; наблюдали: 673,45. **76-3**, элюируемый позже: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₇F₂N₄O₇: 673,33; наблюдали: 673,47.

Стадия 3. Получение **76-4**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 51 мг, 0,048 ммоль) добавляли к раствору **76-2** (175 мг, 0,260 ммоль) в 9 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **76-4**, который применяли на следующей стадии без дополнительной

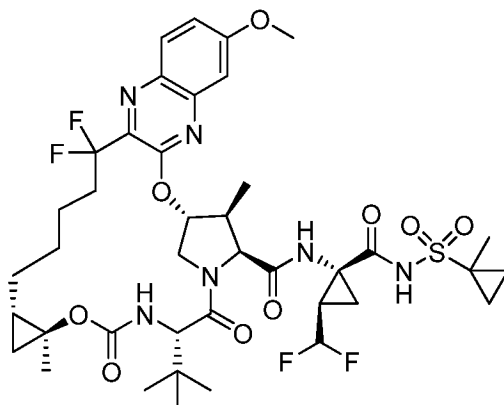
очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,35; наблюдали: 675,53.

Стадия 4. Получение **76-5**: ТФК (1,2 мл, 15,6 ммоль) медленно добавляли к раствору **76-4** (155 мг, 0,230 ммоль) в 3,4 мл дихлорметана. Через 4 часа смесь концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Полученный остаток вносили в 25 мл этилацетата, промывали 15 мл воды и 15 мл нас. раствора NaHCO₃ (вод.) и слои разделяли. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали 30 мл солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **76-5**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,29; наблюдали: 619,44.

Стадия 5. Получение примера **76**: NATU (160 мг, 0,421 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,15 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **76-5** (140 мг, 0,226 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (139 мг, 0,457 ммоль) в 7,5 мл MeCN. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 30 мл этилацетата и промывали 20 мл 1 н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водный раствор три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–45% смесь этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесь ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соли трифторуксусной кислоты примера **76** (время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,80 мин). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; наблюдали: 869,59. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 9,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,78 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 7,2 Гц, 1H), 5,76–5,74 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,27–4,19 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76–2,70 (m, 1H), 2,62–2,43 (m, 1H), 2,14–1,94 (m, 3H), 1,90–1,80 (m, 1H), 1,80–1,62 (m, 3H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41–1,36 (m, 1H), 1,27–1,18 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,09–1,04 (m, 5H), 1,03–0,94 (m, 2H), 0,87–0,81 (m, 3H), 0,17–0,12 (m, 1H).

Пример **77**. Получение (1aS,5S,8S,9S,10R,22aS)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-18,18-дифтор-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-

метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 77

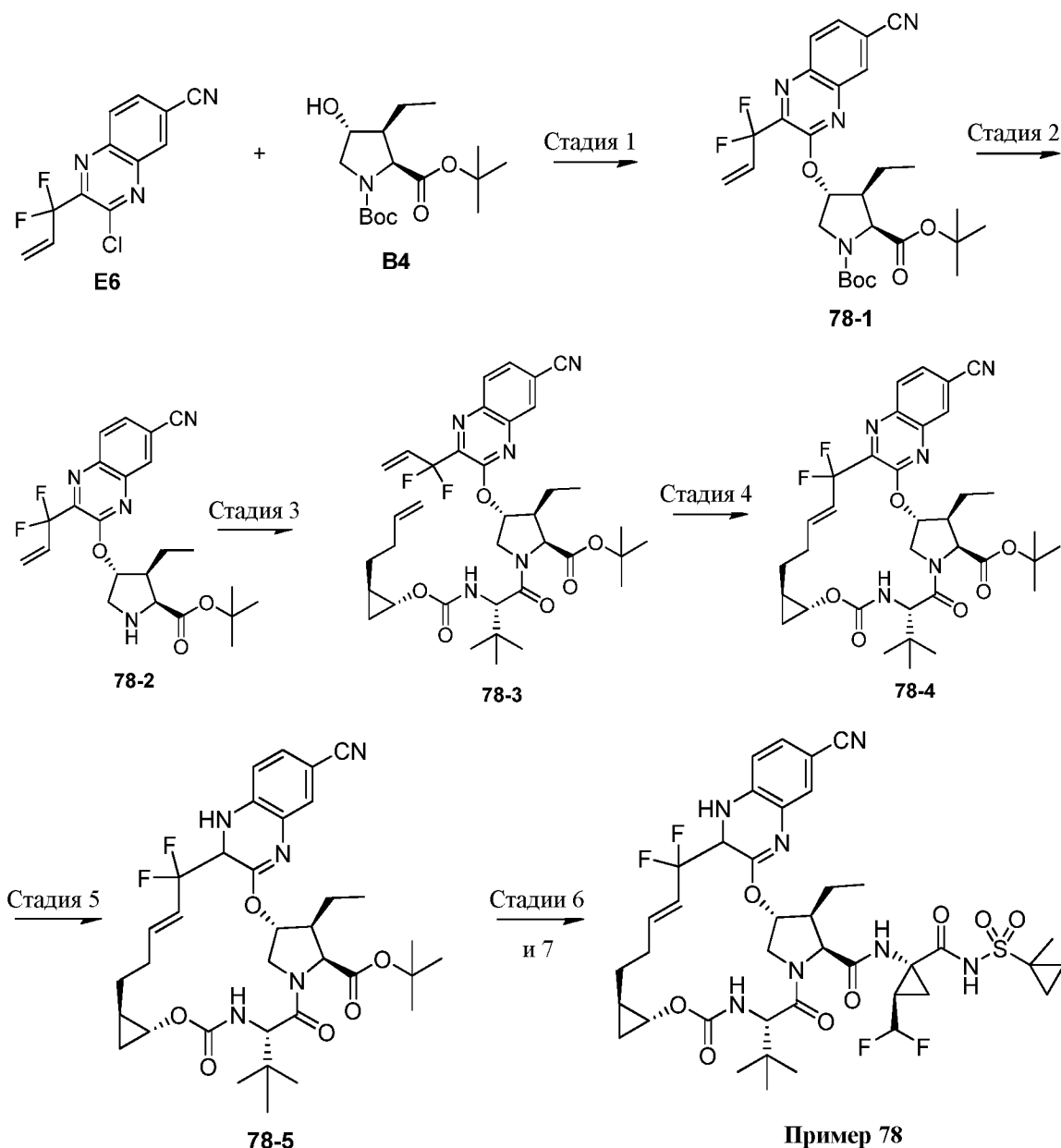
5

Пример 77 получали аналогично примеру 76, используя 76-3, элюируемый позже, вместо 76-2, элюируемого раньше, на стадии 3. Затем выделяли пример 76. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,46 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{40}H_{53}F_4N_6O_9S$: 869,35; наблюдали: 869,53. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,75 (td, J_{H-F} = 55 Гц, J = 6,8 Гц, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,92-2,71 (m, 1H), 2,50-1,94 (m, 6H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,94-0,82 (m, 4H), 0,17-0,12 (m, 1H).

15

Пример 78. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-*трет*-бутил-14-циано-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,17,17a,18,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

20



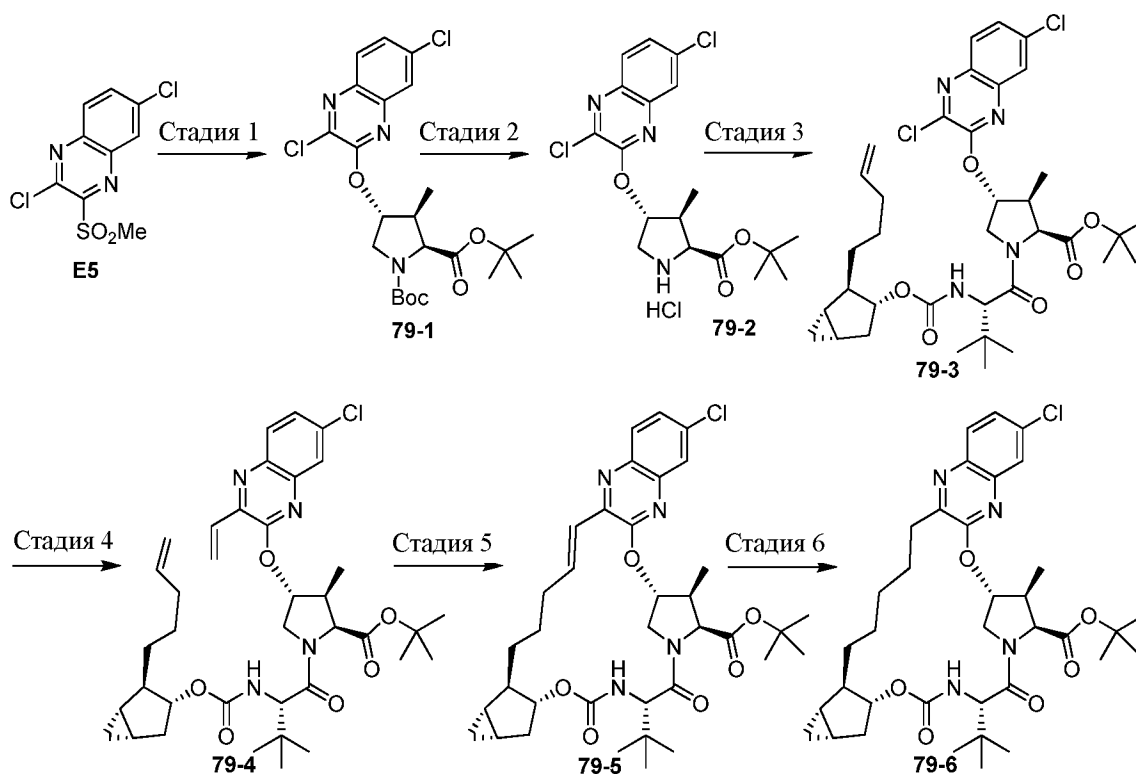
5 Стадии 1-4. Промежуточное соединение **78-4** получали аналогично промежуточному соединению **17-4**, используя **E6** вместо **E3**.

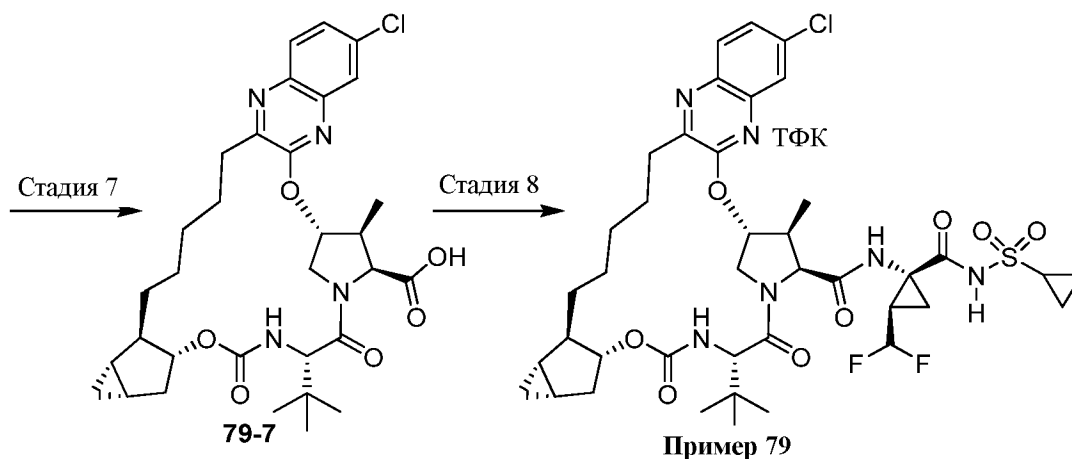
10 Стадия 5: к раствору **78-4** (90 мг, 0,135 ммоль) в EtOH (0,7 мл) добавляли NaBH₄ (21 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением промежуточного соединения **78-5**, которое впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₅F₂N₅O₆: 669,76; наблюдали: 669,73.

15 Стадии 6 и 7: Получение примера **78**: к раствору **78-5** (35 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) добавляли ТФК (0,2 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который впоследствии применяли без

дополнительной очистки. К суспензии указанного остатка (33 мг, 0,05 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (27 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) при КТ добавляли ТВТУ (26 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (35 мкл, 0,2 ммоль). Через 1 ч раствор очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 50-100% смесью АЦН/Н₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением соли ТФК примера **78**.
 5
 удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 7,994 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; наблюдали: 864,20. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,01-5,82 (m, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,57 – 4,07 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 –
 10 1,37 (m, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,06-0,87 (m, 16H), 0,70 (m, 2H), 0,49 (m, 1H).

Пример **79**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-15-хлор-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид.
 15





Стадия 1. Получение **79-1**. Сульфонилахиноксалин **E5** (920 мг, 3,32 ммоль) суспендировали в MeCN (17 мл), а затем обрабатывали промежуточным соединением **B1** (1,00 г, 3,32 ммоль) и Cs₂CO₃. Через 17 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением простого эфира **79-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M-Вос+2H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃: 398,10; наблюдали: 398,12.

Стадия 2. Получение **79-2**. *Трет*-бутилкарбамат **79-1** (513 мг, 1,03 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали HCl (4,0 мл в диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением амингидрохлорида **79-2**, который применяли без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃: 398,10; наблюдали: 398,16.

Стадия 3. Получение **79-3**. Амингидрохлорид **79-2** (теоретически 1,03 ммоль) и промежуточное соединение **D12** (336 мг, 1,04 ммоль) объединяли и обрабатывали ВЕР (285 мг, 1,04 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) и DIPEA (0,90 мл, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до КТ. Через 15 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% - 25% смесями EtOAc/Hex) с получением амида **79-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉Cl₂N₄O₆: 703,30; наблюдали: 703,91.

Стадия 4. Получение **79-4**. Хлорхиноксалин **79-3** (541 мг, 0,769 ммоль) обрабатывали винилтрифторборатом калия (154 мг, 1,15 ммоль), продуктом присоединения Pd(dppf)Cl₂ и дихлорметана (63 мг, 0,077 ммоль), EtOH (8 мл) и триэтиламино (0,16 мл, 1,15 ммоль).

Смесь при перемешивании нагревали до температуры обратной конденсации в течение 1 ч, а затем охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Органический раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением винилхиноксалина **79-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₂ClN₄O₆: 695,36; наблюдали: 695,10.

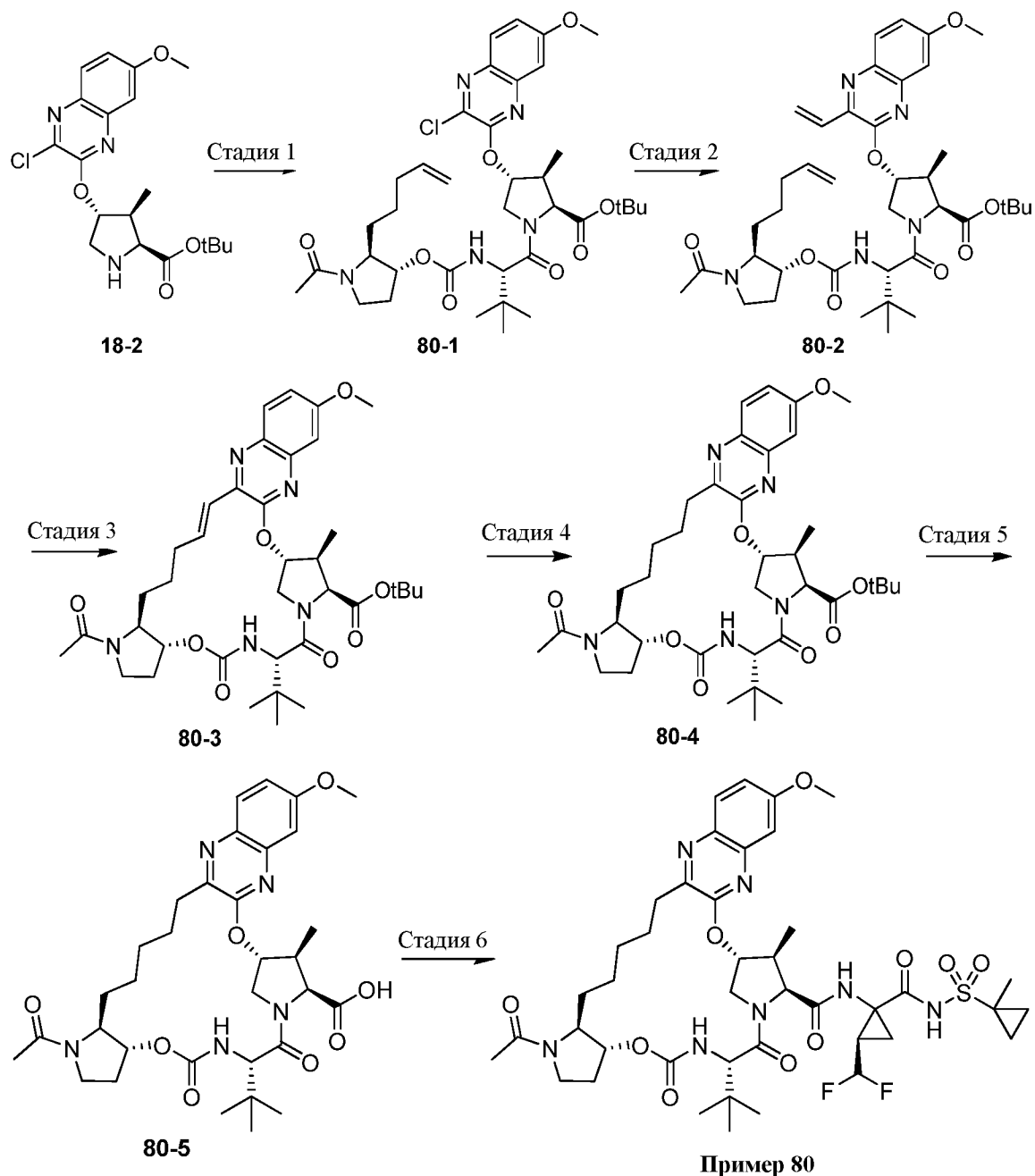
Стадия 5. Получение **79-5**. Винилхиноксалин **79-4** (390 мг, 0,561 ммоль) обрабатывали ДХЭ (112 мл) и катализатором Zhan-B (38 мг, 0,0561 ммоль). Смесь при перемешивании дегазировали с применением N₂ в течение 25 мин, а затем нагревали до температуры обратной конденсации в атмосфере Ar. Через 1,5 ч смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% - 30% смесями EtOAc/Hex) с получением макроцикла **79-5**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₈ClN₄O₆: 667,33; наблюдали: 667,86.

Стадия 6. Получение **79-6**. Макроцикл **79-5** (198 мг, 0,297 ммоль) обрабатывали EtOAc (100 мл) и 5% смесью Rh/оксид алюминия (100 мг). Раствор продували H₂ в течение 1 мин и реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂. Через 45 мин добавляли еще 5% смеси Rh/оксид алюминия (200 мг). Раствор дополнительно продували H₂ в течение 1 мин и реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Продукт (**79-6**) применяли без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₀ClN₄O₆: 669,34; наблюдали: 669,63.

Стадия 7. Получение **79-7**. Макроцикл **79-6** (теоретически 0,297 ммоль) обрабатывали ДХМ (10 мл) и ТФК (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc и органический раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и 1 М раствором лимонной кислоты. Добавляли солевой раствор после промывания лимонной кислоты для разрушения образовавшейся эмульсии. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (100% EtOAc) с получением **79-7**, содержащего примеси, который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₂ClN₄O₆: 613,28; наблюдали: 613,22.

Стадия 8. Получение примера **79**. Карбоновую кислоту **79-7** (теоретически 0,264 ммоль) обрабатывали промежуточным соединением **A9** (156 мг, 0,537 ммоль), TBUTU (170 мг, 0,528 ммоль), ДМАП (65 мг, 0,528 ммоль), ДХМ (2 мл) и DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением примера **79** в виде соли ТФК. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₂ClF₂N₆O₈S: 849,32; наблюдали: 849,16. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (t, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,84 (td, *J* = 55,7, 6,7 Гц, 1H), 5,62 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,98 (t, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,53 (t, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,34 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,99 (tt, *J* = 8,2, 4,8 Гц, 2H), 2,78 (ddt, *J* = 21,6, 14,2, 5,7 Гц, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,16 (m, 19H), 1,16 – 0,96 (m, 17H), 0,58 (dd, *J* = 8,3, 4,1 Гц, 1H), 0,55 – 0,44 (m, 1H).

Пример **80**. Получение (3aR,7S,10S,11S,12R)-1-ацетил-7-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-16-метокси-11-метил-5,8-диоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-10H-9,12-метанопирроло[2',3':18,19][1,10,3,6]диоксодиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-10-карбоксамид



5 Стадия 1. Получение **80-1**: амин **18-2** (195 мг, 0,495 ммоль) и промежуточное соединение **D18** (192,8 мг, 0,544 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл). При комнатной температуре добавляли DIPEA (430 мкл, 2,48 ммоль), а затем HATU (207 мг, 0,544 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **80-1** (2:1 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₃ClN₅O₈: 730,3; наблюдали: 730,48.

10 Стадия 2. Получение **80-2**: гетерогенную смесь **80-1** (314 мг, 0,431 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (35,2 мг, 0,043 ммоль) и винилтрифторбората калия (86,6 мг, 0,646

ммоль) в EtOH (2,2 мл) при перемешивании продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли триэтиламин (320 мкл, 2,3 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. Через 40 мин реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли толуолом (5 мл). Полученную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **80-2** (2:1 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₆N₅O₈: 722,4; наблюдали: 722,54.

Стадия 3. Получение **80-3**: **80-2** (228 мг, 0,320 ммоль) растворяли в ДХЭ (64 мл) и раствор продували Ar в течение 15 мин. Добавляли катализатор Zhan 1B (23 мг, 0,032 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере Ar. Через 45 мин реакционную смесь охлаждали до КТ, концентрировали в вакууме и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (с градиентом 0–100% смесями этилацетат/гексан) с получением **80-3** (5:2 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₂N₅O₈: 694,37; наблюдали: 694,53.

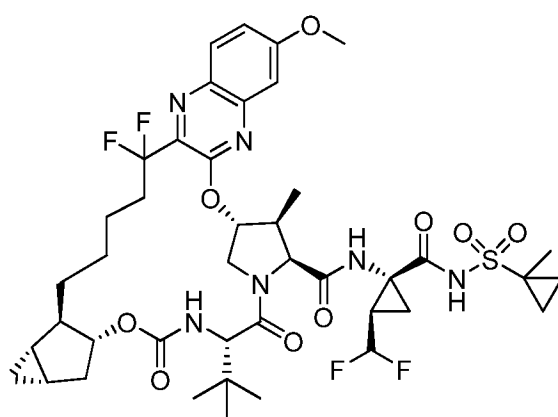
Стадия 4: Получение **80-4**: олефин **80-3** (164 мг, 0,237 ммоль) растворяли в этаноле (1,19 мл) и реакционный сосуд продували Ar. Одной порцией добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 25 мг) и реакционный сосуд три раза продували H₂. Реакционную смесь перемешивали при КТ при 1 атм H₂ в течение 2 ч и разбавляли этилацетатом (10 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного остатка **80-4** (5:2 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера), который применяли без дополнительной очистки (ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₄N₅O₈: 696,39; наблюдали: 696,56).

Стадия 5. Получение **80-5**: к раствору **80-4** (164 мг, 240 мкмоль) в ДХМ (1,2 мл) при КТ добавляли ТФК (0,45 мл). Через 7 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и полученную смесь экстрагировали 1 н. водным раствором гидроксида натрия (40 мл). Затем водный слой медленно подкисляли до pH=3 с применением концентрированной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток азеотропно сушили с толуолом (3 × 5 мл) с получением **80-5** (5:2 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера), который применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₆N₅O₈: 640,33; наблюдали: 640,48.

Стадия 6. Получение примера **80**: к раствору **80-5** (140 мг, 219 мкмоль) и промежуточного соединения **A10** (133 мг, 438 мкмоль) в MeCN (1,1 мл) при КТ в атмосфере аргона добавляли NATU (169 мг, 438 мкмоль), а затем DIPEA (190 мкл, 1,09 ммоль). Через

15 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 5–100% смесями MeCN/H₂O с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) и лиофилизировали с получением соли ТФК примера **80** (5:2 смеси с преимущественным содержанием целевого диастереомера) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 7,91 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₈F₂N₇O₁₀S: 890,39; наблюдали: 890,64. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, побочный диастереомер обозначен *) δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H*), 7,78 (шир, d, *J* = 9,0 Гц, 1H, 1H*), 7,21 (шир, d, *J* = 9,0 Гц, 1H, 1H*), 7,18 (шир, s, 1H, 1H*), 5,80 (шир, td, *J*_{H-F} = 55,8 Гц, *J* = 6,8 Гц, 1H, 1H*), 5,64 (шир, s, 1H, 1H*), 5,23 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H*), 5,15 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H, 1H*), 4,46 (d, *J* = 12,1 Гц, 1H*), 4,41 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H, 1H*), 4,22 – 4,07 (m, 1H, 1H*), 4,02 – 3,79 (m, 1H, 1H*) 3,92 (шир, s, 3H, 3H*), 3,73 – 3,52 (m, 2H, 2H*), 3,05 – 2,68 (m, 3H, 3H*), 2,40 – 2,21 (m, 1H, 1H*), 2,13 – 1,94 (m, 4H, 4H*), 1,83 (s, 2H, 2H*), 1,75 – 1,20 (m, 12H, 12H*), 1,12 (s, 9H*), 1,10 (s, 9H), 1,06 (шир, d, *J* = 7,3 Гц, 3H, 3H*), 0,92 – 0,85 (m, 4H, 4H*).

15
Пример **81**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-19,19-дифтор-15-метокси-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид.



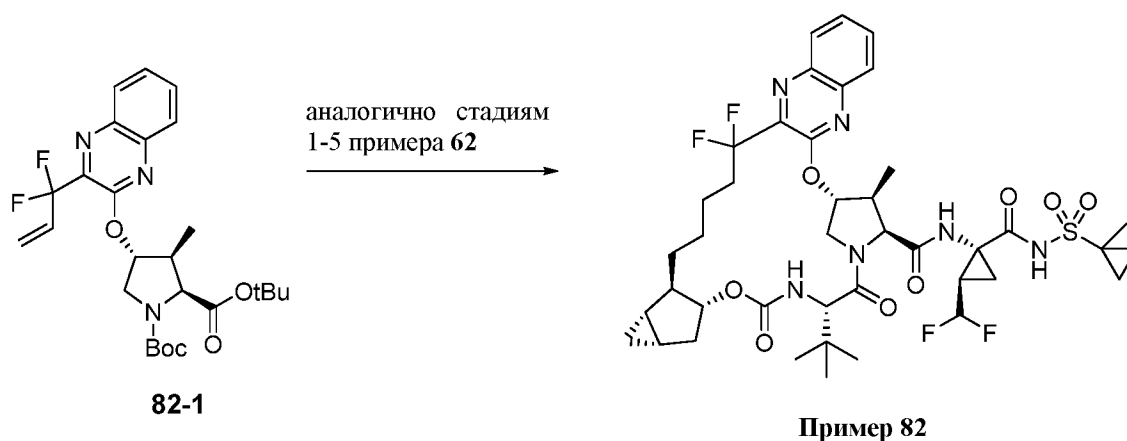
Пример 81

25
Пример **81** получали аналогично примеру **62**, используя промежуточное соединение **A10** вместо промежуточного соединения **A9** на стадии 5. Выделяли пример **81**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,36 мин. ЖХМС-ИЭР⁺

(*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S: 895,36; наблюдали: 895,59. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,80 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 6,8 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79–2,71 (m, 1H), 2,61–2,52 (m, 1H), 2,26–2,16 (m, 1H), 2,08–1,92 (m, 4H), 1,82–1,64 (m, 3H), 1,60–1,54 (m, 3H), 1,53–1,46 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44–1,26 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,98 (m, 4H), 0,94–0,84 (m, 3H), 0,60–0,48 (m, 2H).

Пример **82**. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-19,19-дифтор-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамида

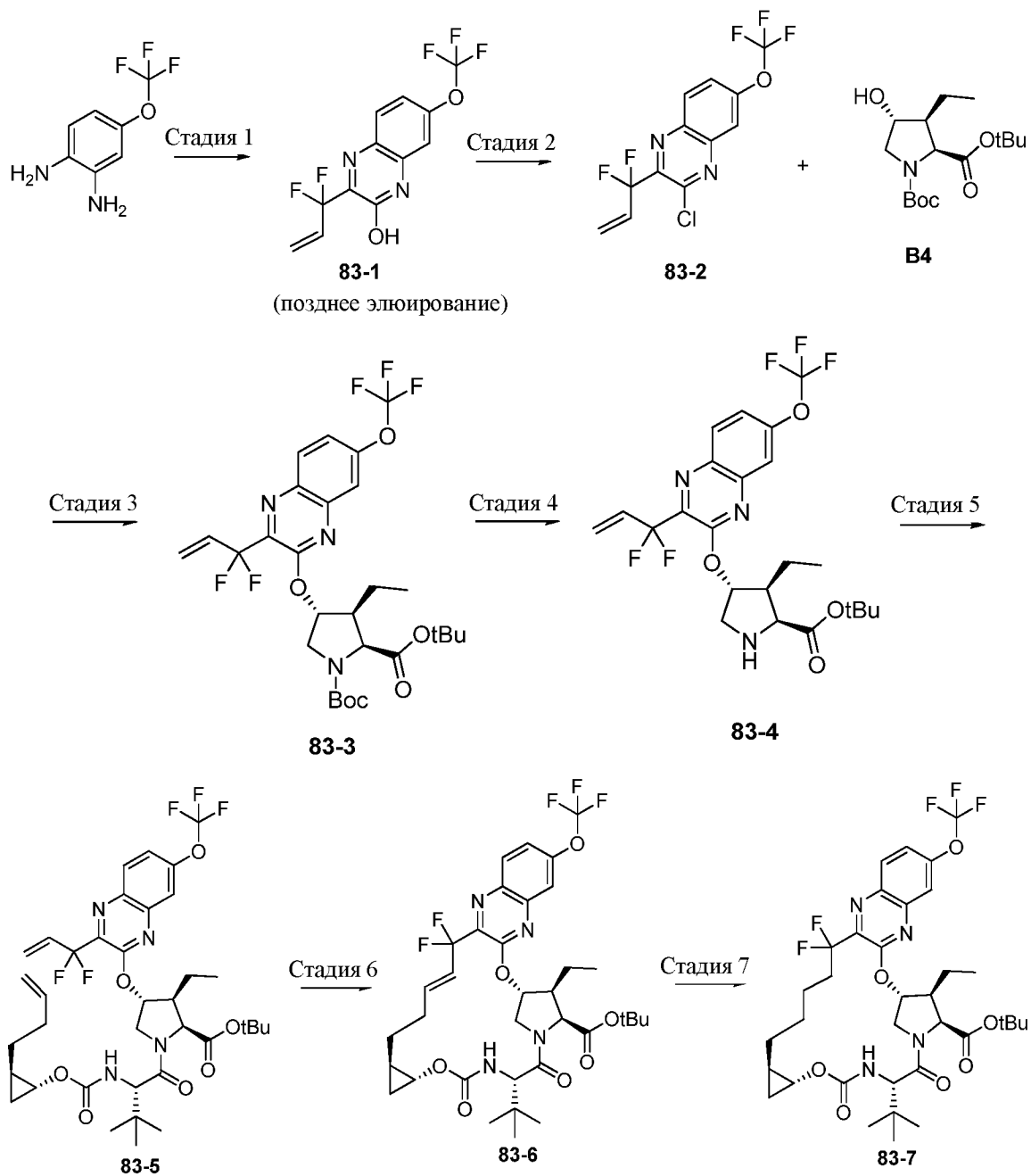
15

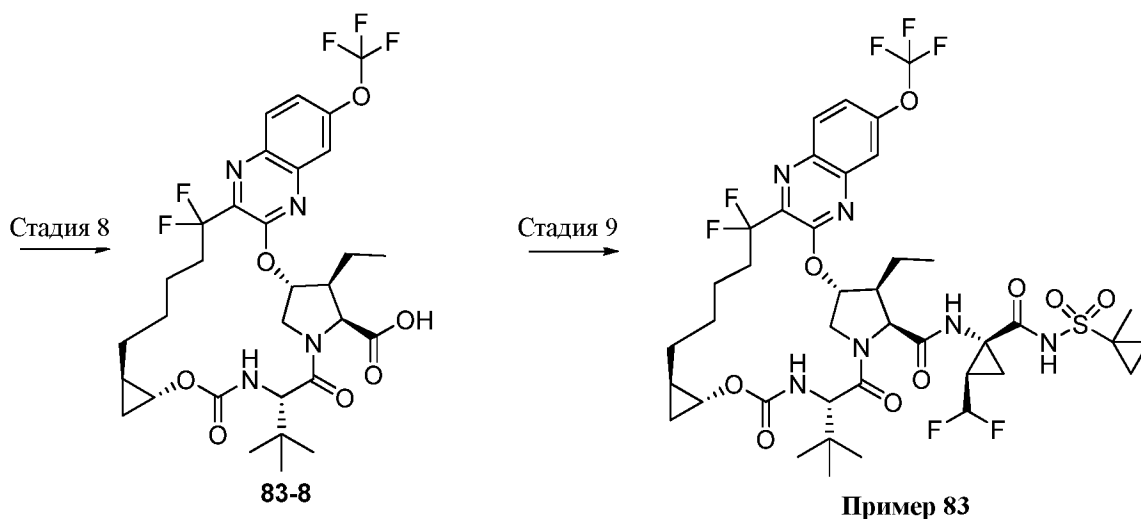


Промежуточного соединения **82-1** получали аналогично промежуточному соединению **46-2**, используя промежуточное соединение **E4** вместо **E3** на стадии 1. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₄F₂N₃O₅: 506,25; наблюдали: 506,59.

Пример **82** получали аналогично примеру **62**, используя промежуточное соединение **82-1** вместо промежуточного соединения **46-2** на стадии 1. Выделяли пример **82**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₂F₄N₆O₈S: 864,35; наблюдали: 865,43. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,12 – 5,65 (m, 2H), 5,34 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 9,3 Гц, 2H), 4,27 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,13 – 1,86 (m, 4H), 1,82 – 1,19 (m, 15H), 1,18 – 0,98 (m, 13H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), 0,53 (dd, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 0,43 (d, J = 4,2 Гц, 1H).

Пример **83**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-14-(трифторметокси)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.





Стадия 1. Получение **83-1**: НАТУ (3,06 г, 8,05 ммоль) медленно добавляли к раствору 3,3-дифтор-2-оксопент-4-енойной кислоты (1,03 г, 6,86 ммоль) в 10 мл ДМФ. Затем добавляли смесь 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамина (1,29 г, 6,71 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 8,05 ммоль) в 12 мл ДМФ. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 175 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали 50% солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–25% смесями этилацетата в гексане) с получением промежуточного соединения **83-1**, продукта, элюируемого позже. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₈F₅N₂O₂: 307,04; наблюдали: 307,29.

Стадия 2. Получение **83-2**: раствор **83-1** (924 мг, 3,01 ммоль) в 2 мл ДМФ обрабатывали POCl₃ (0,56 мл, 6,04 ммоль) и грели при 80°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 25 мл EtOAc и медленно при энергичном перемешивании добавляли к 20 мл воды. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **83-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₇ClF₅N₂O: 324,01; наблюдали: 324,13.

Стадия 3. Получение **83-3**: Cs₂CO₃ (606 мг, 1,86 ммоль) при комнатной температуре добавляли к смеси промежуточного соединения **83-2** (460 мг, 1,54 ммоль) и промежуточного соединения **В4** (564 мг, 1,79 ммоль) в 12 мл ДМФ. Реакционную смесь грели при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь

вносили в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4 x 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали 90 мл 50% солевого раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **83-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₈H₃₅F₅N₃O₆: 604,24; наблюдали: 604,20.

Стадия 4. Получение **83-4**: простой эфир хиноксалина **83-3** (290 мг, 0,647 ммоль) при комнатной температуре растворяли в 4,1 мл *трет*-бутилацетата и 1,1 мл дихлорметана. По каплям добавляли MeSO₃H (0,25 мл, 3,88 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в перемешиваемую смесь EtOAc (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением амина **83-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₇F₅N₃O₄: 504,18; наблюдали: 504,31.

Стадия 5. Получение **83-5**: NATU (260 мг, 0,684 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,40 мл, 2,30 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **83-4** (258 мг, 0,512 ммоль) и промежуточного соединения **D11** (177 мг, 0,657 ммоль) в 7 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–20% смесями этилацетата в гексане) с получением **83-5**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₄₈F₅N₄O₇: 755,34; наблюдали: 755,49.

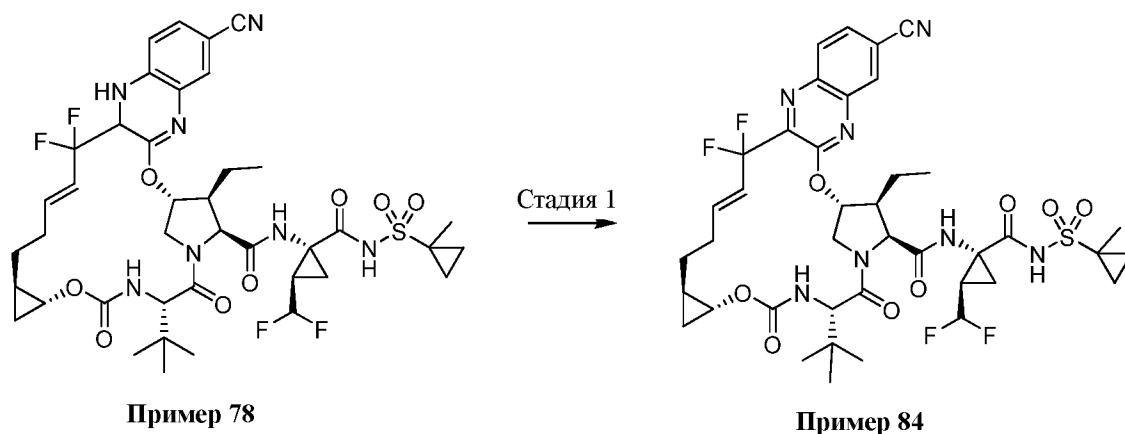
Стадия 6. Получение **83-6**: смесь **83-5** (215 мг, 0,285 ммоль) и катализатора Zhan 1B (29 мг, 0,040 ммоль, Strem) в 60 мл ДХЭ деоксигенировали с применением аргона в течение 15 минут. Затем смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–40% смесями этилацетата в гексане) с получением **83-6**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₄F₅N₄O₇: 727,31; наблюдали: 727,43.

Стадия 7. Получение **83-7**: палладий на углероде (10 масс.% Pd, 40 мг, 0,038 ммоль) добавляли к раствору **83-6** (129 мг, 0,178 ммоль) в 9 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **83-7**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₆F₅N₄O₇: 729,32; наблюдали: 729,45.

Стадия 8. Получение **83-8**: ТФК (0,62 мл, 8,09 ммоль) медленно добавляли к раствору **83-7** (79 мг, 0,109 ммоль) в 1,8 мл дихлорметана. Через 4 часа смесь концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Полученный остаток вносили в 10 мл этилацетата, промывали 8 мл воды, 8 мл нас. раствора NaHCO₃ (вод.) и слои разделяли. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали 10 мл соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **83-8**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₃₈F₅N₄O₇: 673,26; наблюдали: 673,10.

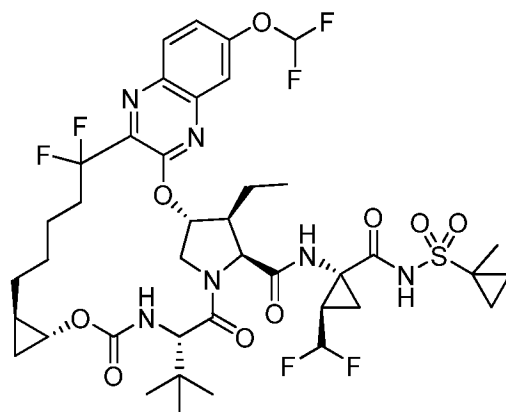
Стадия 9. Получение примера **83**: NATU (84 мг, 0,221 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,095 мл, 0,547 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **83-8** (72 мг, 0,107 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (66 мг, 0,217 ммоль) в 4 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 20 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали 50% соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соли трифторуксусной кислоты примера **83**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,12 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₀F₇N₆O₉S: 923,32; наблюдали: 923,10. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 1H), 5,95 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,83 (td, J_{H-F} = 61 Гц, J = 6,0 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,11 (m, 1H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,71–2,49 (m, 2H), 2,18–1,94 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,74–1,62 (m, 2H), 1,60–1,48 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,24 (m, 4H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,84 (m, 5H), 0,81–0,64 (m, 1H), 0,54–0,44 (m, 1H).

Пример **84**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-*трет*-бутил-14-циано-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-додекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Стадия 1: Получение примера **84**. Неочищенный пример **78** (8,7 мг, 0,01 ммоль) повторно растворяли в АЦН (0,3 мл) и обрабатывали DDQ (3,4 мг, 0,015 ммоль). Через 10 мин раствор очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке Gemini 5u C18 110Å, 50-100% смесями АЦН/Н₂О + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением соли ТФК примера **84**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,385 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₄₇F₄N₇O₈S: 861,90; наблюдали: 862,89. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,97-5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 4H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 3H), 1,56 – 1,20 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,07 (m, 8H), 0,98-0,82 (m, 3H), 0,55 (m, 1H).

Пример **85**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-14-(дифторметокси)-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



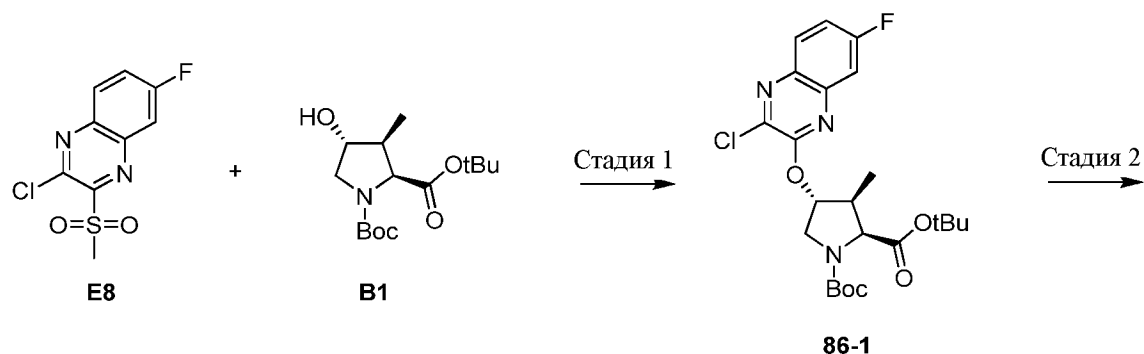
Пример 85

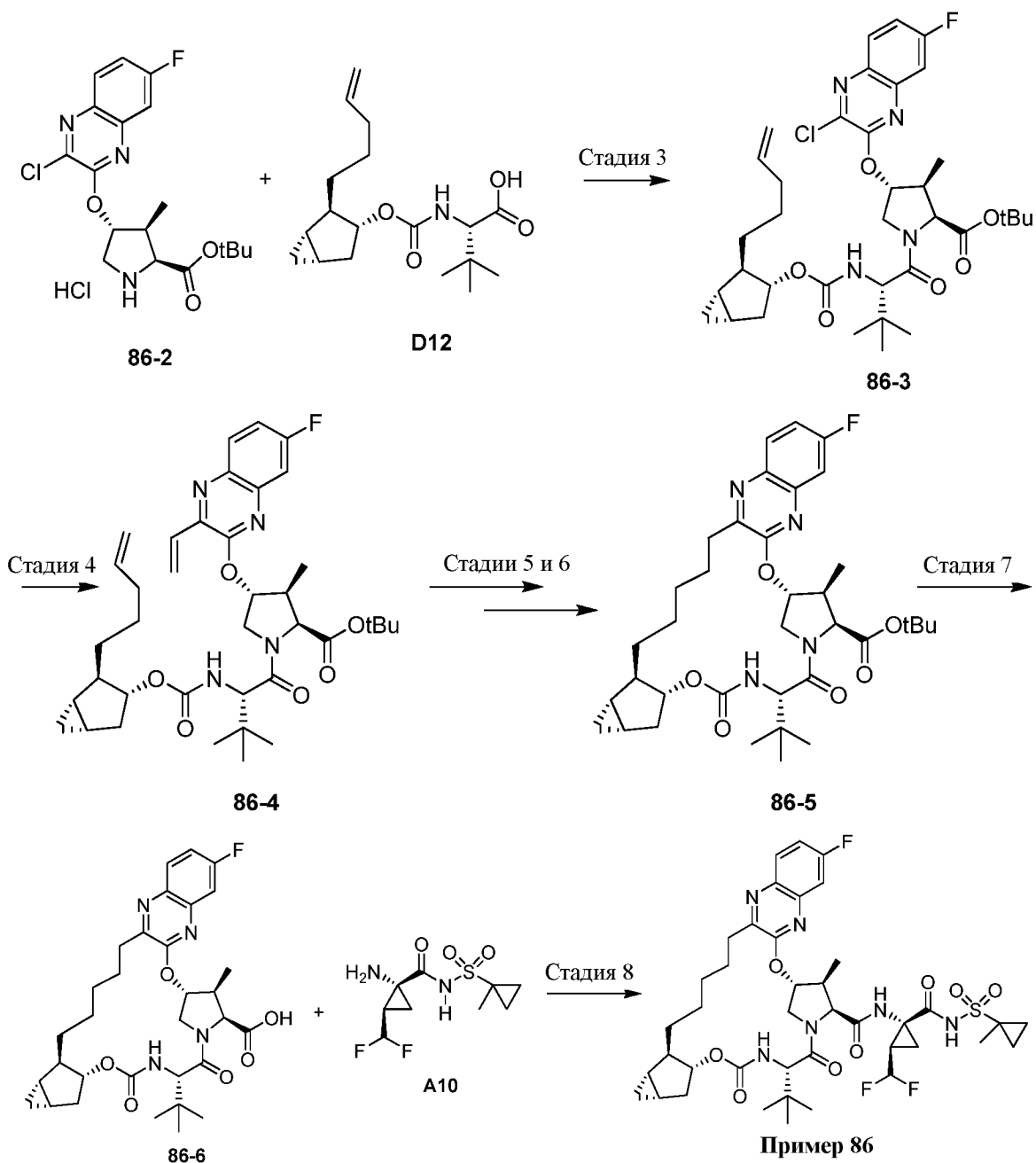
Пример 85 получали аналогично примеру 83, используя промежуточное соединение E7 вместо 83-2 на стадии 3. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,725 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₀F₆N₆O₉S: 904,92; наблюдали: 905,16. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,94-5,65 (m, 3H), 4,57 – 4,14 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,01 – 1,97 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 12H), 0,87 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

10

Пример 86. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-15-фтор-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамида.

15





5 Стадия 1. Получение **86-1**: к раствору **E8** (1,5 г, 5,75 ммоль) и **B1** (1,9 г, 6,34 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,09 г, 9,49 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 60 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (5-35% смесью EtOAc/гексан) с получением продукта **86-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₀ClFN₃O₅ - Вос: 482,13; наблюдали: 382,04.

10 Стадия 2. Получение **86-2**: к раствору **86-1** (747 мг, 1,55 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли HCl (5 мл, 4 М в диоксане) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который впоследствии применяли без

дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₃C₁₂FN₃O₃ – HCl: 382,13; наблюдали: 382,08.

Стадия 3. Получение **86-3**: к раствору **86-2** (397 мг, 0,95 ммоль), **D12** (308 мг, 0,95 ммоль) и ВЕР (312 мг, 1,14 ммоль) в EtOAc (9 мл) и NMP (1 мл) добавляли DIPEA (0,7 мл, 3,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃ и реакционную смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с применением силикагеля с получением **86-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₉ClFN₄O₆: 687,33; наблюдали: 687,44.

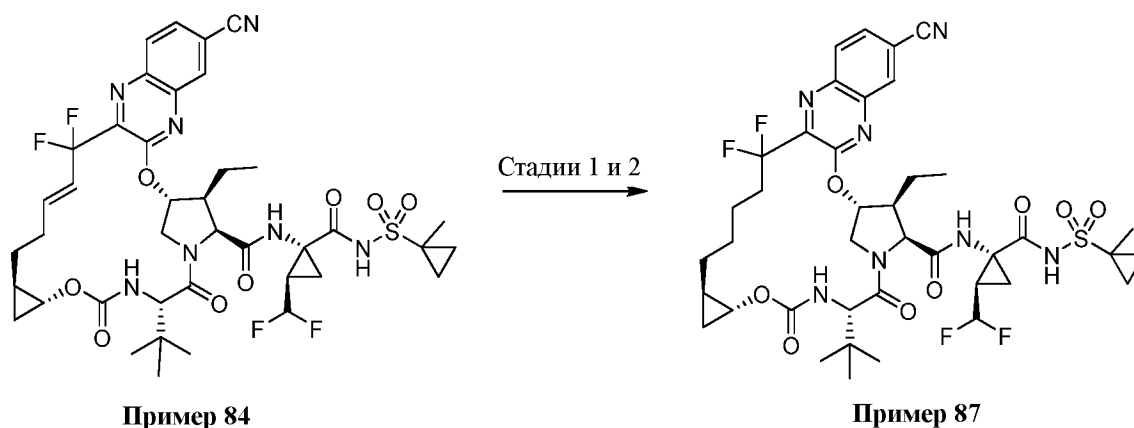
Стадия 4. Получение **86-4**: к раствору **86-3** (266 мг, 0,39 ммоль), ТЭА (0,08 мл, 0,58 ммоль) и винилтрифторбората калия (78 мг, 0,58 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (32 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с применением N₂ в течение 10 мин и нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃ и реакционную смесь экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-25% смесями EtOAc/гексан) с получением **86-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₅₂FN₄O₆: 679,39; наблюдали: 679,52.

Стадия 5 и 6. Получение **86-5**: к раствору **86-4** (262 мг, 0,38 ммоль) в ДХЭ (50 мл) добавляли катализатор Zhan 1B (28 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с применением N₂ в течение 25 минут. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-30% смесями EtOAc/гексан) с получением олефина (182 мг; ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₄₈FN₄O₆: 651,36; наблюдали: 651,38), который вносили в EtOH (5 мл) и EtOAc (1 мл) и обрабатывали Pd/C (10%, 55 мг). Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и перемешивали при КТ в течение 1,25 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc и концентрировали с получением **86-5**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₀FN₄O₆: 653,37; наблюдали: 653,46.

Стадия 7. Получение **86-6**: к раствору **86-5** (182 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O, подщелачивали до pH 7 с применением нас. раствора NaHCO₃, промывали 1 М раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением остатка **86-6**, который впоследствии применяли без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₂H₄₂FN₄O₆: 597,31; наблюдали: 597,15.

Стадия 8. Получение примера **86**: к раствору **86-6** (24 мг, 0,04 ммоль), промежуточного соединения **A10** (18 мг, 0,06 ммоль), ТВТУ (23 мг, 0,07 ммоль) и ДМАП (7 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Добавляли еще промежуточного соединения **A10** (18 мг, 0,06 ммоль), ТВТУ (23 мг, 0,07 ммоль), ДМАП (7 мг, 0,06 ммоль), и DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, 30-85% смесями АЦН/Н₂O + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением примера **86** в виде соли ТФК. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,25 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₁H₅₄F₃N₆O₈S: 847,37; наблюдали: 847,18. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 – 7,84 (m, 2H), 7,59 – 7,21 (m, 2H), 6,07 – 5,58 (m, 2H), 5,00 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,57 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 4H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 14,5 Гц, 1H), 1,74 – 1,21 (m, 15H), 1,21 – 1,01 (m, 10H), 1,00 – 0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

Пример **87**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-14-циано-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

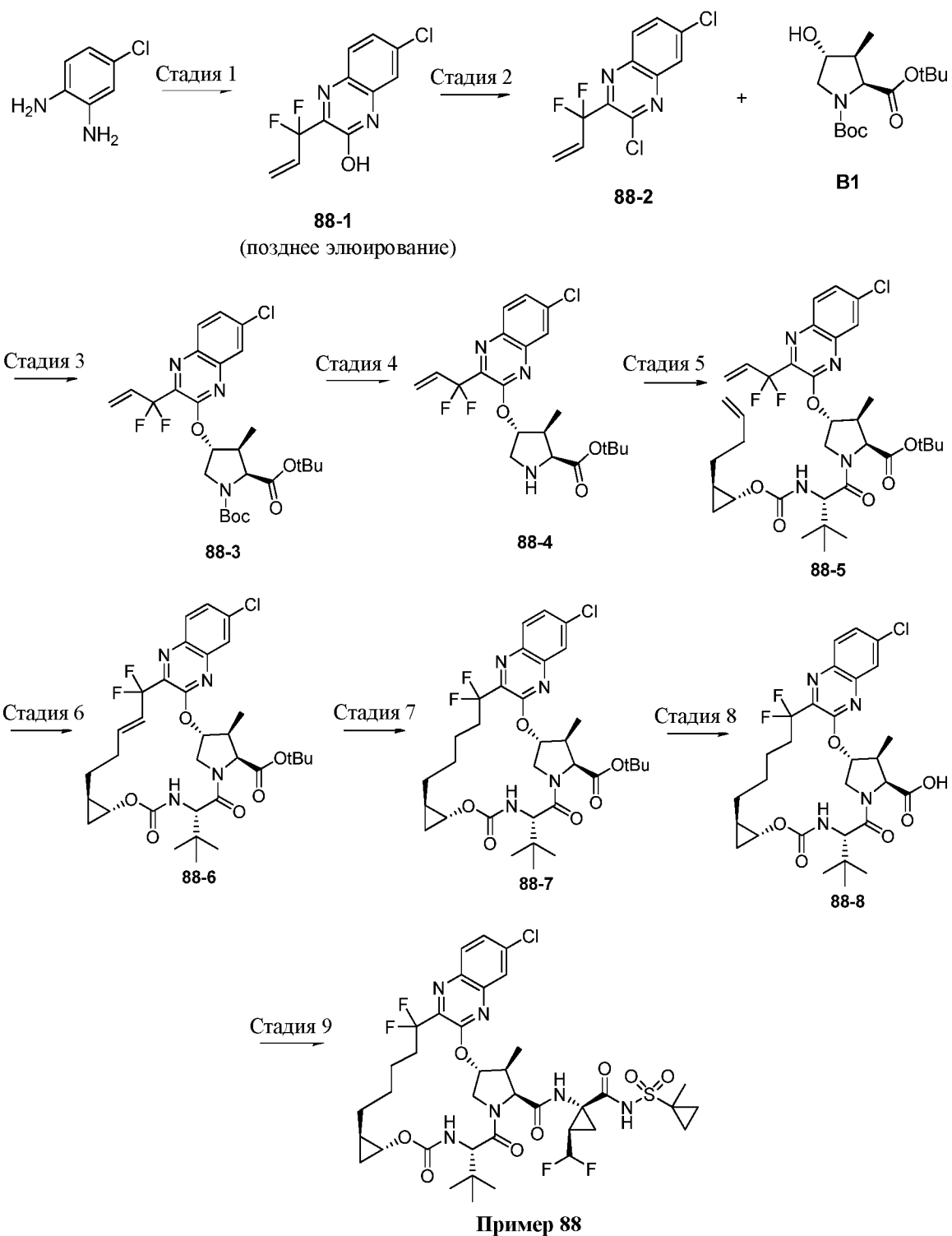


25

Стадии 1 и 2. Получение примера **87**. К раствору примера **84** (100 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 30 мг). Реакционный сосуд два раза продували H₂ и реакционную смесь перемешивали при КТ при 1 атм H₂ в течение 6 ч. Затем

реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. В результате реакции происходило гидрирование кольца, включающего хиноксалиновый фрагмент. Неочищенный продукт повторно растворяли в АЦН (5 мл) и обрабатывали DDQ (34 мг, 0,15 ммоль). Через 1 ч раствор очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (на колонке 5 Gemini 5u C18 110Å, 50-100% смесями АЦН/Н₂О + 0,1% ТФК) и лиофилизировали с получением соли ТФК примера **87**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,463 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для С₄₀Н₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; наблюдали: 864,18. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 5,93-5,82 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 5H), 3,71-10 3,49 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,65 – 1,35 (m, 11H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 8H), 0,71 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Пример **88**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-14-хлор-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-18,18-15 дифтор-9-метил-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадедино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид



5

Стадия 1. Получение **88-1**: НАТУ (4,56 г, 12 ммоль) медленно добавляли к раствору 3,3-дифтор-2-оксопент-4-енойной кислоты (1,52 г, 10,1 ммоль) в 14 мл ДМФ. Затем добавляли смесь 4-хлорбензол-1,2-диамина (1,43 г, 10 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12 ммоль) в 20 мл ДМФ. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 30 мл 1 н. водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (5 x 40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

10

пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–45% смесями этилацетата в гексане) с получением промежуточного соединения **88-1** в виде продукта, элюируемого позже. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,61-6,48 (m, 1H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H).

Стадия 2. Получение **88-2**: раствор промежуточного соединения **88-1** (648 мг, 2,53 ммоль) в 2 мл ДМФ обрабатывали POCl₃ (0,49 мл, 5,26 ммоль) и грели при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 20 мл EtOAc и медленно при энергичном перемешивании добавляли к 15 мл воды. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **88-2**. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,184 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 9,4, 2 Гц, 1H), 6,56–6,43 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H).

Стадия 3. Получение **88-3**: Cs₂CO₃ (660 мг, 2,03 ммоль) при комнатной температуре добавляли к смеси промежуточного соединения **88-2** (425 мг, 1,54 ммоль) и промежуточного соединения **B1** (570 мг, 1,89 ммоль) в 9 мл ДМФ. Реакционную смесь грели при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь вносили в 40 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4 x 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали 75 мл 50% солевого раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–20% смесями этилацетата в гексане) с получением **88-3**. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₃ClF₂N₃O₅: 540,20; наблюдали: 540,12.

Стадия 4. Получение **88-4**: простой эфир хиноксалина **88-3** (458 мг, 0,848 ммоль) при комнатной температуре растворяли в 4,2 мл *трет*-бутилацетата и 1,2 мл дихлорметана. По каплям добавляли MeSO₃H (0,30 мл, 4,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в перемешиваемую смесь EtOAc (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением амина **88-4** в виде желтой твердой пленки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₅ClF₂N₃O₃: 440,15; наблюдали: 440,29.

Стадия 5. Получение **88-5**: НАТУ (360 мг, 0,947 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,51 мл, 2,91 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **88-4** (320 мг, 0,727 ммоль) и промежуточного соединения **D11** (237 мг, 0,880 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–20% смесями этилацетата в гексане) с получением **88-5**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₅H₄₆ClF₂N₄O₆: 691,30; наблюдали: 691,50.

Стадия 6. Получение **88-6**: смесь **88-5** (390 мг, 0,564 ммоль) и катализатора Zhan 1B (55 мг, 0,075 ммоль, Strem) в 100 мл ДХЭ деоксигенировали с применением аргона в течение 15 минут. Затем смесь грели при температуре обратной конденсации в течение 110 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–25% смесями этилацетата в гексане) с получением **88-6**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₂ClF₂N₄O₆: 663,27; наблюдали: 663,33.

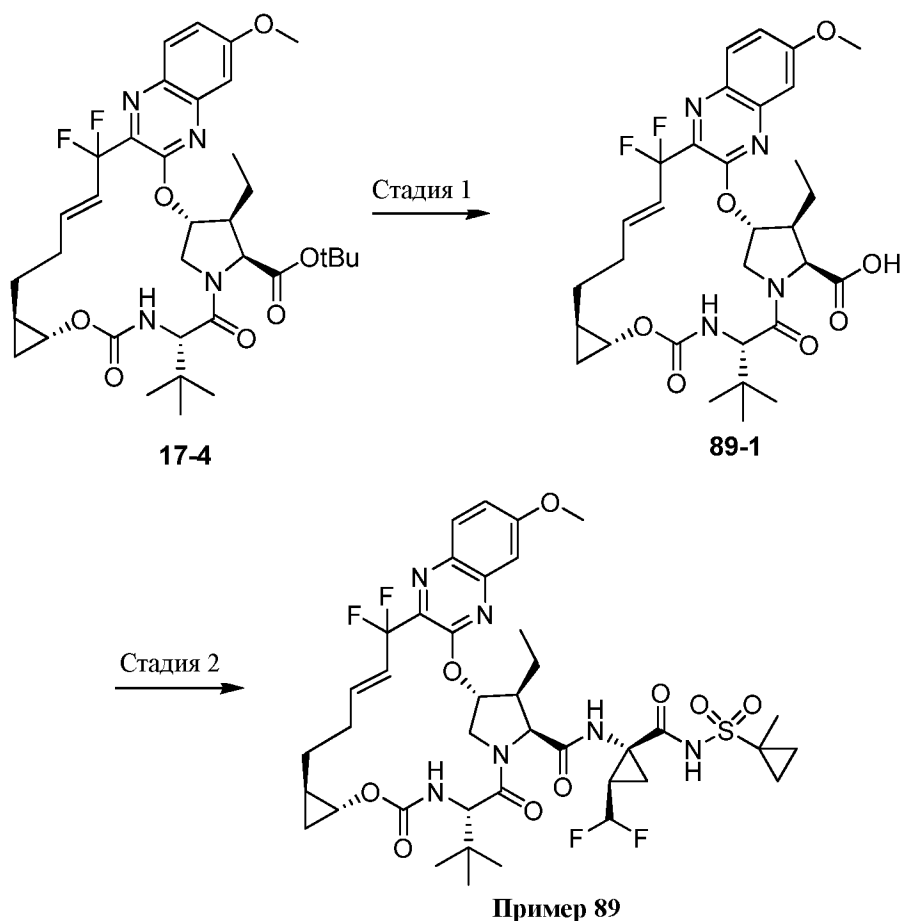
Стадия 7. Получение смеси **88-7**: родий на оксиде алюминия (5 масс.% Rh, 31 мг, 0,015 ммоль) добавляли к раствору **88-6** (90 мг, 0,136 ммоль) в 9 мл этанола. Атмосферу заменяли на атмосферу водорода и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. При помощи ЖХ/МС определяли, что примерно 60% исходного вещества не прореагировало. Раствор остатка в 8 мл этанола в течение ночи повторно подвергали гидрированию с применением 25 мг родия на оксиде алюминия (5 масс.% Rh). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0–30% смесями этилацетата в гексане) с получением **88-7**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₄ClF₂N₄O₆: 665,28; наблюдали: 665,48.

Стадия 8. Получение **88-8**: ТФК (0,45 мл, 5,86 ммоль) медленно добавляли к раствору **88-7** (52 мг, 0,078 ммоль) в 2 мл дихлорметана. Через 3 часа смесь концентрировали при пониженном давлении почти досуха. Полученный остаток вносили в 10 мл этилацетата, промывали 8 мл воды, 8 мл нас. раствора NaHCO₃ (вод.) и слои разделяли. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали 10 мл солевого раствора, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **88-8**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₉H₃₆ClF₂N₄O₆: 609,22; наблюдали: 609,42.

Стадия 9. Получение примера **88**: HATU (58 мг, 0,153 ммоль, Oakwood) и DIPEA (0,065 мл, 0,374 ммоль) в атмосфере аргона добавляли к смеси **88-8** (45 мг, 0,074 ммоль) и промежуточного соединения **A10** (49 мг, 0,161 ммоль) в 2,5 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь вносили в 15 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 н. водного раствора HCl. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали 50% солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0–50% смесями этилацетата в гексане) и обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (50–100% смесями ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соли трифторуксусной кислоты примера **88**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,92 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₈H₄₈ClF₄N₆O₈S: 859,28; наблюдали: 859,42. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F} = 56 Гц, J = 6,0 Гц, 1H), 5,69–5,66 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 12 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J = 12, 4 Гц, 1H), 3,71–3,66 (m, 1H), 2,83–2,76 (m, 1H), 2,61–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 4H), 1,88–1,72 (m, 4H), 1,71–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08–1,01 (m, 3H), 1,01–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,80–0,68 (m, 1H), 0,52–0,46 (m, 1H).

Пример **89**. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,19E,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-додекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.

25

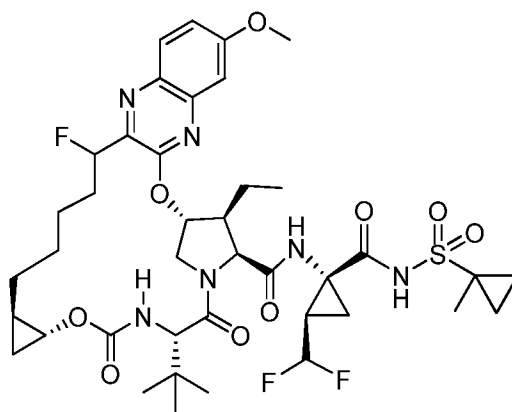


Стадия 1. Получение **89-1**: **17-4** (95 мг, 0,14 ммоль) в 0,4 мл ДХМ обрабатывали 0,4
 5 мл ТФК и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 5 мл ДХМ,
 а затем обрабатывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия до рН 6,5. Слои
 разделяли и органическую фазу еще раз промывали водой, а затем сушили над безводным
 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **89-1**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*):
 [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₃₉F₂N₄O₇: 617,3; наблюдали: 616,7.

10 Стадия 2. Получение примера **89**: смесь **89-1** из стадии 1 (41 мг, 0,066 ммоль),
 промежуточного соединения **A10** (24 мг, 0,079 ммоль), НАТУ (30 мг, 0,079 ммоль) и DIPEA
 (0,057 мл, 0,33 ммоль) в ДМФ (0,4 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь
 разбавляли 2 н. раствором HCl (1 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу
 сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь
 15 продуктов очищали при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (10-99% смесями
 ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением примера
89. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,65 мин.
 ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₁F₄N₆O₉S: 867,3; наблюдали: 866,9. ¹H-
 ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,890 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H),
 20 7,06 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,75 (шир, s, 1H), 6,30 – 5,93 (m, 2H), 5,92 (td, *J*_{H-F} = 52 Гц, *J* = 6,8 Гц,

1Н), 5,47 (d, $J = 10$ Гц, 1Н), 4,53 (d, $J = 12$ Гц, 1Н), 4,48 (d, $J = 10,4$ Гц, 1Н), 4,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 1Н), 4,07 (dd, $J = 11,6, 3,2$ Гц, 1Н), 3,98 - 3,94 (m, 1Н), 3,95 (s, 3Н), 3,57 (m, 1Н), 2,60 - 2,48 (m, 2Н), 2,20 (m, 1Н), 2,06 (m, 1Н), 1,90 (m, 1Н), 1,80 (m, 1Н), 1,63 (m, 2Н), 1,50 (s, 3Н), 1,56 - 1,36 (m, 2Н), 1,26 (m, 1Н), 1,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 3Н), 1,09 (s, 9Н), 1,03-0,93 (m, 2Н), 0,85 (m, 2Н), 0,76 (m, 1Н), 0,53 (m, 1Н).

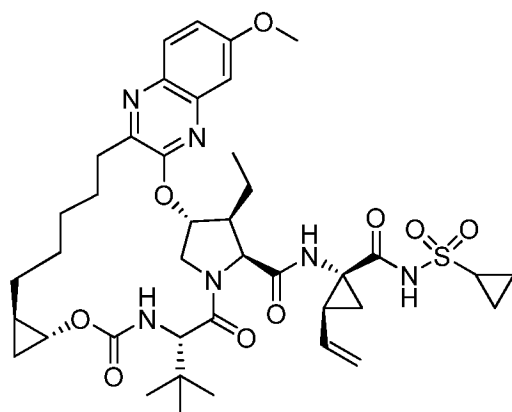
Пример 90. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил]циклопропил]-9-этил-18-фтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 90

15 В результате дополнительной очистки продукта синтеза из примера 17 при помощи обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (60-88% смесью ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) выделяли пример 93 в виде побочного продукта. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,64 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{40}H_{54}F_3N_6O_9S$: 851,4; наблюдали: 851,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,93 (шир, s, 1Н), 7,88 (d, $J = 9,1$ Гц, 1Н), 7,22 (d, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 7,06 (d, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 6,55 (s, 1Н), 5,91 (td, $J_{H-F} = 136$ Гц, $J = 8$ Гц, 1Н), 5,81 (td, $J_{H-F} = 52$ Гц, $J = 8$ Гц, 1Н), 5,30 (d, $J = 9,7$ Гц, 1Н), 4,44 (d, $J = 12,0$ Гц, 1Н), 4,38 (d, $J = 6,7$ Гц, 1Н), 4,32 (d, $J = 9,8$ Гц, 1Н), 4,07 (m, 1Н), 3,93 (s, 3Н), 3,72 (m, 1Н), 2,59 (m, 1Н), 2,35 (m, 1Н), 2,06 (m, 4Н), 1,88 (m, 1Н), 1,78 (m, 1Н), 1,71 - 1,52 (m, 4Н), 1,48 (s, 3Н), 1,48 - 1,41 (m, 2Н), 1,23 (m, 2Н) 1,21 (t, $J = 8,0$ Гц, 3Н), 1,08 (s, 9Н), 1,05 - 0,90 (m, 2Н), 0,84 (m, 2Н), 0,66 (m, 1Н), 0,48 (m, 1Н).

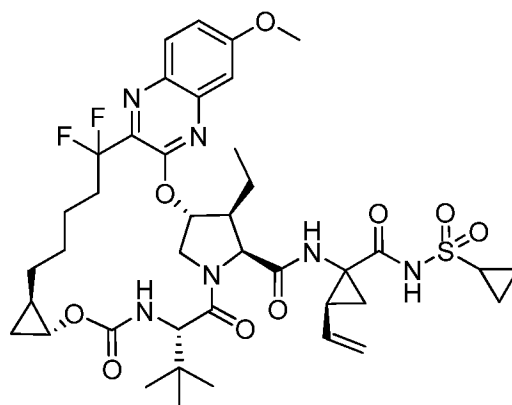
Пример 91. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этенилциклопропил}-9-этил-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Example 91

Пример 91 получали аналогично примеру 1, используя промежуточное соединение A1 вместо промежуточного соединения A10 на стадии 8. Выделяли соль ТФК примера 91. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,72 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₀H₅₅N₆O₉S: 795,96; наблюдали: 795,94. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H); 7,80 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 7,24 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 5,90 (d, J = 3,6 Гц, 1H); 5,68 (m, 1H); 5,25 (d, J = 17,2 Гц, 1,6 Гц, 1H); 5,10 (d, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H); 4,57 (d, J = 6,8 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1H); 3,02-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,18 (q, J = 8,8 Гц, 1H); 1,90-1,66 (m, 4H); 1,66-1,40 (m, 6H); 1,38-1,32 (m, 1H); 1,30-1,20 (m, 5H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,02 (m, 2H); 0,77-0,68 (m, 1H); 0,54-0,45 (m, 1H).

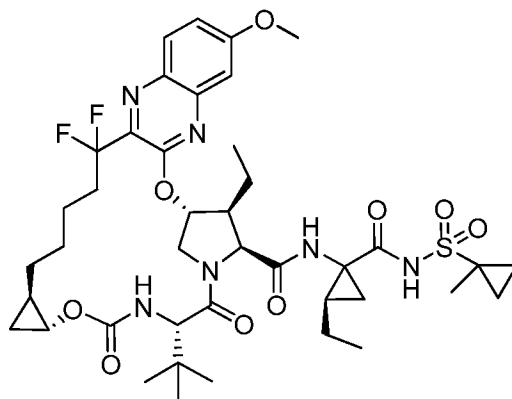
Пример 92. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-{(1R,2S)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-этенилциклопропил}-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 92

Пример 92 получали аналогично примеру 17, используя промежуточное соединение A1 вместо промежуточного соединения A10 на стадии 7. Выделяли пример 92. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,75 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{40}H_{53}F_2N_6O_9S$: 831,36; наблюдали: 831,25. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,86 – 5,64 (m, 1H), 5,34 (d, $J = 9,7$ Гц, 1H), 5,21 (d, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 – 3,57 (m, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,64 – 2,37 (m, 2H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,55 (m, 4H), 1,55 – 1,12 (m, 10H), 1,07 (s, 9H), 1,02 – 0,78 (m, 5H), 0,78 – 0,61 (m, 1H), 0,47 (q, $J = 7,3, 6,2$ Гц, 1H).

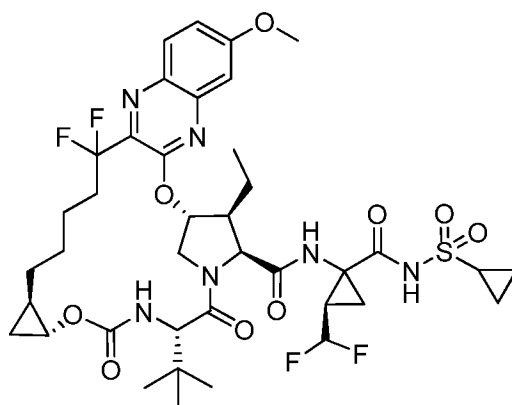
Пример 93. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-9-этил-N-[(2R)-2-этил-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 93

Пример 93 получали аналогично примеру 17, используя промежуточное соединение А4 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 7. Выделяли пример 93. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,03 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,39; наблюдали: 846,99. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J = 35,7, 10,7$ Гц, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 1,05 – 0,88 (m, 4H), 0,88 – 0,75 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,47 (m, 1H).

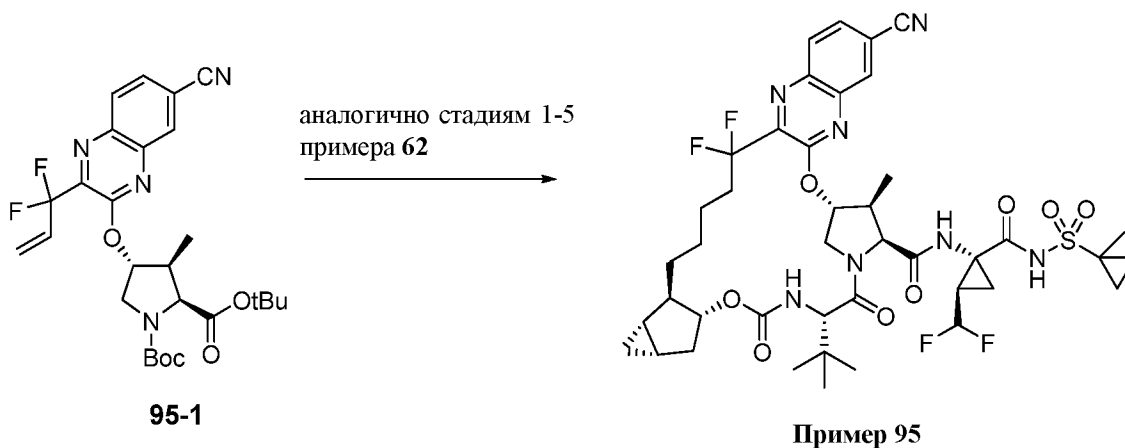
Пример 94. Получение (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-*трет*-бутил-N-[(2R)-1-[(циклопропилсульфонил)карбамоил]-2-(дифторметил)циклопропил]-9-этил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-диоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагидро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-8-карбоксамид.



Пример 94

Пример 94 получали аналогично примеру 17, используя промежуточное соединение А9 вместо промежуточного соединения А10 на стадии 7. Выделяли пример 94. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,71 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,34; наблюдали: 855,26. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 12 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (td, *J*_{HF} = 52 Гц, *J* = 8 Гц, 1H), 5,50 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J* = 26,4, 10,7 Гц, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,00 – 0,95 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,51 (m, 1H).

Пример 95. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-15-циано-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропил)сульфонил]карбамоил}циклопропил]-19,19-дифтор-10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,12-b]хиноксалин-9-карбоксамид.



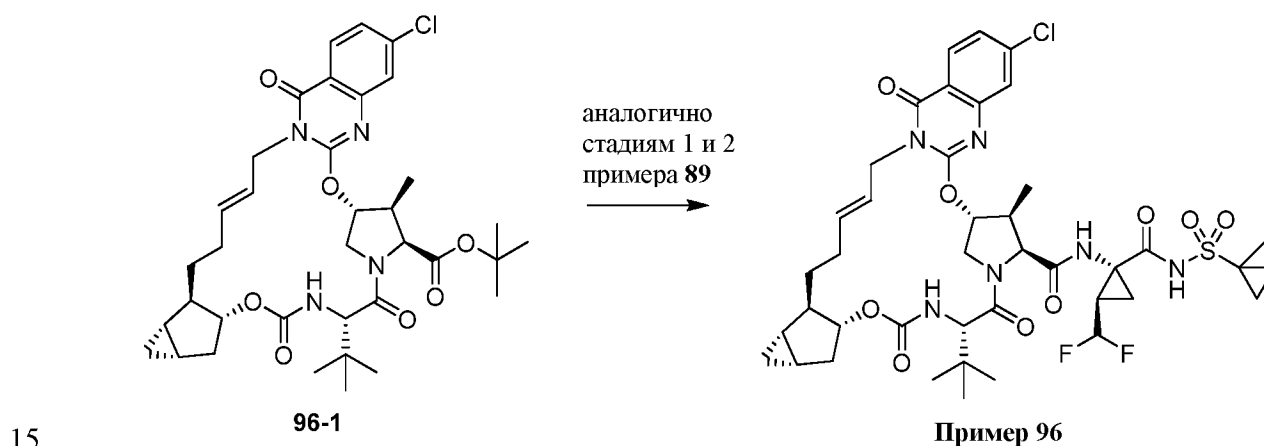
20

Промежуточное соединение 95-1 получали аналогично промежуточному соединению 46-2, используя Е6 вместо промежуточного соединения Е3 на стадии 1. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₃F₂N₄O₅: 531,24; наблюдали: 531,2.

Пример 95 получали аналогично примеру 62, используя промежуточное соединение 95-1 вместо промежуточного соединения 46-2 на стадии 1 и промежуточное соединение А10 вместо промежуточного соединения А9 на стадии 5. Выделяли пример 95. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 8,86 мин. ЖХМС-ИЭР⁺

(m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{42}H_{52}F_4N_7O_8S$: 890,35; наблюдали: 889,94. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 3H), 5,02 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 14,8$ Гц, 2H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 0,99 (s, 5H), 0,89 (m, 3H), 0,69 (s, 10H), 0,64 (m, 1H), 0,43 (s, 1H), 0,11 (m, 1H), 0,01 (m, 1H).

Пример 96. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,21E,24aR,24bS)-6-*трет*-бутил-15-хлор-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-10-метил-4,7,18-триоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,20,23,24,24a,24b-тетрадекагидро-1H,9H,18H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6,12]диоксатриазациклононадецино[11,12-b]хиназолин-9-карбоксамид.



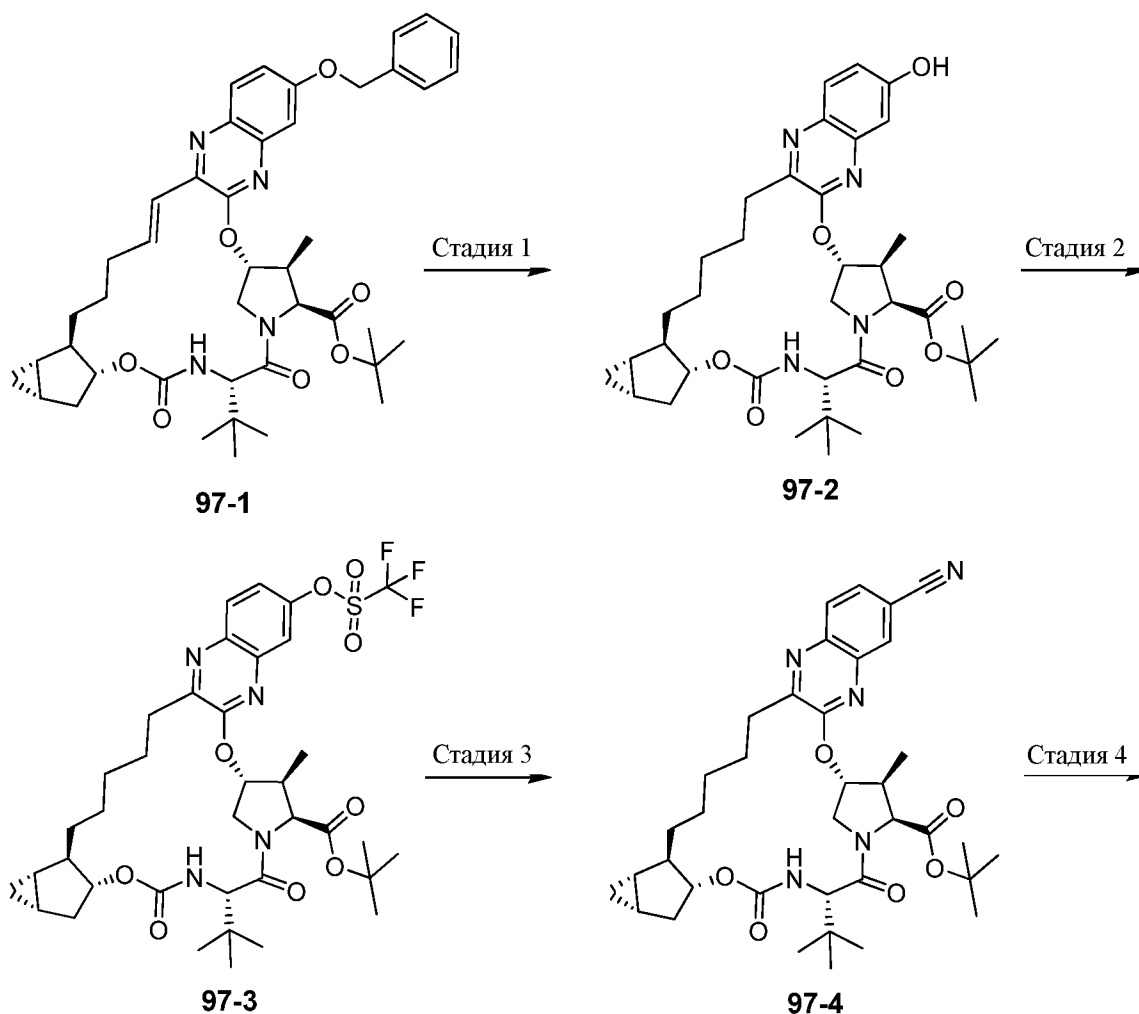
Пример 96 получали аналогично примеру 89, используя промежуточное соединение 96-1 вместо промежуточного соединения 17-4 на стадии 1. Промежуточное соединение 96-1 получали аналогично промежуточному соединению 17-4 из примера 17, используя E9 вместо E3 и B1 вместо B4 на стадии 1 и промежуточное соединение D16 вместо промежуточного соединения D11 на стадии 3. Выделяли пример 96. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,18 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{41}H_{52}ClF_2N_6O_9S$: 877,32; наблюдали: 877,61. 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,76 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,87 – 5,73 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,64 – 5,51 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,52 – 4,32 (m, 3H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,10 –

20

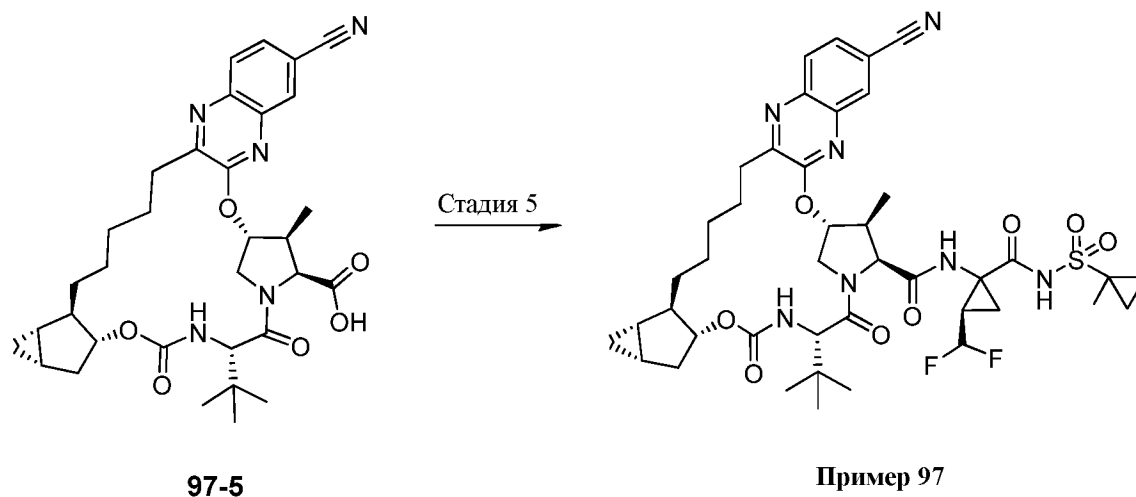
25

2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,42 – 1,17 (m, 6H), 1,17 – 0,92 (m, 10H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,51 – 0,37 (m, 1H).

Пример 97. Получение (1aS,2aR,6S,9S,10S,11R,23aR,23bS)-6-*трет*-бутил-15-циано-
5 N-[(2R)-2-(дифторметил)-1-{{(1-метилциклопропил)сульфонил}карбамоил}циклопропил]-
10-метил-4,7-диоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагидро-1H,9H-
8,11-
метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]диоксадиазациклононадецино[11,1
2-b]хиноксалин-9-карбоксамид.



10



Промежуточное соединение **97-1** получали аналогично промежуточному соединению **79-5**, используя **E2** вместо **E5** на стадии 1. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₃H₅₅N₄O₇: 739,41; наблюдали: 739,31.

Стадия 1. Получение **97-2**. Макроциклический олефин **97-1** (0,84 г, 1,14 ммоль) растворяли в 114 мл этанола и 114 мл этилацетата. После дегазирования с применением аргона добавляли 0,84 г 5% Pd/C Degussa-type и смесь гидрировали в течение 4 часов при 1 атм. В результате фильтрования через целит, концентрирования и хроматографии на силикагеле (с градиентом 40% - 60% смесями этилацетата в гексане) получали промежуточное соединение **97-2**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; наблюдали: 651,32.

Стадия 2. Получение **97-3**. К ледяному раствору макроциклического фенола **97-2** (0,47 г, 0,73 ммоль) и триэтиламина (0,81 мл, 5,81 ммоль) в 3 мл ДХМ по каплям добавляли 1 М раствор трифторметансульфонового ангидрида в метиленхлориде (0,18 мл, 1,09 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов реакцию гасили водой и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле с градиентом 5% - 50% смесями этилацетата в гексане получали **97-3**, соответствующий первому пику элюирования (55 мг). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₀F₃N₄O₉S: 783,33; наблюдали: 782,96.

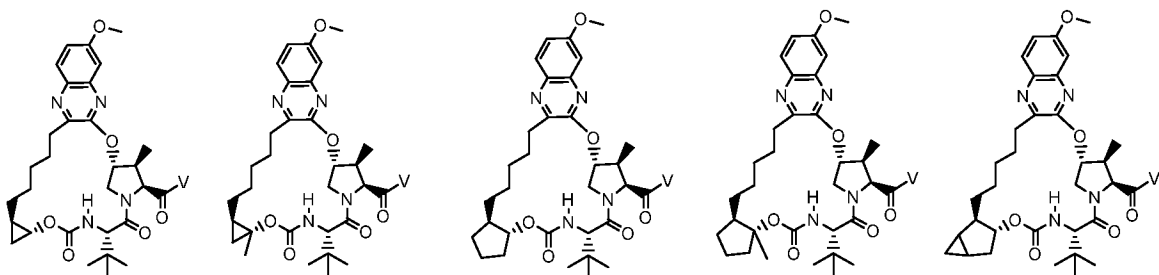
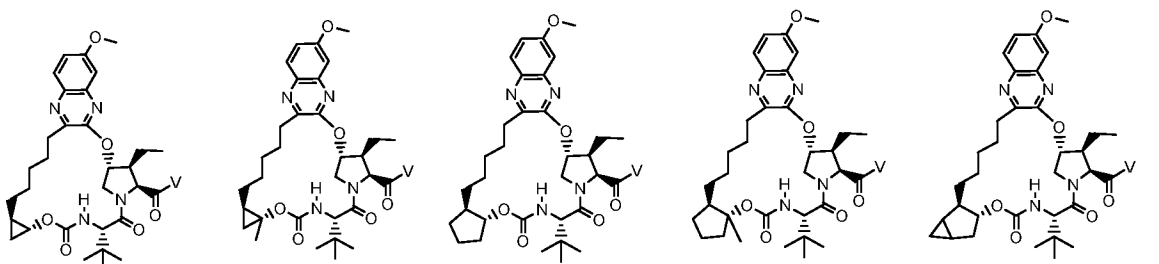
Стадия 3. Получение **97-4**. смесь макроциклического трифлата **97-3** (408 мг, 0,52 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (30,11 мг, 0,03 ммоль), цианида цинка, 98% (61,21 мг, 0,52 ммоль) в 2,6 мл ДМФ дегазировали в течение 10 минут. Реакционную смесь грели при 80°C в течение 1 часа. Добавляли еще 60 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия и 120 мг цианида цинка и нагревание продолжали в течение 30 минут. Реакцию гасили

насыщенным раствором хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с градиентом 5% - 70% смесями этилацетата в гексане с
5 получением промежуточного соединения **97-4**. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₇H₅₀N₅O₆: 660,38; наблюдали: 660,10.

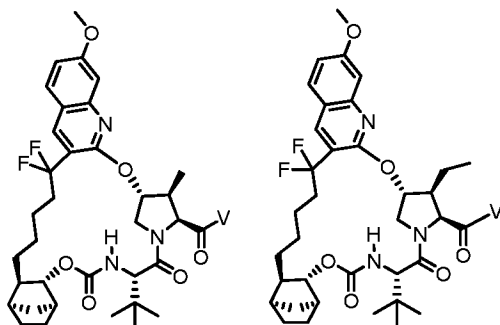
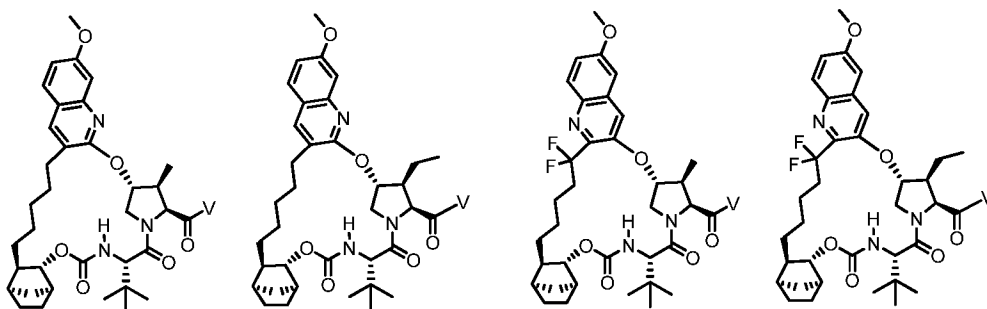
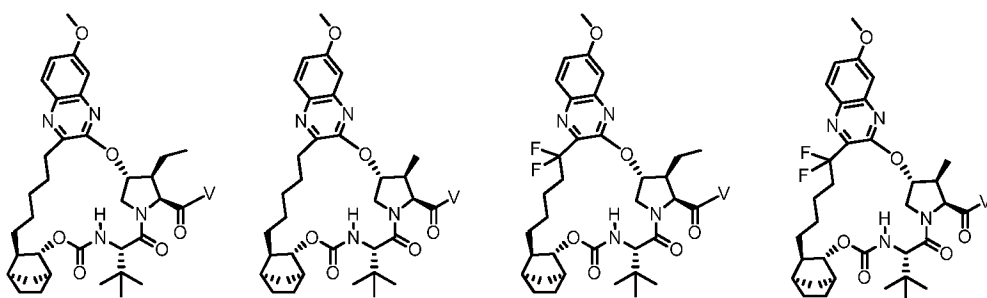
Стадия 4. Получение **97-5**. Раствор **97-4** (290 мг, 0,44 ммоль) в 1 мл ДХМ обрабатывали 0,5 мл ТФК и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным
10 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с градиентом 10% - 70% смесями этилацетата в гексане с получением промежуточного соединения **97-5** (216 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₃₃H₄₂N₅O₆: 604,31; наблюдали: 604,00.

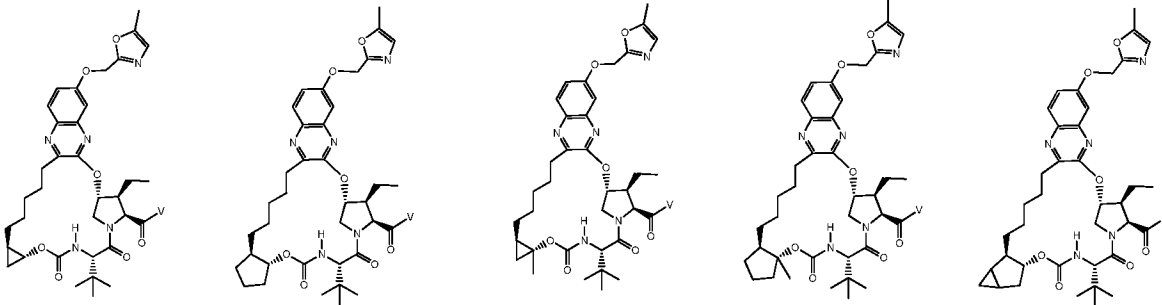
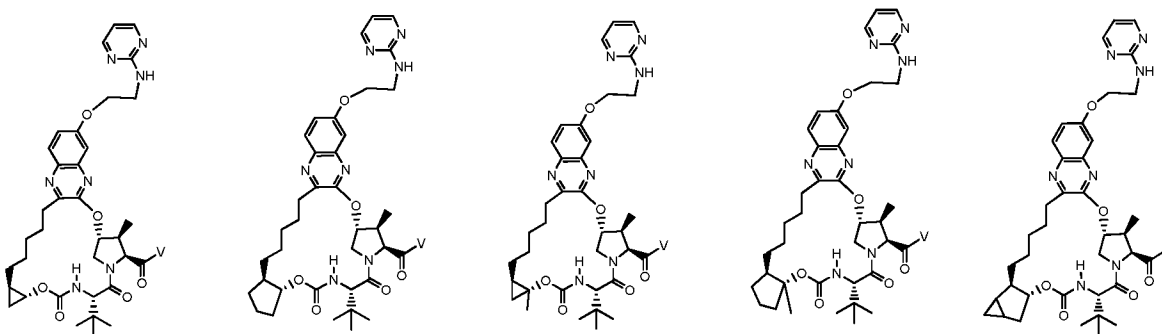
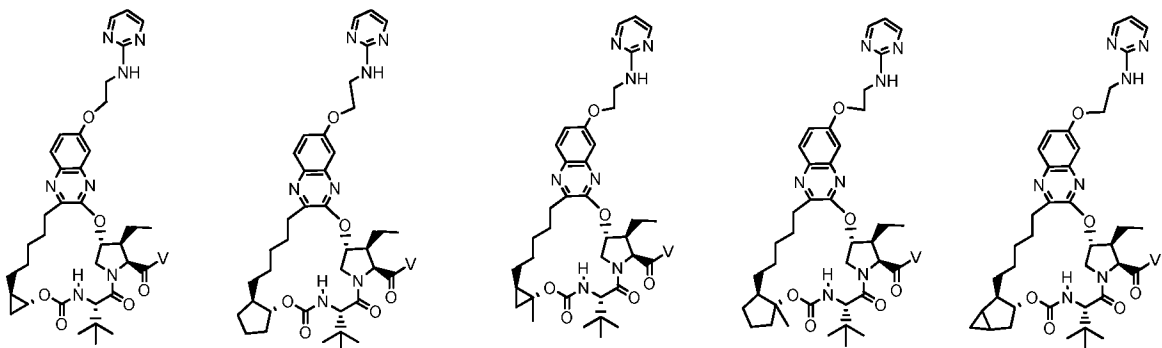
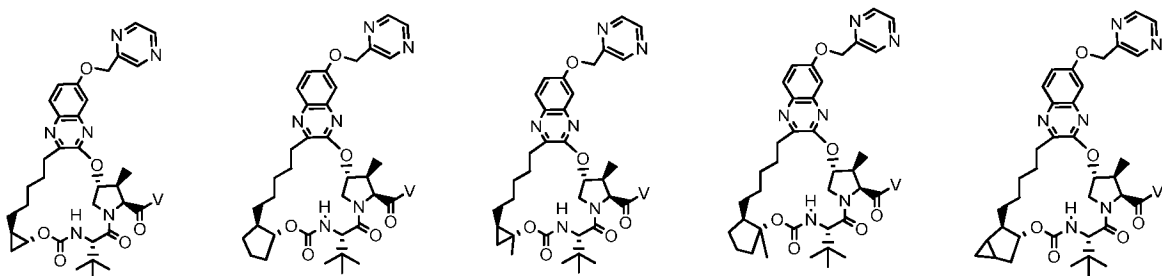
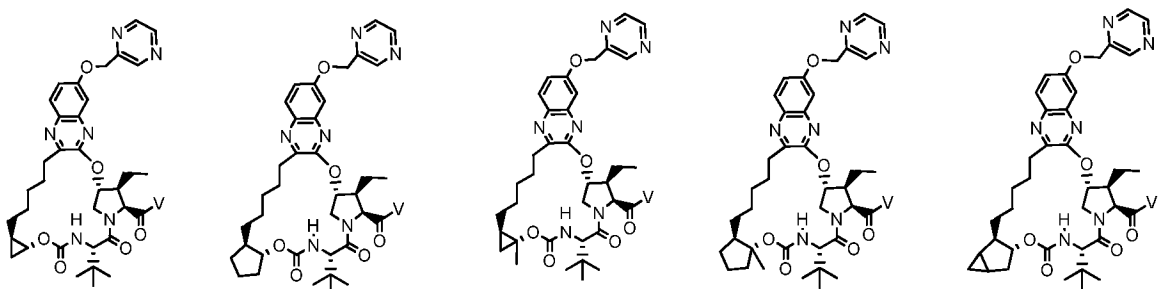
15 Стадия 5. Получение примера **97**. Смесь **97-5** (50 мг, 0,08 ммоль) и НАТУ (37,79 мг, 0,1 ммоль) в 0,3 мл ДМФ перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли **A10** (50 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,33 ммоль). После 45 мин при КТ реакция не прошла полностью (ЖХМС). Добавляли еще 20 мг **A10** и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли 2 мл 1 н. раствора HCl и смесь экстрагировали ДХМ. Неочищенный продукт очищали при помощи
20 хроматографии на силикагеле с градиентом 30% - 65% смесями этилацетата в гексане. Объединенные фракции продукта содержали остаточные количества ДМФ. Добавляли воду с получением осадка (14 мг). Фильтрат экстрагировали этилацетатом и экстракты объединяли с осадком. Полученный раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили при пониженном давлении с получением примера
25 **97**. Время удерживания, определенное при помощи аналитической ВЭЖХ: 9,06 мин. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₄₂H₅₄F₂N₇O₈S: 854,98; наблюдали: 853,88. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,77 (шир, s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6 -5,65 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 5H), 2,28 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,30
30 (m, 12H), 1,29 - 1,09 (m, 9H), 1,08 – 0,96 (m, 4H), 0,85 – 0,67 (m, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,19 - 0,03 (m, 1H).

Следующие соединения можно получать при помощи способов синтеза согласно настоящему изобретению или при помощи способов, хорошо известных в данной области:

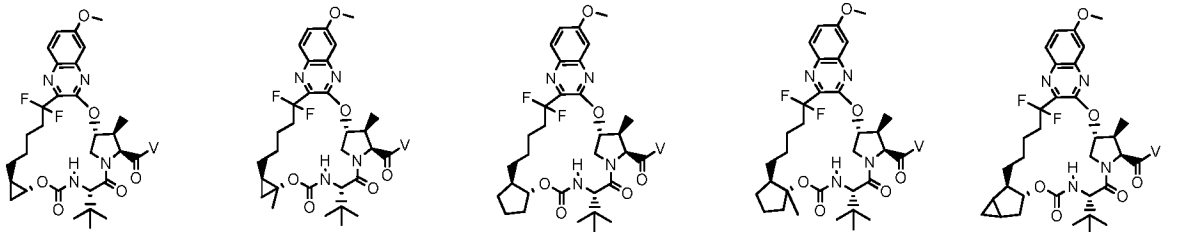
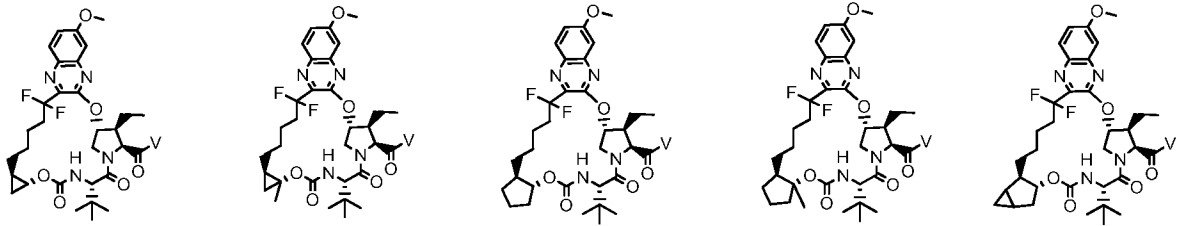
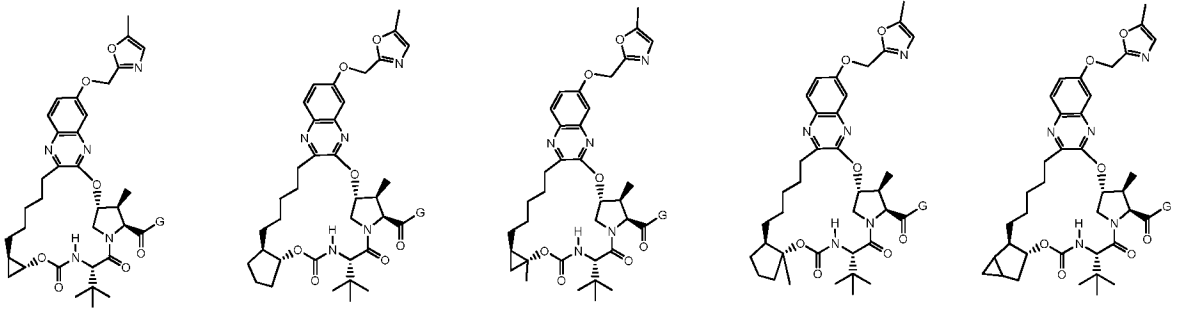


5

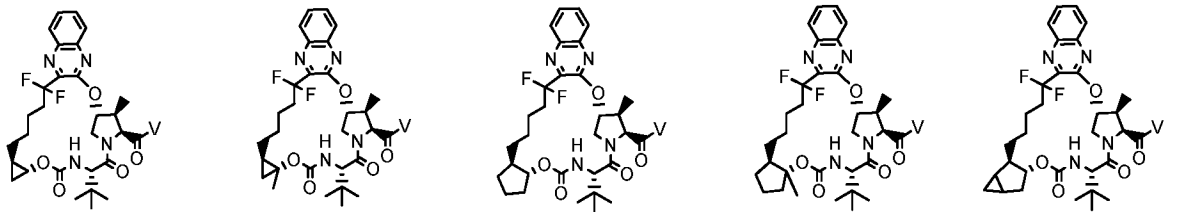
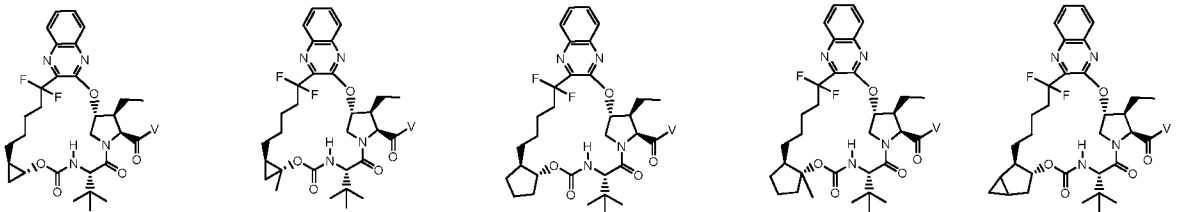




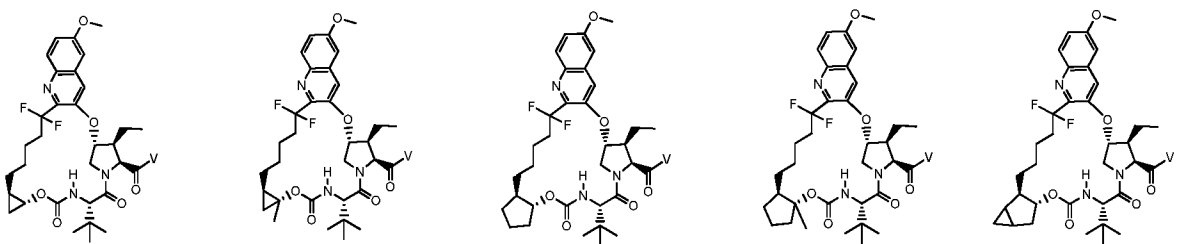
5

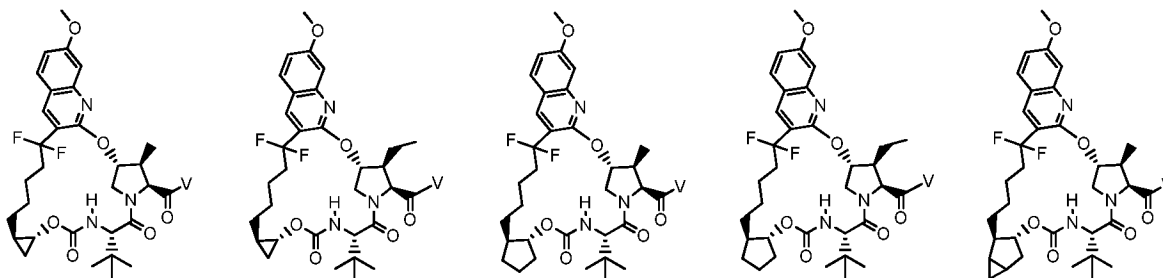
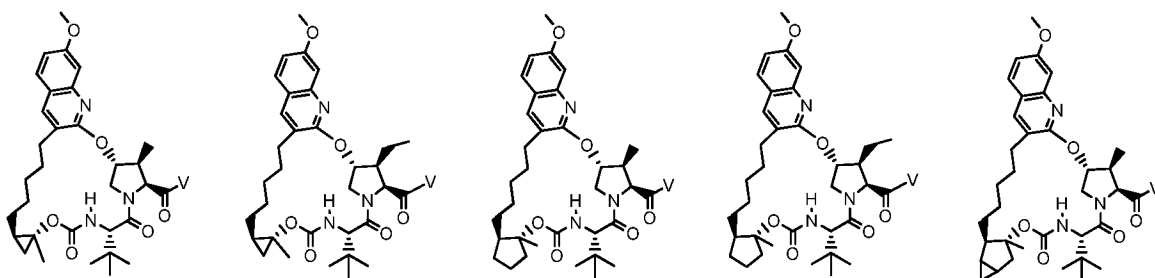
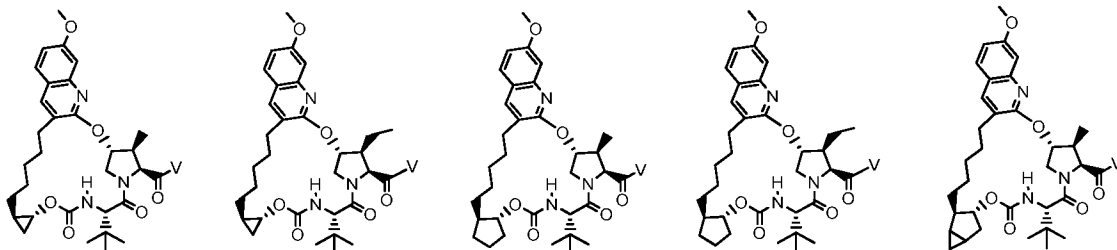
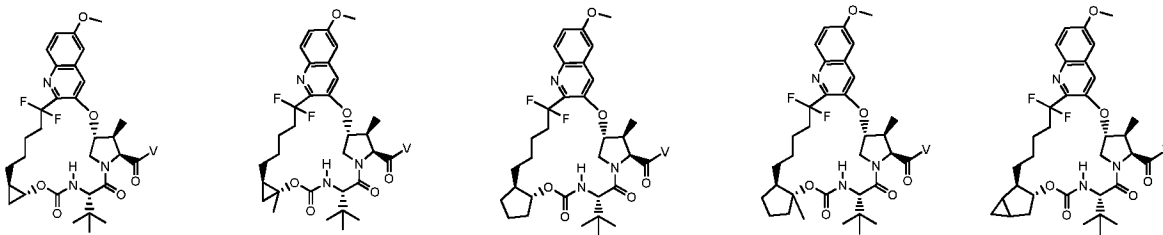


5

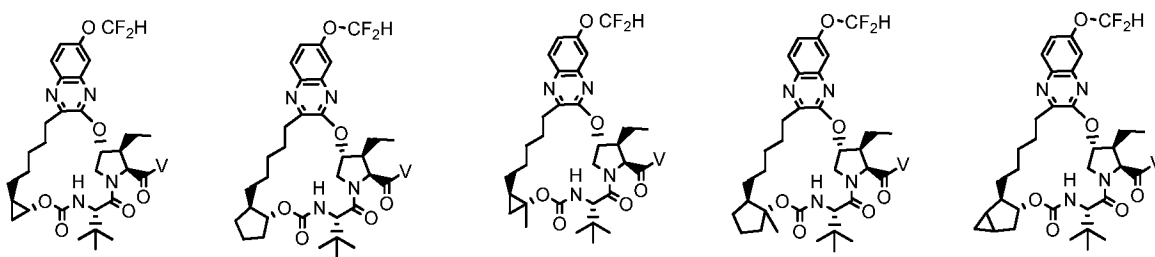
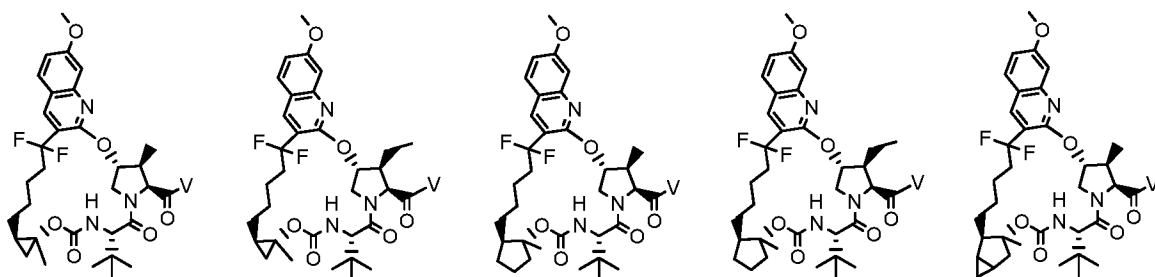


10

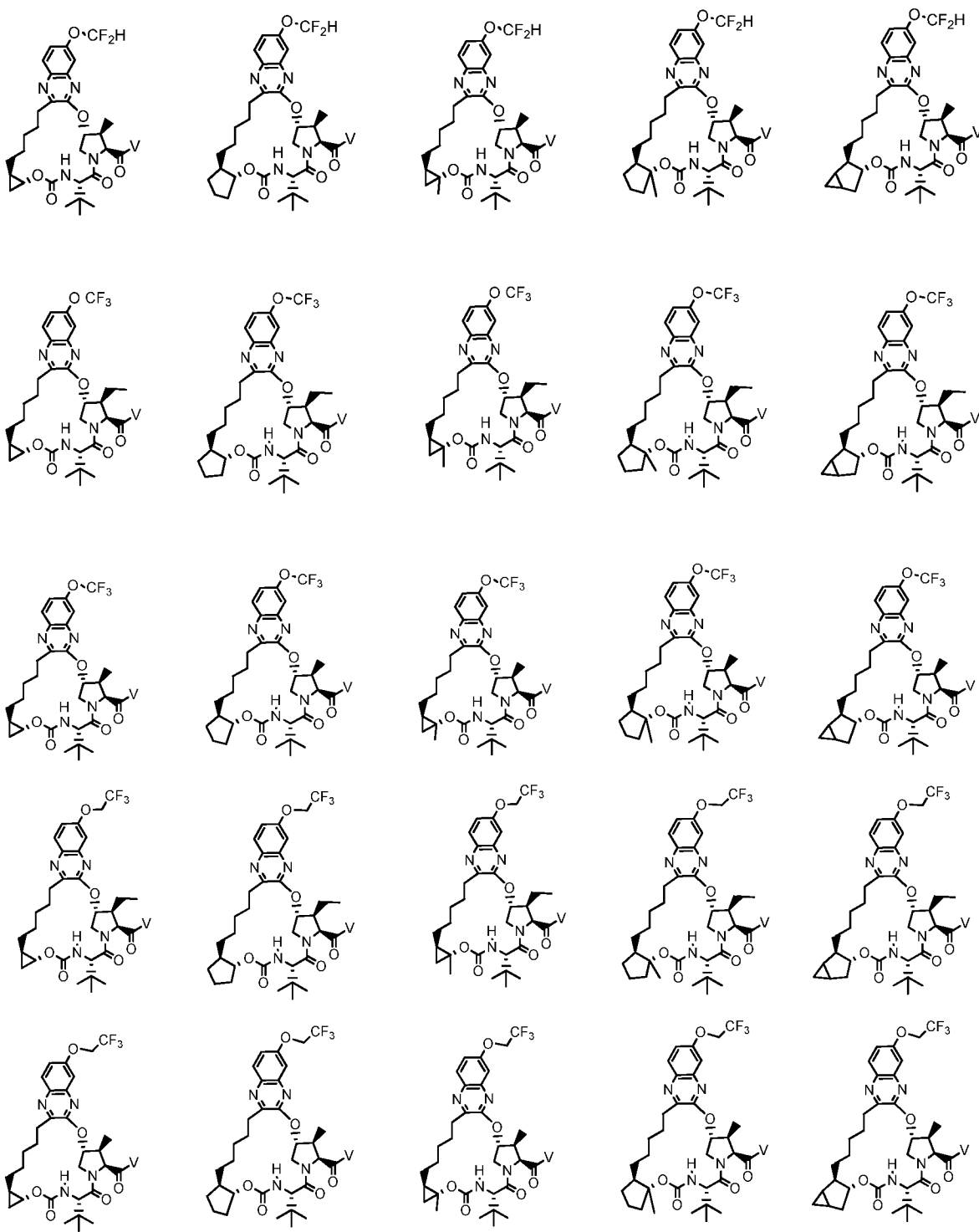




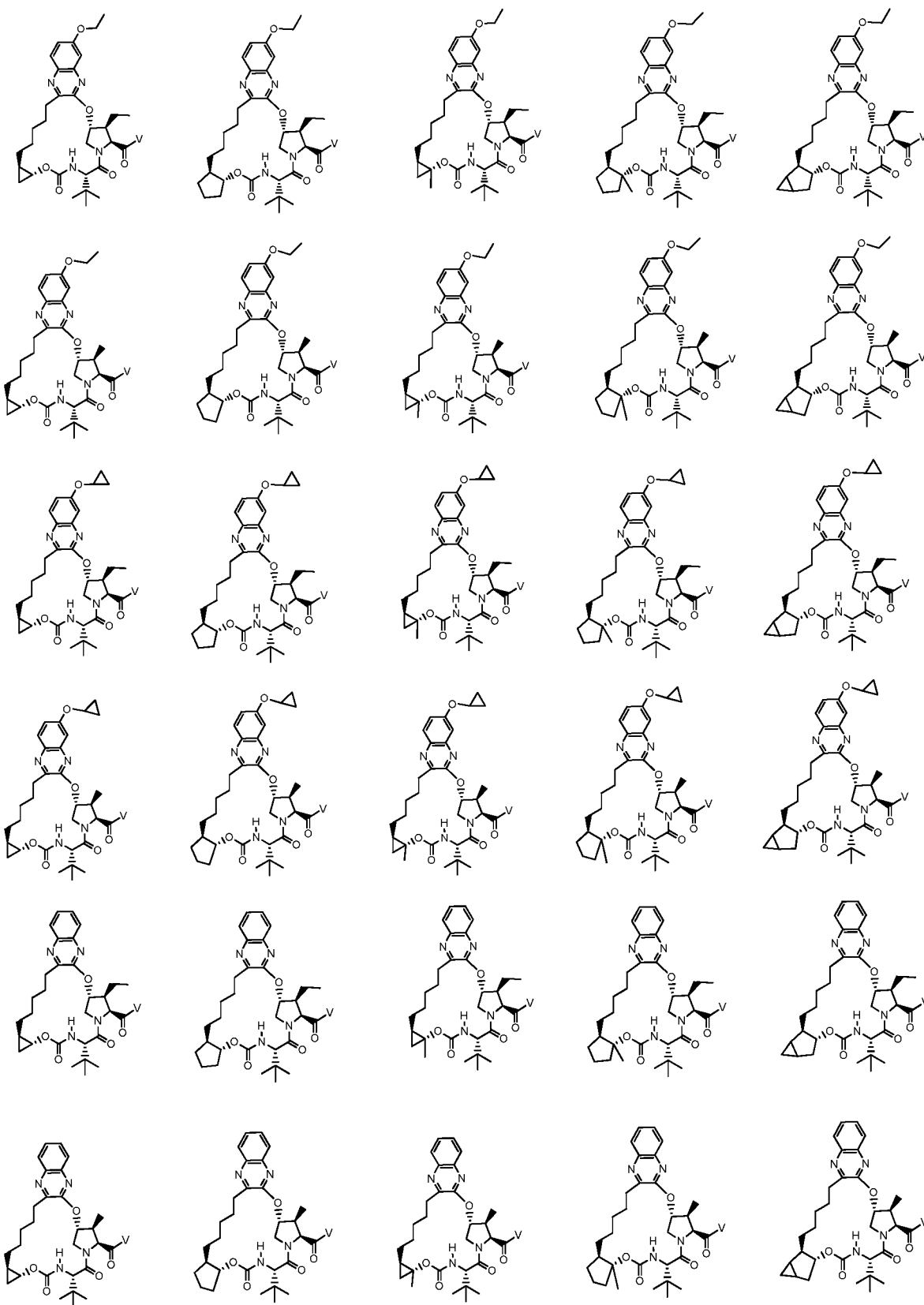
5

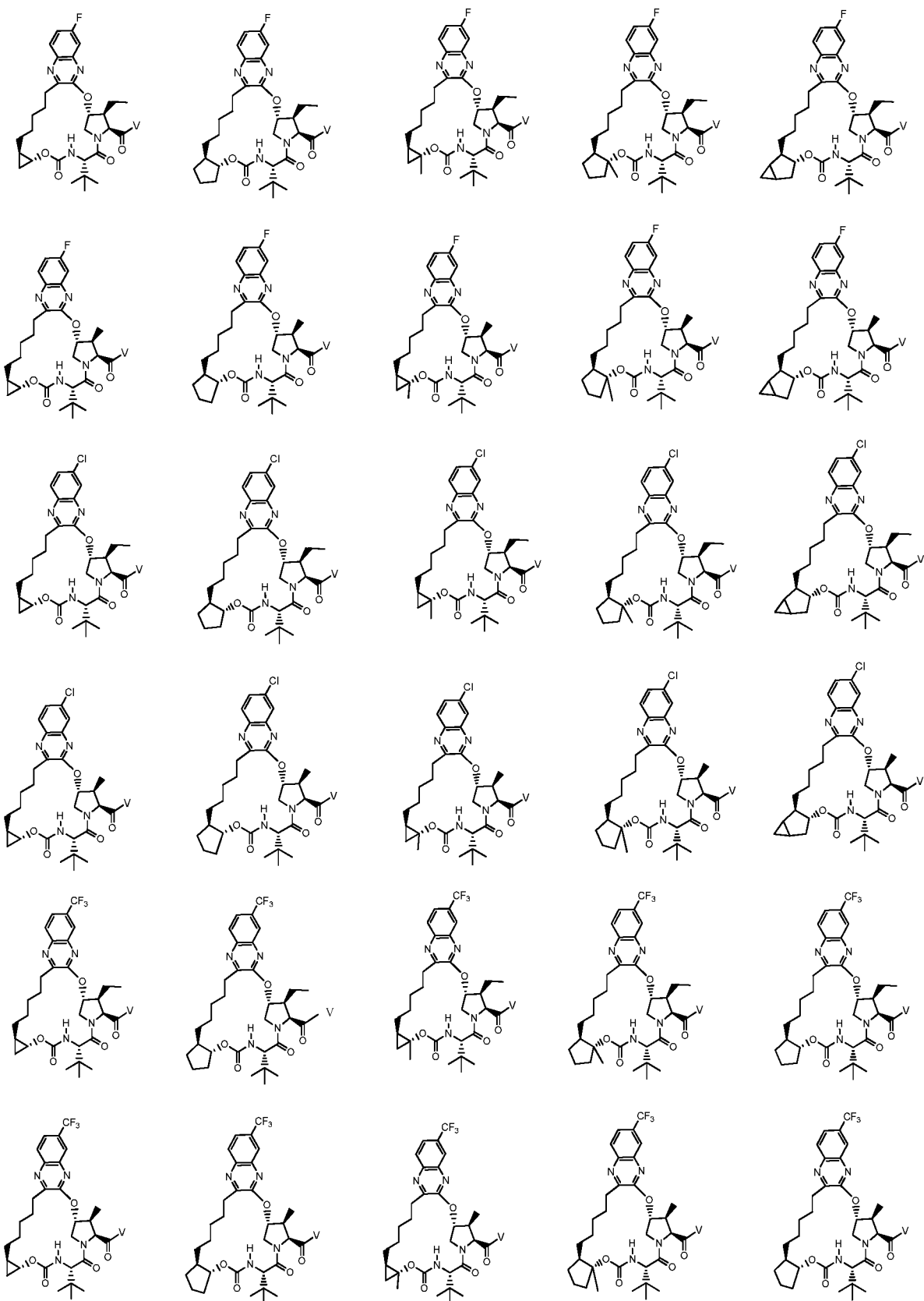


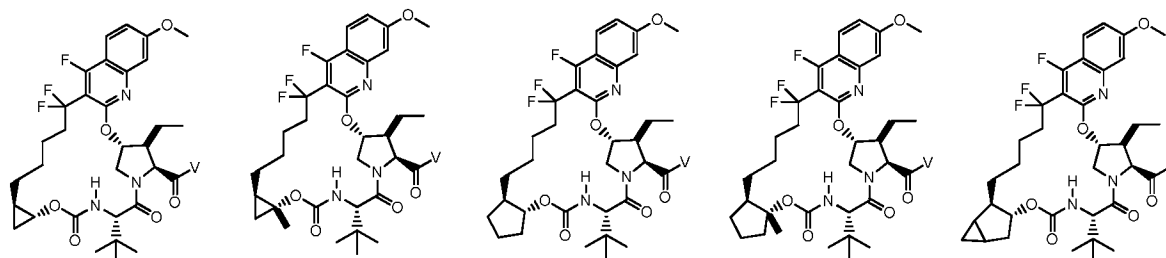
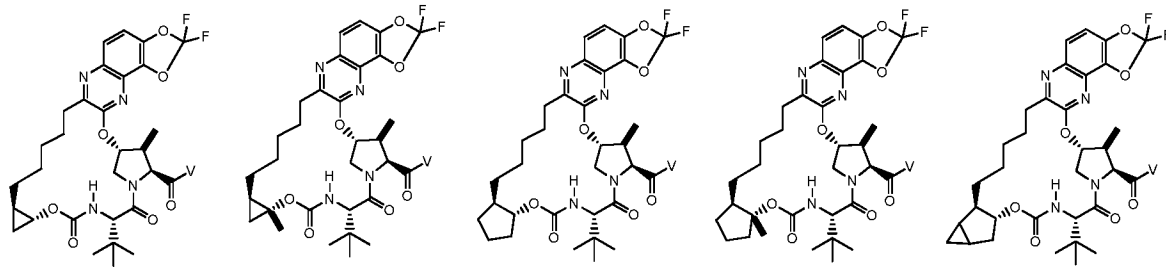
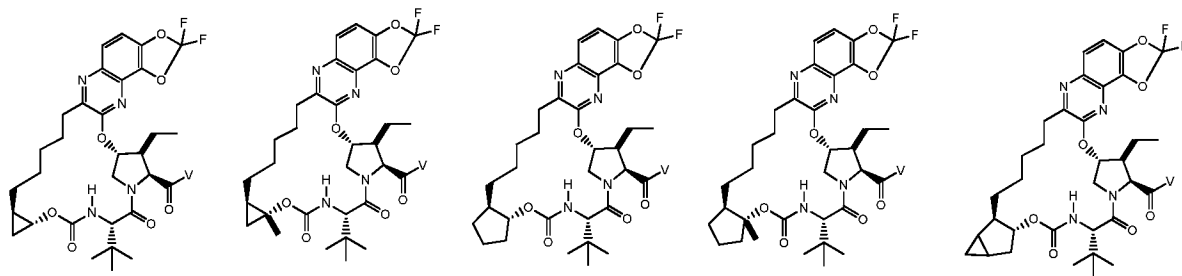
10



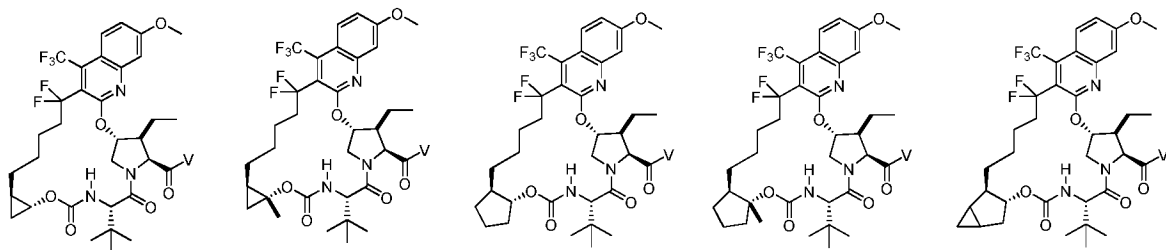
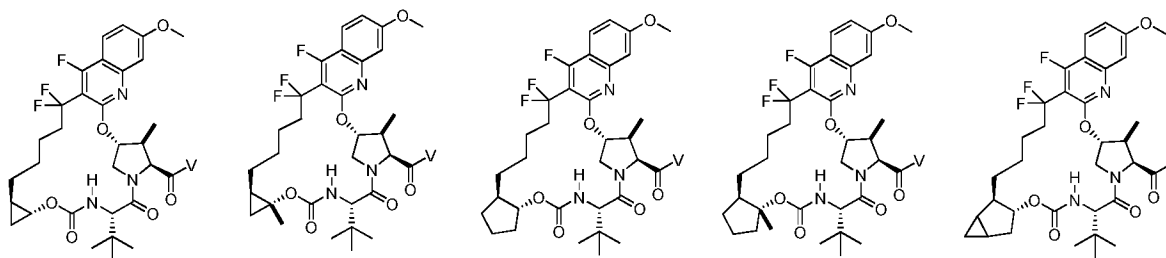
5



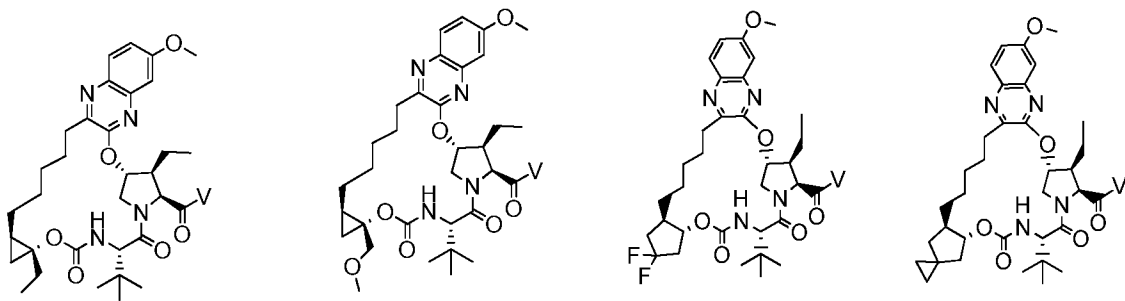
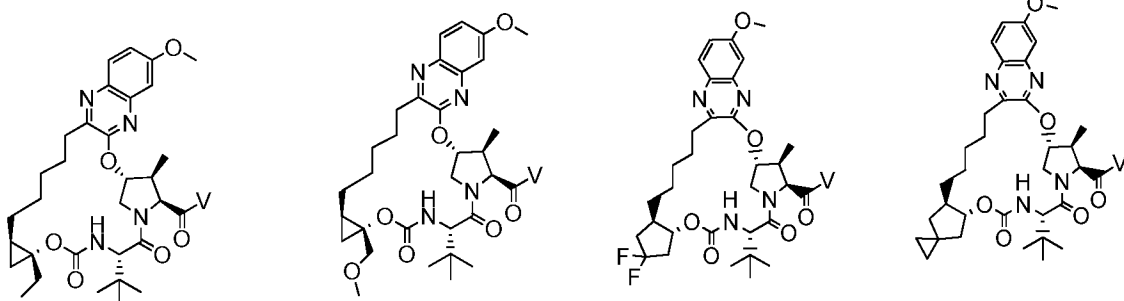
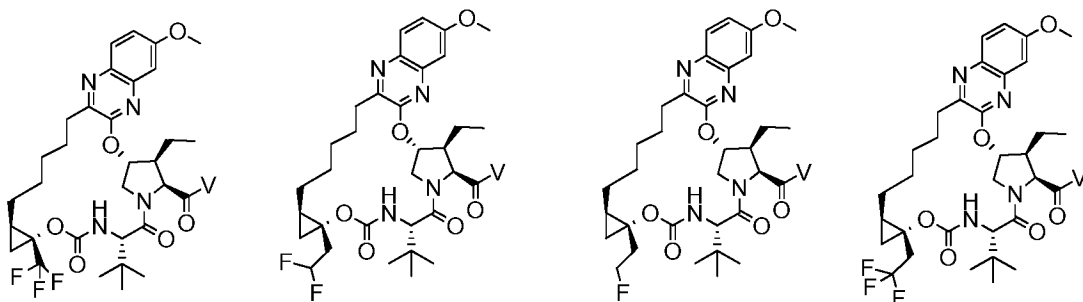
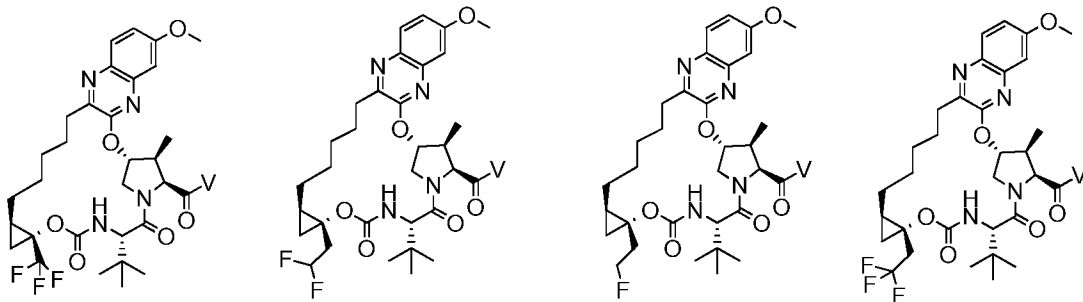
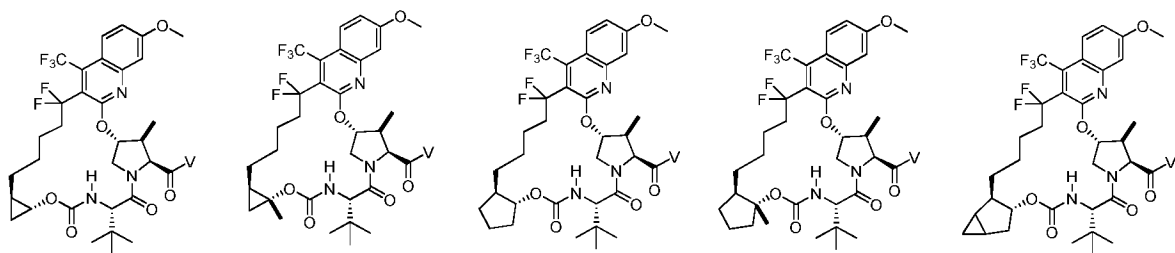




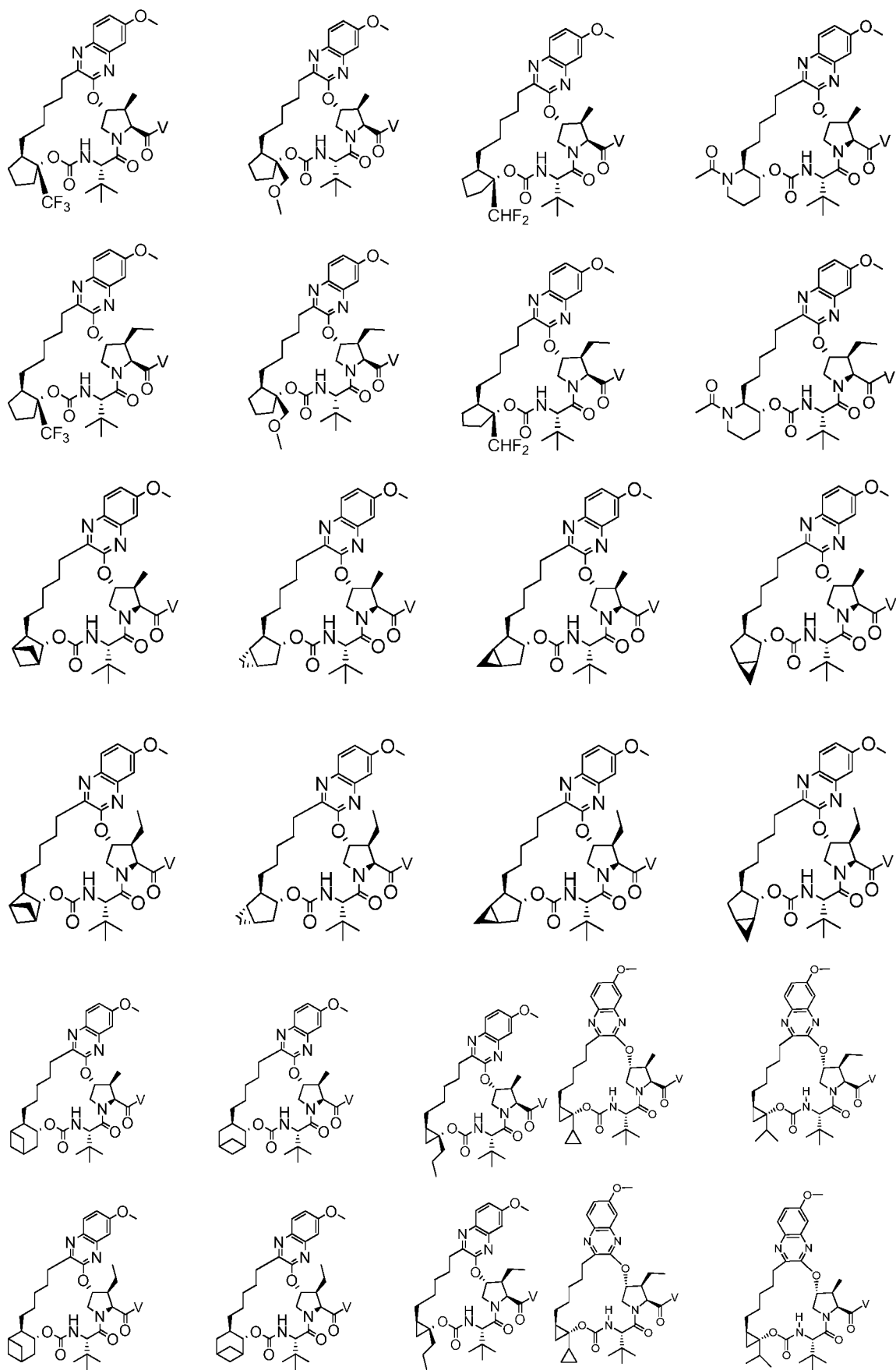
5

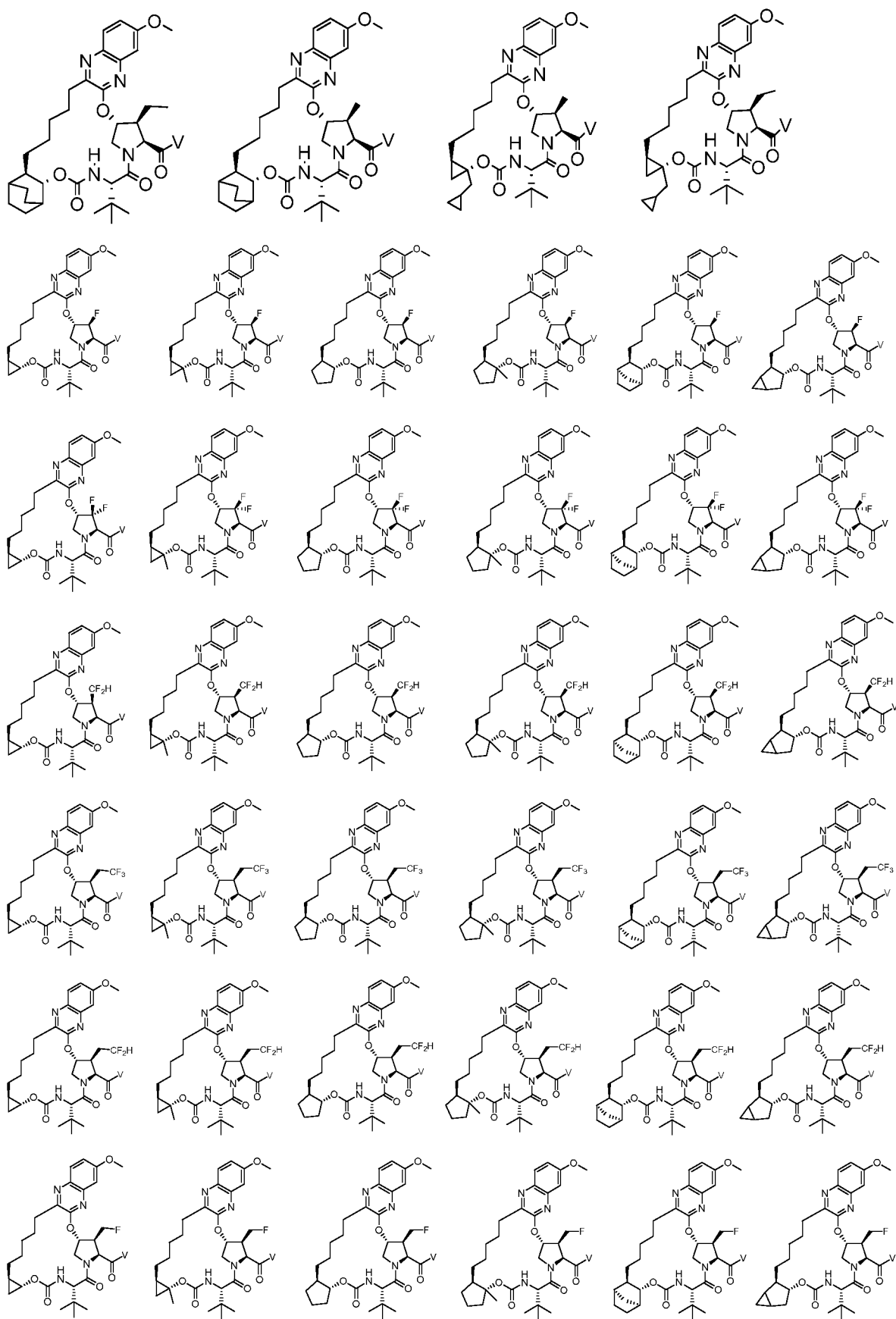


10

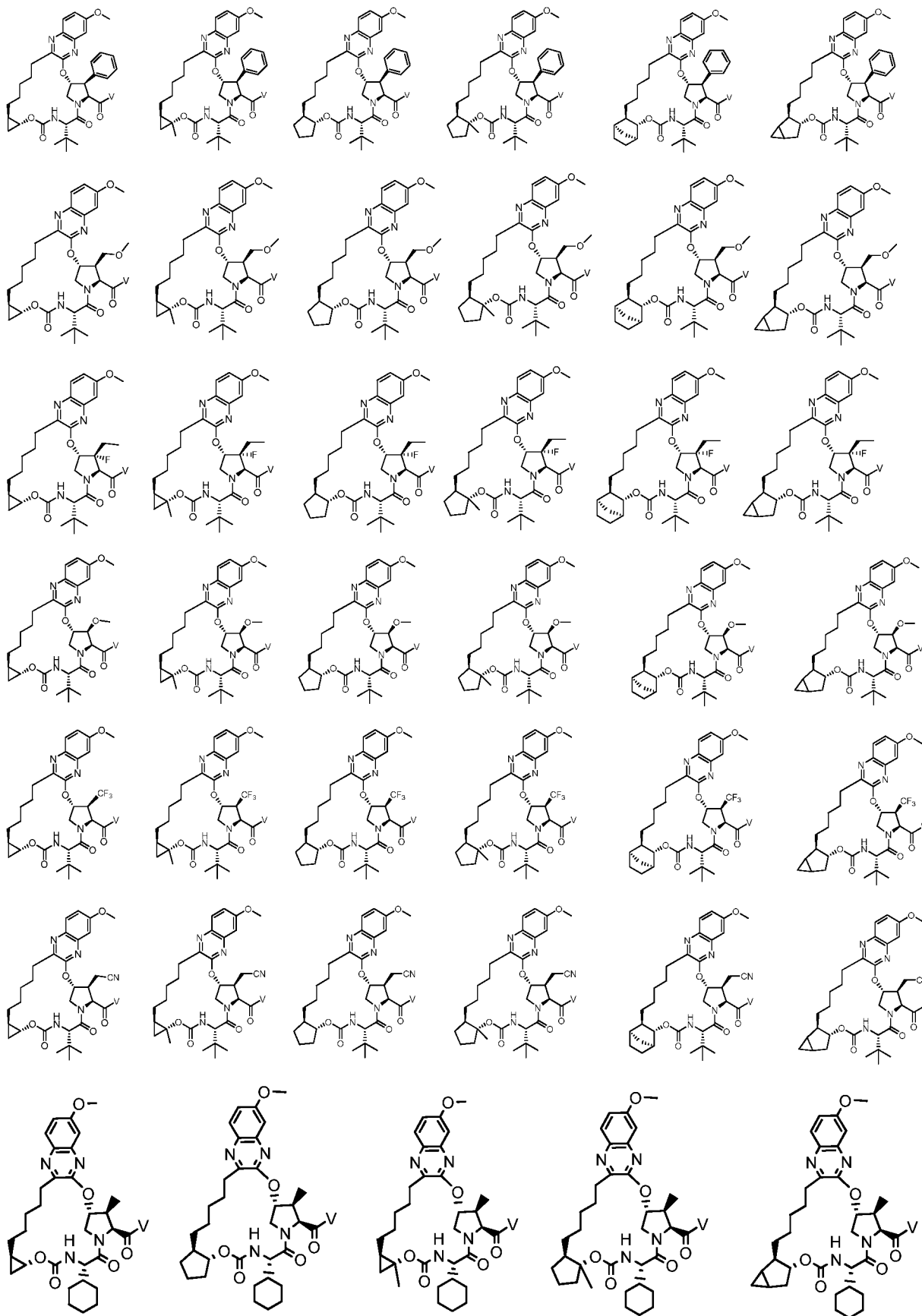


5

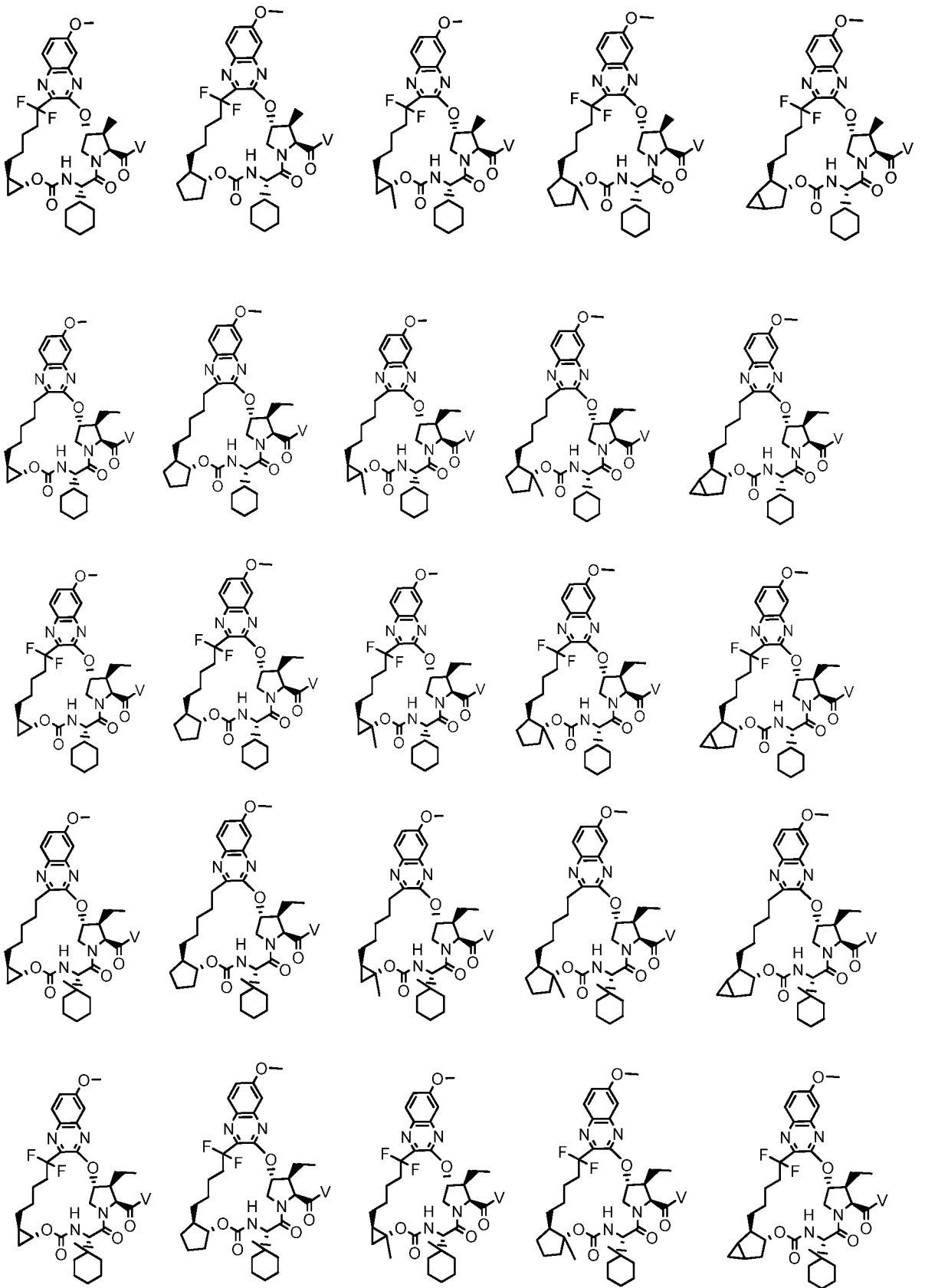


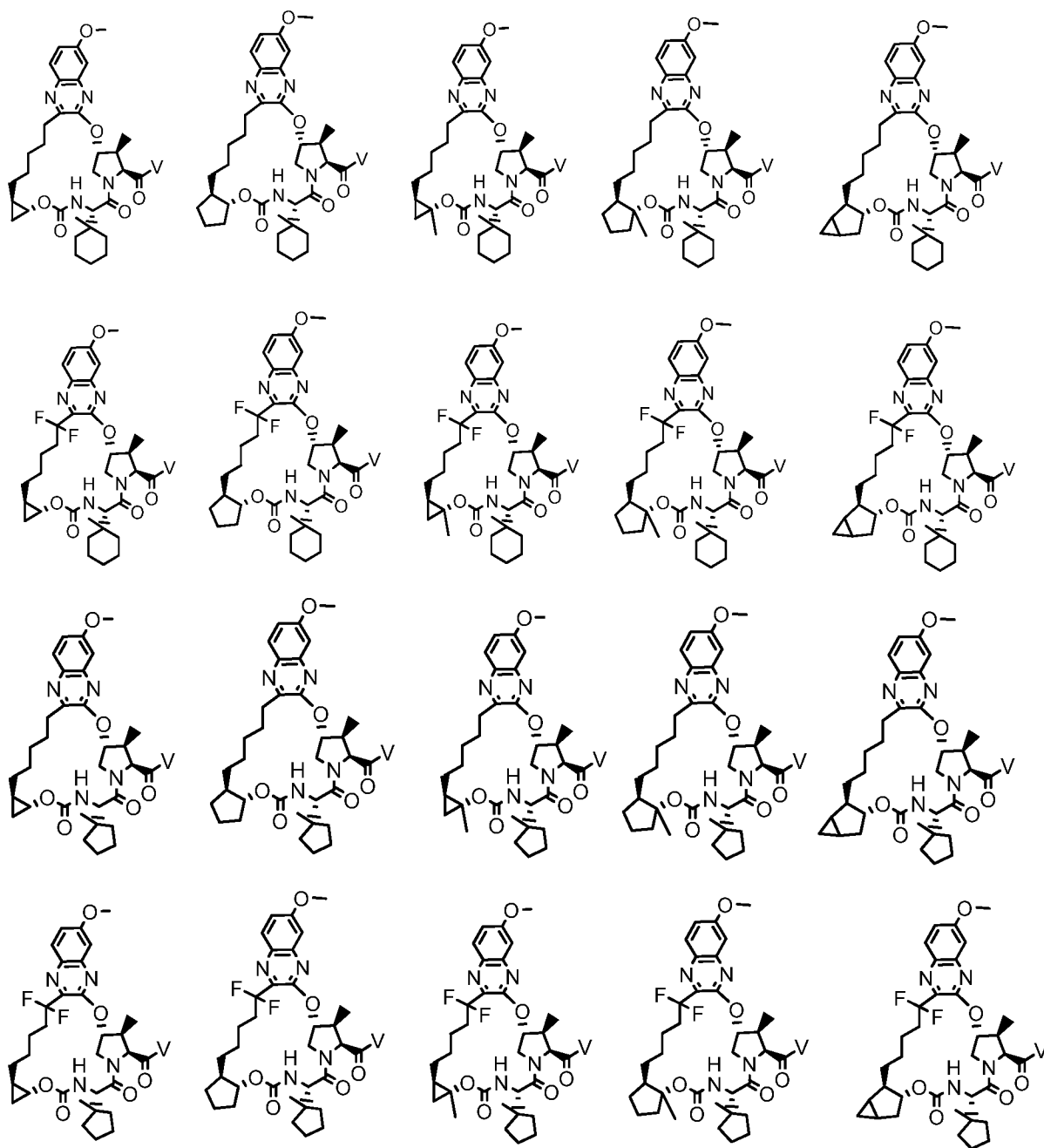


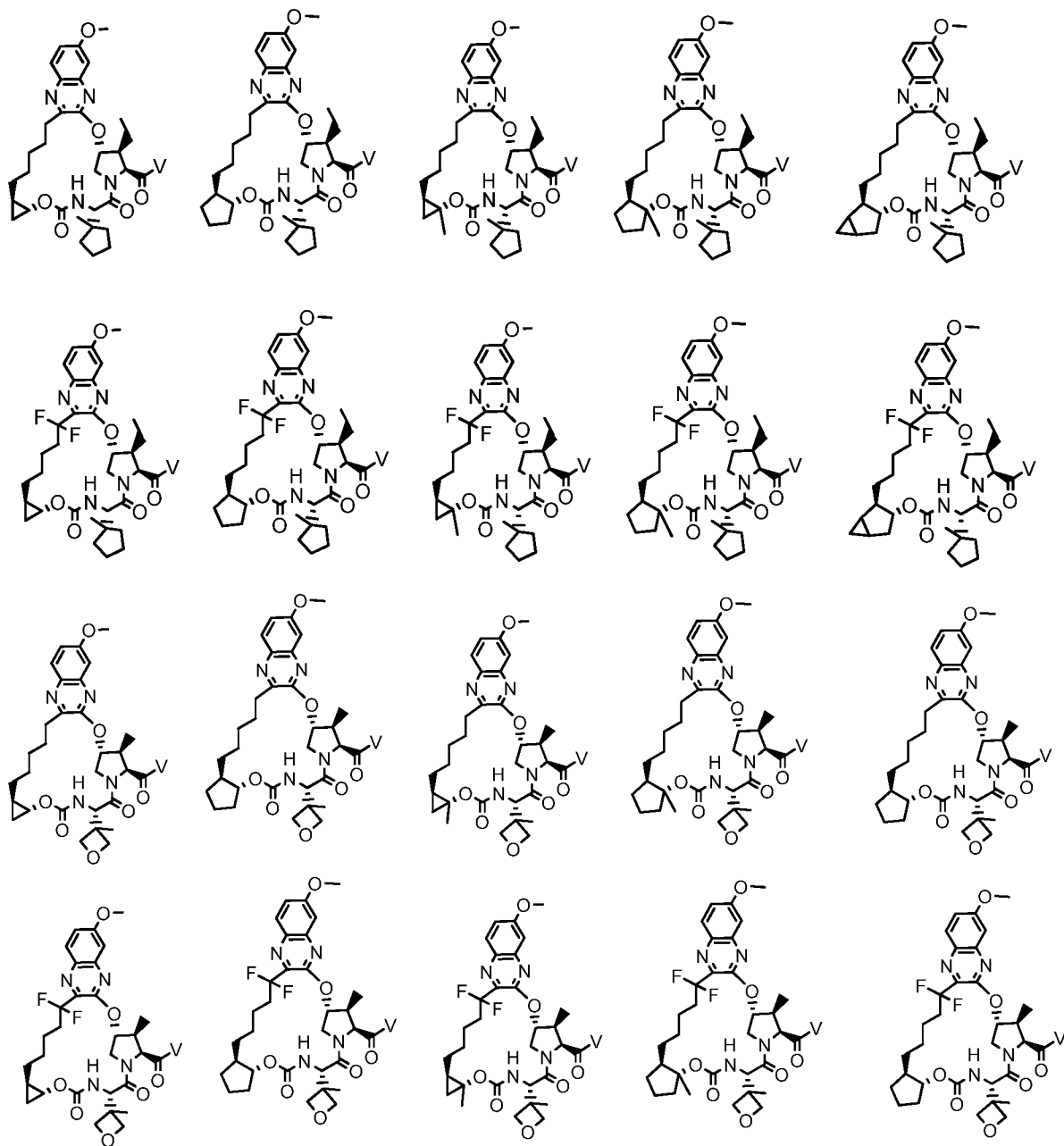
5

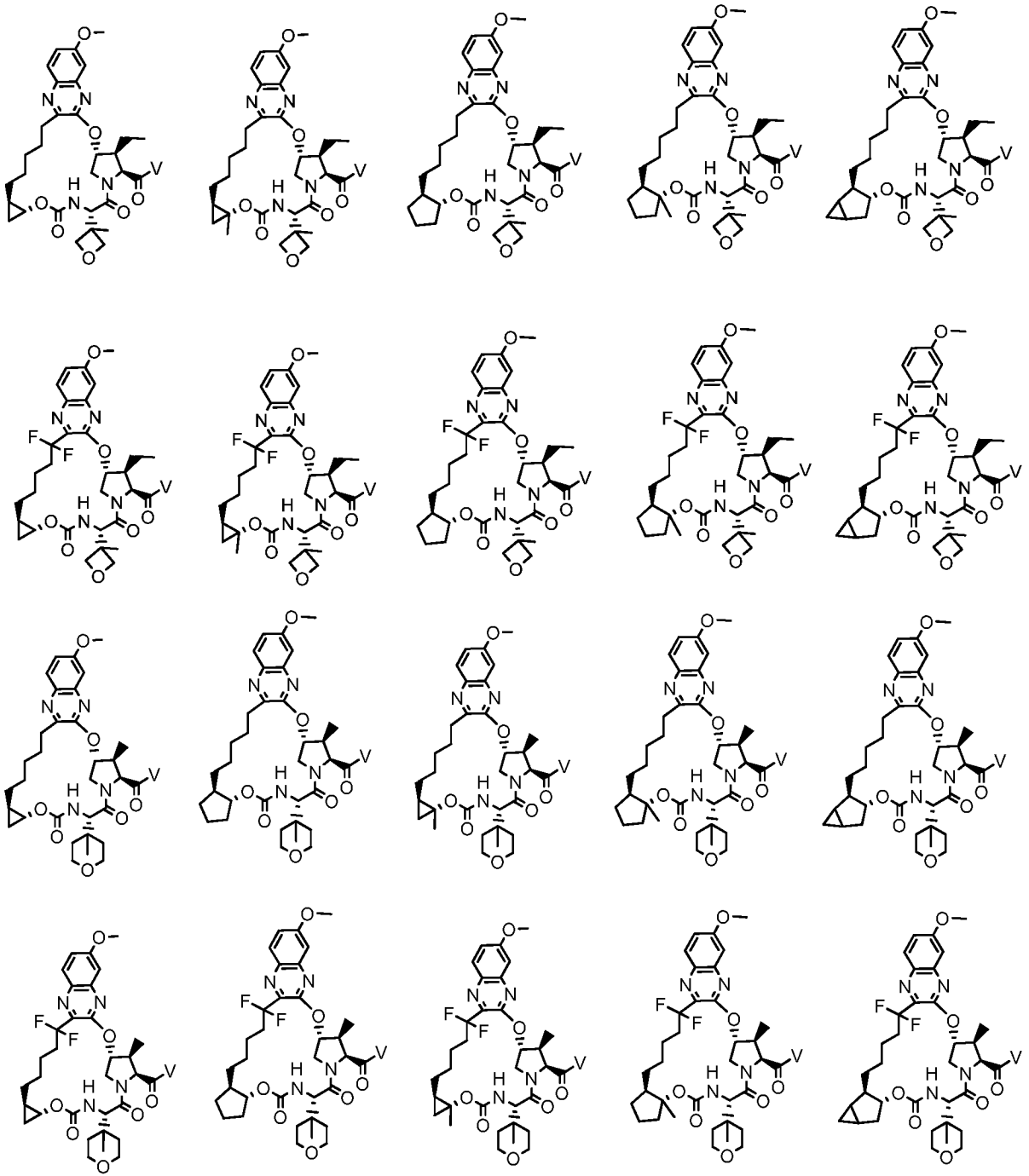


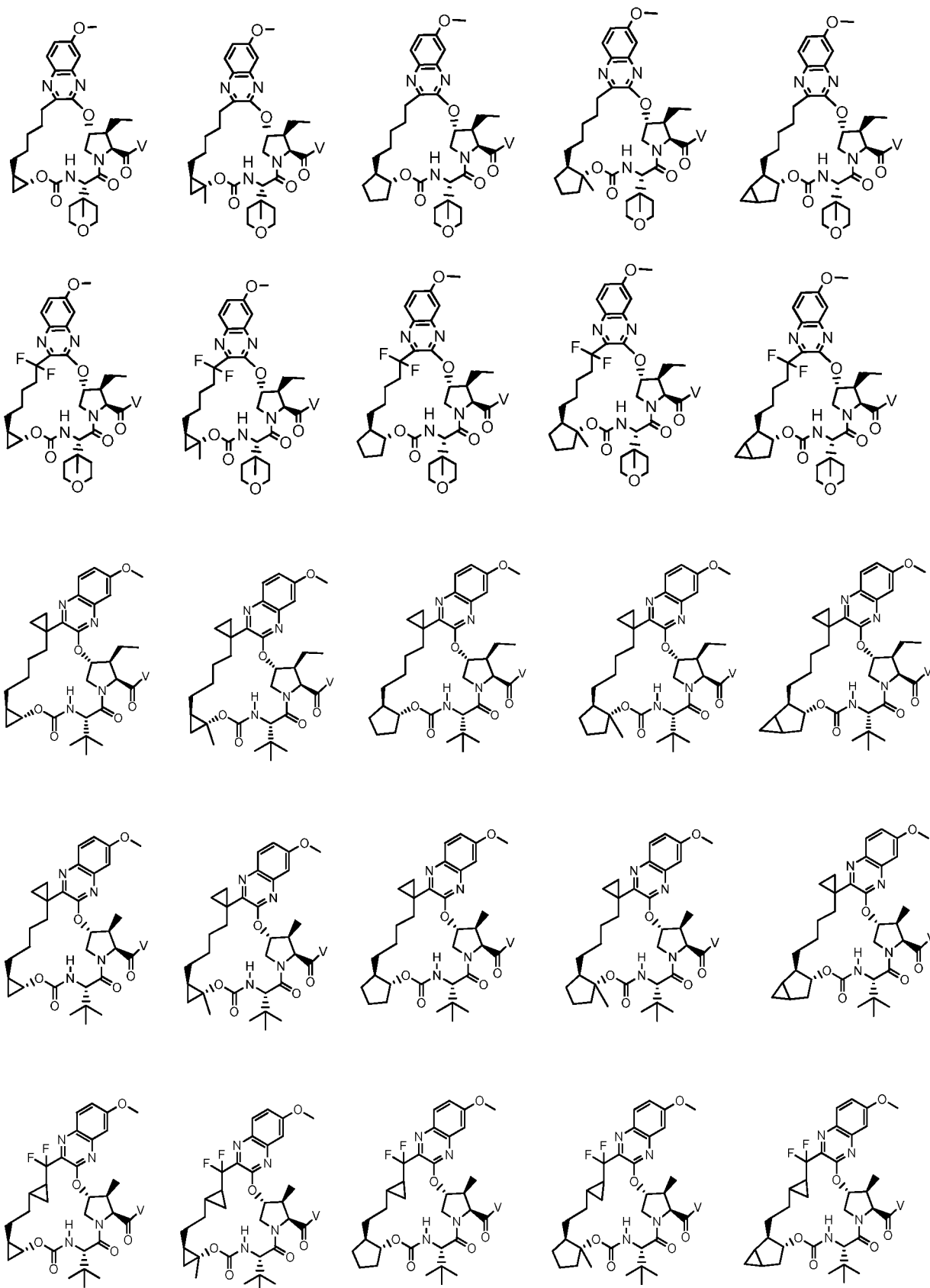
5



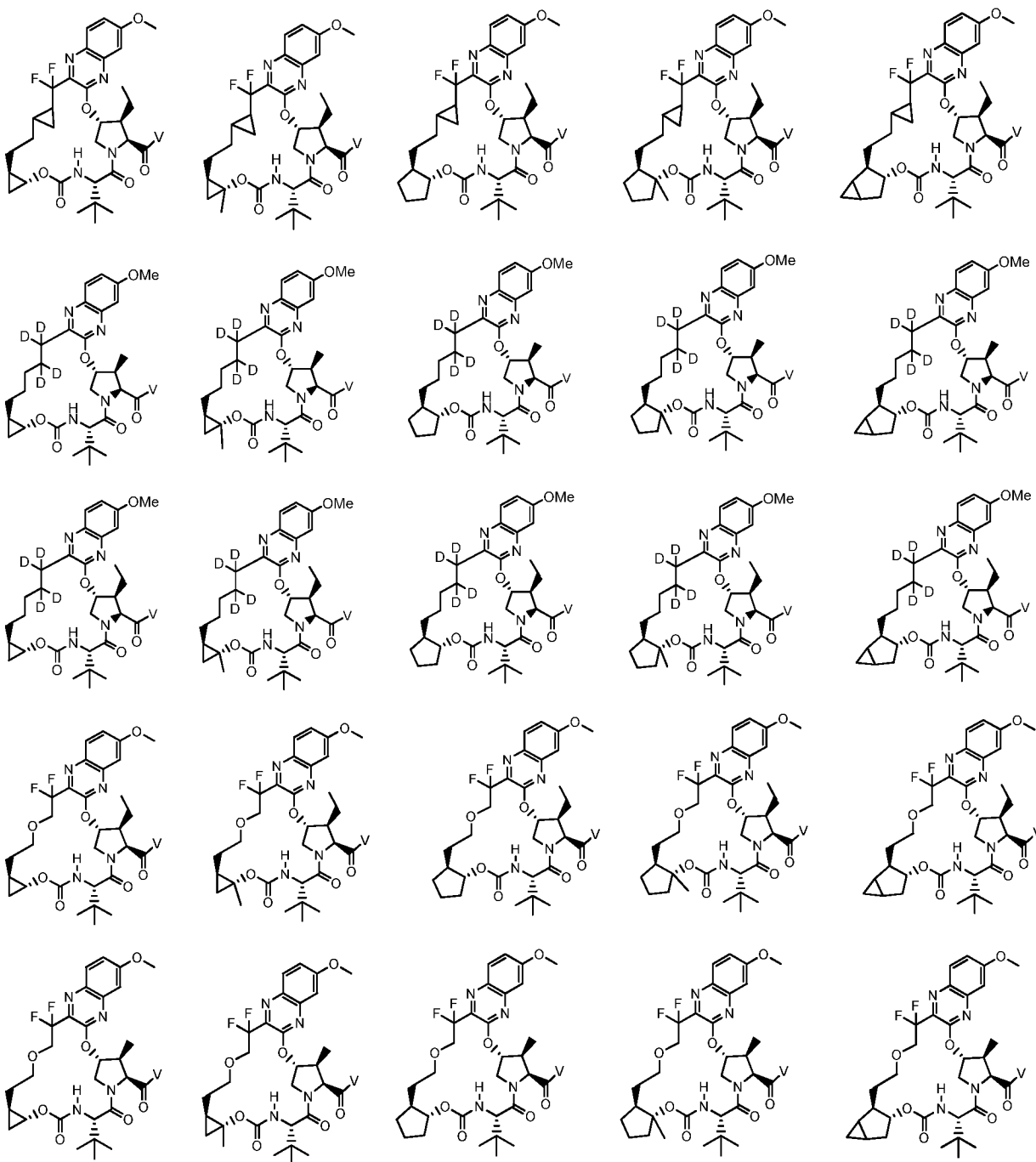




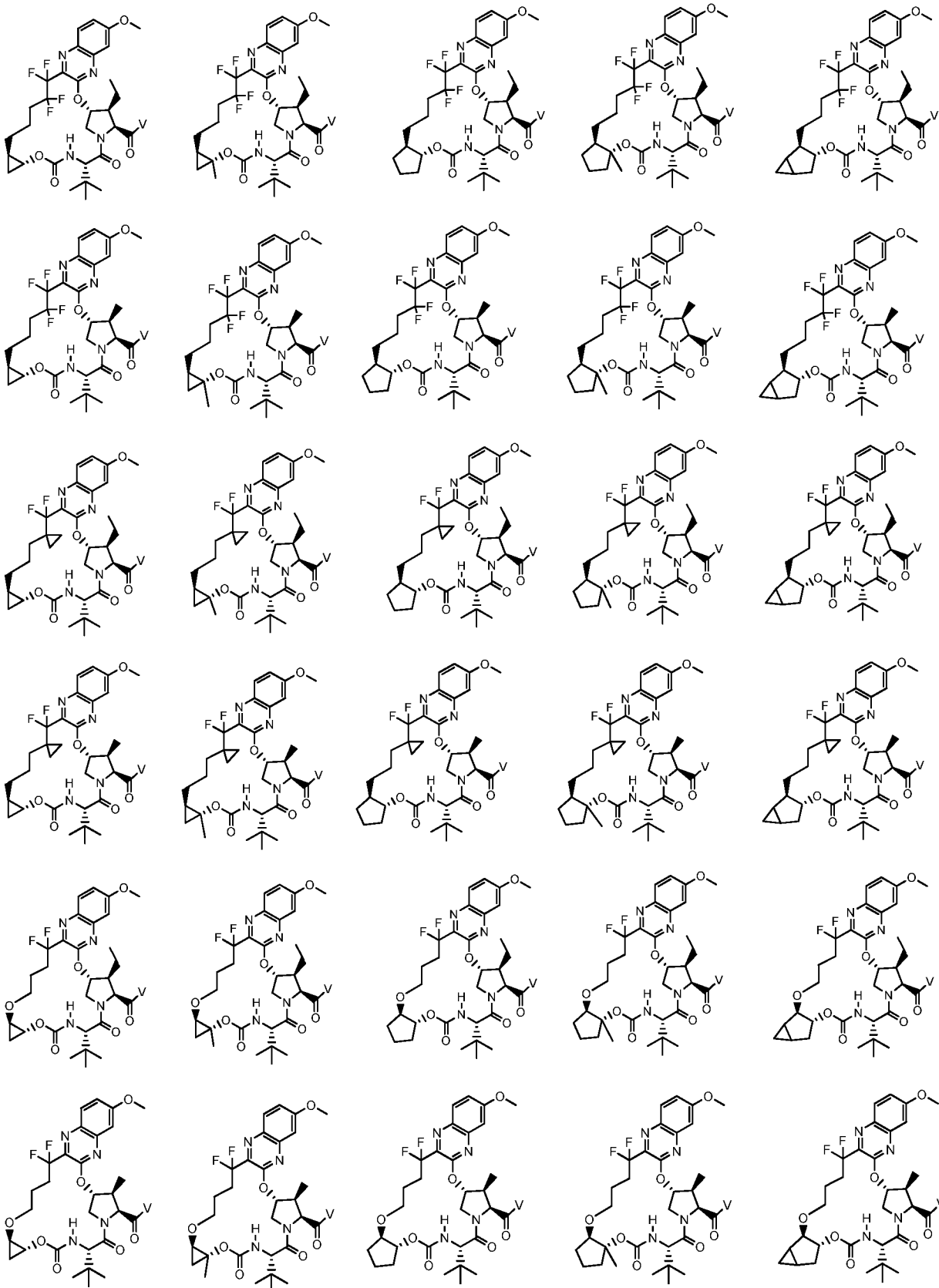




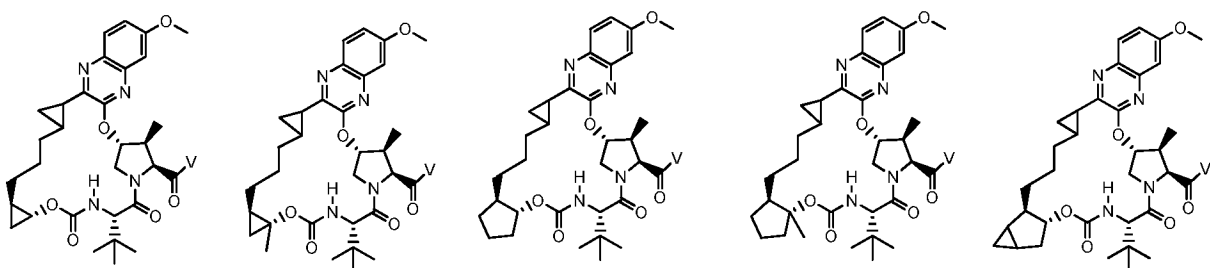
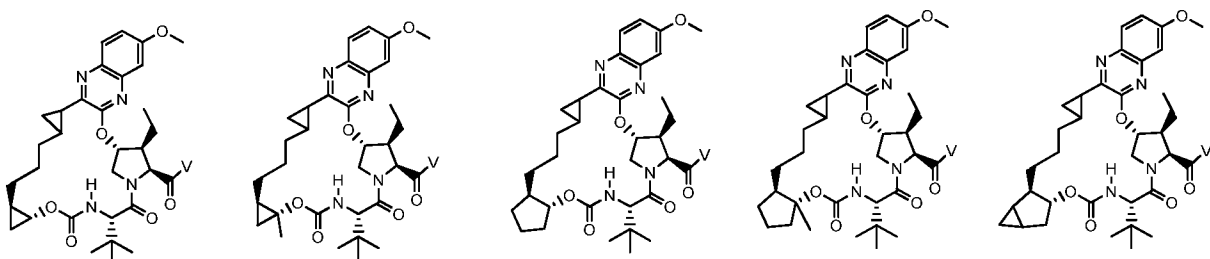
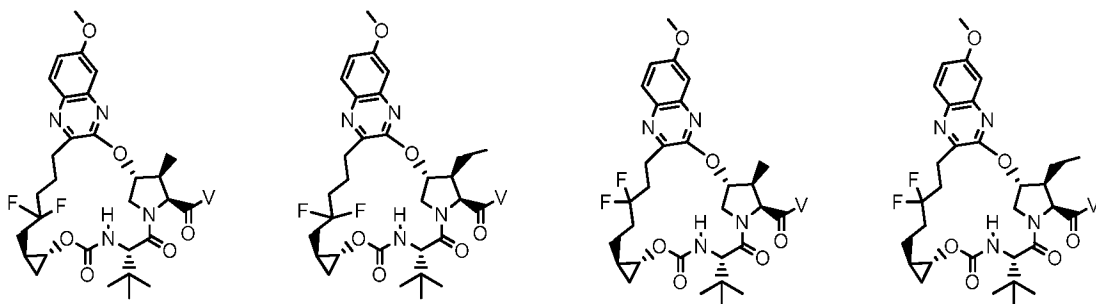
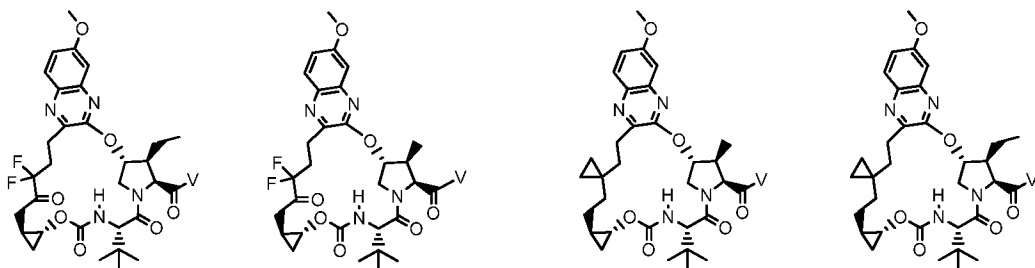
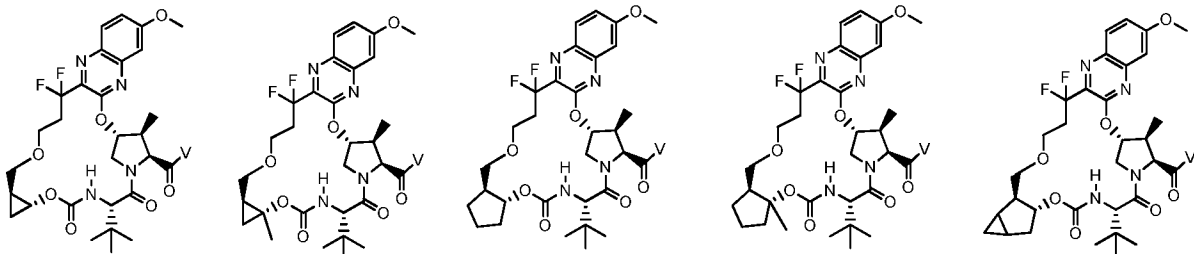
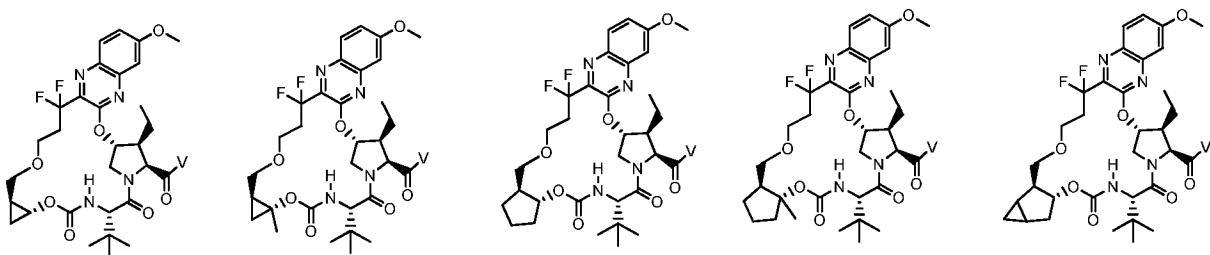
5



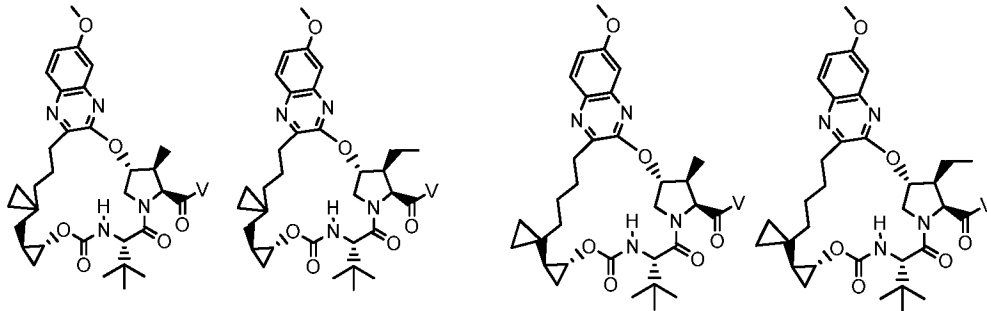
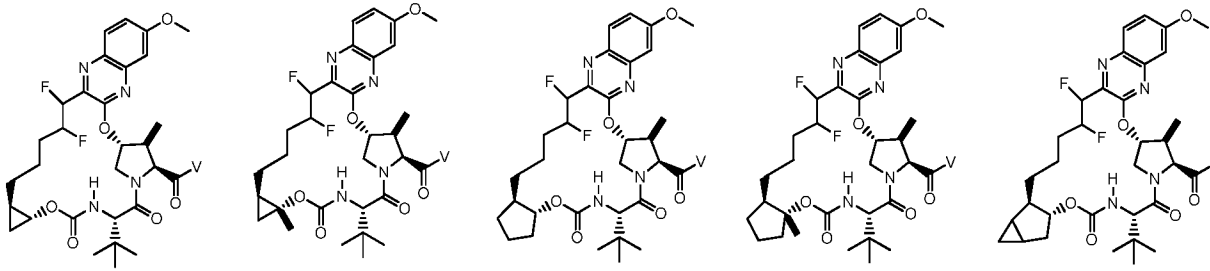
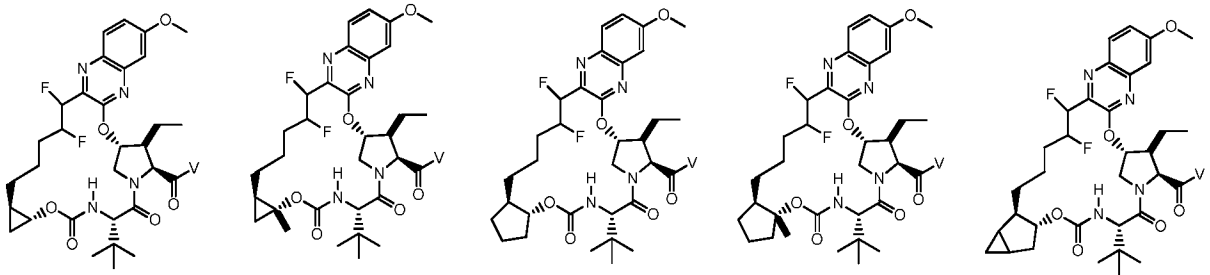
5



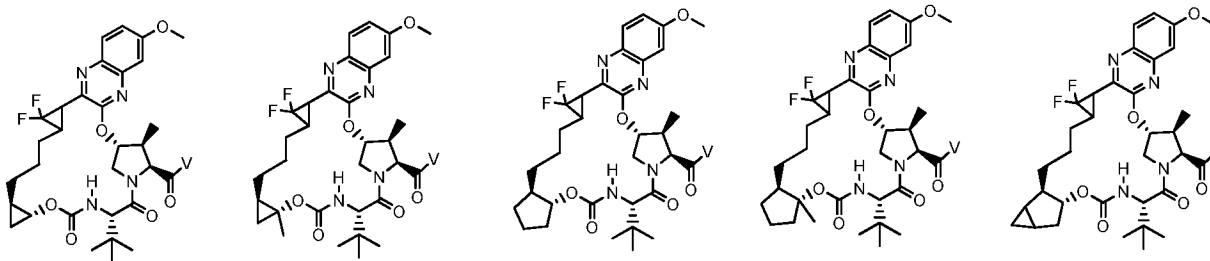
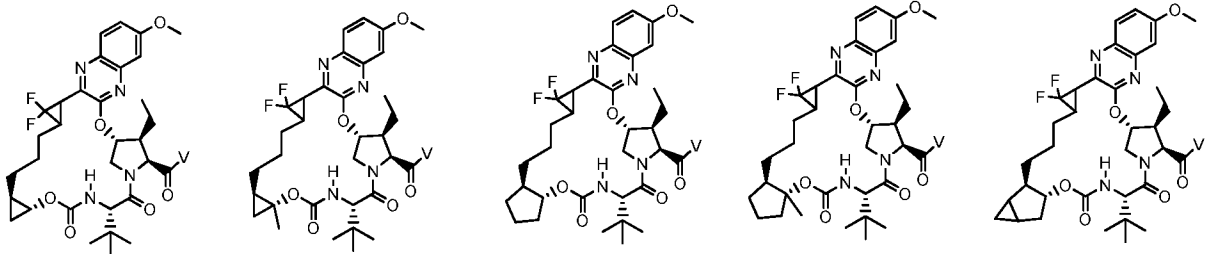
5

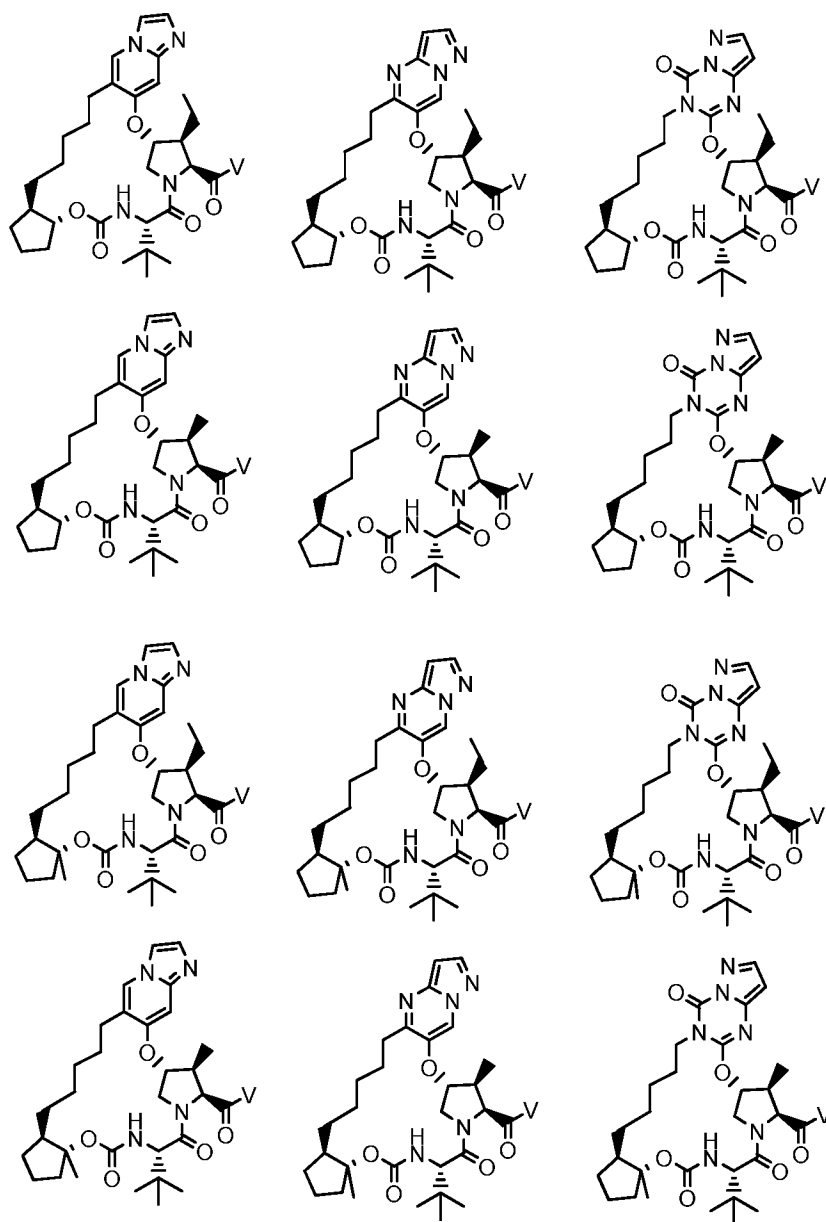


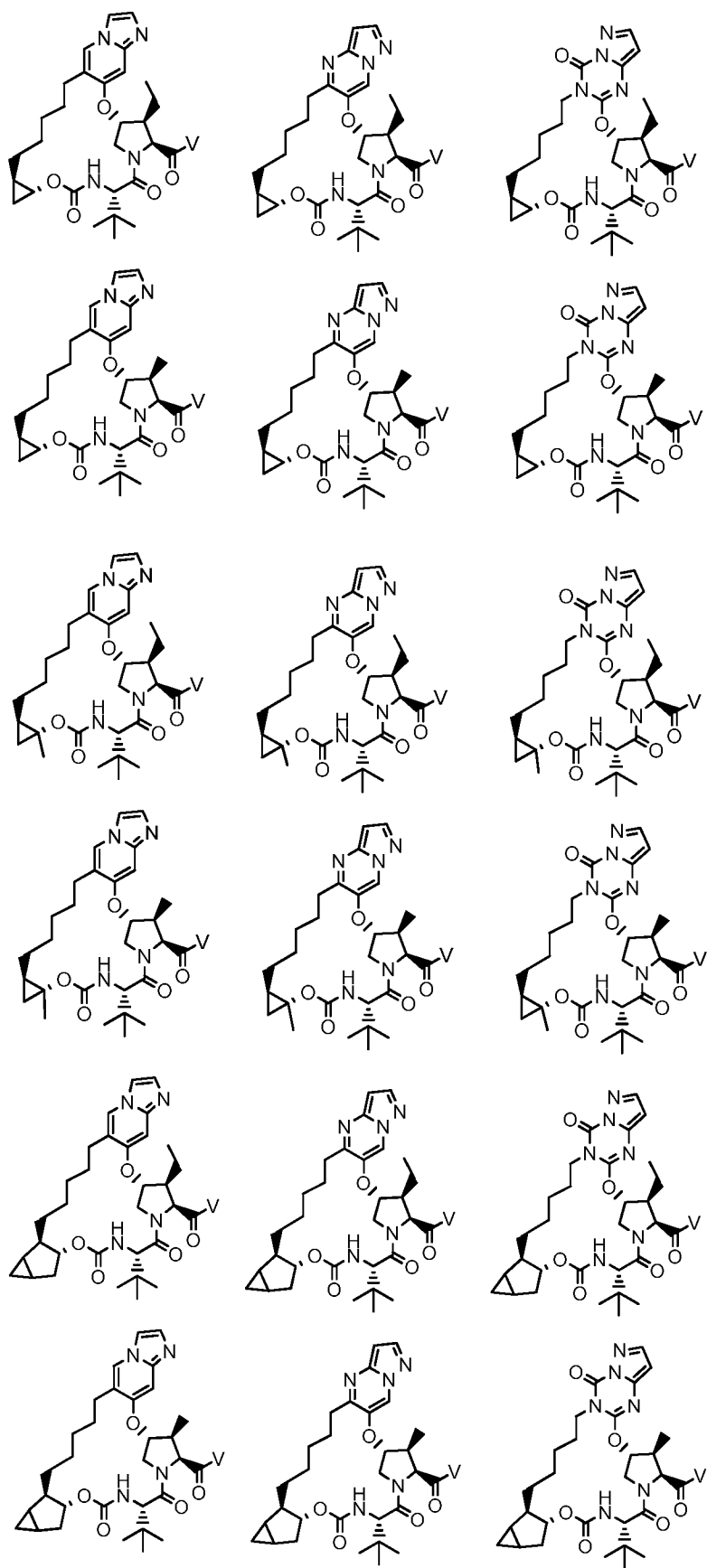
5

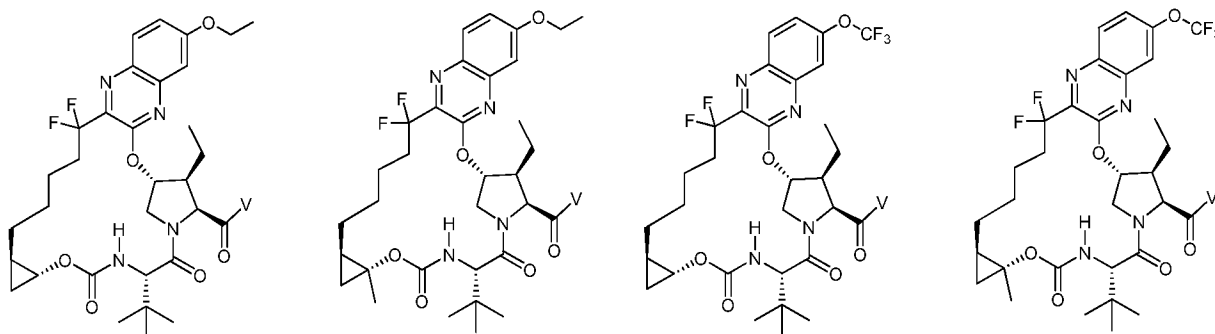
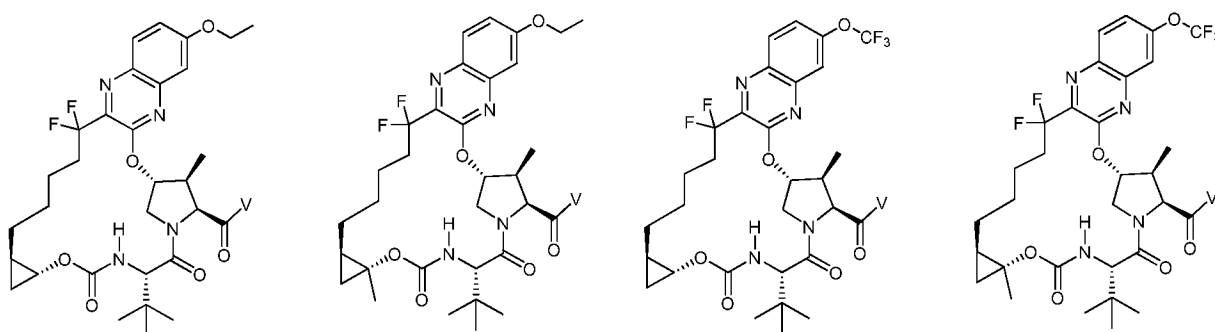
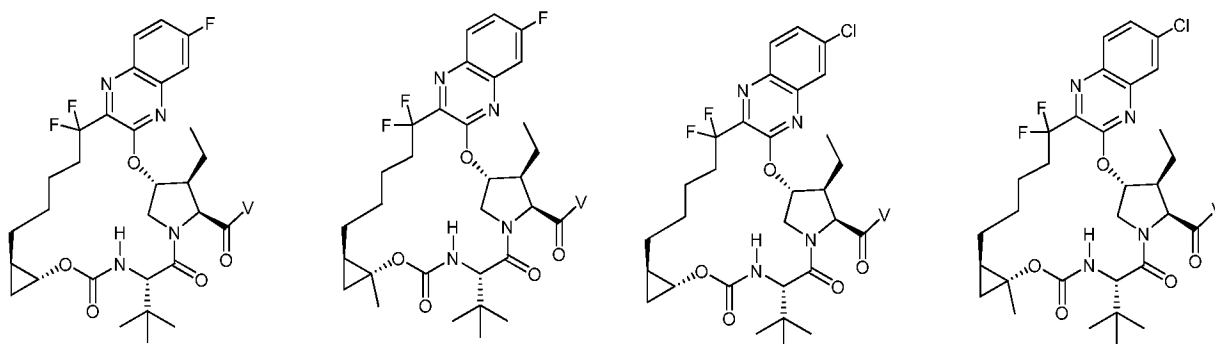
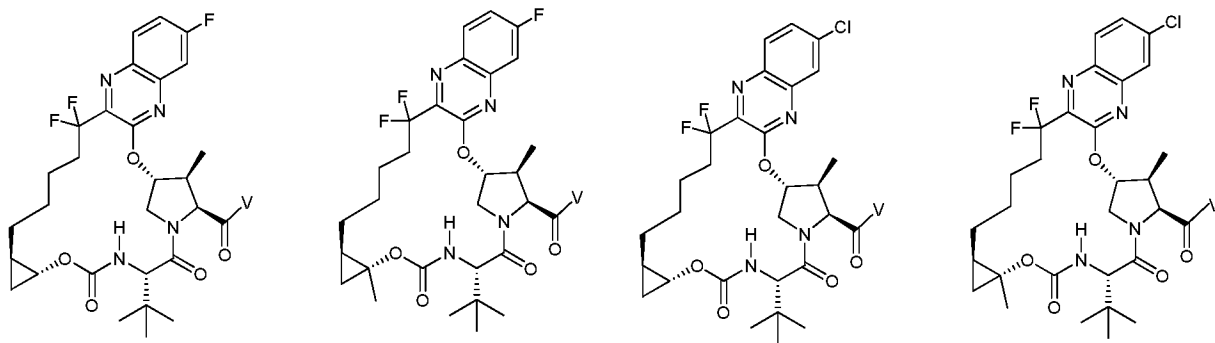


5

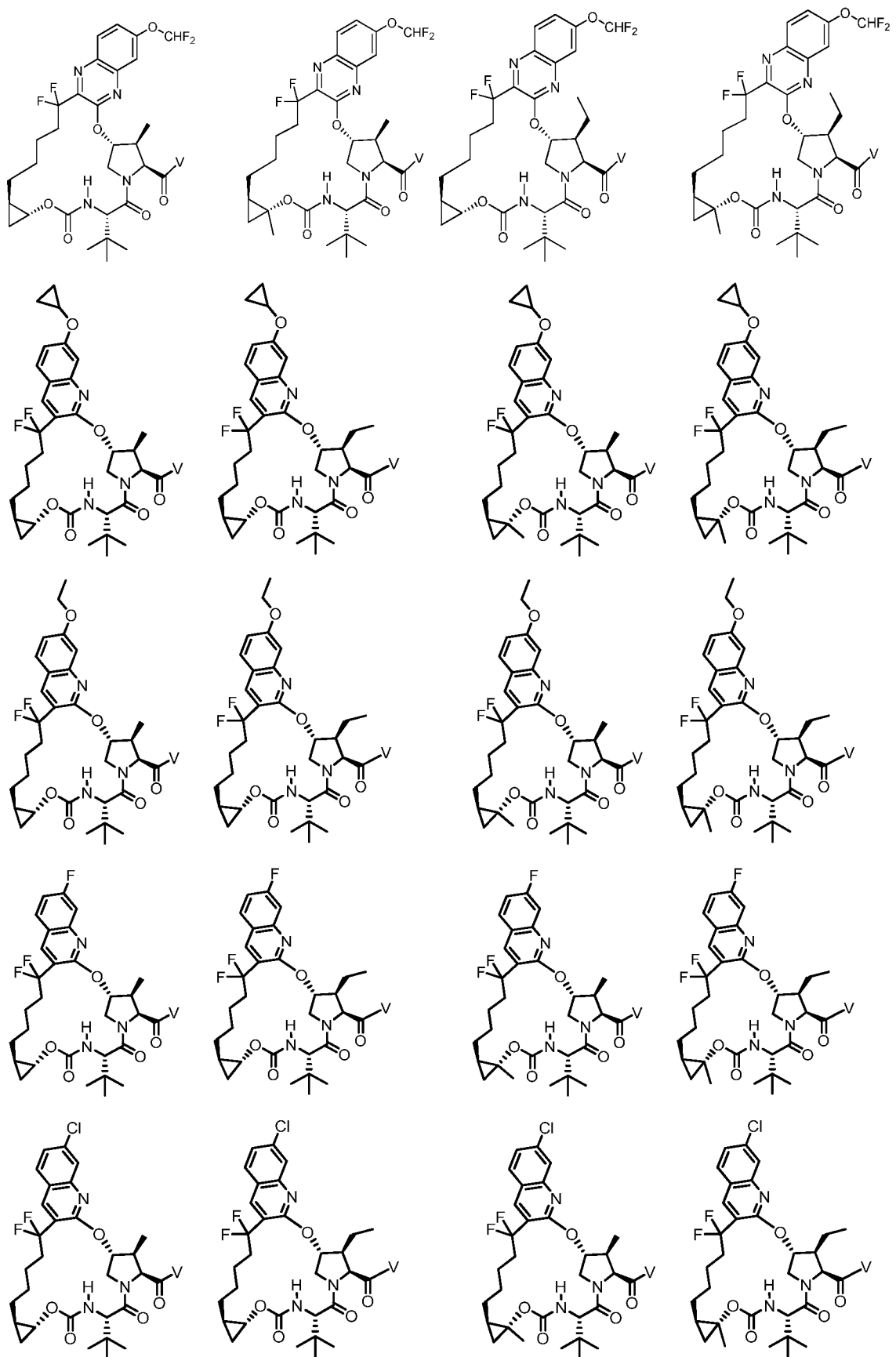


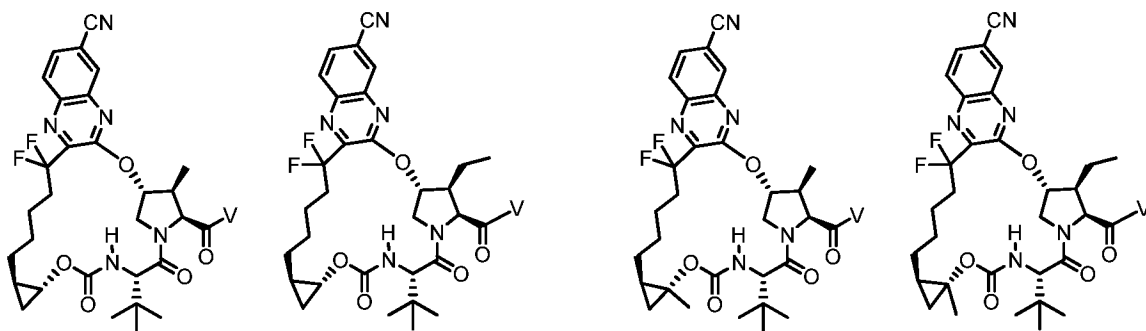
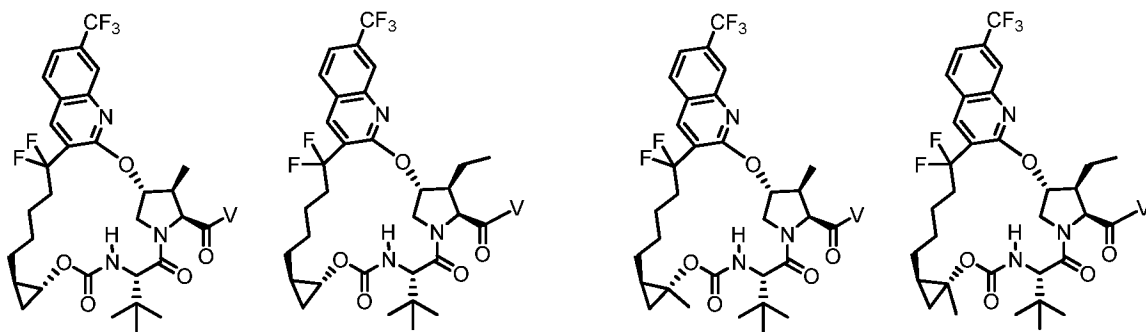
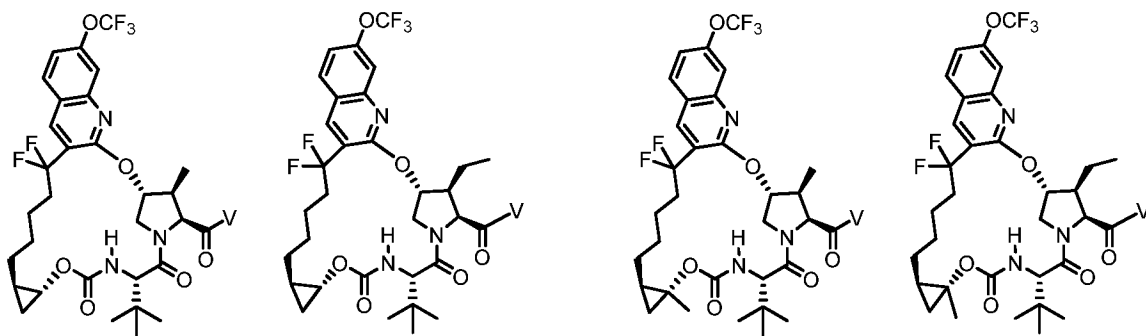




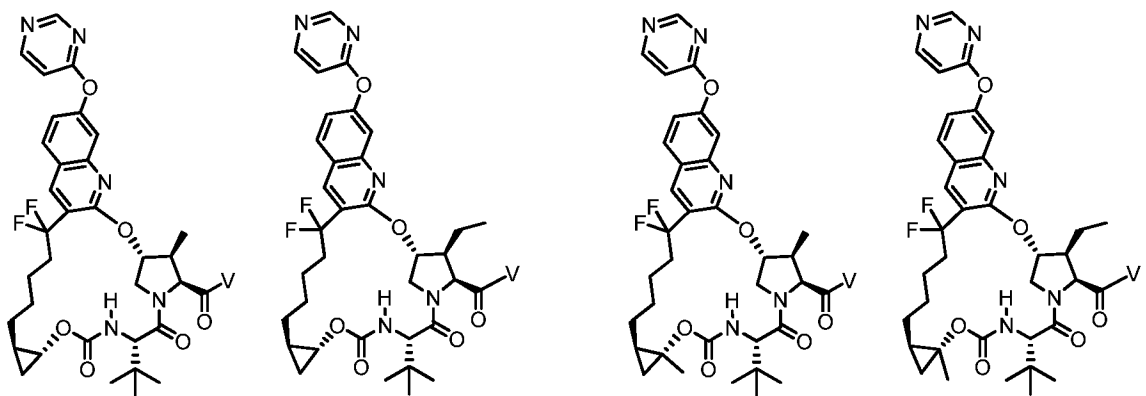


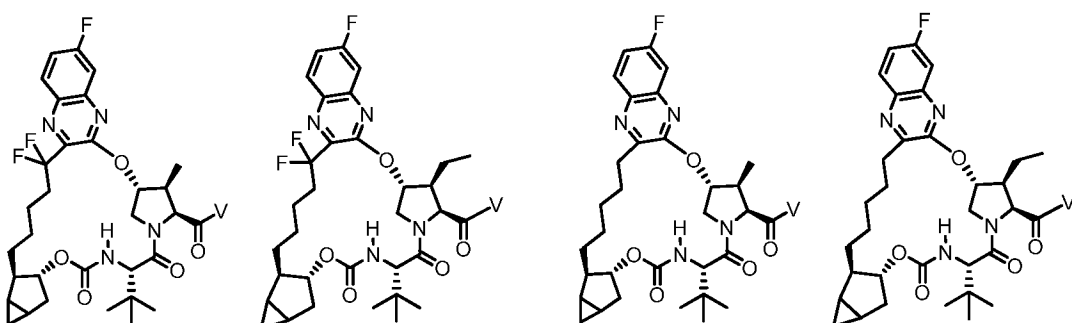
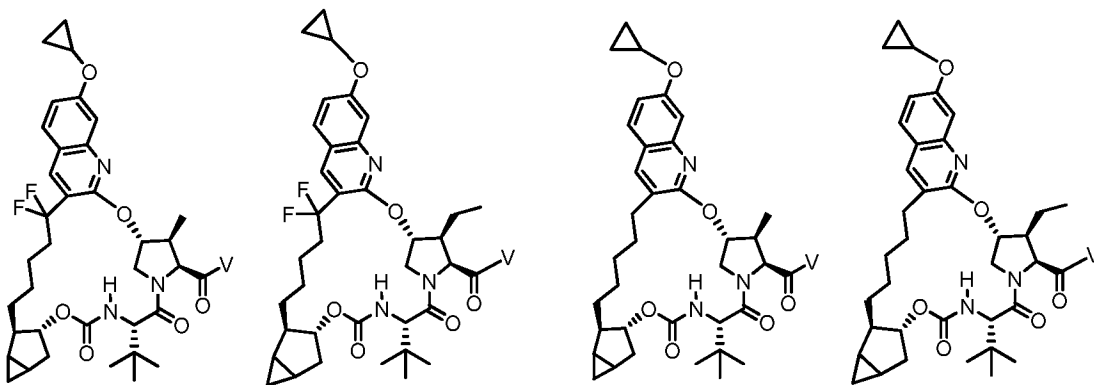
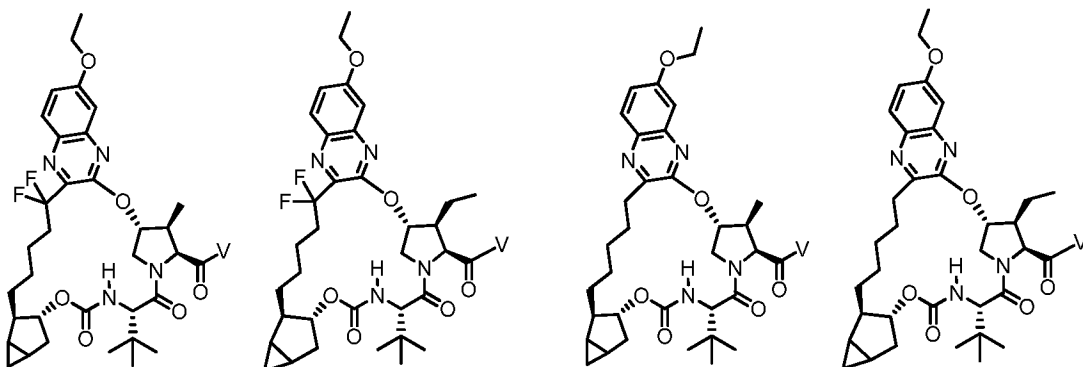
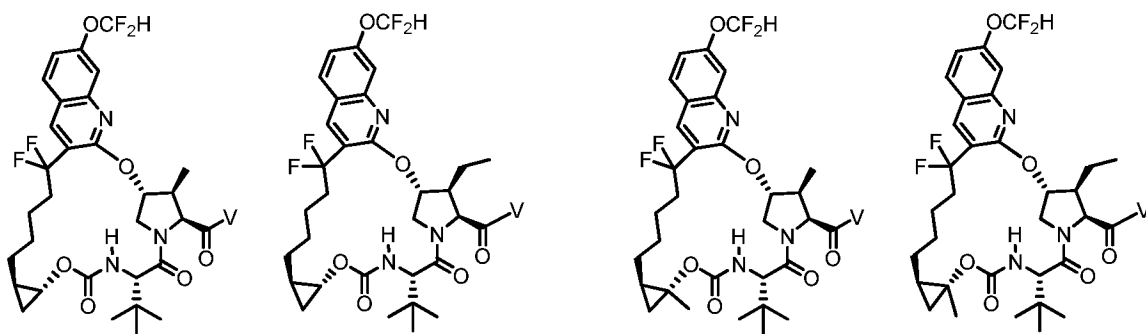
5



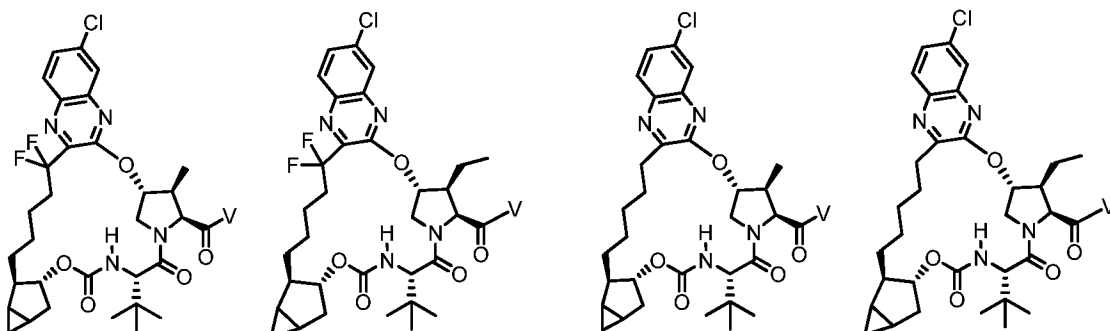


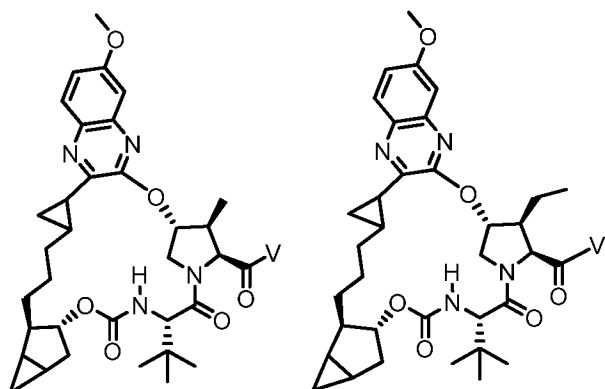
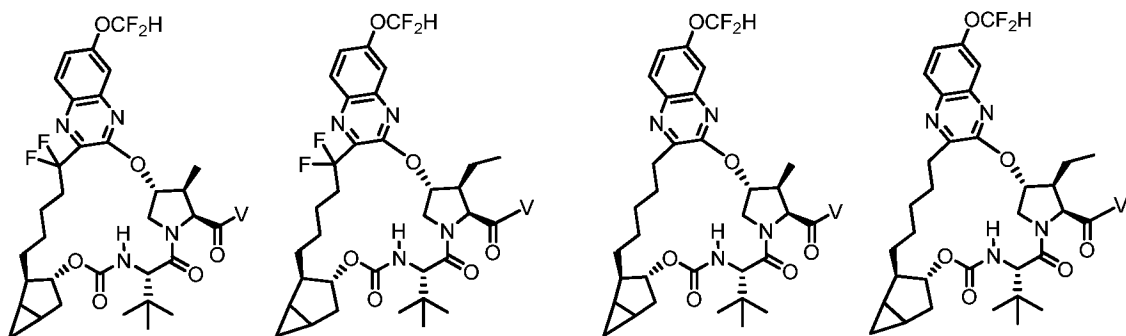
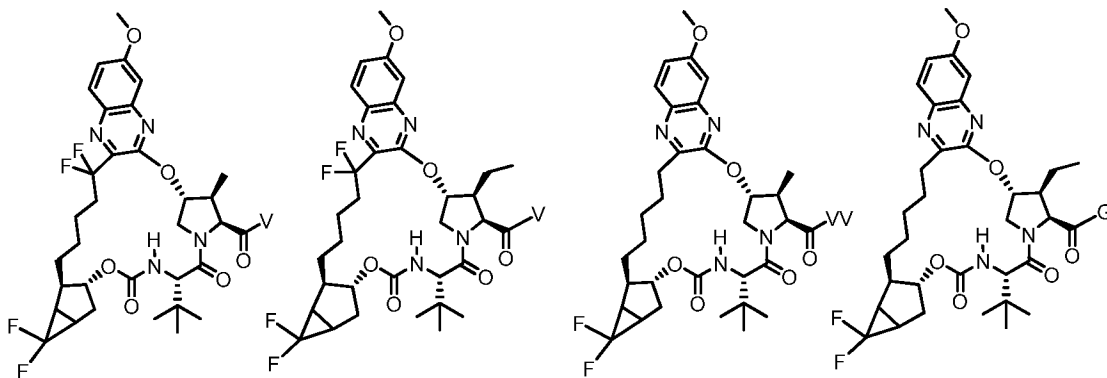
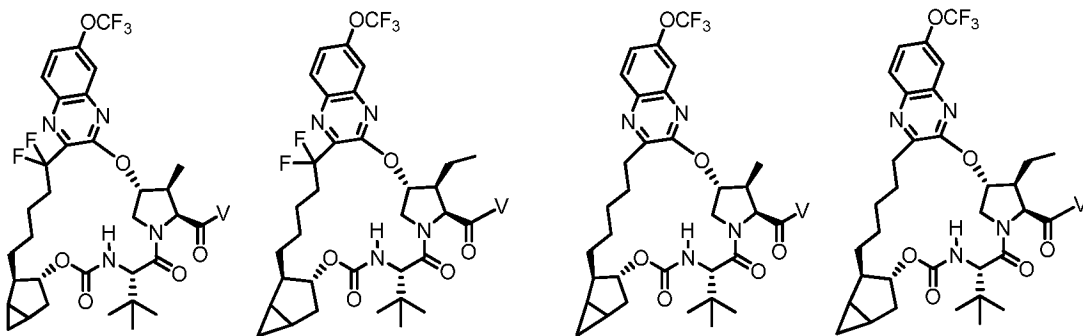
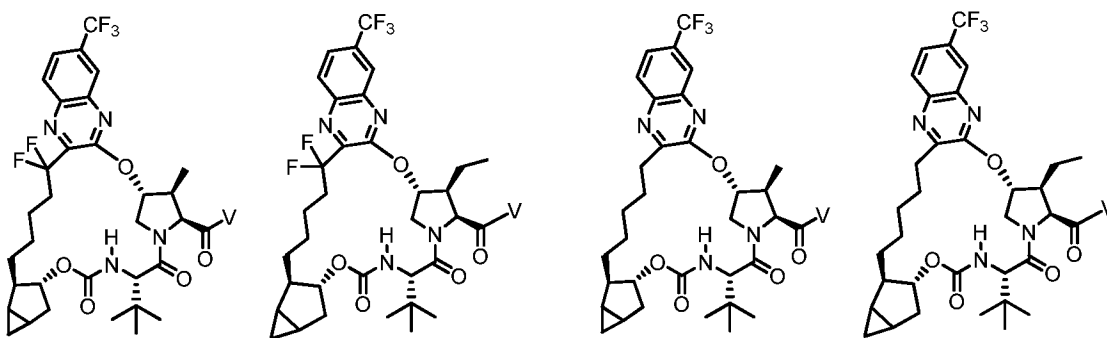
5

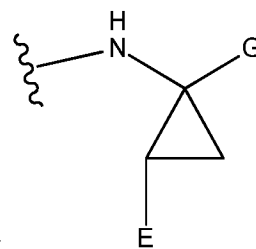




5







где V представляет собой структуру формулы:

и где E и G являются такими, как определено выше.

Биологическая активность

5

Экспрессия и очистка генотипов 1a, 2a и 3 протеаз NS3

Получение экспрессионных плазмид, кодирующих протеазу NS3

Кодирующую последовательность домена генотипа 1b (штамма con-1) протеазы ВГС NS3 амплифицировали при помощи ПЦР (полимеразной цепной реакции) с применением плазмидного репликона I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (Reblikon, Mainz, Germany). 5'-ПЦР праймер использовали для кодирования белка, содержащего N-концевой К₃ гексагистидин, и для включения внутрирамочного сайта расщепления рекомбинантной протеазы вируса гравировки табака (rTEV) в кодирующую последовательность NS3. Полученный фрагмент ДНК клонировали в вектор экспрессии белка pET28 (Invitrogen, Carlsbad, CA) с получением p28-N6H-Tev-NS3(181)1b.

Кодирующие последовательности домена генотипа 3 протеазы ВГС амплифицировали при помощи ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) с применением набора для ОТ-ПЦР Titan One Tube (Roche, Indianapolis, IN) и РНК экстрагировали из ВГС-положительной сыворотки человека (BBI Diagnostics, MA) с применением набора для выделения вирусной РНК QIAmp UltraSens (Qiagen, Valencia, CA). 5'-ПЦР праймер использовали для кодирования белков, содержащих N-концевой гексагистидин, и для включения внутрирамочных сайтов расщепления протеаз rTEV в кодирующие последовательности NS3. Полученные фрагменты ДНК клонировали в векторы pET28 с получением векторов экспрессии белка p28-N6H-Tev-NS3(181)1a и p28-N6H-Tev-NS3(181)3, соответственно.

25

Экспрессия протеазы NS3

Бактерии BL21AI (Invitrogen, Carlsbad, CA) трансформировали с применением векторов экспрессии NS3 генотипов 1b или 3 и использовали для инокуляции 20 л ферментационного сосуда (Sartorius BBI System Inc., Bethlehem, PA), содержащего 18 л свежей среды 2YT, содержащей 50 мкг/мл канамицина. При достижении плотности клеток OD₆₀₀, равной 1, температуру культур снижали от 37°C до 28°C и сразу инициировали

30

индукцию путем добавления $ZnSO_4$, L-арабинозы и изопропил- β -D-тиогалактозида (IPTG) в конечных концентрациях 30 мкМ, 14 мМ и 1 мМ, соответственно. Клетки собирали путем центрифугирования в течение четырех часов после индукции и хранили в виде замороженных сгустков при $-80^\circ C$ до очистки белка NS3.

5

Очистка протеаз NS3

Очистка генотипа 1b протеазы NS3

Сгустки клеток размораживали и повторно суспендировали с применением буфера для лизиса, содержащего 50 мМ трис pH 7,6, 300 мМ NaCl, 0,1% 3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфоната (CHAPS), 5% глицерина и 2 мМ β -меркаптоэтанола, в количестве 10 мл/г клеток. Затем суспензии клеток обрабатывали ультразвуком, фильтровали через марлю и три раза пропускали через микрофлюидизатор при 18000 фунт/дюйм² (1265 кг/см²). Полученные лизаты центрифугировали при 15500 об/мин в течение 45 минут и надосадочные жидкости загружали в колонку HisTrap HP (GE Lifesciences), предварительно уравновешенную пятью объемами Ni буфера А (50 мМ трис pH 7,6, 300 мМ NaCl, 0,1% CHAPS, 5% глицерина, 2 мМ β -меркаптоэтанола, 50 мМ имидазол-HCl). Белки элюировали с градиентом 0-100% смесями Ni буфера А с добавлением 500 мМ имидазол-HCl, фракции собирали и объединяли. HisTrap разбавляли 1:10 с применением буфера SP-A (50 мМ трис pH 7,0, 10% глицерина, 2 мМ дитиотреитола (DTT)) и загружали в колонку HiTrap SP-HP (GE Lifesciences), уравновешенную буфером SP-A. Протеазу NS3 элюировали с градиентом 0-100% смесями буфера SP-B (буфер SP-A с добавлением 1 М NaCl). Концентрированные объединенные SP фракции, содержащие NS3, делили на аликвоты, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при $-80^\circ C$.

10
15
20

Очистка генотипа 3 протеазы NS3

Бактериальные сгустки, собранные при проведении экспрессии генотипа 3 протеазы ВГС NS3 гомогенизировали в буфере для лизиса (25 мМ трис, pH 7,5 буфер, содержащий 150 мМ NaCl и 1 мМ фенилметансульфонилфторид (ФМСФ)) и пропускали через микрофлюидизатор при 18000 фунт/дюйм² (1265 кг/см²). Гомогенизированные клеточные лизаты центрифугировали при 30000 \times g в течение 30 минут при $4^\circ C$. Полученные P1 сгустки промывали промывочным буфером I (25 мМ трис, pH 7,5, содержащим 1% CHAPS), затем центрифугировали при 10000 \times g в течение 30 минут при $4^\circ C$. Полученные P2 сгустки промывали промывочным буфером II (50 мМ буфером CAPS, pH 10,8, содержащим 2 М NaCl и 2 М мочевины), а затем центрифугировали при 30000 \times g в течение 30 минут при $4^\circ C$. Полученные P3 сгустки повторно суспендировали в буфере, увеличивающем растворимость (20 мл 25 мМ трис, pH 7,5, содержащим 150 мМ NaCl и 8 М мочевины), и

25
30
35

инкубировали при 4°C в течение одного часа. Солюбилизированные белки пропускали через фильтр 0,45-микрон. Определяли концентрации белков, растворы доводили до 40 мМ концентрации DTT и инкубировали в течение 30 минут при 4°C, а затем при перемешивании быстро разбавляли буфером для рефолдинга (25 мМ трис, pH 8,5, 0,8 М гуанидин-HCl, 0,4 М L-аргинина, 10 мМ ZnSO₄). Растворы белков инкубировали при 4°C в течение ночи для рефолдинга. Протеазы, прошедшие рефолдинг, центрифугировали при 30000 × g в течение 10 минут для удаления остаточных количеств осадков. Затем измеряли конечные концентрации белков и протеазы NS3 делили на аликвоты, быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C.

10

Определение K_i для генотипов 1b и 3a протеазы NS3

Очищенный домен генотипов 1b и 3a протеазы вируса NS3 (аминокислоты 1-181) получали, как описано выше. Субстрат депсипептида с внутренним тушением флуоресценции Ac-DED(Edans)-EEAbuΨ[COO]ASK(DabcyI)-NH₂ и синтетический пептид, содержащий ядро из гидрофобных остатков кофактора белка NS4A (KKGSVVIVGRIILSGRKK; пептид NS4A), приобретали в Anaspec, Inc. (San Jose, CA). Другие химические и биохимические вещества являлись чистыми для анализа или имели более высокую степень чистоты, их приобретали у обычных поставщиков.

Взаимодействие проводили при комнатной температуре в буфере, содержащем 50 мМ ГЭПЭС, 40% глицерина, 0,05% Triton X-100, 10 мМ DTT и 10% ДМСО. Конечные растворы для исследования содержали 50 пкМ генотипа 1b протеазы NS3 или 200 пкМ генотипа 3a протеазы NS3, 20 мкМ пептида NS4A и 4 мкМ субстрата (генотипа 1b) или 2 мкМ субстрата (генотипа 3a). Концентрации ингибиторов составляли от 100 нМ до 5 пкМ в 3-кратных разбавлениях, а также использовали контроли, не содержащие ингибиторов.

Соединения разбавляли в ДМСО до 20 × конечной концентрации. Реакционные смеси готовили в 96-луночных планшетах для исследований. Раствор фермента и пептида NS4A в буфере для исследования (объемом 25 мкл с добавлением обоих реагентов до 4 × конечной концентрации) смешивали с 45 мкл буфера для исследования и 5 мкл ингибитора или ДМСО и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Взаимодействие инициировали путем добавления 25 мкл раствора субстрата в 4 × конечной концентрации. Планшеты интенсивно перемешивали в течение 5-10 секунд и проводили взаимодействие в течение 90 минут. Флуоресценцию измеряли каждые 30 с в интервале от 90 до 120 минут с момента начала реакции с применением многорежимного планшетного анализатора Tecan InfiniTe M1000 или PerkinElmer Envision с длиной волны возбуждения 340 нм и длиной волны испускания 490 нм.

Скорости рассчитывали на основе кривых реакции в равновесном состоянии в интервале 90-120 минут после добавления субстрата. Для определения K_i строили графики зависимости скоростей от концентрации ингибитора и данные подставляли в уравнение 1 (Morrison, J. F., *Biochimica et Biophysica Acta* **1969**, 185, 269-286) для расчета K_i^{app} с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5. Активную фракцию фермента определяли при помощи титрования активных центров с применением сильнодействующих ингибиторов. K_i рассчитывали по формуле $K_i^{app}/(1 + [S]/K_m)$. Полученные значения K_i иллюстративных соединений для генотипов 1b и 3a (**Ki 1B** и **Ki 3A**, соответственно) представлены в таблице 1.

10

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{app} + \sqrt{([E]_t - [I]_t - K_i^{app})^2 + 4[E]_t K_i^{app}}}{2[E]_t} \quad (1)$$

Оценка активности в отношении ВГС в клеточном исследовании:

Противовирусную активность (EC_{50}) определяли в стабильных клеточных линиях с субгеномным репликоном ВГС и клетках, временно трансфицированных репликоном ВГС. Термин полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) относится к концентрации лекарственного средства, которая индуцирует ответ, равный половине максимального ответа после времени воздействия, указанного ниже.

Стабильные субгеномные репликоны ВГС для генотипов 1a, 1b, 2a, 3a и 4a вводили в клетки Huh-7 в соответствии с Lohmann et al (Lohmann V, Korner F, Koch J, et al Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:119-3). Каждая из стабильных клеточных линий содержала бицистронный репликон ВГС, который кодирует гуманизированный репортерный ген люциферазы *Renilla* (hRLuc), конденсированный с селективируемым геном, резистентным к неомицину, а также EMCV IRES и NS3-NS5B кодирующую область ВГС. Отбор клеток, конститутивно экспрессирующих репликон ВГС, проводили в присутствии селективного антибиотика, неомицина (G418). Активность люциферазы измеряли в качестве маркера уровней внутриклеточной репликации ВГС.

Генотип 1a стабильного репликона получали из штамма ВГС H77, и он содержал адаптивные мутации P1496L и S2204I. Генотип 1b стабильного репликона получали из штамма ВГС Con1, и он содержал адаптивные мутации E1202G, T1280I и K1846T. Генотип 2a стабильного репликона получали из штамма ВГС JFH-1, и он не требовал наличия адаптивных мутаций. Генотип 3a стабильного репликона получали из штамма ВГС S52, и

он содержал адаптивные мутации P1121L, A1198T и S2210I (эквивалентную мутации S2204I генотипа 1). Генотип 4a стабильного репликона получали из штамма ВГС ED43, и он содержал адаптивные мутации Q1691R и S2204I. Все клеточные линии с репликонами размножали в клетках Huh-7 и выдерживали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM), с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) и 0,5 мг/мл G418.

Временно трансфицированные репликоны ВГС вводили в генотипы 1a, 1b, 3a и NS3/4a резистентные к ингибиторам варианты протеаз, D168A в генотипе 1b или R155K в генотипе 1a. Временно трансфицированные репликоны представляли собой бицистронные субгеномные репликоны, не содержащие маркеров, селективных к неомицину. Указанные репликоны кодируют IRES полиовируса, а также репортерный ген hRLuc, EMCV IRES и NS3-NS5B кодирующую область ВГС. Генотипы 1a (H77) и 1b (Con1) репликонов дикого типа получали из того же штамма, и они содержали такие же адаптивные мутации, как описано выше. Генотип 3a временно экспрессированного репликона получали из штамма S52 HCV, описанного выше, но он содержал немного отличающиеся адаптивные мутации P1112L, K1615E и S2210I. В частности, вторичная адаптивная мутация A1198T (A166T) в домене протеазы стабильного генотипа 3a репликона была заменена на K1615E (K583E) в геликазе NS3, что не влияло на эффективность репликации. Удаление A166T, находящегося в домене протеазы, минимизировало воздействие указанного варианта на направленность действия ингибиторов на домен протеазы и придавало домену протеазу большую схожесть с генотипом 3a дикого типа. Резистентные репликоны, кодирующие мутации ингибитора протеазы NS3/4, вводили в 1b или 1a гена NS3 дикого типа при помощи сайт-направленного мутагенеза. Транскрибированные *in vitro* молекулы РНК всех временно экспрессированных репликонов трансфицировали в неподвергавшиеся обработке клеточные линии Huh-7 при помощи электропорации. Активность люциферазы измеряли в качестве маркера уровней внутриклеточной репликации ВГС.

Для проведения исследований EC_{50} клетки с каждым из репликонов ВГС вносили в 384-луночные планшеты. Соединения растворяли в ДМСО с получением концентрации 10 мМ и разбавляли ДМСО с применением автоматизированного пипетирующего устройства. После трехкратного серийного разбавления соединения добавляли к клеткам с применением автоматизированного устройства. ДМСО использовали в качестве отрицательного контроля (растворитель; отсутствие ингибирования), а комбинацию трех ингибиторов ВГС, включая ингибитор протеазы; ингибитор NS5A и нуклеозидный ингибитор, использовали в концентрациях $> 100 \times EC_{50}$ в качестве положительного контроля (100% ингибирование). Через семьдесят два часа клетки лизировали и активность

люциферазы *Renilla* определяли количественно в соответствии с рекомендациями производителя (Promega-Madison, WI). Значения EC₅₀ рассчитывали при помощи нелинейной регрессии.

Результаты представлены в таблицах 1 и 2:

5 **Таблица 1: значения биологической активности для стабильных клеточных линий с субгеномным репликоном ВГС**

Пример	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC ₅₀ 1A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 1B RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 2A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 3A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 4A RLUC* (нМ)
1	0,03	0,07	4,4	3,9	4,1	46	3,1
2	0,01	0,04	4,0	3,1	3,9	77	2,7
3	0,18	0,56	11,7	9,8	28	546	10
4	0,17	0,56	10,7	9,6	16	271	7,9
5	0,04	0,17	8,7	7,4	11	405	6,9
6	0,20	0,62	35	36	34	1361	34
7	0,05	0,06	4,9	3,8	4,2	67	3,2
8	0,07	0,42	16	8,6	20	465	13
9	0,15	0,59	17	7,9	23	1268	11
10	0,16	0,52	30	22	49	978	26
11	0,23	0,88	28	17	34	1162	19
12	0,27	1,2	34	18	25	2013	21
13	0,04	0,18	13	9,5	26	685	11
14	0,07	0,24	9,7	6,8	7,0	308	7,3
15	0,05	0,30	11	6,8	9,8	550	7,8
16	0,09	0,21	12	7,4	6,2	201	8,1
17	0,04	0,06	3,9	3,3	3,7	15	2,9
18	0,03	0,10	3,9	2,6	5,0	70	2,8
19	0,02	0,13	4,0	2,6	4,6	89	3,1
20	0,12	0,53	8,1	5,2	19	392	5,9
21	0,10	0,45	6,8	4,7	12	263	6,2
22	0,07	1,3	15	7,5	27	727	11
23	0,08	1,1	13	7,5	23	587	9,9
24	0,05	0,92	12	7,5	20	663	9,2
25	0,05	0,39	8,8	6,3	13	409	7,1
26	0,05	0,17	6,3	4,3	12	297	6,0
27	0,03	0,08	6,6	5,2	6,7	266	6,1
28	0,03	0,08	6,7	4,6	6,2	266	4,1
29	0,06	0,12	10	8,9	11	137	7,2
30	0,14	0,63	55	35	47	2437	31
31	0,13	4,9	40	18	63	2071	20
32	0,18	0,87	59	30	35	2311	30
33	0,03	0,06	7,6	2,8	4,9	16	2,3
34	0,10	0,28	12	13	18	322	9,7
35	0,07	0,23	9,1	11	7,4	162	7,6
36	0,10	1,7	23	14	53	585	9,1
37	0,10	0,19	24	22	16	575	15

Пример	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC ₅₀ 1A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 1B RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 2A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 3A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 4A RLUC* (нМ)
38	0,03	0,70	7,8	4,2	5,4	151	5,5
39	0,08	0,20	34	39	41	321	26
40	0,08	0,18	25	22	48	360	18
41	0,18	0,79	135	142	106	2606	135
42	0,10	0,75	20	16	17	343	14
43	0,06	0,16	4,9	3,8	5,2	92	3,6
44	0,03	0,08	3,1	2,1	2,9	53	2,2
45	0,04	0,48	21	8,3	24	549	13
46	0,03	0,05	3,1	2,7	3,8	17	2,5
47	0,07	0,19	3,8	3,6	12	58	4,2
48	0,07	0,09	2,0	1,8	9,7	73	2,2
49	0,04	0,07	3,7	4,1	5,2	20	3,5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0,31	0,84	40	39	103	1221	30
52	0,25	1,3	195	245	380	2307	161
53	0,03	0,09	51	7,7	13	18	2,8
54	0,11	0,50	33	18	76	260	13
55	0,09	0,20	13	3,8	12	140	3,5
56	0,38	1,0	41	37	57	1026	57
57	0,07	0,28	12	11	21	166	4,9
58	0,07	0,17	12	9,7	12	134	12
59	0,04	0,06	5,4	11	13	20	5,6
60	0,04	0,08	11	4,8	7,7	45	5,4
61	0,06	0,09	13	10	8,7	28	11
62	0,04	0,03	3,4	3,0	5,0	8,5	2,4
63	0,03	0,01	4,2	2,9	3,2	11	3,2
64	0,07	1,2	100	38	48	671	34
65	0,08	0,07	12	8,4	7,7	30	8,1
66	0,04	0,06	37	20	105	1786	25
67	0,04	0,32	11	12	24	383	12
68	0,05	0,63	13	7,7	18	364	9,4
69	0,07	0,17	5,2	4,9	11	64	5,8
70	0,05	0,05	8,4	8,5	15	41	6,4
71	0,03	0,14	6,5	5,3	23	160	5,3
72	0,05	4,1	365	300	740	1819	383
73	0,11	0,82	7,9	7,5	22	178	7,2
74	0,03	0,12	8,0	5,0	18	374	8,3
75	0,03	0,12	9,9	6,4	18	240	10
76	0,03	0,06	2,4	2,2	2,4	9,0	1,9
77	н/и	н/и	23	12	29	741	16
78	0,21	0,82	267	394	195	1115	225
79	0,06	0,06	7,0	5,8	4,1	71	5,6
80	0,49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0,04	0,05	4,0	3,6	3,6	12	4,3
82	0,03	0,04	8,5	9,3	4,7	25	10
83	0,09	0,48	62	58	19	1219	42
84	0,04	0,08	5,9	5,7	7,2	27	6,4

Пример	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC ₅₀ 1A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 1B RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 2A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 3A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 4A RLUC* (нМ)
85	0,05	0,03	16	17	7,7	304	9,2
86	0,04	0,07	5,6	5,5	5,9	42	5,7
87	0,02	0,05	4,8	3,9	3,3	14	3,8
88	0,02	0,29	9,3	4,6	2,7	105	4,1
89	0,03	0,05	6,0	6,1	4,3	19	4,6
90	0,06	0,13	12	9,6	8,8	114	10,4
91	н/и	н/и	2,4	1,9	4,0	149	2,4
92	н/и	н/и	3,3	3,2	4,6	58	3,2
93	н/и	н/и	12	14	15	116	11
94	н/и	н/и	3,8	5,2	3,3	32	3,0
96	н/и	н/и	12	11	5,4	77	8,9
97	н/и	н/и	6,3	4,6	5,8	67	5,3

н/и – не исследовали

*RULC: люцифераза *Renilla*

Таблица 2: значения биологической активности для клеточных линий, временно трансфицированных репликоном ВГС

5

	EC ₅₀ 3A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A R155K† (нМ)	EC ₅₀ 1B WT* (нМ)	EC ₅₀ 1B D168A‡ (нМ)
1	17	3,2	4,9	2,2	17
2	н/и	2,4	7,0	1,0	33
3	н/и	6,6	32	3,5	128
4	68	7,1	20	6,5	66
5	н/и	3,7	17	3,2	91
6	н/и	26	58	11	216
7	14	3,8	6,7	2,3	20
8	н/и	8,8	28	4,8	89
9	н/и	12	208	2,5	360
10	н/и	37	131	10	493
11	н/и	20	159	9,4	605
12	н/и	14	283	5,7	640
13	н/и	8,6	59	3,1	209
14	н/и	7,4	21	4,0	99
15	н/и	6,5	20	3,0	182
16	н/и	9,4	22	5,8	61
17	6,1	2,9	2,8	1,7	4,3
18	н/и	2,3	5,0	1,2	24
19	н/и	2,1	3,4	1,1	28
20	н/и	3,4	17	2,7	90
21	н/и	4,1	15	3,8	70
22	н/и	8,6	48	2,6	242
23	н/и	9,5	36	3,6	173

	EC₅₀ 3A WT* (нМ)	EC₅₀ 1A WT* (нМ)	EC₅₀ 1A R155K† (нМ)	EC₅₀1B WT* (нМ)	EC₅₀1B D168A‡ (нМ)
24	н/и	9,3	49	3,2	284
25	н/и	4,4	17	3,6	116
26	н/и	3,6	12	1,9	109
27	н/и	6,0	20	4,3	70
28	н/и	3,0	9	3,4	54
29	н/и	4,8	11	3,1	48
30	н/и	41	296	31	503
31	н/и	27	154	6,6	805
32	н/и	44	547	14	653
33	5,3	2,6	2,5	1,6	4,2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9,4	333
37	69	29	51	22	159
38	н/и	4,5	8,4	2,8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8,6	129
41	539	164	505	154	715
42	н/и	17	35	10	109
43	н/и	3,8	8,7	2,4	41
44	7,0	2,4	4,0	1,4	15
45	н/и	13	35	5,3	88
46	6,788	2,4	3,2	1,2	4,5
47	17	5,4	6,1	2,0	12
48	13	1,7	4,0	1,1	6,5
49	6,3	3,5	3,8	2,8	4,2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5,3	5,6	2,0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8,0	32	2,3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7,5	48
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6,8	6,8	6,4
60	9,8	5,8	8,6	2,3	15
61	13	12	10	9,3	6,7
62	4,0	3,5	2,7	1,5	2,0
63	6,9	4,1	4,0	2,1	3,4
64	256	37	50	17	104
65	17	9,4	8,1	6,4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86
68	139	14	37	4,4	78
69	42	8,2	15	3,9	28
70	17	7,7	5,4	6,1	7,3

	EC₅₀ 3A WT* (нМ)	EC₅₀ 1A WT* (нМ)	EC₅₀ 1A R155K† (нМ)	EC₅₀1B WT* (нМ)	EC₅₀1B D168A‡ (нМ)
71	49	9,1	30	3,8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8,8	25	6,2	75
74	138	8,8	44	2,1	56
75	56	14	45	3,5	51
76	3,4	2,0	2,1	1,0	2,8
77	472	21	34	5,0	80
78	194	189	225	156	248
79	9,2	6,1	7,1	3,0	11
80	н/и	403	2862	53	443
81	4,3	3,7	2,5	2,4	2,7
82	16	7,8	6,2	4,1	5,7
83	300	62	133	27	202
84	11	5,4	4,0	2,5	5,2
85	101	12	22	7,0	57
86	16	4,0	3,7	3,4	10
87	7,7	2,9	2,8	1,3	4,0
88	35	5,0	14	5,5	24
89	5,5	6,0	3,7	3,2	5,1
90	43	н/и	н/и	н/и	н/и
91	25	2,3	3,5	1,3	9,2
92	8,0	3,0	3,0	1,7	5,3
93	26	13	13	14	39
94	10	3,2	3,1	1,9	9,2
96	12	5,2	3,8	4,1	3,6
97	5,8	3,6	3,7	2,5	8,8

н/и: не исследовали

*WT = дикий тип

† NS3/4a резистентные к ингибиторам варианты протеаз R155K в генотипе 1a

‡ NS3/4a резистентные к ингибиторам варианты протеаз D168A в генотипе 1b

5

Данные, приведенные в таблицах 1 и 2, представляют собой среднее по времени для каждого из соединений. Для некоторых соединений в процессе реализации проекта проводили несколько исследований. Таким образом, данные, представленные в таблицах 1 и 2, включают данные, представленные в приоритетном документе, а также данные, полученные в последующий период.

10

Фармацевтические композиции

Ниже представлены иллюстративные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формул I, II, III или IV (например, любое из IVa-IVh) («соединение X»), предназначенные для терапевтического или профилактического применения на людях.

15

	<u>(i) таблетка 1</u>	<u>мг/таблетка</u>
5	Соединение X=	100,0
	Лактоза	77,5
	Повидон	15,0
	Кроскармеллоза натрия	12,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	92,5
10	Стеарат магния	<u>3,0</u>
		300,0
	<u>(ii) таблетка 2</u>	<u>мг/таблетка</u>
	Соединение X=	20,0
15	Микрокристаллическая целлюлоза	410,0
	Крахмал	50,0
	Крахмалгликолят натрия	15,0
	Стеарат магния	<u>5,0</u>
		500,0
20	<u>(iii) капсула</u>	<u>мг/капсула</u>
	Соединение X=	10,0
	Коллоидный диоксид кремния	1,5
	Лактоза	465,5
25	Прежелатинизированный крахмал	120,0
	Стеарат магния	<u>3,0</u>
		600,0
	<u>(iv) инъекция (1 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
30	Соединение X= (свободная кислота)	1,0
	Двухосновный фосфат натрия	12,0
	Двухосновный фосфат натрия	0,7
	Хлорид натрия	4,5
	1,0 н. раствор гидроксида натрия	
35	(доведение рН до 7,0-7,5)	q.s.

Вода для инъекций

q.s. до 1 мл

Составы, приведенные выше, можно получать при помощи обычных способов, хорошо известных в фармацевтической области.

5

Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы были по отдельности включены посредством ссылки. Настоящее изобретение описано со ссылками на различные конкретные и предпочтительные варианты реализации и способы. Тем не менее, следует
10 понимать, что могут быть реализованы многие вариации и модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Использование форм единственного числа и аналогичных терминов в контексте настоящего описания (в частности, в контексте формулы изобретения, приведенной ниже) охватывает формы единственного и множественного чисел, если иное не указано в
15 настоящей заявке или явным образом не противоречит контексту. Все способы, описанные в настоящей заявке, можно проводить в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящей заявке или явным образом не противоречит контексту. Применение любого или всех примеров или соответствующих терминов (таких как предпочтительный, предпочтительно), предложенных в настоящей заявке, предназначено только для
20 дополнительной иллюстрации содержания настоящего изобретения и не ограничивает объем формулы изобретения. Никакие формулировки, приведенные в настоящем описании, не следует считать указанием на любой незаявленный элемент, являющийся существенным для практического применения настоящего изобретения.

В настоящей заявке описаны альтернативные варианты реализации заявленного
25 изобретения, включая варианты реализации, наиболее подходящие для практического применения заявленного изобретения, известные авторам настоящего изобретения. Поэтому после ознакомления с описанием, представленным выше, специалистам в данной области будут понятны вариации описанных вариантов реализации. Авторы настоящего изобретения полагают, что специалисты в данной области способны применять такие
30 вариации должным образом (например, путем изменения или объединения отличительных признаков или вариантов реализации), и авторы настоящего изобретения предполагают возможность реализации настоящего изобретения при помощи способов, отличных от описанных в настоящей заявке.

Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты
35 объекта изобретения, представленного в прилагаемой формуле изобретения, в соответствии

с действующим законодательством. Кроме того, любые комбинации элементов, описанных выше, во всех возможных вариациях охвачены настоящим изобретением, если иное не указано в настоящей заявке или явным образом не противоречит контексту.

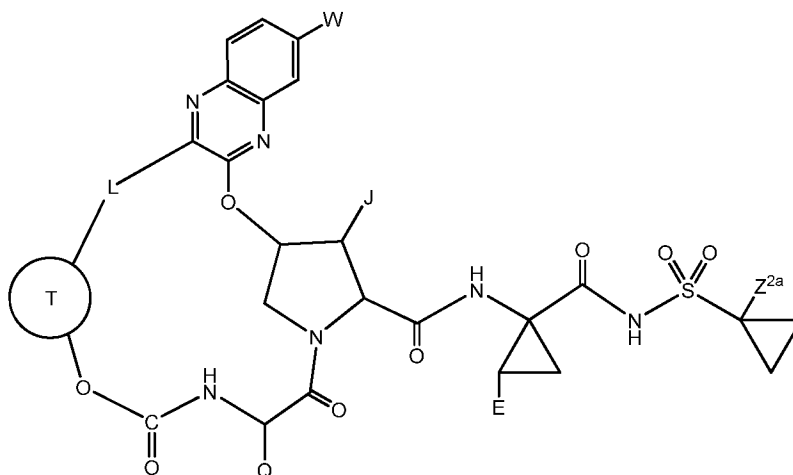
Используемые отдельно числовые значения указываются в виде приближений, как если бы им предшествовало слово «примерно» или «приблизительно». Аналогично, если не 5
указано иное, числовые значения в различных диапазонах, приведенных в настоящей заявке, указываются в виде приближений, как если бы минимальному и максимальному значениям указанных диапазонов предшествовало слово «примерно» или «приблизительно». Таким образом, вариации, включающие значения выше и ниже 10
указанных диапазонов, можно использовать для достижения результатов, по существу аналогичных результатам для значения в пределах диапазонов. Термины «примерно» или «приблизительно», применяемые в настоящей заявке в отношении числового значения, имеют свое обычное значение, известное специалисту в области, к которой наиболее близок описанный объект изобретения, или в области, относящейся к рассматриваемому диапазону 15
или элементу. Величина отклонения от строгой числовой границы зависит от многих факторов. Например, некоторые из таких факторов включают важность элемента и/или влияния, оказываемого конкретным отклонением, на производительность заявленного объекта изобретения, а также другие факторы, известные специалистам в данной области. Использование в настоящей заявке различных количеств значащих цифр для различных 20
числовых значений не ограничивает использование слов «примерно» или «приблизительно» для расширения конкретного числового значения или диапазона. Таким образом, в целом, термины «примерно» или «приблизительно» расширяют числовое значение. Кроме того, описанные диапазоны представляют собой непрерывные диапазоны, включающие все значения, находящиеся между минимальным и максимальным 25
значениями, с учетом расширения диапазона, обусловленного использованием терминов «примерно» или «приблизительно». Таким образом, если не указано иное, указание диапазонов значений в настоящей заявке предназначено только для упрощенного способа представления каждого из отдельных значений, входящих в диапазон, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание, как если бы оно было указано отдельно.

Следует понимать, что любые диапазоны, соотношения и диапазоны соотношений, 30
которые могут быть получены на основе любых данных, представленных в настоящей заявке, представляют собой дополнительные варианты реализации настоящего изобретения и являются частью настоящего описания, как если бы они были описаны отдельно. Такие диапазоны включают диапазоны, которые могут быть получены с включением или не 35
включением конечной верхней и/или нижней границы. Соответственно, специалисту в

области, наиболее близкой к конкретному диапазону, соотношению или диапазону соотношений, понятно, что такие диапазоны, соотношения и диапазоны соотношений можно явным образом получать из данных, представленных в настоящей заявке.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (IV):



5

(IV),

его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что:

J представляет собой C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоцикл, где C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоцикл возможно замещены 1-4 галогенами, -ОН, арилами или циано;

Ⓣ представляет собой C₃-C₅ карбоциклен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₅ карбоциклен возможно замещен C₁-C₄ алкилом, C₁-C₃ галогеналкилом, галогеном, -ОН или циано, или Ⓣ представляет собой C₅-C₈ бициклический карбоциклен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, или C₃-C₆ карбоциклен, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C₃-C₆ карбоциклен возможно замещен C₁-C₄ алкилом или C₁-C₃ галогеналкилом;

L представляет собой C₃-C₆ алкилен, C₃-C₆ алкенилен или -(CH₂)₃-циклопропилен-, возможно замещенные 1-4 галогенами, -ОН или циано;

Q представляет собой C₂-C₄ алкил или C₃-C₆ карбоцикл, возможно замещенные C₁-C₃ алкилом, галогеном, -ОН или циано;

E представляет собой C₁-C₃ алкил или C₂-C₃ алкенил, возможно замещенные 1-3 галогенами;

W представляет собой H, -ОН, -O(C₁-C₃)алкил, -O(C₁-C₃)галогеналкил, галоген или циано; и

25

Z^{2a} представляет собой H или C_1-C_3 алкил.

2. Соединение по п. 1, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что J представляет собой C_1-C_3 алкил.

5 3. Соединение по п. 1, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что J представляет собой метил или этил.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что \textcircled{T} представляет собой C_3-C_6 карбоциклический, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C_3-C_6 карбоциклический возможно замещен C_1-C_4 алкилом или C_1-C_3 галогеналкилом.

5. Соединение по любому из п.п. 1-3, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что \textcircled{T} представляет собой C_3-C_6 карбоциклический, присоединенный к L и к остальной части соединения формулы IV через два смежных атома углерода, где указанный C_3-C_6 карбоциклический возможно замещен метилом, этилом или трифторметилом.