

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036088

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.09.25

(21) Номер заявки

201891804

(22) Дата подачи заявки

2013.08.30

(51) Int. Cl. C07C 237/26 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) ТЕТРАЦИКЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 61/695,947

(32) 2012.08.31

(33) US

(43) 2019.06.28

(62) 201590475; 2013.08.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТЕТРАФЕЙЗ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Сяо Сяо-И, Кларк Роджер Б., Хант
Диана Катарин, Сунь Цуйсян, Ронн
Магнус, Чжан У-Янь, Хэ Миньшен
(US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Глухарёва А.О., Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A1-2012621712

WO-A2-2006047671

ROBERT C. ESSE ET AL.: "Tetracycloxides.
II. Transformations at the C-4 position", JOURNAL
OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS
PUBLICATIONS, US, vol. 86, no. 18, 20 September
1964 (1964-09-20), pages 3875-3877, XP009156195,
ISSN: 0602-7863, DOI: 10.1021/JA01072A057,
tables I, II

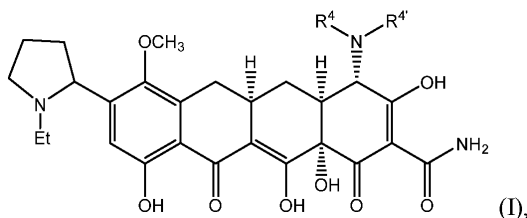
W. Martin ET AL.: "Synthesen in der
tetracyclinreihe, I: Totalsynthese von d,1-7-Chlor-6-
desoxytetracyclinen und d,1-7-Chlor-6-desmethyl-6-
desoxytetracyclinen der natürlichen, der 5a-epi- und
der 6-epi-Reihe", Tetrahedron Letters, 31 December
1973 (1973-12-31), pages 3513-3516, XP055081626,
Retrieved from the Internet:

URL: http://ac.els-cdn.com/S0040403901869586/1-s2.0-S0040403901869586-main.pdf?_tid=742f282e-29a7-11e3-8aad-00000aabb0f26&acdnat=1380528673_3114ced682076193e8a443e7763effb8
[retrieved on 2013-09-30], page 3515; compounds 1a,
1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5b

GB-A-1034933

WO-A1-2010129055

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, представленному структурной формулой



или его фармацевтически приемлемой соли, где R⁴ выбран из H или -(C₁-C₆-алкила) и R^{4'} представляет собой H или -(C₂-C₆-алкил), а также к фармацевтической композиции, содержащей это соединение.

B1

036088

036088 B1

Родственная заявка

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет предварительной заявки США № 61/695947, поданной 31 августа 2012 г. Полные сведения о вышеуказанной заявке включены в настоящее описание посредством ссылки.

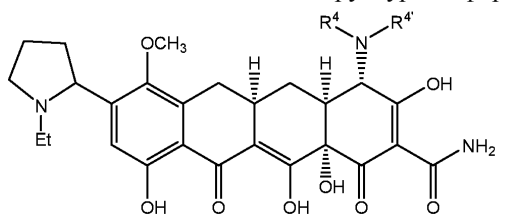
Уровень техники

Тетрациклины представляют собой широкий спектр антимикробных агентов, которые широко применяются у людей и в ветеринарии. Общий объем производства тетрациклинов путем ферментирования или полусинтетическим путем измеряется тысячами метрических тонн в год.

Повсеместное использование тетрациклинов для терапевтических целей привело к опасности резистентности к этим антибиотикам, даже среди высокочувствительных бактериальных штаммов. Следовательно, существует необходимость в новых аналогах тетрациклинов с улучшенными антибактериальными функциями и эффективностью в отношении других чувствительных тетрациклину заболеваний или нарушений.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению со структурной формулой



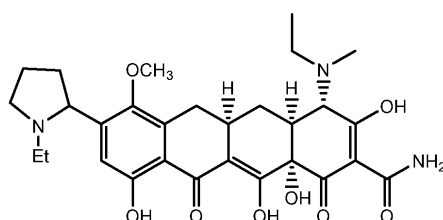
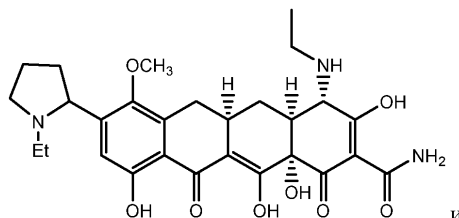
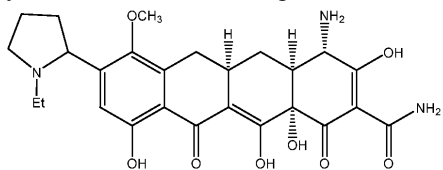
или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^4 выбран из H или $-(C_1-C_6)$ -алкила) и

R^4 представляет собой H или $-(C_2-C_6)$ -алкил).

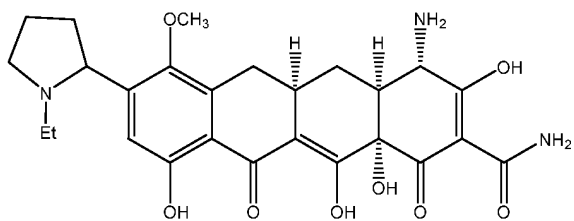
В дополнительном аспекте в указанном соединении R^4 представляет собой H, метил, этил или пропил и R^4 выбран из H, этила или пропила.

В дополнительном аспекте указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте указанное соединение представляет собой

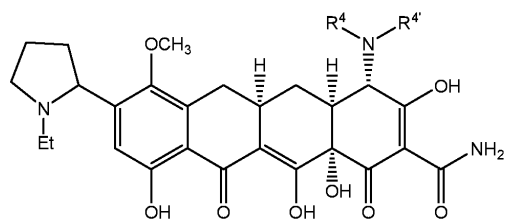


или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение, как указано выше.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению со структурной формулой



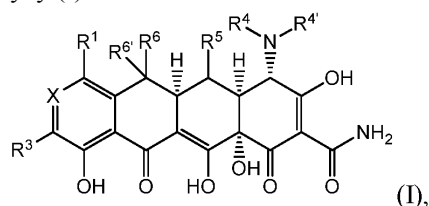
или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^4 выбран из H или $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и

R^4 представляет собой H или $-(C_2-C_6\text{-алкил})$.

В дополнительном аспекте в указанном соединении R^4 представляет собой H, метил, этил или пропил и R^4 выбран из H, этила или пропила.

Соединение по настоящему изобретению является конкретным вариантом осуществления соединения, имеющего структурную формулу (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

X выбран из N и $C(R^2)$;

каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^B$, $NR^B R^B$, $S(O)_{0.2}R^C$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила; или

R^1 и R^2 , необязательно взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; или

R^2 и R^3 , необязательно взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R^4 выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила;

R^4 выбран из водорода, $-(C_2-C_6\text{-алкила})$, $S(O)_{1.2}R^C$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})-NR^D R^E$; или

R^4 и R^4 , необязательно взятые вместе с атомом азота, с которым они обычно связаны, образуют 4-8-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R^6 выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$;

каждый R^A независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила и $-C(O)N(R^D)(R^E)$;

каждый R^B и каждый R^B независимо выбраны из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-галоалкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-S(O)_{1.2}-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-S(O)_{1.2}-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-S(O)_{1.2}-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила и $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-N(R^D)(R^E)$;

каждый R^C независимо выбран из $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила; и

каждый R^D и каждый R^E независимо выбраны из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила,

где любая алкильная, алкиленовая, карбоциклическая или гетероциклическая часть R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^B , R^C , R^D или R^E или образованная взятием вместе R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , или R^4 и R^4 необязательно и независимо замещена.

В первом аспекте первого варианта осуществления

любая алкильная или алкиленовая часть R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $=O$, OR^A , $NR^B R^B$ и $S(O)_{0.2}R^C$;

любая алкильная или алкиленовая часть R^6 , R^A или R^C необязательно и независимо замещена одним или более атомами фтора;

любая карбоциклическая или гетероциклическая часть любого из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 , или любое кольцо, образованное взятием вместе R^1 и R^2 , R^2 и R^3 или R^4 и R^4 необязательно и независимо замещена на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $=O$, C_1-C_4 -

фторалкила, C₁-C₄-алкила, -(C₀-C₆-алкилен)-(C₃-C₁₀-карбоциклила), -(C₀-C₆-алкилен)-(4-13-членного гетероциклила), OR^A, -(C₀-C₆-алкилена)-NR^BR^{B'} и S(O)_{0,2}R^C;

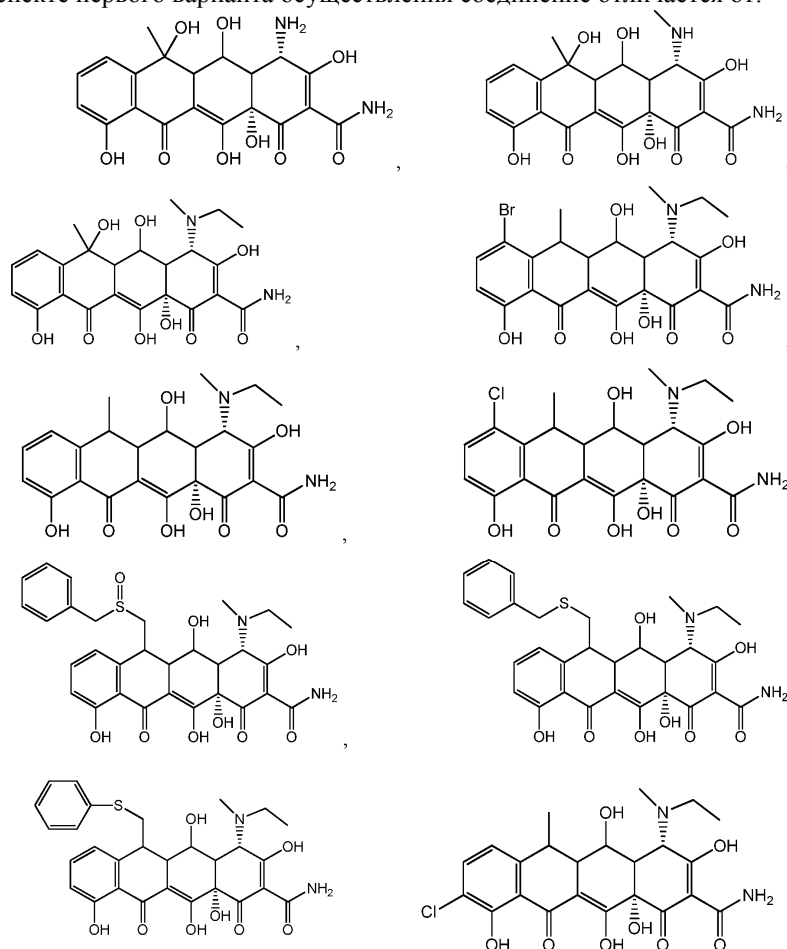
любая гетероциклильная часть любого из R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, или любое кольцо, образованное взятием вместе R¹ и R², R² и R³ или R⁴ и R^{4'} необязательно и независимо замещена на подходящем атоме азота радикалом R^F;

каждый R^F независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-галоалкила), -(C₁-C₆-гидроксиалкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -S(O)_{1,2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -C(O)-(C₁-C₆-алкила), -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -C(O)H, -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -(C₀-C₆-алкилен)-C(O)₂-(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкилен)-NR^BR^{B'} и -C(O)N(R^D)(R^E);

любая карбоциклильная или гетероциклильная часть R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F, любая циклоалкильная часть R^G, или любой заместитель R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶ необязательно и независимо замещен на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-фторалкила, -O-C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-фторалкила, =O, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄-алкила)₂;

любая гетероциклильная часть R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F или любой гетероциклильный заместитель R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ или R⁶ необязательно замещен на замещаемом атоме азота -C₁-C₄-алкилом, или -S(O)_{1,2}-(C₁-C₄-алкилом). Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления.

Во втором аспекте первого варианта осуществления соединение отличается от:



или соли любого из указанного выше. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления, или в его первом аспекте.

В третьем аспекте первого варианта осуществления каждый из R⁵, R⁶ и R^{6'} представляет собой водород. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления, или в первом или втором его аспекте.

В четвертом аспекте первого варианта осуществления X представляет собой C(R²). Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления, или его первом, втором или третьем аспекте.

В пятом аспекте первого варианта осуществления

X выбран из N и C(R²);

каждый из R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, гало, -(C₁-C₆-алкила), -OR^A, NR^BR^{B'}, -C(O)NR^BR^{B'}, S(O)_{0,2}R^C, -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила и -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила; или

R¹ и R², необязательно взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; или

R² и R³, необязательно взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R⁴ выбран из водорода, -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила и -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила;

R⁴ выбран из водорода, -(C₂-C₆-алкила), S(O)_{1,2}R^C, -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -C(O)-(C₁-C₆-алкила) и -C(O)-(C₁-C₆-алкил)-NR^DR^E; или

R⁴ и R⁴ необязательно взятые вместе с атомом азота, с которым они обычно связаны, образуют 4-8-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R⁶ выбран из водорода, -(C₁-C₆-алкила) и -(C₃-C₆-циклоалкила);

каждый R^A независимо выбран из водорода, -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -C(O)-(C₁-C₆-алкил), -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила и -C(O)N(R^D)(R^E);

каждый R^B и каждый R^{B'} независимо выбраны из водорода, -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -S(O)_{1,2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -C(O)-(C₁-C₆-алкила), -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -C(O)H, -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила и -C(O)N(R^D)(R^E);

каждый R^C независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила и -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила; и

каждый R^D и каждый R^E независимо выбраны из водорода, -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила и -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила;

где любая алкильная, алкиленовая, карбоциклильная или гетероциклильная часть R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, или R^E, или образованная взятием вместе R¹ и R², R² и R³ или R⁴ и R⁴ необязательно и независимо замещена. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или в его первом, втором, третьем или четвертом аспектах.

В шестом аспекте первого варианта осуществления

любая алкильная или алкиленовая часть R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ или R⁶ необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, =O, OR^A, NR^BR^{B'} и S(O)_{0,2}R^C;

любая алкильная или алкиленовая часть R⁶, R^A или R^C необязательно и независимо замещена одним или более атомами фтора;

любая карбоциклильная или гетероциклильная часть любого из R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ или R⁶, или любое кольцо, образованное взятием вместе R¹ и R², R² и R³, или R⁴ и R⁴ необязательно и независимо замещена на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, =O, C₁-C₄-фторалкила, C₁-C₄-алкила, C₃-C₁₀-карбоциклила, 4-13-членного гетероциклила, OR^A, NR^BR^{B'} и S(O)_{0,2}R^C;

любая гетероциклильная часть любого из R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ или R⁶, или любое кольцо, образованное взятием вместе R¹ и R², R² и R³, или R⁴ и R⁴ необязательно и независимо замещена на подходящем атоме азота радикалом R^F;

каждый R^F независимо выбран из -(C₁-C₆-алкила), -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -S(O)_{1,2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -S(O)_{1,2}-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила, -C(O)-(C₁-C₆-алкила), -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)карбоциклила, -C(O)H, -C(O)-(C₀-C₆-алкилен)гетероциклила и -C(O)N(R^D)(R^E);

любая карбоциклильная или гетероциклильная часть R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F, любая циклоалкильная часть R⁶ или любой заместитель R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ или R⁶ необязательно и независимо замещен на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-фторалкила, -O-C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-фторалкила, =O, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила) и -N(C₁-C₄-алкил)₂; и

любая гетероциклильная часть R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F или любой гетероциклильный заместитель R¹, R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ или R⁶ необязательно замещен на замещаемом атоме азота -C₁-C₄-алкилом или -S(O)_{1,2}-(C₁-C₄-алкилом).

Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или его первом, втором, третьем, четвертом или пятом аспектах.

В седьмом аспекте первого варианта осуществления X представляет собой N. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или его первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом аспектах.

В восьмом аспекте первого варианта осуществления R^1 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $-NR^B R^B$, $-C(O)NR^B R^B$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, где R^A представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или его первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом аспектах.

В девятом аспекте первого варианта осуществления R^3 выбран из водорода и $-N(R^B)(R^B)$, где R^B представляет собой водород. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или в его первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом аспектах.

Второй вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R^4 выбран из водорода и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$; $R^{4'}$ выбран из водорода, $-(C_2-C_6\text{-алкила})$, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксид и гало, $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^D)(R^E)$, и $S(O)_{1-2}R^C$; или R^4 и $R^{4'}$, взятые вместе с атомом азота, к которому они обычно присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; R^C представляет собой $-(C_1-C_6\text{-алкил})$; и каждый из R^D и R^E независимо выбран из водорода и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или любом его аспекте.

В первом аспекте второго варианта осуществления R^4 выбран из водорода, метила, этила и пропила; и $R^{4'}$ выбран из водорода, этила, пропила, циклопропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, и $-S(O)_2CH_3$. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или любом его аспекте или во втором варианте осуществления.

Во втором аспекте второго варианта осуществления R^4 выбран из водорода и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$; $R^{4'}$ выбран из водорода, $-(C_2-C_6\text{-алкила})$, $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкилен})-N(R^D)(R^E)$, и $S(O)_{1-2}R^C$; R^C представляет собой $-(C_1-C_6\text{-алкил})$; и каждый из R^D и R^E независимо выбран из водорода и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$. Остальные переменные описаны и определены в первом варианте осуществления или любом его аспекте или во втором варианте осуществления или его первом аспекте.

Третий вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R^1 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $-NR^B R^B$, $-C(O)NR^B R^B$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, где R^A представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора. Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте.

В первом аспекте третьего варианта осуществления X представляет собой $C(R^2)$. Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте или в третьем варианте осуществления.

Во втором аспекте третьего варианта осуществления R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, CF_3 и OCF_3 . Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте или в третьем варианте осуществления или его первом аспекте.

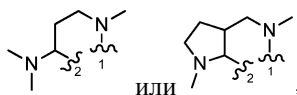
В третьем аспекте третьего варианта осуществления R^1 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, и $-OR^A$, где R^A представляет собой C_1-C_6 -алкил необязательно замещенный одним или более атомами фтора. Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте или в третьем варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте третьего варианта осуществления R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, CF_3 , $OSCH_3$, OCF_3 , $N(CH_3)_2$ и $NHCH_3$. Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте или в третьем варианте осуществления или его первом, втором или третьем аспекте.

В пятом аспекте третьего варианта осуществления R^1 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ необязательно замещенного гало, $-NR^B R^B$, $-C(O)NR^B R^B$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, где R^A представляет собой C_1-C_6 -алкил необязательно замещенный одним или более атомами фтора. Остальные переменные описаны и определены в первом или втором варианте осуществления или любом его аспекте или в третьем варианте осуществления или в его первом, втором, третьем или четвертом аспекте.

Четвертый вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют азот-содержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо содержит R^1 и R^2 необязательно замещенный на любом замещаемом атоме азота C_1-C_4 -алкилом; и необязательно замещенного на атоме углерода $NR^B R^B$, где каждый из R^B и R^B независимо выбран из водорода и C_1-C_6 -алкила. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором или третьем варианте осуществления или любом его аспекте.

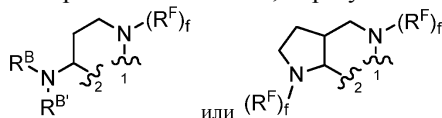
В первом аспекте четвертого варианта осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют



где "S1" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R¹ и "S2" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R². Остальные переменные описаны и определены в первом, втором или третьем варианте осуществления или любом его аспекте или в четвертом варианте осуществления.

Во втором аспекте четвертого варианта осуществления X представляет собой C(R²). Остальные переменные описаны и определены в первом, втором или третьем варианте осуществления или любом его аспекте или в четвертом варианте осуществления или его первом аспекте.

В третьем аспекте четвертого варианта осуществления X представляет собой C(R²); и R¹ и R², взятые вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют



где "S1" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R¹; "S2" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R²; и f равно 0 или 1. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором или третьем варианте осуществления или любом его аспекте или в четвертом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

Пятый вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R² представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)гетероцикл, необязательно замещенный на атоме азота -(C₁-C₆-алкилом); -(C₀-C₆-алкилен)карбоцикл или -(C₁-C₆)алкил, замещенный NR^BR^{B'}. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления или любом его аспекте.

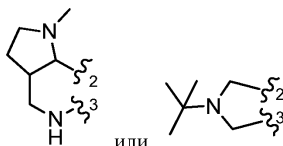
В первом аспекте пятого варианта осуществления R² представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный на атоме азота C₁-C₄-алкилом или бенzilом. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления или любом его аспекте или в пятом варианте осуществления.

Во втором аспекте пятого варианта осуществления X представляет собой C(R²). Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления или любом его аспекте или в пятом варианте осуществления или его первом аспекте.

В третьем аспекте пятого варианта осуществления R² представляет собой -(C₀-C₆-алкилен)гетероцикл, необязательно замещенный на атоме азота -(C₁-C₆-алкилом) или -(C₀-C₆-алкилен)карбоциклом. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления или любом его аспекте или в пятом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

Шестой вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R² и R³, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют гетероцикл, например, азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где указанное кольцо, содержащее R² и R³ необязательно и независимо замещено на любом замещаемом атоме азота C₁-C₄-алкилом. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления или любом его аспекте.

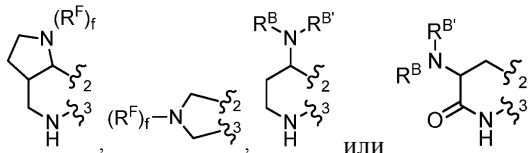
В первом аспекте шестого варианта осуществления R² и R³, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют



где "S2" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R², и "S3" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R³.

Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления или любом его аспекте или шестом варианте осуществления.

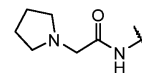
Во втором аспекте шестого варианта осуществления R² и R³, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют



где "S2" представляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R²; "S3" представ-

ляет точку присоединения к атому углерода, связанному с R^3 ; и f равно 0 или 1. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления или любом его аспекте или шестом варианте осуществления или его первом аспекте.

Седьмой вариант осуществления представляет собой соединение структурной формулы (I), где R^3 выбран из водорода и $-N(R^B)(R^{B'})$, где R^B представляет собой водород и $R^{B'}$ представляет собой $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероцикл или $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})-N(R^D)(R^E)$. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления или любом его аспекте.



В первом аспекте седьмого варианта осуществления R^3 выбран из водорода и

Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления или любом его аспекте или в седьмом варианте осуществления.

Во втором аспекте седьмого варианта осуществления X представляет собой $C(R^2)$. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления или любом его аспекте или в седьмом варианте осуществления или его первом аспекте.

В третьем аспекте седьмого варианта осуществления R^3 выбран из водорода и $-N(R^B)(R^{B'})$, где R^B представляет собой водород и $R^{B'}$ представляет собой $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероцикл. Остальные переменные описаны и определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления или любом его аспекте или в седьмом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой одно из соединений, представленных в табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Обозначения соединений, использованные в табл. 1, указывают схему, используемую для получения этого соединения. Например, соединение S8-4-3 было получено в соответствии со схемой 8, путем выбора соответствующего пути и реактивов.

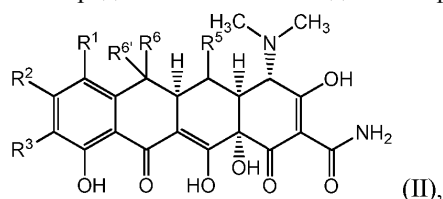
Таблица 1

№ соединения	Структура соединения	№ соединения	Структура соединения	№ соединения	Структура соединения
S3-7-1-A (диастереомер A) S3-7-1-B (диастереомер B)		S3-7-2		S3-7-3-A (диастереомер A) S3-7-3-B (диастереомер B)	
S3-7-4-A (диастереомер A) S3-7-4-B (диастереомер B)		S3-7-5		S3-7-6-A (диастереомер A) S3-7-6-B (диастереомер B)	
S3-7-7-A (диастереомер A) S3-7-7-B (диастереомер B)		S3-7-8-A (диастереомер A) S3-7-8-B (диастереомер B)		S3-7-9-A (диастереомер A) S3-7-9-B (диастереомер B)	
S3-7-10-A (диастереомер A) S3-7-10-B (диастереомер B)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (диастереомер A) S3-7-13-B (диастереомер B)		S4-14-1 (диастереомер A)		S4-14-2 (диастереомер A)	
S4-14-3 (диастереомер A)		S4-14-4 (диастереомер A)		S4-14-5-A (диастереомер A) S4-14-5-B (диастереомер B)	
S4-14-7 (диастереомер A)		S4-14-8 (диастереомер A)		S4-14-9 (диастереомер A)	
S4-14-10 (диастереомер A)		S4-14-11 (диастереомер A)		S4-14-12 (диастереомер A)	
S4-14-13 (диастереомер A)		S4-14-14-A (диастереомер A) S4-14-14-B (диастереомер B)		S4-14-16 (диастереомер A)	
S4-14-17 (диастереомер A)		S4-14-18		S5-10-1-A (диастереомер A) S5-10-1-B	
S5-10-1-2-A (диастереомер A) S5-10-1-2-B (диастереомер B)		S5-10-3-A (диастереомер A) S5-10-3-B (диастереомер B)		S5-10-4-A (диастереомер A) S5-10-4-B (диастереомер B)	
S6-6-1 (единичный диастереомер)		S6-6-2 (единичный диастереомер)		S6-6-3 (единичный диастереомер)	
S7-14-1-A (диастереомер A) S7-14-1-B (диастереомер B)		S7-14-2-A (диастереомер A)		S7-14-3-A (диастереомер A)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	

S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1 (единичный диастереомер)		S10-4-2 (единичный диастереомер)	
S10-4-3 ₁ (единичный диастереомер)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (диастереомер A) S12-8-1-B (диастереомер B)		S12-8-2-A (диастереомер A)	
S12-8-3-A (диастереомер A) S12-8-3-B (диастереомер B)		S12-8-4-A (диастереомер A)		S12-8-5-A (диастереомер A)	
S12-8-6-A (диастереомер A) S12-8-6-B (диастереомер B)		S12-8-7-A (диастереомер A)		S12-8-8-A (диастереомер A)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (диастереомер A) S14-8-3-B (диастереомер B)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (диастереомер A) S15-10-3-B (диастереомер B)		S16-7-1 (единичный диастереомер)	
S16-7-2 ₁ (единичный диастереомер)		S16-7-3 (единичный диастереомер)		S16-7-4 (единичный диастереомер)	
S16-7-5 ₁ (единичный диастереомер)		S16-7-6 ₁ (единичный диастереомер)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	

S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-11		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-2-1		S18-5-2-2		S19-7-1-B (диастереомер B)	
S19-7-2		S19-7-3-A (диастереомер A) S19-7-3-B (диастереомер B)		S19-7-4-A (диастереомер A) S19-7-4-B (диастереомер B)	
S19-7-5-A (диастереомер A) S19-7-5-B (диастереомер B)		S19-7-6		S19-7-7-A (диастереомер A) S19-7-7-B (диастереомер B)	
S20-4-1 (единичный диастереомер)		S20-4-2i (единичный диастереомер)		S20-4-3 (единичный диастереомер)	
S20-4-4 (единичный диастереомер)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

Восьмой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и R^3 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^B$, $NR^B R^B$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$ и $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$; или

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и R^1 выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^B$, $NR^B R^B$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$ и $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, гало, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^B$, $NR^B R^B$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$ и $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$;

R^6 выбран из водорода, $-(C_1-C_6-алкила)$ и $-(C_3-C_6-циклоалкила)$;

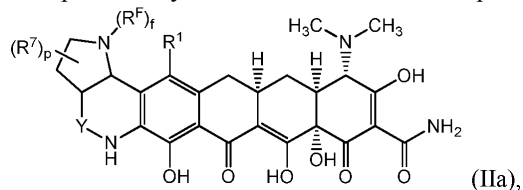
каждый R^A независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$, $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$, $-C(O)-(C_1-C_6-алкила)$, $-C(O)-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$, $-C(O)-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$ и $-C(O)N(R^D)(R^E)$;

каждый R^B и каждый R^B независимо выбраны из водорода, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$, $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$, $-S(O)_{1-2}(C_1-C_6-алкила)$, $-S(O)_{1-2}(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$, $-S(O)_{1-2}(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$, $-C(O)-(C_1-C_6-алкил)$, $-C(O)-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$ и $-C(O)-(C_0-C_6-алкилен)-N(R^D)(R^E)$;

каждый R^C независимо выбран из $-(C_1-C_6-алкила)$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$ и $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$; и

каждый R^D и каждый R^E независимо выбраны из водорода, $-(C_1-C_6-алкила)$, $-(C_0-C_6-алкилен)карбоциклила$ и $-(C_0-C_6-алкилен)гетероциклила$, где любая алкильная, алкиленовая, карбоциклическая или гетероциклическая часть R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^B , R^C , R^D или R^E или образованная совместно взятыми R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно и независимо замещены. Альтернативные значения для переменных в формуле (II) описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любом его аспекте.

В первом аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IIa)



или его фармацевтически приемлемой солью, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилена})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0-2}R^C$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

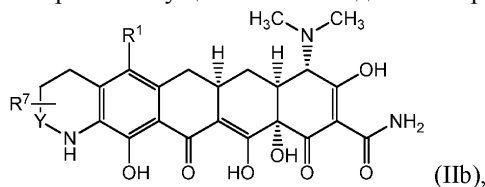
Y представляет собой $C(O)$ или $C(R^8)_2$, где каждый R^8 независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$; и

f равно 0 или 1.

Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любом его аспекте или в восьмом варианте осуществления.

В дополнительном аспекте первого аспекта восьмого варианта осуществления p равно 0. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любом его аспекте или в восьмом варианте осуществления или его первом аспекте.

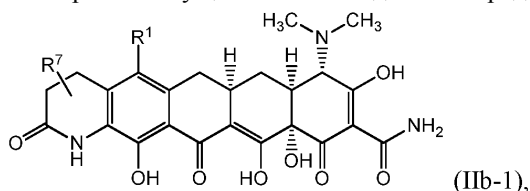
Во втором аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IIb)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^7 выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0-2}R^C$; и Y представляет собой $C(O)$ или $C(R^8)_2$, где каждый R^8 независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любом их аспекте или в восьмом варианте осуществления или его первом аспекте.

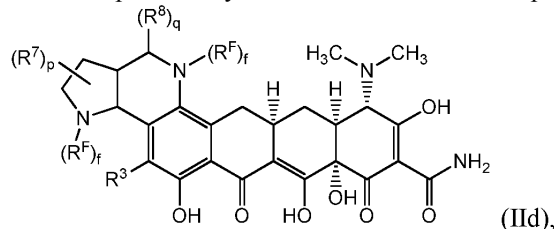
В третьем аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IIb-1)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^7 выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0-2}R^C$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любом их аспекте или в восьмом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IId)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

каждый R^7 и R^8 , если присутствует, независимо выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, C_3-C_{10} -карбоциклила, 4-13-членного гетероциклила, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0-2}R^C$;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2; и

каждый f независимо равен 0 или 1.

Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любом их аспекте или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по третий.

В дополнительном аспекте четвертого аспекта восьмого варианта осуществления p и q каждый равен 0. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любом их аспекте или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по четвертый.

В пятом аспекте восьмого варианта осуществления каждый R^F независимо выбран из $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-галоалкила})$, $-(C_1-C_6\text{-гидроксиалкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{карбоциклила}$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{гетероциклила}$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{-C(O)}_2\text{-}(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_1-C_6\text{-алкилен})\text{-NR}^B\text{R}^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по четвертый.

В шестом аспекте восьмого варианта осуществления каждый f равен 0. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по пятый.

В седьмом аспекте восьмого варианта осуществления каждый f равен 1. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по шестой.

В восьмом аспекте восьмого варианта осуществления кольцо, образованное R^1 и R^2 или R^2 и R^3 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляет собой 4-7-членное неароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по седьмой.

В девятом аспекте восьмого варианта осуществления

любая алкильная или алкиленовая часть R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 необязательно и независимо замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $=O$, OR^A , $NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0,2}R^C$;

любая алкильная или алкиленовая часть R^6 , R^A или R^C необязательно и независимо замещена одним или более атомами фтора;

любая карбоциклическая или гетероциклическая часть любого из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , или любое кольцо, образованное вместе R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно и независимо замещена на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, $=O$, $C_1-C_4\text{-фторалкила}$, $C_1-C_4\text{-алкила}$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{-}(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{-}(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{-NR}^B R^{B'}$ и $S(O)_{0,2}R^C$;

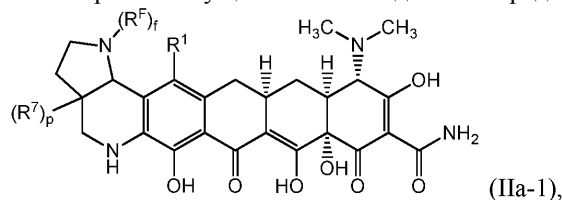
любая гетероциклическая часть любого из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , или любое кольцо, образованное вместе R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно и независимо замещена на подходящем атоме азота радикалом R^F ;

каждый R^F независимо выбран из $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-галоалкила})$, $-(C_1-C_6\text{-гидроксиалкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{карбоциклила}$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{гетероциклила}$, $-S(O)_{1,2}\text{-}(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-S(O)_{1,2}\text{-}(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{карбоциклила}$, $-S(O)_{1,2}\text{-}(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{гетероциклила}$, $-C(O)\text{-}(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)\text{-}(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{карбоциклила}$, $-C(O)H$, $-C(O)\text{-}(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{гетероциклила}$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})\text{-C(O)}_2\text{-}(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_1-C_6\text{-алкилен})\text{-NR}^B R^{B'}$ и $-C(O)N(R^D)(R^E)$;

любая карбоциклическая или гетероциклическая часть R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , R^E , R^F , любая циклоалкильная часть R^6 или любой заместитель R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 необязательно и независимо замещен на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, $C_1-C_4\text{-алкила}$, $C_1-C_4\text{-фторалкила}$, $-O-C_1-C_4\text{-алкила}$, $-O-C_1-C_4\text{-фторалкила}$, $=O$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$ и $-N(C_1-C_4\text{-алкила})_2$;

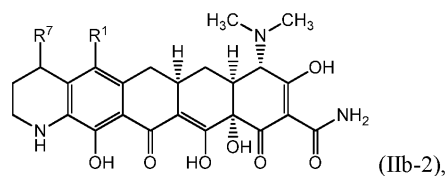
любая гетероциклическая часть R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , R^E , R^F или любой гетероциклический заместитель R^1 , R^2 , R^3 , R^5 или R^6 необязательно замещен на замещающем атоме азота $-C_1-C_4\text{-алкилом}$ или $-S(O)_{1,2}\text{-}(C_1-C_4\text{-алкилом})$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по восьмой.

В десятом аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IIa-1)



или его фармацевтически приемлемой солью, где p равно 0 или 1 и R^7 , если присутствует, представляет собой $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по девятый.

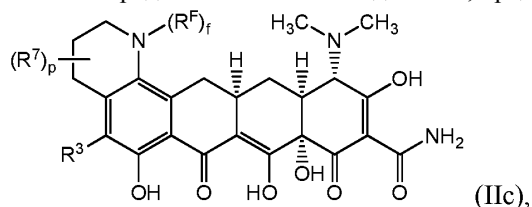
В одиннадцатом аспекте восьмого варианта осуществления соединение представлено формулой (IIb-2)



или его фармацевтически приемлемой солью, где R^7 выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4\text{-}13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0-2}R^C$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по десятый.

В двенадцатом аспекте восьмого варианта осуществления любая карбоциклическая или гетероциклическая часть любого кольца, образованного взятыми вместе R^1 и R^2 или R^2 и R^3 необязательно и независимо замещена на атоме углерода одним или более заместителями, независимо выбранными из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4\text{-}13\text{-членного гетероциклила})$ и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены с первого по седьмой варианты осуществления или в любых их аспектах или в восьмом варианте осуществления или в его аспектах с первого по одиннадцатый.

Девятый вариант осуществления представляет собой соединение, представленное формулой (Ic)

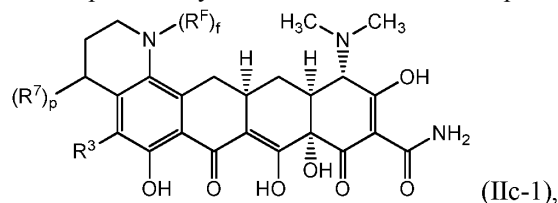


или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^7 , если присутствует, выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4\text{-}13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0-2}R^C$; p равно 0 или 1 и f равно 0 или 1. Значения и альтернативные значения для остальных переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по восьмой или любых их аспектах.

В первом аспекте девятого варианта осуществления p равно 1. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по восьмой или любых их аспектах или в девятом варианте осуществления.

Во втором аспекте девятого варианта осуществления соединение представлено формулой (Ic-1)



или его фармацевтически приемлемой солью.

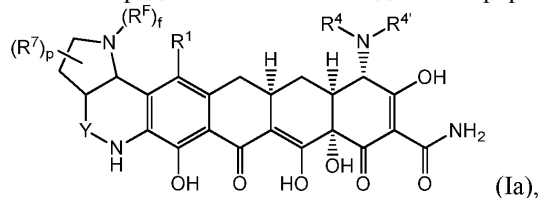
Переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по восьмой или любых их аспектах или в девятом варианте осуществления или его первом аспекте.

В третьем аспекте девятого варианта осуществления R^7 , если присутствует, выбран из $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4\text{-}13\text{-членного гетероциклила})$ и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по восьмой или любых их аспектах или в девятом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте девятого варианта осуществления R^7 , если присутствует, представляет собой $-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по восьмой или любых их аспектах или в девятом варианте осуществления или в его аспектах с первого по третий.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой одно из соединений, представленных в табл. 2A-2F далее, или его фармацевтически приемлемую соль.

Десятый вариант осуществления представляет собой соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0.2}R^C$;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Y представляет собой $C(O)$ или $C(R^8)_2$, где каждый R^8 независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и $-(C_3-C_6\text{-циклоалкила})$; и

f равно 0 или 1.

Значения и альтернативные значения для переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по девятый или в любых их аспектах.

В первом аспекте десятого варианта осуществления r равно 0. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по девятый или в любых их аспектах или в десятом варианте осуществления.

Во втором аспекте десятого варианта осуществления каждый R^8 представляет собой водород. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по девятый или в любых их аспектах или в десятом варианте осуществления или его первом аспекте.

Одиннадцатый вариант представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой $C(R^2)$; R^2 представляет собой необязательно замещенный $-(C_0-C_1\text{-алкилен})-(4-6\text{-членный гетероциклил})$. Значения и альтернативные значения для переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по десятый или в любых их аспектах.

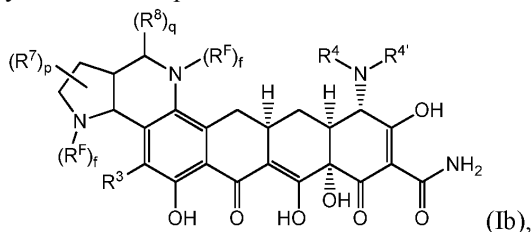
В первом аспекте одиннадцатого варианта осуществления R^3 представляет собой водород. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по десятый или в любых их аспектах или в одиннадцатом варианте осуществления.

Во втором аспекте одиннадцатого варианта осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный $-(C_0-C_1\text{-алкилен})\text{пирролидинил}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по десятый или в любых их аспектах или в одиннадцатом варианте осуществления или в его первом аспекте.

В третьем аспекте одиннадцатого варианта осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный пирролидин-2-ил. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по десятый или в любых их аспектах или в одиннадцатом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте одиннадцатого варианта осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный $-(C_1\text{-алкилен})\text{-(пирролидин-1-ил)}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по десятый или в любых их аспектах или в одиннадцатом варианте осуществления или в его аспектах с первого по третий.

Двенадцатый вариант осуществления представляет собой соединение формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый R^7 и R^8 , если присутствует, независимо выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, C_3-C_{10} -карбоциклила, 4-13-членного гетероциклила, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^B$ и $S(O)_{0.2}R^C$;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2 и

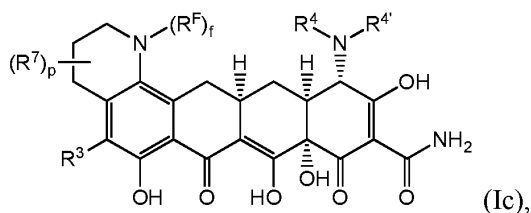
каждый f независимо равен 0 или 1.

Значения и альтернативные значения для переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по одиннадцатый или любым его аспекте.

В первом аспекте двенадцатого варианта осуществления p и q каждый равен 0. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по одиннадцатый или в любых их аспектах или в двенадцатом варианте осуществления.

Во втором аспекте двенадцатого варианта осуществления R^3 представляет собой водород. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по одиннадцатый или в любых их аспектах или в двенадцатом варианте осуществления или его первом аспекте.

Тринадцатый вариант осуществления представляет собой соединение, представленное формулой (Ic)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^7 , если присутствует, выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0-2}R^C$;

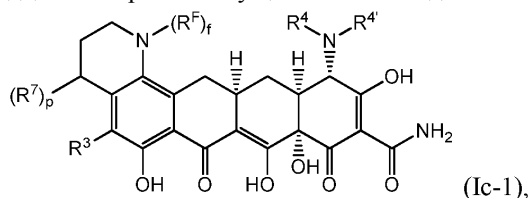
p равно 0 или 1 и

f равно 0 или 1.

Значения и альтернативные значения для остальных переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по двенадцатый или любых их аспектах.

В первом аспекте тринадцатого варианта осуществления p равно 1. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по двенадцатый или любых их аспектах или в тринадцатом варианте осуществления.

Во втором аспекте тринадцатого варианта осуществления соединение представлено формулой (Ic-1)



или его фармацевтически приемлемой солью. Переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по двенадцатый или любых их аспектах или в тринадцатом варианте осуществления или в его первом аспекте.

В третьем аспекте тринадцатого варианта осуществления R^7 , если присутствует, выбран из $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$ и $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по двенадцатый или любом его аспекте или в тринадцатом варианте осуществления или в его первом или втором аспекте.

В четвертом аспекте тринадцатого варианта осуществления R^7 , если присутствует, представляет собой $-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по двенадцатый или любом его аспекте или в тринадцатом варианте осуществления или в его аспектах с первого по третий.

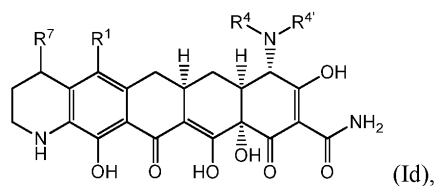
В четырнадцатом варианте осуществления соединение представляет собой соединение, представленное формулой I или его фармацевтически приемлемой солью, где X представляет собой N, а R^3 представляет собой водород. Значения и альтернативные значения для остальных переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по тринадцатый или любых их аспектах.

В первом аспекте четырнадцатого варианта осуществления R^1 выбран из водорода и $NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по тринадцатый или в любых их аспектах или в четырнадцатом варианте осуществления.

Пятнадцатый вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где X представляет собой $C(R^2)$ и R^2 представляет собой $(C_1\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$. Значения и альтернативные значения для остальных переменных описаны и определены в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый или в любых их аспектах.

В первом аспекте пятнадцатого варианта осуществления R^B и $R^{B'}$ каждый независимо выбран из водорода и $-(C_1-C_6\text{-алкила})$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый или в любых их аспектах или в пятнадцатом варианте осуществления.

Шестнадцатый вариант осуществления представляет собой соединение, представленное формулой (Id)



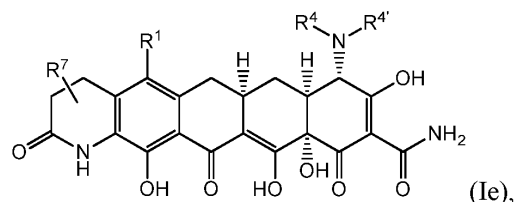
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^7 выбран из гало, =O, C_1 - C_4 -фторалкила, C_1 - C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A ,

$-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0,2}R^C$.

Значения и альтернативные значения для переменных определены в вариантах осуществления с первого по пятнадцатый или в любых их аспектах.

В первом аспекте шестнадцатого варианта осуществления R^7 представляет собой 4-6-членный гетероцикл или $-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по пятнадцатый или в любых их аспектах или шестнадцатом варианте осуществления.

Семнадцатый вариант осуществления представляет собой соединение, представленное формулой (Ie)



или его фармацевтически приемлемую соль, где R^7 выбран из гало, =O, C_1-C_4 -фторалкила, C_1-C_4 -алкила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(C_3-C_{10}\text{-карбоциклила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-(4-13\text{-членного гетероциклила})$, OR^A , $-(C_0-C_6\text{-алкилен})-NR^B R^{B'}$ и $S(O)_{0,2}R^C$. Значения и альтернативные значения для переменных определены в вариантах осуществления с первого по шестнадцатый или любых их аспектах.

В первом аспекте семнадцатого варианта осуществления R^7 представляет собой 4-6-членный гетероцикл или $-NR^B R^{B'}$. Остальные переменные описаны и определены в вариантах осуществления с первого по шестнадцатый или любых их аспектах или в семнадцатом варианте осуществления.

В дополнительном аспекте любого из предшествующих вариантов осуществления или в любом их аспекте каждый R^A независимо выбран из водорода, $-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-S-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-S-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-S-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила, $-C(O)-(C_1-C_6\text{-алкила})$, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ карбоциклила, $-C(O)-(C_0-C_6\text{-алкилен})$ гетероциклила и $-C(O)N(R^D)(R^E)$.

Соединения, представленные в табл. 1 и 2A-2F, содержат стереоцентры, для которых стереохимия не указана. Соединения в настоящему изобретению охватывают все возможные диастереомеры, полученные в результате всех возможных конфигураций в этих стереоцентрах.

Химическая часть, указанная, когда f в $-N(R^F)_f$ равно 0 в структурных формулах, описанных выше, представляет собой $-N(H)-$. Аналогично, в тех случаях, когда q в $-(R^8)_q$ равно 0, это означает, что атом углерода, присоединенный к $-(R^8)_q$, присоединен к двум атомам водорода.

"Алкил" означает необязательно замещенный насыщенный алифатический разветвленный или с прямой цепью моновалентный углеводородный радикал, имеющий определенное число атомов углерода. Таким образом, " (C_1-C_6) алкил" означает радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении. " (C_1-C_6) алкил" включает метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

"Алкилен" означает необязательно замещенный насыщенный алифатический разветвленный или с прямой цепью двухвалентный углеводородный радикал, имеющий определенное число атомов углерода. Таким образом, " (C_1-C_6) алкилен" означает двухвалентный насыщенный алифатический радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в линейном расположении, например, $-[(CH_2)_n]-$, где n представляет собой целое число от 1 до 6, " (C_1-C_6) алкилен" включает метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен. Альтернативно, " (C_1-C_6) алкилен" означает двухвалентный насыщенный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в разветвленном расположении, например $-[(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3))]-$, $-[(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2)-$, $-[(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))]-$ и подобные. Конкретный разветвленный C_3 -

алкилен представляет собой  и конкретный C_4 -алкилен представляет собой .

"Арил" или "ароматический" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую или трициклическую) карбоциклическую кольцевую систему. В одном варианте осуществления "арил" представляет собой 6-12-членную моноциклическую или бициклическую систему. Арильная система включает, но не ограничивается, фенил, нафталинил, флуоренил, инденил, азуленил и антраценил.

"Карбоцикл" означает циклическую группу, в которой все кольцевые атомы в кольце связанные с остальным соединением (также известным как "первое кольцо") представляют собой атомы углерода. "Карбоцикл" включает 3-12-членные насыщенные или ненасыщенные алифатические циклические углеводородные кольца или 6-12-членные арильные кольца. Карбоциклическая часть может быть моноциклической, конденсированной бициклической, мостиковой бициклической, спиро бициклической или полициклической.

Моноциклические карбоциклы представляют собой насыщенные или ненасыщенные алифатические циклические углеводородные кольца или ароматические углеводородные кольца, имеющие определенное число атомов углерода. Моноциклические карбоциклы включают циклоалкил, циклоалкенил,

циклоалкинил и фенил.

Конденсированный бициклический карбоцикл имеет два кольца, которые имеют два общих смежных кольцевых атомов. Первое кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл и кольцо, конденсированное с первым кольцом (также известное как "второе кольцо") представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл.

Мостиковый бициклический карбоцикл имеет два кольца, которые имеют три или более общих смежных кольцевых атомов. Первое кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл, а второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл.

Спиро бициклический карбоцикл имеет два кольца, которые имеют только один общий кольцевой атом. Первое кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл, а второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл.

Полициклические карбоциклы имеют более двух колец (например, три кольца, приводящие к образованию трициклической кольцевой системы) и смежные кольца имеют по меньшей мере один общий кольцевой атом. Первое кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл, а оставшиеся кольцевые структуры представляют собой моноциклические карбоциклы или моноциклические гетероциклы. Полициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спиро кольцевые системы. Конденсированная полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют два общих смежных кольцевых атома. Спиро полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют только один общий кольцевой атом. Мостиковая полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют три или более общих смежных кольцевых атомов.

"Циклоалкил" означает насыщенное алифатическое циклическое углеводородное кольцо. Таким образом, "C₃-C₇-циклоалкил" означает углеводородный радикал (3-7-членного) насыщенного алифатического циклического углеводородного кольца. C₃-C₇-циклоалкил включает, но не ограничивается, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

"Циклоалкен" означает алифатическое циклическое углеводородное кольцо, имеющее одну или более двойных связей в кольце.

"Циклоалкин" означает алифатическое циклическое углеводородное кольцо, имеющее одну или более тройных связей в кольце.

"Гетеро" относится к замене по меньшей мере одного атома углерода в кольцевой системе по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S и O. "Гетеро" также относится к замене по меньшей мере одного атома углерода в ациклической системе. В тех случаях, когда один гетероатом представляет собой S, он может быть необязательно моно- или диоксигенированным (т.е. -S(O)- или -S(O)₂-). Гетерокольцевая система или гетероациклическая система может иметь 1, 2, 3 или 4 атома углерода, замененных гетероатомом.

"Гетероцикл" означает циклическую 4-12-членную насыщенную или ненасыщенную алифатическую или ароматическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где первое кольцо содержит кольцевой гетероатом. В тех случаях, когда один гетероатом представляет собой S, он может быть необязательно моно- или диоксигенированным (т.е. -S(O)- или -S(O)₂-). Гетероцикл может быть моноциклическим, конденсированным бициклическим, мостиковым бициклическим, спиро бициклическим или полициклическим.

"Насыщенный гетероцикл" означает алифатическую гетероциклическую группу без какой-либо степени ненасыщенности (т.е. отсутствие двойной связи или тройной связи). Он может быть моноциклическим, конденсированным бициклическим, мостиковым бициклическим, спиро бициклическим или полициклическим.

Примеры моноциклических насыщенных гетероциклов включают, но не ограничиваются, азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, азепан, гексагидропиримидин, тетрагидрофуран, тетрагидропирин, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин 1,1-диоксид, тетрагидро-2H-1,2-тиазин, тетрагидро-2H-1,2-тиазин 1,1-диоксид, изотиазолидин, изотиазолидин 1,1-диоксид.

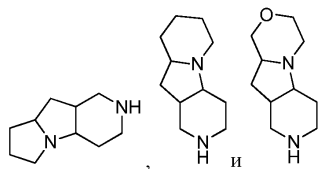
Конденсированный бициклический гетероцикл имеет два кольца, которые имеют два общих смежных кольцевых атомов. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл и второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл (такой как циклоалкил или фенил) или моноциклический гетероцикл. Например, второе кольцо представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Альтернативно, второе кольцо представляет собой фенил. Примеры конденсированных бициклических гетероциклов включают, но не ограничиваются, октагидроциклопента[с]пирролил, индолин, изоиндолин, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидробензо[d]тиазол, октагидробензо[d]оксазол, октагидро-1H-бензо[d]имидазол, октагидробензо[d]тиазол, октагидроциклопента[с]пиррол, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, и 3-азабицикло[3.2.0]гептан.

Спиро бициклический гетероцикл имеет два кольца, которые имеют два кольца, которые имеют только один общий кольцевой атом. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл и второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл (такой как циклоалкил или фенил) или

моноциклический гетероцикл. Например, второе кольцо представляет собой (C_3-C_6)циклоалкил. Альтернативно, второе кольцо представляет собой фенил. Пример спиро бициклический гетероцикл включает, но не ограничивается, азаспиро[4.4]нонан, 7-азаспиро[4.4]нонан, азаспиро[4.5]декан, 8-азаспиро[4.5]декан, азаспиро[5.5]ундекан, 3-азаспиро[5.5]ундекан и 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан.

Мостиковый бициклический гетероцикл имеет два кольца, которые имеют три или более общих смежных кольцевых атомов. Первое кольцо представляет собой моноциклический гетероцикл, а второе кольцо представляет собой моноциклический карбоцикл (такой как циклоалкил или фенил) или моноциклический гетероцикл. Примеры мостиковых бициклических гетероциклов включают, но не ограничиваются, азабицикло[3.3.1]нонан, 3-азабицикло[3.3.1]нонан, азабицикло[3.2.1]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан, 6-азабицикло[3.2.1]октан и азабицикло[2.2.2]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан.

Полициклические гетероциклы имеют более двух колец, где первое кольцо представляет собой гетероцикл (например, три кольца приводят к образованию трициклической кольцевой системы) и смежные кольца, имеющие по меньшей мере один общий кольцевой атом и представляют собой гетероцикл или карбоцикл. Полициклические кольцевые системы включают конденсированные, мостиковые и спиро кольцевые системы. Конденсированная полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют два общих смежных кольцевых атома. Спиро полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют только один общий кольцевой атом. Мостиковая полициклическая кольцевая система имеет по меньшей мере два кольца, которые имеют три или более общих смежных кольцевых атомов. Примеры полициклических гетероциклов включают



"Гетероарил" или "гетероароматическое кольцо" означает 5-12-членный моновалентный гетероароматический моноциклический или бициклический кольцевой радикал. Гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома независимо выбранных из N, O и S. Гетероарилы включают, но не ограничиваются, фуран, оксазол, тиофен, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазин, 1,2,4-триазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,1-диоксид, 1,2,5-тиадиазол 1-оксид, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,3,5-триазин, имидазол, изотиазол, изоксазол, пиразол, пиридазин, пиридин, пиридин-N-оксид, пиазин, пиримидин, пиррол, тетразол, и триазол. Бициклические гетероарильные кольца включают, но не ограничиваются, бицикло[4.4.0] и бицикло[4.3.0] конденсированные кольцевые системы, такие как индолизин, индол, изоиндол, индазол, бензимидазол, бензтриазол, пурин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин, и птеридин.

В контексте настоящего изобретения "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через кислородсвязывающий атом. "(C_1-C_6)алкокси" включает метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси и гексокси.

Галоалкил и галоциклоалкил включают моно, поли и пергалоалкильные группы, где каждый галоген независимо выбран из фтора, хлора и брома.

"Галоген" и "гало" в контексте настоящего изобретения используются взаимозаменяемо и каждый относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Фтор" означает -F.

"Хлор" означает -Cl.

В контексте настоящего изобретения "фтор-замещенный (C_1-C_4)алкил" или " C_1-C_4 -фторалкил" означает (C_1-C_4)алкил, замещенный одной или более -F группами. Примеры фтор-замещенного (C_1-C_4)алкила включают, но не ограничиваются, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂H, -CH₂CH₂F и -CH₂CH₂CF₃.

"Гидроксиалкил" в контексте настоящего изобретения относится к алкильной группе, замещенной одним или более гидроксилами. Гидроксиалкил включает моно, поли и пергидроксиалкильные группы. Примеры гидроксиалкилов включают -CH₂CH₂OH и -CH₂CH(OH)CH₂OH.

Как описано в настоящем изобретении соединения по настоящему изобретения могут содержать "необязательно замещенные" части. В целом, термин "замещенный", с предшествующим ли термином "необязательно" или нет, означает, что один или более атомов водорода определенной части замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом заменяемом положении группы, и в тех случаях, когда более чем одно положение в любой заданной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, указанный заместитель может быть либо таким же, либо другим в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные этим изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые в результате приводят к образованию стабильных или химически реалистичных соединений. Термин "стабильный" в контексте настоящего изобретения относится к соединениям, которые существенно не изменяются, в тех случаях, когда подвергаются условиям, позволяющим осуще-

ствлять их получение, определение и, в некоторых вариантах осуществления, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, описанных в настоящем изобретении.

Подходящие моновалентные заместители на замещаемом атоме углерода "необязательно замещенная" группа независимо представляют собой водород; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0,4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0,1}\text{Ph}$ который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0,1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0,4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатический, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0,1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5-6-членное гетероциклическое кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или вне зависимости от определенного выше, два независимых случая R° , взятые вместе с их промежуточным атомом (атомами), образуют 3-12-членные насыщенные, частично ненасыщенные или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены, как определено ниже.

Подходящие моновалентные заместители на R° (или кольце, образованном двумя независимыми появлениями R° вместе с их промежуточными атомами), независимо представляют собой галоген, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0,2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)OR $^\bullet$ или $-\text{SSR}^\bullet$, где каждый R^\bullet представляет собой или где предшествующее "гало" замещено только одним или более атомами галогена, и независимо выбран из C_{1-4} алифатического, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0,1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода R° включают $=\text{O}$ и $=\text{S}$.

Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группе включают следующие: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\bullet_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\bullet$, $=\text{NR}^\bullet$, $=\text{NOR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2,3}\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2,3}\text{S}-$, где в каждом независимом случае R^\bullet выбран из водорода, C_{1-6} алифатического, который может быть замещенным, как определено ниже или незамещенным 5-6-членным насыщенным, частично ненасыщенным или арильным кольцом, имеющим 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенная" группа включает: $-\text{O}(\text{CR}^\bullet_2)_{2,3}\text{O}-$, где в каждом независимом случае R^\bullet выбран из водорода, C_{1-6} алифатического, который может быть замещен, как определено ниже или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на алифатической группе R^\bullet включают галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet представляет собой незамещенный или где предшествующее "гало" замещен только одним или более атомами галогена, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическое, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0,1}\text{Ph}$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на замещаемом атоме азота "необязательно замещенной" группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическое, которое может быть замещено, как определено ниже, незамещенное $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от определенного выше, два независимых появления R^\dagger , взятые вместе с их промежуточным атомом (атомами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на алифатической группе R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{гало}-\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet представляет собой незамещенный, или где предшествует "гало", замещен только одним или более ато-

мами галогена, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическое, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей и соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль.

"Фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый разбавитель" означают нетерапевтические компоненты достаточной чистоты и качества для использования в составлении композиций по изобретению, которые, при соответствующем введении животному или человеку, обычно не дают побочной реакции, и которые используются в качестве носителя для лекарственного вещества (т.е. соединения по настоящему изобретению).

Также включены фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению. Например, кислая соль соединения по настоящему изобретению, содержащая амин или другую основную группу, может быть получена путем взаимодействия этого соединения с подходящей органической или неорганической кислотой, приводя в результате к образованию фармацевтически приемлемых анионных солевых форм. Примеры анионных солей включают ацетатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, битартратные, бромидные, эдетат кальциевые, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глицептатные, глюконатные, глутаматные, гликолиларсанيلاتные, гексилресорцинатные, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, памоатные, пантотенатные, фосфат/дифосфатные, полигалактуронатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилат и триэтиодидные соли.

Соли соединений по настоящему изобретению, содержащие карбоновую кислоту и другие кислые функциональные группы, могут быть получены путем взаимодействия с подходящим основанием. Такая фармацевтически приемлемая соль может быть получена с основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион, который включает соли щелочного металла (особенно натрия и калия), соли щелочноземельного металла (особенно кальция и магния), соли алюминия и соли аммония, а также соли, полученные из физиологически приемлемых органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N,N' -дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, дибензилпиперидин, дегидроабетиламин, N,N' -бисдегидроабетиламин, глюкамин, N -метилглюкамин, коллидин, хинин, хинолин и основные аминокислоты, такие как лизин и аргинин.

Настоящее изобретение включает различные изомеры и их смеси. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереои́зомеры представляют собой соединения, которые отличаются только их пространственным расположением. Э́нантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не совпадают при наложении, обычно вследствие того, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. "Энантиомер" означает одну из пар молекул, которые представляют собой зеркальные изображения друг друга и не совпадают при наложении. Диастереоизомеры представляют собой стереоизомеры, которые не взаимосвязаны как зеркальные изображения, обычно в связи с тем, что они содержат два или более асимметрично замещенных атомов углерода. "R" и "S" представляют конфигурацию заместителей вокруг одного или более хиральных атомов углерода. Когда хиральный центр не определен как R или S, присутствует либо чистый энантиомер, либо смесь обеих конфигураций.

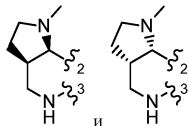
"Рацемат" или "рацемическая смесь" означает соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, где такие смеси не демонстрируют оптической активности; т.е. они не вращают плоскость поляризованного света.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде отдельных изомеров либо путем изомер-специфичного синтеза, либо путем выделения из изомерной смеси. Обычно применяемые методики выделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары, используя оптически активную кислоту (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образуя соль кислой формы каждого изомера изомерной пары, используя оптически активный амин (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образуя сложный эфир или амид каждого из изомеров изомерной пары, используя оптически чистую кислоту, амин или спирт (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного элемента) или разрешением изомерной смеси либо исходного вещества, либо конечного продукта, используя различные хорошо известные хроматографические способы.

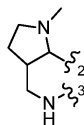
В тех случаях, когда названа стереохимия описанного соединения или изображено с помощью структуры, названный или изображенный стереоизомер по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе чистый относительно других стереоизомеров. В тех случаях, когда единственный энантиомер назван или изображен с помощью структуры, изображенный или названный энантиомер по меньшей мере

на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе является оптически чистым. Процент оптической чистоты по массе представляет собой соотношение массы энантиомера, который присутствует, разделенной на объемную массу энантиомера, который присутствует, и массу его оптического изомера.

"Цис" означает ту же сторону. "Транс" означает противоположные стороны. Обозначение "цис" используется, когда два заместителя имеют "верх-верх" или "низ-низ" взаиморасположение. Обозначение "транс" используется в тех случаях, когда два заместителя имеют взаиморасположение "верх-низ" или "низ-верх". Обычно, два заместителя, которые являются "цис" один к другому расположены на той же стороне молекулы. В тех случаях, когда используется термин "цис" в отношении конденсированной, насыщенной или частично насыщенной кольцевой системы, этот термин предназначен для обозначения того, что два атома, присоединенные к общим кольцевым атомам представляют собой цис-заместители.



Например, являются цис-диастереомерами функциональной группы, имеющей следующую структурную формулу:



Настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики пациента с заболеваниями или нарушениями, чувствительными к тетрациклину, включающему введение указанному пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

"Заболевание или нарушение, чувствительное к тетрациклину" относится к заболеванию или нарушению, которое можно лечить, предупреждать или иным образом улучшать состояние путем введения тетрациклинового соединения по настоящему изобретению. Заболевания или нарушения, чувствительные к тетрациклину, включают инфекции, злокачественные новообразования, воспалительные нарушения, аутоиммунное заболевание, артериосклероз, изъязвления роговицы, эмфизему, артрит, остеопороз, остеоартрит, рассеянный склероз, остеосаркому, остеомиелит, бронхоэктазию, хроническую обструктивную болезнь легких, заболевания кожи и глаз, периодонтит, остеопороз, ревматоидный артрит, язвенный колит, простатит, рост и инвазию опухолей, метастазы, диабет, диабетическую протеинурию, панбронхиолит, аневризмы аорты или сосудов, раны кожных покровов, сухость глаз, деграция костей, хряща, малярию, старение, диабет, сосудистый инсульт, нейродегенеративные нарушения, заболевание сердца, ювенильный диабет, острый и хронический бронхит, синусит и респираторные инфекции, включая вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, гранулематоз Вегенера; нейтрофильные дерматозы и другие воспалительные заболевания, такие как гепертиформный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, волчанка красная буллезная, пустулезный псориаз, стойкая возвышающаяся эритема; витилиго, дискоидную красную волчанку; гангренозную пиодермию, пустулезный псориаз, блефарит или мейбомиянит, болезнь Альцгеймера, дегенеративную макулопатию; острый и хронический гастроэнтерит и колит; острый и хронический цистит и уретрит; острый и хронический дерматит; острый и хронический конъюнктивит, острый и хронический серозит, уремический перикардит; острый и хронический холецистит, кистозный фиброз, острый и хронический вагинит, острый и хронический увеит, лекарственную аллергию, укусы насекомых, ожоги и солнечные ожоги, нарушения костной массы, острое повреждение легких, хронические заболевания легких, ишемия, инсульт или ишемический инсульт, раны кожных покровов, аневризму аорты или сосудов, диабетическую ретинопатию, геморрагический инсульт, ангиогенез и другие патологические состояния, для которых было обнаружено, что тетрациклиновые соединения являются активными (см., например, патенты США № 5789395; 5834450; 6277061 и 5532227, каждый из которых специально включен в настоящее описание посредством ссылки).

Кроме того, способ лечения любого заболевания или патологического состояния, для которого могла быть благоприятной модуляция экспрессии и/или функции оксида азота, металлопротеаз, провоспалительных медиаторов и цитокинов, реакционноспособные кислородные группы, компоненты иммунного ответа, включая хемотаксис, трансформация лимфоцитов, аллергическая реакция замедленного типа, продукция антител, фагоцитоз и окислительный метаболизм фагоцитов. Охватывается способ лечения любого заболевания или патологического состояния, для которого благоприятна модуляция экспрессии и/или функции С-реактивного белка, сигнальных путей (например, сигнальный путь FAK), и/или усиление экспрессии COX-2 и продукции PGE₂. Охватывается способ лечения любого заболевания или патологического состояния, для которого благоприятно ингибирование неоваскуляризации.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для профилактики или лечения важных заболеваний млекопитающих и ветеринарных заболеваний, таких как диарея, инфекции мочевых путей, раны инфекций кожи и подкожной клетчатки, целлюлит и абсцессы, инфекции ушей, носа и горла, мастит и подобное. Кроме того, способы лечения новообразований с использованием тетрациклино-

вых соединений по изобретению, также включены в настоящее изобретение (van der Bozert et al., *Cancer Res.*, 48: 6686-6690 (1988)).

Инфекции, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, включают, но не ограничиваются, инфекции кожи, инфекции ЖКТ, инфекции мочевых путей, инфекции мочеполовой системы, инфекции дыхательных путей, инфекции носовых пазух, инфекции среднего уха, системные инфекции, внутрибрюшинные инфекции, пиелонефрит, пневмония, бактериальный вагиноз, стрептококковый фарингит, хронический бактериальный простатит, гинекологические и тазовые инфекции, бактериальные заболевания, передаваемые половым путем, инфекции глаз и ушей, холера, грипп, бронхит, акне, псориаз, розовые угри, поверхностная пиодермия, малярия, заболевания, передающиеся половым путем, включая сифилис и гонорею, болезнь легионеров, болезнь Лайма, пятнистая лихорадка Скалистых гор, лихорадка Q, тиф, бубонная чума, газовая гангрена, больничные инфекции, лептоспироз, судорожный кашель, сибиреязвенный карбункул и инфекции, вызванные агентами, ответственными за венерическую лимфогранулему, конъюнктивит с включениями или орнитоз. Инфекции могут быть бактериальными, грибковыми, паразитарными и вирусными (в том числе те, которые резистентны к другим тетрациклиновым соединениям).

В одном варианте осуществления инфекция является инфекцией дыхательных путей. В конкретном аспекте инфекция дыхательных путей представляет собой внебольничную бактериальную пневмонию (СABP). В более конкретном варианте осуществления инфекция дыхательных путей, например, СABP, вызвана бактерией, выбранной из *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* и *Legionella pneumophila*.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию кожи. В конкретном аспекте инфекция кожи представляет собой бактериальную инфекцию и инфекцию подкожной клетчатки (ABSSSI). В более конкретном варианте осуществления инфекция кожи, например, ABSSSI, вызвана бактерией, выбранной из *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. faecium*.

В одном варианте осуществления инфекция может быть вызвана бактерией (например, анаэробной или аэробной бактерией).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамположительной бактерией. В конкретном аспекте этого варианта осуществления инфекция вызвана грамположительной бактерией, выбранной из класса Палочковидных бактерий, в том числе, но не только, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp.; типа Актинобактерий, в том числе, но не только, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinobacteria* spp., и класса Клостридий, в том числе, но не только, *Clostridium* spp.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамположительной бактерией, выбранной из *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* и *E. faecium*.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательной бактерией. В одном аспекте этого варианта осуществления инфекция вызвана типом Протеобактерий (например, бета-протеобактерии и гамма-протеобактерии), включая *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, другие *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, уксуснокислые бактерии, *Legionella* или альфа-протеобактерии, такие как *Wolbachia*. В другом аспекте инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из цианобактерий, спирохет, зеленые серные или зеленые несерные бактерии. В конкретном аспекте этого варианта осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из *Enterobacteriaceae* (например, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* в том числе те, которые содержат β -лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы), *Bacteroidetes* (например, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (например, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (например, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (например, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (например, *Moraxella catarrhalis*), любые виды *Proteaceae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., и *Campylobacter* spp. В конкретном варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Enterobacteriaceae* (например, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas*, и *Acinetobacter* spp. В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, выбранным из группы, состоящей из *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* и *E. faecalis*.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана грамотрицательными бактериями, выбранными из *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Legionella pneumophila*.

В одном варианте осуществления, инфекция вызвана организмом, который растет внутриклеточно, как часть их инфекционного процесса.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, выбранным из группы, состоящей из семейства Рикетсий; тип Хламидии; семейство *Chlamydiales*; *Legionella* spp.; класс *Mollicutes*, в том числе, но не только, *Mycoplasma* spp. (например, *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* spp. (например, *Mycobacterium tuberculosis*); и тип *Spiriochaetales* (например, *Borrelia* spp. и *Treponema* spp.).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом биозащиты категории А, как описано на сайте <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>, полные сведения о которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Примеры организмов категории А включают, но не ограничи-

ваются, *Bacillus anthracis* (сибирская язва), *Yersinia pestis* (чума), *Clostridium botulinum* (ботулизм) или *Francisella tularensis* (туляремия). В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию *Bacillus anthracis*. "Инфекция *Bacillus anthracis*" включает любое патологическое состояние, заболевания или патологические состояния, вызванные или которые являются результатом воздействия или возможного воздействия *Bacillus anthracis* или другого представителя группы бактерий *Bacillus cereus*.

Дополнительные инфекции, которые можно лечить, используя соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль включают, но не ограничиваются, сибирская язва, ботулизм, бубонная чума и туляремия.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом биозащиты категории В, как описано на сайте <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>, полные сведения о которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Примеры организмов категории В включают, но не ограничиваются, *Brucella* spp., *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Staphylococcal enterotoxin B*, *Rickettsia prowazekii*, *Vibrio cholerae*, и *Cryptosporidium parvum*.

Дополнительные инфекции, которые можно лечить, используя соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль включают, но не ограничиваются, *Brucellosis*, *Clostridium perfringens*, пищевые заболевания, сап, ложный сап, орнитоз, лихорадка Q, и заболевания, передаваемые через воду.

Еще в одном варианте осуществления инфекция может быть вызвана одним или более чем одним организмом, описанным выше. Примеры таких инфекций включают, но не ограничиваются, внутрибрюшинные инфекции (зачастую смесь грамотрицательных видов, наподобие *E. coli* и анаэробы наподобие *B. fragilis*), диабетическую стопу (различные сочетания *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp., анаэробы (S.E. Dowd, et al., PloS one 2008;3:e3326, полные сведения о которых включены в настоящее описание посредством ссылки) и заболевания дыхательных путей (особенно у пациентов, которые имеют хронические инфекции, наподобие кистозного фиброза - например, *S. aureus* plus *P. aeruginosa* или *H. influenzae*, атипичные патогены), раны и абсцессы (различные грамотрицательные и грамположительные бактерии, в частности, *MSSA/MRSA*, коагулаза-отрицательные стафилококки, энтерококки, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*), и инфекции кровотока (13% были полимикробными (*H. Wisplinghoff*, et al., Clin. Infect. Dis. 2004; 39:311-317, полные сведения о которых включены в настоящее описание посредством ссылки)).

В одном варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к одному или более антибиотикам.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к тетрациклину или любому представителю первого и второго поколения тетрациклиновых антибиотиков (например, доксицилин или миноциклин).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к метициллину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к ванкомицину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к хинолону или фторхинолону.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к тигециклину или любому другому производному тетрациклину. В конкретном варианте осуществления, инфекция вызвана организмом, резистентным к тигециклину.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к β -лактамному или цефалоспориновому антибиотику или организмом, резистентным к пенемам или карбапенемам.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к антимикробному пептиду или биоэквивалентному терапевтическому воздействию. Антимикробные пептиды (также называемые пептидами иммунной защиты организма) представляют собой эволюционно консервативный компонент врожденного иммунного ответа и находятся среди всех классов живого мира. В этом случае, антимикробный пептид относится к любой природной молекуле или любой полу/синтетической молекуле, которые являются аналогами анионных пептидов, линейный катионных α -спиральных пептидов, катионных пептидов, обогащенных специфическими аминокислотами (т.е. богатые пролином, аргинином, фенилаланином, глицином, триптофаном), и анионных и катионных пептидов, которые содержат цистеин и образуют дисульфидные связи.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к макролидам, линкозамидам, стрептограминовым антибиотикам, оксазолидинонам и плевромутилины.

В другом варианте осуществления инфекция вызвана организмом, резистентным к РТК0796 (7-диметиламино, 9-(2,2-диметилпропил)аминометилциклин).

В другом варианте осуществления инфекция вызвана патогеном, обладающим множественной лекарственной резистентностью (имеющим промежуточную или полную резистентность к любым двум или более антибиотикам).

В дополнительном варианте осуществления заболевание или нарушение, чувствительное к тетрациклину, не является бактериальной инфекцией. В другом варианте осуществления тетрациклиновые соединения по настоящему изобретению по существу не являются антибактериальными. Например, неантибактериальные соединения по изобретению могут иметь величины МИС примерно более 4 мкг/мл (как измерено с помощью исследований, известных из уровня техники и/или с помощью исследования, представленного в примере 151). В другом варианте осуществления тетрациклиновые соединения по настоящему изобретению оказывают как антибактериальные, так и неантибактериальные эффекты.

Заболевания или нарушения, чувствительные к тетрациклину, также включают заболевания или нарушения, связанные с состояниями, связанными с воспалительным процессом (IPAS). Термин "состояния, связанные с воспалительным процессом" включает состояния, при которых воспаление или воспалительные факторы (например, матриксные металлопротеиназы (MMPs), оксид азота (NO), TNF, интерлейкины, белки плазмы, системы защиты клетки, цитокины, метаболиты липидов, протеазы, токсические радикалы, молекулы адгезии и т.д.) вовлечены или присутствуют в области в измененных количествах, например, в количествах, которые целесообразно изменить, например, для улучшения состояния пациента. Воспалительный процесс представляет собой ответ живой ткани на повреждение. Причиной воспаления может быть физическое повреждение, химические вещества, микроорганизмы, некроз ткани, злокачественное новообразование или другие агенты. Острое воспаление является коротким, длящимся только несколько дней. Если воспаление длится дольше, однако, в этом случае его можно назвать хроническим воспалением.

IPAS включают воспалительные нарушения. Воспалительные нарушения в основном характеризуются жжением, покраснением, отеком, болью и потерей функции. Примеры причин воспалительных нарушений включают, но не ограничиваются, микробные инфекции (например, бактериальные и грибковые инфекции), физические агенты (например, ожоги, излучение и травма), химические агенты (например, токсины и едкие вещества), некроз тканей и различные типы иммунологических реакций.

Примеры воспалительных нарушений, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли включают, но не ограничиваются, остеоартрит, ревматоидный артрит, острые и хронические инфекции (бактериальные и грибковые, включая дифтерию и коклюш); острый и хронический бронхит, синусит и инфекции верхних дыхательных путей, включая простуду; острый и хронический гастроэнтерит и колит; воспалительное заболевание кишечника; острый и хронический цистит и уретрит; васкулит; сепсис; нефрит; панкреатит; гепатит; волчанку; воспалительные заболевания кожи, в том числе, например, экзему, дерматит, псориаз, гангренозную пиодермию, розовые угри, и острый и хронический дерматит; острый и хронический конъюнктивит; острый и хронический серозит (перикардит, перитонит, синовит, плеврит и тендинит); уремический перикардит; острый и хронический холецистит; острый и хронический вагинит; острый и хронический увеит; аллергические реакции на лекарственные средства; укусы насекомых; ожоги (термические, химические и электрические); и солнечные ожоги.

IPAS также включают патологические состояния, связанные с матриксной металлопротеиназой (MMPAS). MMPAS включают патологические состояния, характеризующиеся нарушенными количествами MMP или активностью MMP. Примеры патологических состояний, связанных с матриксной металлопротеиназой ("MMPAS"), которые можно лечить, используя соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, включают, но не ограничиваются, артериосклероз, изъязвления роговицы, эмфизему, остеоартрит, рассеянный склероз (Liedtke et al., *Ann. Neurol.* 1998, 44: 35-46; Chandler et al., *J. Neuroimmunol.* 1997, 72: 155-71), остеосаркому, остеомиелит, бронхоэктаз, хроническую обструктивную болезнь легких, заболевания кожи и глаз, периодонтит, остеопороз, ревматоидный артрит, язвенный колит, воспалительные заболевания, рост и инвазию опухолей (Stetler-Stevenson et al., *Annu. Rev. Cell Biol.* 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907: 191-217; Li et al., *Mol. Carcinol.* 1998, 22: 84-89), метастазы, острое повреждение легких, инсульт, ишемию, диабет, аневризму аорты и сосудов, раны кожных покровов, сухость глаз, дегенерацию костей и хрящей (Greenwald et al., *Bone* 1998, 22: 33-38; Ryan et al., *Curr. Op. Rheumatol.* 1996, 8: 238-247). Другие MMPAS включают в себя те, которые описаны в патентах США № 5459135; 5321017; 5308839; 5258371; 4935412; 4704383, 4666897 и RE 34656, включенные в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

В дополнительном варианте осуществления IPAS включает нарушения, описанные в патентах США № 5929055 и 5532227, включенных в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Заболевание или нарушение, чувствительное к тетрациклину, также включает заболевания или нарушения, связанные с состояниями, ассоциированными с NO. Термин "состояния, ассоциированные с NO" включает патологические состояния, которые включают или ассоциированы с оксидом азота (NO) или индуцированной синтазой оксида азота (iNOS). Патологическое состояние, связанное с NO, включает состояние, которое характеризуется нарушенными количествами NO и/или iNOS. Предпочтительно патологическое состояние, ассоциированное с NO, которое можно лечить путем введения тетрациклиновых соединений по настоящему изобретению. Нарушения, заболевания и патологические состояния, описанные в патентах США № 6231894; 6015804; 5919774 и 5789395 также включены в качестве состояний, ассоциированных NO. Полное содержание каждого из этих патентов таким образом включено в на-

стоящее описание посредством ссылки.

Примеры заболеваний или состояний, связанных с патологическими состояниями, связанными с NO, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли включают, но не ограничиваются, малярию, старение, диабет, сосудистый инсульт, нейродегенеративные нарушения (болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона), заболевания сердца (повреждение, связанное с реперфузией после инфаркта), ювенильный диабет, воспалительные заболевания, остеоартрит, ревматоидный артрит, острые, рецидивирующие и хронические инфекции (бактериальные, вирусные и грибковые); острый и хронический бронхит, синусит и респираторные инфекции, в том числе, простуду; острый и хронический гастроэнтерит и колит; острый и хронический цистит и уретрит; острый и хронический дерматит; острый и хронический конъюнктивит; острый и хронический серозит (перикардит, перитонит, синовит, плеврит и тендинит); уремический перикардит; острый и хронический холецистит; кистозный фиброз, острый и хронический вагинит; острый и хронический увеит; аллергические реакции на лекарственные средства; укусы насекомых; ожоги (термические, химически и электрические); и солнечные ожоги.

В другом варианте осуществления заболеванием или патологическим состоянием, чувствительным к тетрациклину, является злокачественное новообразование. Примеры, злокачественных новообразований, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, включают все солидные опухоли, т.е. карциномы, например, аденокарциномы и саркомы. Аденокарциномы представляют собой карциномы, происходящие из железистой ткани или в которой опухолевые клетки образуют различные железистые структуры. Саркомы в широком смысле включают опухоли, клетки которых заключены в фибриллярные или гомогенное вещество наподобие эмбриональной соединительной ткани. Примеры карцином, которые можно лечить, используя способы по изобретению, включают, но не ограничиваются, карциномы предстательной железы, груди, яичников, яичек, легких, кишечника и груди. Способы по изобретению не ограничиваются лечением этих типов опухолей, а распространяются на любые солидные опухоли, происходящие из любой системы органов. Примеры злокачественных опухолей, поддающихся лечению, включают, но не ограничиваются, злокачественные опухоли кишечника, рак мочевого пузыря, рак груди, меланому, овариальную карциному, карциному предстательной железы, рак легких, а также целый ряд других злокачественных опухолей. Способы по изобретению также вызывают ингибирование роста злокачественной опухоли при аденокарциномах, например, таких как опухоли предстательной железы, груди, почек, яичников, яичек и кишечника. В одном варианте осуществления злокачественные опухоли, которые лечат способами по настоящему изобретению, включают те, которые описаны в патентах США № 6100248; 5843925; 5837696 или 5668122, включенных в настоящее описание посредством ссылки в их полном объеме.

Альтернативно, тетрациклиновые соединения могут быть использованы для профилактики или уменьшения вероятности рецидива злокачественных опухолей, например, для лечения остаточных явлений злокачественных опухолей после хирургического удаления или лучевой терапии. Тетрациклиновые соединения, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, особенно предпочтительны, поскольку они являются по существу нетоксичными по сравнению с другими способами лечения злокачественных опухолей.

В дополнительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании со стандартной противоопухолевой терапией, такой как, но не только, химиотерапия.

Примеры патологических состояний, чувствительных к тетрациклину, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли также включают неврологические нарушения, которые включают как нейропсихиатрические, так и нейродегенеративные нарушения, в том числе, но не только, такими как болезнь Альцгеймера, деменция, связанная с болезнью Альцгеймера (например, болезнь Пика), болезнь Паркинсона и другие заболевания диффузных телец Леви, сенильную деменцию, болезнь Хантингтона, синдром Жилль де ла Туретта, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (ALS), прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсию и болезнь Крейтцфельда-Якоба; нарушения автономных функций, таких как гипертензия и нарушения сна, и нейропсихиатрические нарушения, такие как депрессия, шизофрения, шизоаффективное нарушение, Корсаковский психоз, мания, тревожные расстройства или фобические расстройства; нарушения обучения или памяти, например, амнезию, или возрастную потерю памяти, дефицит внимания, дистимическое расстройство, большое депрессивное расстройство, манию, синдром навязчивых состояний, нарушения, связанные с использованием психотропных веществ, тревогу, фобии, панические состояния, а также биполярные аффективные нарушения, например, тяжелое биполярное аффективное расстройство (настроения) (BP-1), биполярные аффективные неврологические нарушения, например, мигрень и ожирение.

Дополнительные неврологические нарушения включают, например, те, которые перечислены в диагностическом и статистическом руководстве по психическим заболеваниям американской ассоциации психиатров (American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM)), последняя версия которого включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

В другом варианте осуществления заболеванием или патологическим состоянием, чувствительным

к тетрациклину, является диабет. Диабет, который можно лечить, используя соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль включают, но не ограничиваются, ювенильный диабет, сахарный диабет, диабет I типа или диабет II типа. В дополнительном варианте осуществления на гликозилирование белка не воздействует введение тетрациклиновых соединений по изобретению. В другом варианте осуществления тетрациклиновое соединение по настоящему изобретению вводят в сочетании со стандартными диабетическими способами лечения, такими как, но не только, инсулиновая терапия.

В другом варианте осуществления заболеванием или нарушением, чувствительным к тетрациклину, является нарушение костной массы. Нарушения костной массы, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, включают нарушения, при которых предпочтительным является формирование, репарация или ремоделирование костной ткани. Например, нарушения костной массы включают остеопороз (например, снижение прочности и плотности костной ткани), переломы костей, формирование кости, связанное с хирургическими процедурами (например, реконструкция лица), незавершенный остеогенез (синдром ломких костей), гипофосфатазия, болезнь Паджета, фиброзная дисплазия, остеопороз, миеломная болезнь костной ткани и истощение кальция в костной ткани, например, связанное с первичным гиперпаратиреозом. Нарушения костной массы включают все патологические состояния, при которых формирование, репарация или ремоделирование кости является предпочтительным для пациента, а также все другие нарушения, связанные с костной или скелетной системой пациента, которые можно лечить тетрациклиновыми соединениями по изобретению. В дополнительном варианте осуществления нарушения костной массы включают те, которые описаны в патентах США № 5459135; 5231017; 5998390; 5770588; RE 34656; 5308839; 4925833; 3304227 и 4666897, каждый из которых таким образом включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

В другом варианте осуществления заболеванием или нарушением, чувствительным к тетрациклину является острое повреждение легких. Острые повреждения легких, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, включают острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), постгемодиализный синдром (PPS) и травму. Травма включает любое повреждение живой ткани, вызванное внешним агентом или событием. Примеры травмы включают, но не ограничиваются, повреждение с размождением тканей, контакт с твердой поверхностью или порез или другое повреждение легких.

Заболевание или нарушения, чувствительные к тетрациклину, в соответствии с настоящим изобретением, также включают хронические заболевания легких. Примеры хронических заболеваний легких, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, включают, но не ограничиваются, астму, кистозный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и эмфизему. Еще в одном варианте осуществления острые и/или хронические заболевания легких, которые можно лечить, используя соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, включают те, которые описаны в патентах США № 5977091; 6043231; 5523297 и 5773430, каждый из которых таким образом включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Еще в одном варианте осуществления заболеванием или нарушением, чувствительным к тетрациклину, является ишемия, инсульт или ишемический инсульт.

Еще в одном варианте осуществления тетрациклиновые соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для лечения таких нарушений, которые описаны выше и в патентах США № 6231894; 5773430; 5919775 и 5789395, включенных в настоящее описание посредством ссылки.

Еще в одном варианте осуществления тетрациклиновые соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для лечения боли, например, воспалительной, ноцицептивной или нейропатической боли. Боль может быть либо острой, либо хронической.

В другом варианте осуществления заболеванием или нарушением, чувствительным к тетрациклину, является ранение кожи. Настоящее изобретение также относится к способу улучшения реакции заживления эпителиализированной ткани (например, кожи, слизистой) на острое травматическое повреждение (например, порез, ожог, царапины и т.д.). Этот способ включает использование тетрациклинового соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для улучшения способности эпителиализированной ткани заживать острые раны. Этот способ может увеличивать скорость накопления коллагена рубцовой ткани. Этот способ также может снижать протеолитическую активность в эпителиализированной ткани путем снижения коллагенолитической и/или желатинолитической активности MMP. Еще в одном варианте осуществления тетрациклиновое соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют на поверхности кожи (например, местно). Еще в одном варианте осуществления тетрациклиновое соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения ранений кожи и других повреждений кожи, описанных, например, в патентах США № 5827840; 4704383; 4935412; 5258371; 5308839, 5459135;

5532227 и 6015804; каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Еще в одном варианте осуществления заболеванием или нарушением, чувствительным к тетрациклину, является аневризма аорты или сосудов в сосудистой ткани пациента (например, пациента, имеющего аневризму аорты или сосудов, или с риском возникновения такой патологии и т.д.). Тетрациклиновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть эффективны для уменьшения размера сосудистой аневризмы или его можно вводить пациенту до появления сосудистой аневризмы, таким образом, чтобы предотвратить появление аневризмы. В одном варианте осуществления сосудистой тканью является артерия, например аорта, например брюшная аорта. Еще в одном варианте осуществления тетрациклиновые соединения по настоящему изобретению используют для лечения нарушений, описанных в патентах США № 6043225 и 5834449, включенных в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в способах по настоящему изобретению, описанных в данной заявке.

Выражение "в комбинации с" другим терапевтическим средством или лечением включает совместное введение тетрациклинового соединения с другим терапевтическим средством или лечение, либо в виде единичной комбинированной лекарственной формы, либо в виде множественных, отдельных лекарственных форм, введение тетрациклинового соединения первым, с последующим введением другого терапевтического средства или лечения и введение другого терапевтического средства или лечения первым, с последующим введением тетрациклинового соединения.

Другим терапевтическим средством может быть любое средство, которое известно из уровня техники для лечения, профилактики или уменьшения симптомов заболевания или нарушения, чувствительного к тетрациклину. Выбор дополнительного терапевтического средства (средств) основан на конкретном заболевании или нарушении, чувствительном к тетрациклину, которое подвергают лечению. Такой выбор находится в компетенции лечащего врача. Более того, другим терапевтическим средством может быть любое средство, благоприятное для пациента при введении в комбинации с введением тетрациклинового соединения.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы отдельно или в комбинации с одним или более антибиотиками и/или иммуномодуляторами (например, дезоксихинолиновой кислотой, макролином, абатацептом, белатацептом, инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумабом пегол, афелимомабом, голимумабом и РКВР/циклофилин/кальцинеурин/такролимус, циклоспорином, пимекролимусом).

В контексте настоящего изобретения термин "пациент" означает млекопитающее, нуждающееся в лечении или профилактике, например, животных-компаньонов (например, собак, кошек и подобных), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и подобных) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и подобных). Обычно, пациентом является человек, нуждающийся в специальном лечении.

В контексте настоящего изобретения термин "лечение" или "лечебное воздействие" относится к получению желаемого фармакологического и/или профилактического эффекта. Этот эффект может включать достижение, частично или значительно, одного или более из следующих результатов: частичного или полного уменьшения степени заболевания, нарушения или синдрома; облегчения или улучшения состояния при клиническом симптоме или показателе, ассоциированного с этим нарушением, задержки, ингибирования или снижения вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

В контексте настоящего изобретения "предупреждение" или "профилактика" относится к снижению вероятности появления или развития заболевания, нарушения или синдрома.

"Эффективное количество" означает количество активного соединения, которое вызывает желаемый биологический ответ у пациента. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по изобретению составляет примерно от 0,01 примерно до 1000 мг/кг/сутки, примерно от 0,1 примерно до 100 мг/кг/сутки или примерно от 0,5 примерно до 50 мг/кг/сутки.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ получения композиции, включающий перемешивание одного или более соединений по настоящему изобретению и, необязательно, фармацевтически приемлемого носителя, и включает те композиции, которые получены в результате этого процесса, указанный процесс включает общепринятые фармацевтические технологии.

Композиции по настоящему изобретению включают глазные, пероральные, назальные, трансдермальные, местные с закрытием или без закрытия, внутривенные (как болюсы, так и инфузии), ингаляционные и инъекционные (внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутрь опухоли или парентерально) фармацевтические составы. Композиция может быть в дозированной единице, такой как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, липосома, ион-обменная смола, стерильный глазной раствор или устройство для глазной доставки (такое как контактные линзы и подобное, облегчающее немедленное высвобождение, рассчитанное по времени высвобождение или замедленное высвобождение), парентеральном растворе или суспензии, дозированно аэрозоле или жидком спрее, каплях, ампуле, автоматиче-

ском инъекционном устройстве или суппозитории; для введения через глаз, перорально, интраназально, подъязычно, парентерально или ректально, или ингаляционным путем, или вдыванием.

Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы немедленного высвобождения, рассчитанного по времени высвобождения и замедленного высвобождения), гранулы и порошки; и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, используемые для введения через глаз, включают стерильные растворы или устройства для доставки в глаз.

Формы, применимые для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме, подходящей для еженедельного или ежемесячного введения. Например, нерастворимая соль активного соединения может быть адаптирована для обеспечения депо-препарата для внутримышечной инъекции (например, деканоатная соль) или для обеспечения раствора для офтальмологического применения.

Лекарственная форма, содержащая композицию по изобретению, содержит эффективное количество активного ингредиента, необходимого для обеспечения терапевтического эффекта. Композиция может содержать примерно от 5000 примерно до 0,5 мг (предпочтительно, примерно от 1000 примерно до 0,5 мг) соединения по изобретению или его солевой формы, и может быть составлена в любую форму, подходящую для выбранного способа введения. Эту композицию можно вводить примерно от 1 до 5 раз в сутки. Может быть использовано ежедневное введение или пост-периодическое дозирование.

Для перорального введения композиция, предпочтительно, находится в форме таблетки или капсулы, содержащей, например, от 500 до 0,5 мг активного соединения. Дозы будут варьировать в зависимости от факторов, связанных с конкретным пациентом, подвергающимся лечению (например, возрастом, массой тела, рационом питания и времени введения), тяжести состояния, подвергающегося лечению, используемого соединения, способа введения и силы действия препарата.

Пероральную композицию, предпочтительно, составляют в виде гомогенной композиции, где активный ингредиент равномерно диспергирован по всей смеси, которая может быть легко разделена на дозированные единицы, содержащие равные количества соединения по настоящему изобретению. Предпочтительно, композиции получают путем перемешивания соединения по изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или более необязательно присутствующих фармацевтических носителей (таких как крахмал, сахар, разбавитель, гранулирующий агент, смазывающее вещество, скользящее вещество, связующий агент и вещество для улучшения распадаемости таблеток), одним или более необязательно присутствующих инертных фармацевтических эксципиентов (таких как вода, гликоли, масла, спирты, вкусо-ароматические добавки, консерванты, красители и сиропы), одним или более необязательно присутствующих общепринятых таблетлирующих ингредиентов (таких как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальция фосфат и любой из целого ряда камедей), и необязательным разбавителем (таким как вода).

Связующие агенты включают крахмал, желатин, природные сахара (например, глюкозу и бета-лактозу), сахаристые вещества из кукурузы и природные и синтетические камеди (например, акациевую и трагакантовую). Вещества для улучшения распадаемости таблеток включают крахмал, метилцеллюлозу, агар и бентонит.

Таблетки и капсулы представляют преимущественную пероральную единичную дозированную форму. Таблетка может быть покрыта сахаром или иметь пленочное покрытие, с использованием стандартных методик. Таблетки также могут быть покрыты или иным образом составлены для обеспечения пролонгированного терапевтического эффекта с контролируемым высвобождением. Лекарственная форма может содержать компонент внутренней дозы и компонент внешней дозы, где внешний компонент находится в форме оболочки поверх внутреннего компонента. Два компонента дополнительно могут быть разделены слоем, который устойчив к распаданию в желудке (например, кишечнорастворимый слой) и дает возможность внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или слой, который задерживает или замедляет высвобождение. Может быть использован целый ряд кишечнорастворимых или некишечно-растворимых слоев или материалов покрытия (таких как полимерные кислоты, шеллаки, ацетиловый спирт, и ацетат целлюлозы или их комбинации).

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить посредством композиции замедленного высвобождения; где указанная композиция включает соединение по настоящему изобретению и биоразлагаемый носитель замедленного высвобождения (например, полимерный носитель) или фармацевтически приемлемый небiorазлагаемый носитель замедленного высвобождения (например, ионнообменный носитель).

Биоразлагаемые и бионеразлагаемые носители замедленного высвобождения хорошо известны из уровня техники. Биоразлагаемые носители используют для образования частиц или матриц, которые удерживают активный агент(ы) и которые медленно разлагаются/растворяются в подходящей окружающей среде (например, водной, кислой, щелочной и подобной) для высвобождения этого агента. Такие частицы разлагаются/растворяются в жидкостях организма для высвобождения активного соединения

(соединений) в них. Эти частицы предпочтительно являются наночастицами или наноэмульсиями (например, в диапазоне примерно от 1 до 500 нм в диаметре, предпочтительно примерно 50-200 нм в диаметре, и наиболее предпочтительно примерно 100 нм в диаметре). В процессе получения композиции с замедленным высвобождением носитель замедленного высвобождения и соединение по настоящему изобретению сначала растворяют или диспергируют в органическом растворителе. Полученную в результате смесь добавляют в водный раствор, содержащий необязательное поверхностно-активное вещество (вещества) для получения эмульсии. Органический растворитель затем упаривают из эмульсии с получением коллоидной суспензии частиц, содержащей носитель замедленного высвобождения и соединение по настоящему изобретению.

Соединение, описанное в настоящем изобретении, может быть включено для введения перорально или путем инъекции в жидкую форму, такую как водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии, ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло или подобными, или в эликсиры или аналогичные фармацевтические носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические и природные камеди, такие как трагакантовая, акациевая, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинил-пирролидон и желатин. Жидкие формы в подходящим образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих агентах также могут включать синтетические и природные камеди. Для парентерального введения желательными являются стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые в основном содержат подходящие консерванты, используются в тех случаях, когда желательно внутривенное введение.

Соединения можно вводить парентерально посредством инъекции. Фармацевтический состав для парентерального введения может состоять из активного ингредиента, растворенного в подходящем инертном жидком носителе, или смешенного с ним. Подходящие жидкие носители обычно содержат водные растворители и другие необязательные ингредиенты, способствующие растворению или сохранению. Такие водные растворители включают стерильную воду, раствор Рингера или изотонический водный физиологический раствор. Другие необязательные ингредиенты включают растительные масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло и кунжутное масло), и органические растворители (такие как солкетал, глицерин и формил). Стерильное нелетучее масло может быть использовано в качестве растворителя или суспендирующего агента. Фармацевтический состав для парентерального введения получают путем растворения или суспендирования активного ингредиента в жидком носителе, таким образом, конечная дозированная единица содержит от 0,005 до 10% по массе активного ингредиента. Другие добавки включают консерванты, изотонирующие вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы и обезболивающие средства. Также могут быть получены инъекционные суспензии, в этом случае могут быть использованы подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и подобные.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально, используя подходящий интраназальный носитель.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить непосредственно в легкие путем ингаляции.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить местно или распространено, используя подходящий местный трансдермальный носитель или трансдермальный пластырь.

Для глазного введения композиция предпочтительно находится в форме офтальмологической композиции. Офтальмологические композиции предпочтительно получают в виде составов капель для глаз и заполненных в подходящие контейнеры для облегчения введения в глаз, например, капельница с подходящей пипеткой. Предпочтительно, композиции являются стерильными и на водной основе, с использованием очищенной воды. Помимо соединения по изобретению офтальмологическая композиция может содержать одно или более из следующего: а) поверхностно-активное вещество, такое как сложный эфир полиоксиэтилена и жирной кислоты; б) загустители, такие как целлюлоза, производные целлюлозы, полимеры карбоксиметилцеллюлозы, полимеры поливинила и поливинилпирролидоны, обычно в концентрации в диапазоне примерно от 0,05 до 5,0% (мас./об.); в) (в качестве альтернативы или дополнительно к хранению композиции в контейнере, содержащем азот и, необязательно, содержащем поглотитель свободного кислорода, такой как Fe), антиоксидант, такой как бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, тиосульфат натрия или бутилгидрокситолуол в концентрации примерно от 0,00005 до 0,1% (мас./об.); д) этанол в концентрации примерно от 0,01 до 0,5% (мас./об.); и е) другие эксципиенты, такие как изотонический агент, буфер, консервант и/или pH-контролирующий агент. Желательно, чтобы pH офтальмологической композиции находился в интервале от 4 до 8.

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению включает один или более дополнительных агентов. Другим терапевтическим агентом может быть любое средство, которое способно оказывать лечебное, профилактическое действие или уменьшать симптомы заболевания или нарушения, чувствительного к тетрациклину. Альтернативно, другим терапевтическим агентом может быть любое средство, благоприятное для пациента при его введении в комбинации с тетрациклиновым соединением по настоящему изобретению.

Хотя настоящее изобретение было в частности показано и описано со ссылками на его варианты осуществления, приводимые в качестве примера, специалистам в данной области будет понятно, что различные изменения в форме и отдельных частях могут быть сделаны в нем, не отклоняясь от объема изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

Пояснение примером

Следующие аббревиатуры используются по всему тексту изобретения.

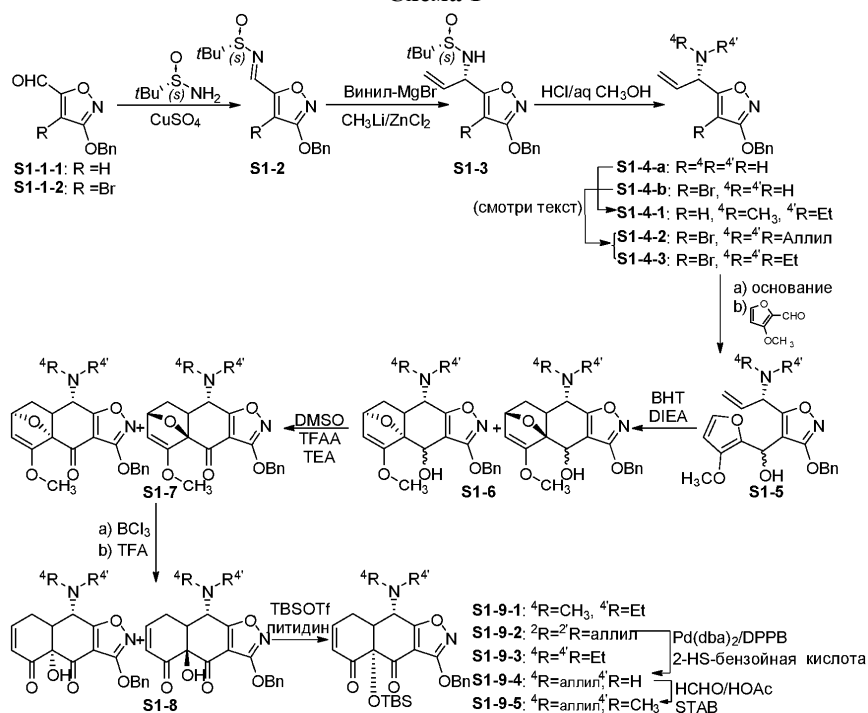
Ac - ацетил;
 aq - водный;
 9-BBN - 9-борабицикло[3.3.1]нонан;
 BHT - м-бутилгидрокситолуол;
 Bn - бензил;
 Boc - трет-бутоксикарбонил;
 Bu - бутил;
 dba - дибензилиденацетон;
 DCE - 1,2-дихлорэтан;
 DCM - дихлорметан;
 DEM - диэтоксиметан;
 DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия;
 DIEA - диизопропилэтиламин;
 DMAP - 4-(диметиламино)пиридин;
 DME - диметоксиэтан;
 DMF - N,N-диметилформамид;
 DMPU - 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидон;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 DPPB - 1,4-бис-(дифенилфосфинбутан);
 ESI ESI ионизация;
 Et - этил;
 экв. - эквивалент;
 ч - час;
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 i - изо;
 IBX - 2-йодоксибензойная кислота;
 LDA - диизопропиламид лития;
 LHMDs - бис-(триметилсилил)амид лития;
 MHz - мегагерц;
 Ms - метилсульфонил;
 MS - масс-спектрометрия;
 MTBE - простой метил м-бутиловый эфир;
 m/z - отношение массы к заряду;
 MW - молекулярная масса;
 NCS - N-хлорсукцинимид;
 NDMBA - 1,3-диметилбарбитуровая кислота;
 NMO - N-метилморфолин N-оксид;
 NMR- спектрометрия ядерного магнитного резонанса;
 Ph - фенил;
 Pr - пропил;
 s - вторичный;
 t - третичный;
 TBAF - тетрабутиламмония фторид;
 TEA - триэтиламин;
 Tf - трифторметансульфонил;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 TFAA - трифторуксусный ангидрид;
 THF - тетрагидрофуран;
 TLC - тонкослойная хроматография;
 TMEDA - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин;
 TMP - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин;
 STAB - триацетоксиборгидрид натрия.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, были синтезированы в соответствии со следующими схемами. Особые подходы и соединения, показанные ниже, не предназначены для ограничения. Химические структуры на схемах в данном описании отображают переменные, которые таким образом определены в равной степени определениями химических групп (частей, атомов и т.д.) соответствующе-

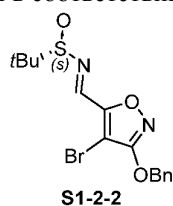
го положения в формуле соединения в данном описании, обозначенного ли тем же названием переменной (т.е. R^1 , R^2 , R^3 и т.д.) или нет. Возможность применения химической группы в структуре соединения для использования в синтезе другого соединения находится в компетенции специалиста в данной области.

Дополнительные способы синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении и их синтетических предшественников, в том числе тех, которые специально не показаны в путях синтеза на схемах, представленных в настоящем описании, предусматриваются средствами специалистов в данной области. Трансформации методологии защитных групп синтетической химии (защита и снятие защиты), применяемые при синтезе соответствующих соединений, известны из уровня техники и включают, например, те, которые описаны у Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих редакциях.

Схема 1

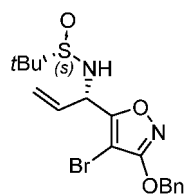


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 1.



К смеси альдегида S1-1 (12,16 г, 43,11 ммоль, 1,0 экв., полученного в соответствии со способами, описанными в литературе, в том числе, в патенте США № 77633735), (S)-трет-бутилсульфинамида (6,27 г, 51,73 ммоль, 1,2 экв.) и $CuSO_4$ (4,82 г, 30,16 ммоль, 0,7 экв.) добавляли безводный толуол (85 мл) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь нагревали при $40^\circ C$ в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (130 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием $EtOAc$ (130 мл, затем 2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием $5 \rightarrow 15\%$ $EtOAc$ /гексан давала на выходе желаемый продукт S1-2-2 в виде густого желтого масла (15,29 г, 92%).

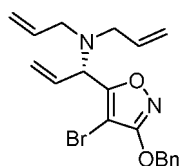
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z 385.02, 387.05 (M+H).



S1-3-2

К раствору $ZnCl_2$ (5,22 мл, 1,9 М в MeTHF, 9,92 ммоль, 0,25 экв.) в THF (75 мл) добавляли раствор MeLi (6,61 мл, 3,0 М в DEM, 19,84 ммоль, 0,5 экв.) поддерживая внутреннюю температуру ниже $-58^\circ C$. Раствор винилмагний хлорида (37,2 мл, 1,6 М в THF, 59,53 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при температуре ниже $-52^\circ C$. Раствор имида S1-2-2 (15,29 г, 39,68 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли по каплям через канюлю, поддерживая внутреннюю температуру ниже $-76^\circ C$ на протяжении 1 ч. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при $-78^\circ C$ в течение дополнительного часа и гасили водным раствором лимонной кислоты (8 г в 80 мл воды), давая возможность внутренней температуре повыситься до $-3^\circ C$. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (150 мл, затем 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 30→38% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-3-2 (15,46 г) в виде главного диастереомера.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.40-7.34 (m, 3H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.39 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 413.05, 415.05 (M+H).

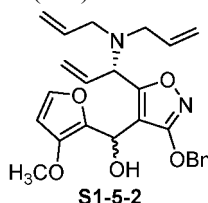


S1-4-2

К раствору соединения S1-3-2 (15,46 г, 37,4 ммоль, 1 экв.) в метаноле (122 мл) добавляли концентрированную водную соляную кислоту (6,23 мл, 74,8 ммоль, 2,0 экв.). Через 50 мин при комнатной температуре расход исходного вещества определяли с помощью LC/MS. Растворитель упаривали и остаток разделяли между EtOAc (150 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (150 мл). Органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта S1-4-b: MS (ESI) m/z 309.07, 311.04 (M+H), который использовали напрямую на следующей стадии.

К смеси указанного выше промежуточного соединения S1-4-b, NaI (560 мг, 3,74 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (12,9 г, 93,5 ммоль, 2,5 экв.) в THF (110 мл) добавляли аллилбромид (14,6 мл, 168,3 ммоль, 4,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при $65^\circ C$ в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество аллилбромида (7 мл, 80,7 ммоль, 2,2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при $65^\circ C$ в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл), промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→10% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-4-2 (11,32 г, 74% за 3 стадии).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 3H), 5.14-5.11 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 1H), 3.29 (dd, $J=7.3$, 14.6 Hz, 2H), 3.04 (dd, $J=6.7$, 14.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 389.16, 391.15 (M+H).

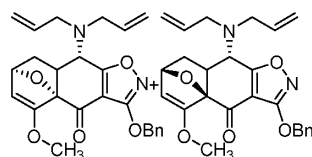


S1-5-2

К раствору бромида S1-4-2 (11,32 г, 29,08 ммоль, 1 экв.) в THF (110 мл) добавляли раствор Гриньяра Turbo (1.3 М в THF, 26,8 мл, 34,89 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при температуре $\sim -10^\circ C$. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при той температуре в течение 30 мин и холодную ванну удаляли.

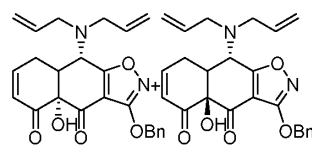
Реакционную смесь нагревали до $0^\circ C$ и затем охлаждали до $-30^\circ C$. Затем раствор 3-метокси-2-фуральдегида (4,40 г, 34,89 ммоль, 1,2 экв.) в THF (20 мл) добавляли на протяжении 10 при температуре от -30 до $-40^\circ C$. Полученную в результате смесь перемешивали при $-30^\circ C$ в течение 30 мин и оставляли

нагреваться до -15°C . Добавляли насыщенный водный NH_4Cl , и полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (120 мл, затем 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→20% EtOAc /гексан давала на выходе желаемый продукт S1-5-2 (~1:1 диастереомеры): MS (ESI) m/z 437.25 (M+H).



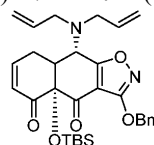
S1-7-2

Продукт S1-5-2 с предыдущей стадии растворяли в 60 мл DMSO. Добавляли диизопропилэтиламин (5,57 мл, 31,99 ммоль, 1,1 экв.) и ВНТ (~100 мг, 0,454 ммоль, 0,016 экв.). Эту смесь вакуумировали и затем заполняли азотом. И эту процедуру дегазирования повторяли четыре раза. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре 92°C в течение 23 ч с получением на выходе промежуточных соединений S1-6-2. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (120 мл) и триэтиламин (12,97 мл, 93,06 ммоль, 3,2 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C . TFAA (6,47 мл, 46,53 ммоль, 1,6 экв.) добавляли при температуре от 0 до 4°C на протяжении 5 мин. После перемешивания при температуре 0°C в течение 35 мин, дополнительное количество TFAA (1,4 мл, 10,07 ммоль, 0,35 экв.) добавляли при температуре от 0 до 4°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (120 мл). После перемешивания в течение 5 мин два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием этилацетата (150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя 5→50% EtOAc /гексан с получением на выходе желаемого продукта S1-7-2 (~3:1 диастереомеры, 10,8 г, 86% за 3 стадии) в виде твердого вещества светлого коричневатого цвета: MS (ESI) m/z 435.24 (M+H).



S1-8-2

Указанное выше соединение S1-7-2 растворяли в DCM (70 мл), и полученный в результате раствор охлаждали до -30°C . Раствор BCl_3 в DCM (1 M, 29,83 мл, 29,83 ммоль, 1,2 экв.) добавляли при температуре от -20 до -30°C . После перемешивания в течение 40 мин при той же температуре дополнительное количество BCl_3 в DCM (1 M, 0,5 экв.) добавляли при температуре от -20 до -30°C . После перемешивания в течение 30 при той же температуре, реакцию гасили с использованием водн. 20% $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (100 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Полученный в результате органический слой концентрировали до ~100 мл, и к которому добавляли TFA (9,6 мл, 124,3 ммоль, 5,0 экв.). Полученный в результате темный коричневатый реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Водн. 20% K_3PO_4 (250 мл) добавляли для доведения pH до ~8. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта S1-8-2: MS (ESI) m/z 421.21 (M+H).

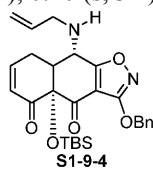


S1-9-2

Сырой продукт S1-8-2 с предыдущей стадии растворяли в EtOAc (80 мл). Реакционный раствор охлаждали на водяной бане со льдом. 2,6-Лутидин (4,62 мл, 39,8 ммоль, 1,6 экв.) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением TBSOTf (7,42 мл, 32,32 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания в течение 15 мин холодную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Реакцию гасили водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя 1→10% EtOAc /гексан с получением на выходе твердого вещества светлого оранжевого цвета, которое затем перемешивали с гексаном (50 мл) в течение ночи и фильтровали. Фильтровальный остаток сушили под высоким вакуумом с получением желаемого продукта S1-9-2 (7,07 г, 53% за 2 стадии).

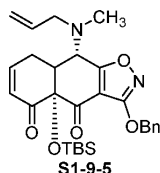
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.03-6.00 (m,

1H), 5.73-5.63 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.15 (d, J=17.1 Hz, 2H), 5.10 (d, J=9.8 Hz, 2H), 4.05 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.87-2.66 (m, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 535.33 (M+H).



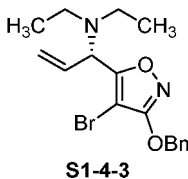
Смесь Pd(dba)₂ (98 мг, 0,171 ммоль, 0,1 экв.) и DPPB (73 мг, 0,171 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в THF (1,5 мл). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли к раствору енона S1-9-2 (915 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) и 2-меркаптобензойной кислоты (343 мг, 2,22 ммоль, 1,3 экв.) в THF (8 мл). Полученный в результате оранжевый реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ночей. Затем добавляли водн. NaHCO₃. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл, затем 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→30% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-9-4 (196 мг, 23%) наряду с SM (138 мг, 15%) и продуктом ди-деаллилирования (239 мг, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.09 (dt, J=10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.85-5.84 (br m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25 (d, J=14.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.55 (dd, J=5.5, 13.4 Hz, 1H), 3.42 (br s, 1H), 2.78 (br s, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); MS (ESI) m/z 495.24 (M+H).



К раствору соединения S1-9-4 (196 мг, 0,396 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли HCHO (37 мас.% в воде, 88 мкл, 1,19 ммоль, 3,0 экв.), HOAc (34 мкл, 0,594 ммоль, 1,5 экв.) и STAB (126 мг, 0,594 ммоль, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли дополнительное количество STAB (0,5 экв.). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный водный NaHCO₃. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (20 мл, затем 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→10% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-9-5 (155 мг, 77%) в виде твердого белого пенящегося вещества.

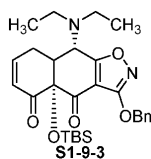
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.44 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.03 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.17 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 509.24 (M+H).



К раствору соединения S1-3-2 (3,93 г, 9,51 ммоль, 1 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли концентрированную водную соляную кислоту (1,59 мл, 19,11 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин с получением промежуточного соединения S1-4-b. Реакционный раствор охлаждали до 0°C. NaOAc (2,44 г, 29,77 ммоль, 3,13 экв.), ацетальдегид (4,75 мл, 84,64 ммоль, 8,9 экв.) и пиколин-боран (2,00 г, 18,73 ммоль, 1,97 экв.) добавляли один за другим. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и 30 мин. Добавляли воду (10 мл) и затем растворитель упаривали. К остатку добавляли концентрированную водную соляную кислоту (3,38 мл) и воду (10 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали с использованием MTBE, и органическую фазу отбрасывали. К водному слою добавляли толуол (40 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (6 N, 7,9 мл) для получения водного слоя с pH ~9. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с использованием толуола (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 0→25% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-4-3 (3,09 г, 89%) в виде бесцветной жидкости.

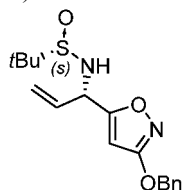
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.29-

5.21 (m, 2H), 4.52 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.7 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 365.17, 367.17 (M+H).



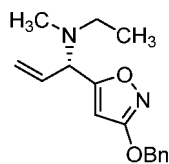
Соединение S1-9-3 получали, используя ту же последовательность синтеза (добавление к фуральдегиду, Дильс-Альдер, окисление, BCl_3 открытие оксо-мостика и TBS защита) для соединения S1-9-2 из изоксазола S1-4-3 (3,09 г) в 42% суммарном выходе.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.05 (dd, J=3.0, 10.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.91-2.56 (m, 7H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 511.34 (M+H).



К раствору ZnCl_2 (12,13 мл, 1,85 М в MeTHF, 22,44 ммоль, 0,275 экв.) в THF (125 мл) добавляли раствор MeLi (13,6 мл, 3,0 М в DEM, 40,80 ммоль, 0,5 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже -55°C . Раствор винилмагний хлорида (76,5 мл, 1,6 М в THF, 122,4 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при температуре ниже -61°C . Раствор имида S1-2-1 (25 г, 81,60 ммоль, 1,0 экв., полученного из S1-1-1 аналогичными способами, используемыми для S1-2-2) в THF (75 мл) добавляли по каплям через канюлю, поддерживая внутреннюю температуру ниже -74°C на протяжении 1 ч и 20 мин. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение дополнительных 35 мин и гасили водным раствором лимонной кислоты (12,5 г в 125 мл воды) давая возможность внутренней температуре повыситься до -35°C . Полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением желаемого продукта S1-3-1 (дг=~99,3:0,7) в количественном выходе в виде светлого желтого масла.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.33 (m, 5H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.43 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.03 (dt, J=1.2, 6.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J=4.3 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z 335.20 (M+H).



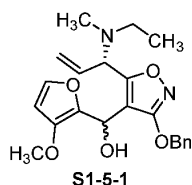
К раствору указанного выше сырого вещества S1-3-1 в метаноле (200 мл) добавляли концентрированную водную соляную кислоту (13,7 мл, 164 ммоль, 2,01 экв.) при температуре от 10 до 15°C . Реакционную смесь перемешивали при температуре комнатной температуре в течение 1 ч с получением промежуточного первичного амина S1-4-а. Реакционный раствор охлаждали до 0°C . Затем по очереди добавляли NaOAc (20,08 г, 244,8 ммоль, 3,0 экв.) и пиколин-боран (8,37 г, 81,60 ммоль, 1 экв.). Затем добавляли по каплям раствор ацетальдегида в EtOH (50 мас.%, 8,15 мл, 81,60 ммоль, 1,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и 50 мин. Добавляли водный раствор соляной кислоты (1 N, 280 мл), и затем растворитель упаривали. К остатку добавляли водную соляную кислоту (1 N, 50 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали с использованием MTBE (400 мл), и органическую фазу отбрасывали. Водный слой подщелачивали водным раствором NaOH (6 N, 58 мл) до pH ~8. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием толуола (300 мл, затем 150 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 5→30% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый промежуточный моно-этиламин (15,24 г, 72% за 2 стадии) в виде желтого масла.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.29 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 259.14 (M+H).

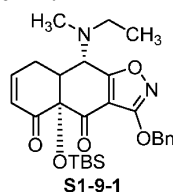
К раствору указанного выше моно-этиламина (15,24 г, 59,0 ммоль, 1 экв.) в MeCN (90 мл) добавляли HCHO (13,2 мл, 177 ммоль, 3 экв.) при 0°C , с последующим добавлением HOAc (6,75 мл, 118 ммоль, 2 экв.) и триацетоксиборгидрида натрия (15,0 г, 70,8 ммоль, 1,2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и гасили путем медленного добавления на-

сыщенного водного бикарбоната натрия (320 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и экстрагировали с использованием EtOAc (150 мл, затем 100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 10→25% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S1-4-1 (15,89 г, 99%) в виде бледного желтого масла.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-1.33 (m, 5H), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.20 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 273.15 (M+H).



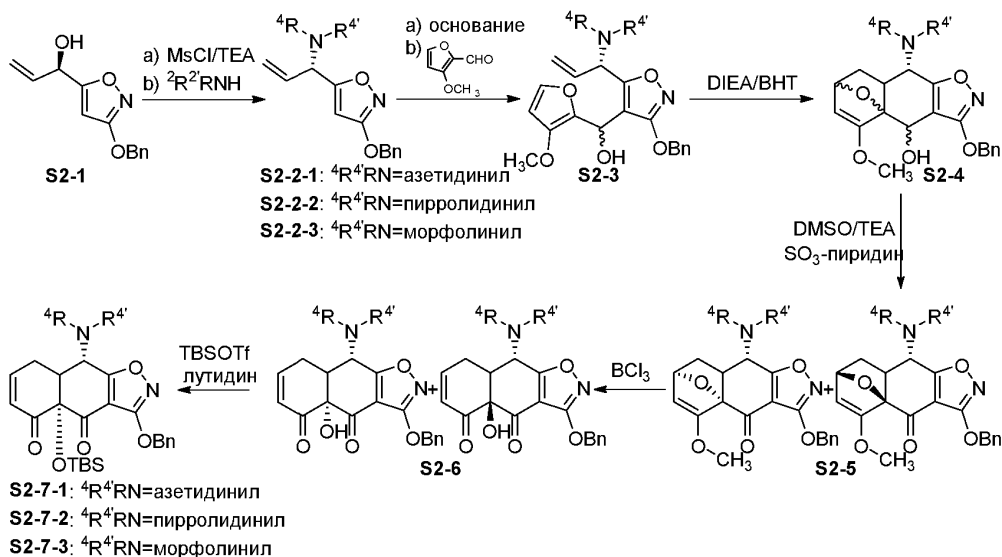
К раствору изоксазола S1-4-1 (14,88 г, 54,64 ммоль, 1 экв.) в DME (29,8 мл) добавляли раствор TMPMgCl·LiCl в THF (0,97 M, 81,67 мл, 79,22 ммоль, 1,45 экв.) при температуре от -5 до -2°C за 10 мин. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и затем охлаждали до -78°C . Раствор фуральдегида (10,34 г, 81,96 ммоль, 1,5 экв.) в THF (65 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь через канюлю при температуре ниже -71°C за 25 мин. Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до -17°C на протяжении 3,5 ч, и гасили насыщенным NH_4Cl (300 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (350 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным NH_4Cl (2×150 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт S1-5-1 (~1:1 диастереомеры) использовали непосредственно для следующей реакции без дополнительной очистки.



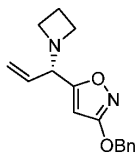
Соединение S1-9-1 получали, используя ту же последовательность синтеза (Дильс-Альдер, окисление, BCl_3 открытие оксо-мостика и TBS защита) для соединения S1-9-2 из сырого продукта присоединения S1-5-1 в 26% выходе за 5 стадий.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.81 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.84-2.63 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.01 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 497.18 (M+H).

Схема 2



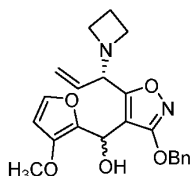
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 2.



S2-2-1

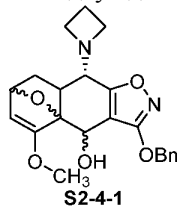
Азетидин (8,31 г, 88,82 ммоль, соль HCl) и гидроксид натрия (3,375 г, 84,38 ммоль) перемешивали в 25 мл этанола, охлаждая на ледяной бане. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли 10 мл дихлорметана. В другой колбе аллиловый спирт 1 (3,42 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (1,94 г, 19,24 ммоль, 1,3 экв.) растворяли в дихлорметане (34 мл). Этот раствор охлаждали до температуры от -20 до -15°C. При этой температуре добавляли MsCl (2,03 г, 17,76 ммоль, 1,2 экв.). После добавления реакцию смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. Указанное выше свободное основание азетидина (6 экв.) добавляли в реакцию смесь при -20°C за 20 мин. После добавления реакцию смесь помещали в холодильник на неделю. Добавляли воду (100 мл). Смесь фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли и концентрировали с получением 5 г сырого продукта. Сырой продукт растворяли в 35 мл этилацетата. Этилацетатный раствор экстрагировали с использованием водной соляной кислоты (1 N, 20 мл и 0,5 N, 10 мл). Объединенный водный раствор промывали с использованием 10 мл МТВЕ и затем подщелачивали водным гидроксидом натрия (2 N, 15 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием МТВЕ (30 мл и 20 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением 2,2 г продукта. Этот продукт загружали на 10 г колонку с силикагелем, элюировали гексаном и этилацетатом (2:1, 150 мл) с получением 1,6 г продукта 2-2-1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 5.29 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J=8.72 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 (d, J=8.24 Hz, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 271.1 (M+H).



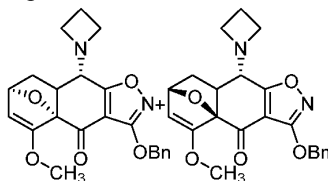
S2-3-1

Соединение 2-2-1 (1,6 г, 5,93 ммоль) растворяли в 16 мл THF, охлаждали до -100°C, используя баню жидкий азот/этанол. Раствор n-BuLi (2,5 M, 2,84 мл, 7,11 ммоль, 1,2 экв.) добавляли при температуре от -101 до -99°C с получением золотисто-окрашенного раствора. Раствор постепенно нагревали до -64°C. Затем пурпурно-окрашенный раствор охлаждали до -70°C. Раствор 3-метокси-2-фуральдегида (0,90 г, 7,11 ммоль, 1,2 экв.) в 3,5 мл THF добавляли в реакцию смесь при температуре ниже -62°C. После добавления реакцию смесь постепенно нагревали до -5°C. Реакцию гасили 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали с использованием МТВЕ (30 мл и 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением 2,5 г сырого продукта. Сырой продукт загружали на 8 колонку с силикагелем и элюировали гексаном и этилацетатом (5:1) с получением 1,8 г S2-3-1 в виде смеси двух диастереомеров в виде (густого масла).



S2-4-1

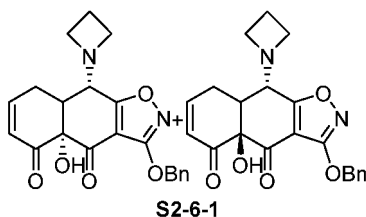
Соединение 2-3-1 (2,5 г, 6,31 ммоль) растворяли в 30 мл диоксана. К раствору добавляли диизопротилэтиламин (0,90 г, 6,94 ммоль, 1,1 экв.) и ВНТ (25 мг). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 недели. Смесь упаривали до сухости с получением 1,94 г сырого продукта S2-4-1 в виде смеси 4 диастереомеров. Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.



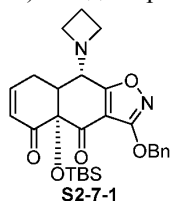
S2-5-1

Соединение 2-4-1 (1,94 г, 4,90 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана. К этому раствору добавляли DMSO (1,53 г, 19,6 ммоль, 4,0 экв.) и триэтиламин (1,98 г, 19,6 ммоль, 4,0 экв.). Смесь охлаждали на водяной бане со льдом. Добавляли комплексное соединение триоксида серы и пиридина (1,95 г, 12,25

ммоль, 2,5 экв.). После добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще 0,3 г комплексного соединения триоксида серы и пиридина. После перемешивания в течение еще 0,5 ч реакционную смесь охлаждали на водяной бане со льдом и гасили водой. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением 1,05 г соединения S2-5-1 в виде смеси 2 диастереомеров: MS (ESI) m/z 395.1 (M+H).

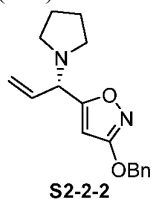


Соединение 2-5-1 (1,0 г, 2,54 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали. 1 М раствор BCl_3 в дихлорметане (3,81 мл, 3,81 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при температуре от -13 до -15°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин и затем гасили с использованием 20 мл 20% водного раствора трехосновного фосфата калия. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением 0,7 г сырого продукта S2-6-1 (смесь двух диастереомеров) в виде коричневого масла: MS (ESI) m/z 381.1 (M+H).



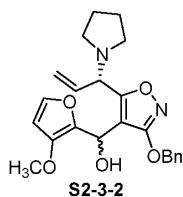
Соединение S2-6-1 (0,7 г, 1,84 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали на водяной бане со льдом. К этому раствору добавляли 2,6-лутидин (0,34 мл, 2,94 ммоль, 1,6 экв.) с последующим добавлением TBSOTf (0,55 мл, 2,39 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали с охлаждением ледяной водой в течение 1 ч и затем гасили с использованием 10 мл воды. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением 1 г сырого продукта. Сырой продукт загружали на 20 г колонку с силикагелем, элюировали гексаном и этилацетатом (6 к 1, 280 мл) с получением 140 мг продукта S2-7-1 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 495.2 (M+H).

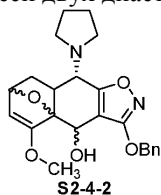


Соединение S2-1 (10 г, 43,3 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (7,85 мл, 56,3 ммоль, 1,3 экв.) перемешивали в 150 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали до -27°C . Беспримесный MsCl (3,85 мл, 49,8 ммоль, 1,15 экв.) добавляли в реакционную смесь по каплям, поддерживая температуру ниже -20°C . После перемешивания в течение дополнительных 30 мин, реакционную смесь дополнительно охлаждали и 2,2,2-трифторэтанол (24 мл) добавляли при температуре ниже -32°C . Пирролидин (22,4 мл, 259,8 ммоль, 6,0 экв.) добавляли по каплям, поддерживая температуру от -32 до -25°C . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем хранили в холодильнике (-23°C) в течение ночи. Воду (100 мл) добавляли для гашения реакции. Два слоя разделяли. Органический слой концентрировали до сухости. Остаток растворяли в 200 мл МТВЕ. После промывания 100 мл воды 3 раза, раствор МТВЕ охлаждали на водяной бане со льдом. Водную HCl (1 М, 100 мл) добавляли при температуре ниже 10°C . Два слоя разделяли. К водному слою добавляли 2 N NaOH при температуре ниже 10°C для доведения pH до щелочного. Эту смесь экстрагировали с использованием 200 мл МТВЕ. Раствор МТВЕ концентрировали до сухости с получением 10 г сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью 40 г колонки с силикагелем с получением 7 г продукта 2-2-2.

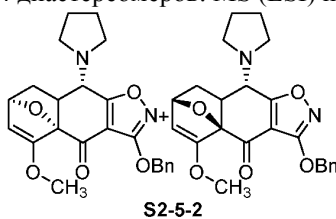
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.32 (m, 5H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.34-5.21 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.52-2.49 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 4H); MS (ESI) m/z 285.1 (M+H).



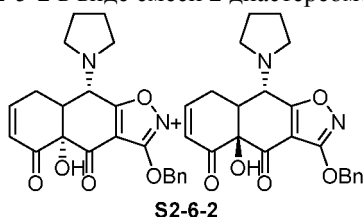
Соединение 2-2-2 (7,0 г, 24,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в THF. Этот раствор охлаждали на бане вода/лед/метанол. К этой реакционной смеси добавляли TMPMgCl-LiCl (1,0 M, 34,4 мл, 1,4 экв.) при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч и затем охлаждали до -50°C . 3-Метокси-2-уральдегид (3,42 г, 27,1 ммоль, 1,1 экв.) добавляли при -50°C . Реакционную смесь постепенно нагревали до -7°C за 2,5 ч и затем гасили с использованием 70 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали дважды с использованием этилацетата (30 мл каждый). Объединенные органические фракции промывали последовательно насыщенным водным хлоридом аммония (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл). После концентрирования сырой продукт загружали на 230 г колонку с силикагелем, элюировали гексаном и этилацетатом с получением 5,8 г продукта S2-3-2 в виде смеси двух диастереомеров: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).



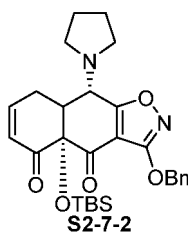
Соединение 2-3-2 (5,8 г, 14,15 ммоль) растворяли в 60 мл диоксана. К этому раствору добавляли диизопропилэтиламин (2,01 г, 15,56 ммоль, 1,1 экв.) и ВНТ (50 мг). Эту смесь перемешивали при 95°C в течение 1 недели. Эту смесь концентрировали и затем сушили под высоким вакуумом с получением 6,2 г сырого продукта S2-4-2 в виде смеси 4 диастереомеров: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).



Указанное выше сырое соединение S2-4-2 (14,15 ммоль), DMSO (4,42 г, 56,6 ммоль, 4,0 экв.) и триэтиламин (5,72 г, 56,6 ммоль, 4,0 экв.) перемешивали в 60 мл дихлорметана. После охлаждения смеси на бане лед/вода, добавляли комплексное соединение триоксида серы и пиридина (4,73 г, 29,7 ммоль, 2,1 экв.). После добавления охлаждающую баню удаляли. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, добавляли еще 1 г пиридина триоксида серы, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 дня. Реакцию охлаждали на водяной бане со льдом и затем гасили с использованием 40 мл воды. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали с получением 6,8 г сырого продукта S2-5-2 в виде смеси 2 диастереомеров: MS (ESI) m/z 409.2 (M+H).

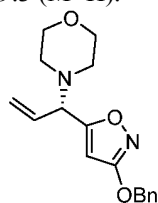


Указанное выше сырое соединение S2-5-2 (~14 ммоль) растворяли в 70 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали на бане сухой лед/ацетон/вода. Раствор BCl_3 (1 M, 19,6 мл, 1,4 экв.) добавляли при температуре от -17°C до -14°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин и затем гасили с использованием 30 мл 20% водного раствора K_3PO_3 . Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием 10 мл дихлорметана. Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали с получением 5,7 г сырого соединения S2-6-2 в виде твердого вещества коричневого цвета (смесь 2 диастереомеров): MS (ESI) m/z 395.2 (M+H).



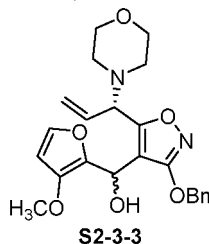
Указанное выше сырое соединение S2-6-2 (~14 ммоль) растворяли в 60 мл DCM. Этот раствор охлаждали на водяной бане со льдом. К этому раствору добавляли 2,6-лутидин (2,4 г, 22,4 ммоль, 1,6 экв.) с последующим добавлением TBSOTf (4,9 г, 18,5 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали на охлаждающей бане в течение 1 ч и затем гасили с использованием 50 мл воды. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Сырое вещество загружали на 50 г колонку с силикагелем, элюировали гексаном и этилацетатом (9:1, 500 мл) с получением 2,1 г соединения S2-7-2 в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 509.3 (M+H).

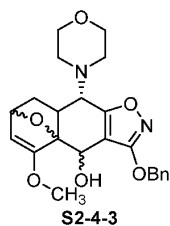


Соединение S2-1 (10 г, 43,3 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (7,85 мл, 56,3 ммоль, 1,3 экв.) перемешивали в 150 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали до температуры ниже -20°C . Беспримесный MsCl (3,85 мл, 49,8 ммоль, 1,15 экв.) добавляли в реакционную смесь по каплям, поддерживая температуру ниже -20°C . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь дополнительно охлаждали до -28°C . Морфолин (22,7 мл, 259,8 ммоль, 6,0 экв.) добавляли по каплям, удерживая температуру ниже -25°C . Реакционную смесь постепенно нагревали до 5°C за период времени 5 ч. Воду (150 мл) добавляли для гашения реакции. Органический слой отделяли и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в 200 мл толуола, промывали водой (100 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (100 мл), и снова концентрировали до сухости. Сырое вещество загружали на 80 г колонку с силикагелем и элюировали гексаном и этилацетатом (2:1-3:2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и затем концентрировали до 200 мл. После охлаждения раствора до 0°C , добавляли 1 N HCl (60 мл). Два слоя разделяли. К водному слою добавляли МТВЕ (300 мл) и 2 N NaOH (40 мл), охлаждая на бане лед/вода. Органический слой отделяли и концентрировали до сухости с получением 8,9 г продукта S2-2-3.

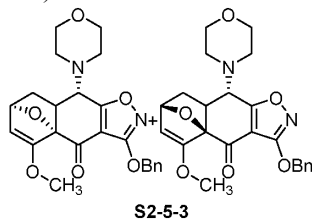
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.32 (m, 5H) 5.95-5.85 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.35-5.29 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.55-2.41 (m, 4H); MS (ESI) m/z 301.1 (M+H).



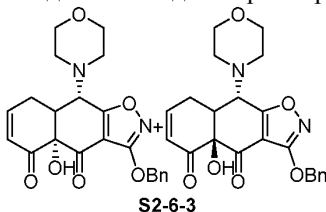
Соединение S2-2-3 (8,9 г, 29,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 150 мл THF. Этот раствор охлаждали до -102°C , используя баню с жидким азотом/этанолом. Медленно добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане, 15,4 мл, 38,48 ммоль, 1,3 экв.), поддерживая температуру ниже -98°C . Реакционную смесь перемешивали при температуре от -102 до -80°C в течение 1 ч. Твердый $\text{MgBr}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (9,94 г, 35,52 ммоль, 1,2 экв.) добавляли через монолитную вспомогательную воронку за период времени 10 мин, поддерживая температуру ниже -70°C . Полученную в результате густую суспензию перемешивали при -70°C в течение 30 мин. При той же температуре добавляли твердый 3-метокси-2-фуральдегид (4,48 г, 38,48 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревали до -20°C за период времени 1,5 ч и затем гасили с использованием 80 мл насыщенного NH_4Cl . Органический слой отделяли и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в 200 мл этилацетата, промывали водой и насыщенным соевым раствором и снова концентрировали до сухости. Сырое вещество очищали с помощью колонки с силикагелем (300 г), элюируя гексаном и этилацетатом (4:1-3:1) с получением 4,84 г соединения S2-3-3 в виде смеси 1 к 1 двух диастереомеров: MS (ESI) m/z 427.2 (M+H).



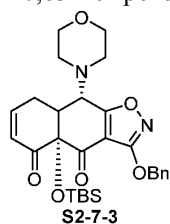
Соединение S2-3-3 (4,84 г, 11,4 ммоль), диизопропилэтиламин (4,5 мл, 25,8 ммоль) и ВНТ (10 мг) перемешивали в 150 мл 2-пропанола. Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 1 недели. Эту смесь концентрировали до сухости. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя гексаном и ацетоном (4:1-2:1) с получением 0,93 г продукта S2-4-3 в виде смеси 4 диастереомеров: MS (ESI) m/z 421.2 (M+H).



Соединение S2-4-3 (0,9 г, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 4 мл дихлорметана. К этому раствору добавляли триэтиламин (1,2 мл, 8,44 ммоль, 4,0 экв.). Этот раствор охлаждали на водяной бане со льдом. Смесь комплексного соединения триоксида серы и пиридина (705 мг, 4,43 ммоль, 2,1 экв.) в DMSO (2,33 мл) добавляли при температуре ниже 5°C. Водяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию охлаждали на охлаждающей бане лед/вода и гасили с использованием 20 мл воды. Органический слой отделяли и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в 100 мл этилацетата, промывали водой (25 мл×3) и насыщенным солевым раствором (25 мл) и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в 20 мл толуола и затем упаривали до сухости с получением 0,86 г сырого продукта S2-5-3 в виде смеси 2 диастереомеров: MS (ESI) m/z 425.2 (M+H).

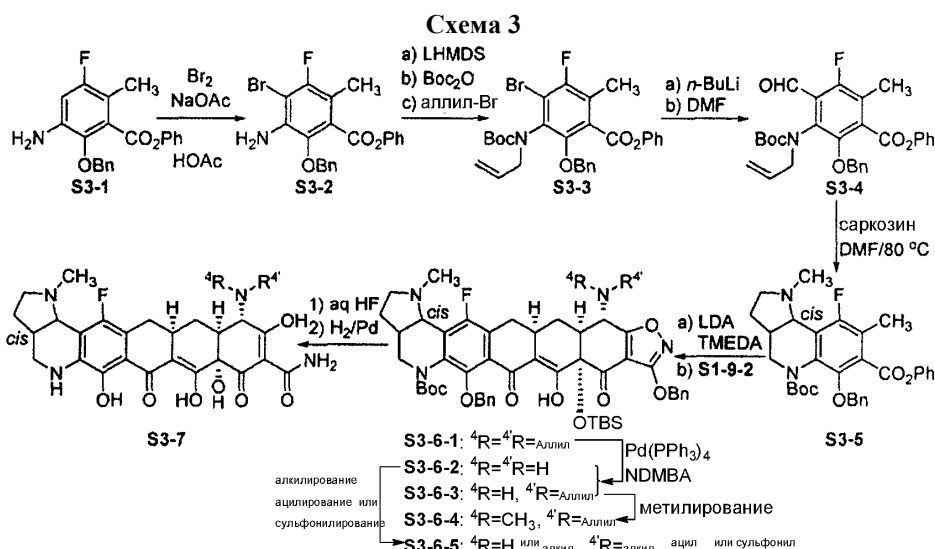


Соединение S2-5-3 (0,86 г, 2 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 12 мл дихлорметана. Этот раствор охлаждали до -17°C. К этому раствору добавляли BCl₃ (1 M, 3 мл, 3 ммоль, 1,5 экв.) при температуре ниже -15°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре от -16 до -13°C в течение 30 мин. Водный 15% K₃PO₄ добавляли для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали с использованием 100 мл дихлорметана, промывали водой (30 мл×3) и насыщенным солевым раствором. После концентрирования до сухости получали 0,83 г сырого продукта S2-6-3: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).

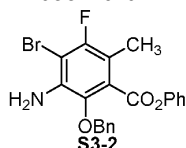


Соединение S2-6-3 (0,83 г, 3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 10 мл дихлорметана. К этому раствору добавляли 2,6-лутидин (0,46 мл, 4 ммоль, 2,0 экв.). После охлаждения раствора на водяной бане со льдом добавляли TBSOTf (0,69 мл, 3 ммоль, 1,5 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Воду (10 мл) добавляли для гашения реакции. Эту смесь экстрагировали с использованием 100 мл толуола. Органическую фракцию промывали водой (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (20 мл), и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (20 г), элюируя толуолом с последующим добавлением дихлорметана и ацетона (9:1) с получением 0,66 г продукта S2-7-3 в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.30 (d, J=2.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J=11 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 525.2 (M+H).



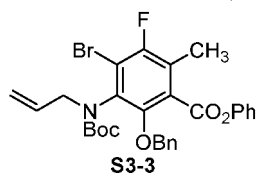
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 3.



К раствору анилина S3-1 (15,0 г, 42,69 ммоль, 1 экв., полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 606-622) и NaOAc (10,5 г, 128,07 ммоль, 3 экв.) в HOAc (100 мл) добавляли раствор Br₂ (2,20 мл, 42,69 ммоль, 1 экв.) в HOAc (10 мл) по каплям через шприц при 17→19°C при охлаждении на бане с холодной водой. После перемешивания при температуре 20°C в течение 20 мин, добавляли еще Br₂ (66 мкл) в HOAc (1 мл). После перемешивания в течение 5 мин, реакционную смесь выливали на смесь льда и воды. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (600 мл). Органический слой отделяли, промывали 10% водным раствором Na₂S₂O₃, водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором. Полученную в результате органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением.

Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 5→6% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S3-2 в виде густого бледного желтого масла (15,59 г, 85%).

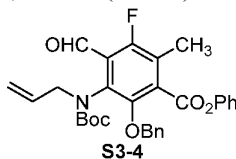
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.35 (m, 7H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 2.32 (d, J=2.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 429.94, 431.92 (M+H).



К раствору анилина S3-2 (908 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (8 мл) добавляли раствор LHMDS в THF (4,43 мл, 1,0 M, 4,43 ммоль, 2,1 экв.) при температуре ниже -70°C за 7 мин. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Раствор Boc₂O (484 мг, 2,22 ммоль, 1,05 экв.) в THF (1 мл) добавляли при температуре ниже -71°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, и затем сухой лед удаляли из холодной бани. Реакционную смесь затем нагревали до -50°C и добавляли аллилбромид (0,201 мл, 2,32 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры за 20 мин, затем ее нагревали при 50°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество аллилбромид (0,201 мл, 2,32 ммоль, 1,1 экв.). Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, и затем охлаждали до комнатной температуры. Эту реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc (40 мл), промывали насыщенным водным NH₄Cl (2×30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Полученную в результате органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 2→5% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S3-3 (1,06 г, 88%, ~3:1 ротамеры).

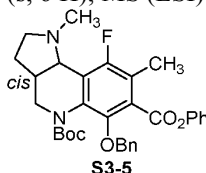
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (m, 7H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2.25H), 4.92 (d, J=10.4 Hz, 0.75H), 4.50 (dd, J=6.1, 14.6 Hz, 0.75H), 4.24 (dd, J=6.1, 15.3 Hz, 0.25H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.42 (d, J=2.4 Hz, 2.25H), 2.40 (d, J=2.4 Hz, 0.75H), 1.54 (s,

2.25H), 1.44 (s, 6.75H); MS (ESI) m/z 591.99, 593.98 (M+Na).



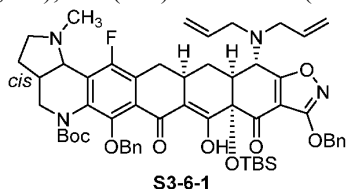
К раствору бромида S3-3 (1,06 г, 1,86 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (30 мл) добавляли раствор n -BuLi в гексане (1,16 мл, 1,6 М, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) по каплям при температуре ниже -100°C . После перемешивания в течение 3 мин раствор DMF (0,215 мл, 2,79 ммоль, 1,5 экв.) в THF (1 мл) добавляли при температуре ниже -100°C . Полученный в результате реакционный раствор затем оставляли нагреваться до -78°C и перемешивали при той температуре в течение 35 мин. Затем добавляли насыщенный водный NH_4Cl . Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 3→12% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S3-4 (0,91 г, 94%, ~2:1 ротамеры).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.93-5.79 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 3.35 H), 4.89 (d, $J=9.8$ Hz, 0.65H), 4.64 (dd, $J=5.5, 14.6$ Hz, 0.65H), 4.32 (dd, $J=5.5, 14.6$ Hz, 0.35H), 3.97 (dd, $J=7.9, 14.6$ Hz, 0.35H), 3.90 (dd, $J=8.5, 14.6$ Hz, 0.65H), 2.40 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.36 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 542.11 (M+Na).

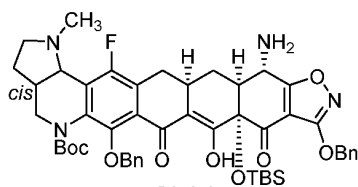


К смеси соединения S3-4 (4,52 г, 8,71 ммоль, 1 экв.) и саркозина (1,16 г, 13,06 ммоль, 1,5 экв.) добавляли DMF (72 мл) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч 30 мин, и охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате смесь затем разделяли между EtOAc (500 мл) и водой (720 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2×500 мл), насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 10→60% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S3-5 в виде твердого вещества белого цвета (4,68 г, 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 7H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 4.96-4.84 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.98 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.35 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.26 (br s, 4H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H); MS (ESI) m/z 547.14 (M+H).

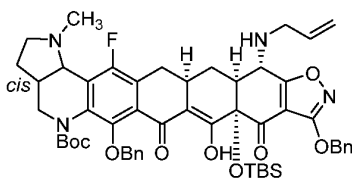


Общая методика А (образование колец по Михаэлю-Дикману). n -BuLi (170 мкл, 1,6 М в гексане, 0,272 ммоль, 1,4 экв.) добавляли по каплям в раствор диизопропиламина (41 мкл, 0,291 ммоль, 1,5 экв.) в THF (1 мл) при -50°C . Реакционную смесь нагревали до -20°C и снова охлаждали до температуры ниже -70°C . Добавляли TMEDA (44 мкл, 0,291 ммоль, 1,5 экв.). Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Раствор рацемического соединения S3-5 (106 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли по каплям через канюлю при температуре ниже -72°C . Полученный в результате красно-оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, и охлаждали до -100°C , используя баню EtOH/жидкий N_2 . Раствор енона S1-9-2 (104 мг, 0,94 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться и затем добавляли LHMDS (194 мкл, 1,0 М в THF, 0,194 ммоль, 1 экв.) при $\sim -90^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь постепенно нагревали до -10°C . Насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→50% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S3-6-1 в виде твердого вещества желтого цвета (179 мг, 94%, ~1:1 диастереомеры плюс ротамеры для каждого диастереомера): MS (ESI) m/z 987.52 (M+H).



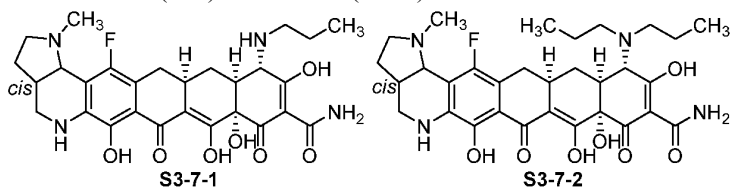
S3-6-2

Общая методика В (дезаллилирование). К смеси соединения S3-6-1 (234 мг, 0,237 ммоль, 1 экв.), 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (370 мг, 2,37 ммоль, 10 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.) добавляли DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с использованием водного насыщенного бикарбоната натрия (барботирование). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и экстрагировали с использованием дихлорметана (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя 20→100% EtOAc/гексан с получением на выходе желаемого продукта S3-6-2 (159 мг, 74%, ~1:1 диастереомеры плюс ротамеры для каждого диастереомера) в виде твердого вещества желтого цвета: MS (ESI) m/z 907.51 (M+H).



S3-6-3

Соединение S3-6-3 также выделяли с 15% выходом наряду с соединением S3-6-2 (41% выход) и исходным веществом (18% извлечено), используя общую методику В, когда использовали только половину количества реагентов. S3-6-3: MS (ESI) m/z 947.49 (M+H).



S3-7-1

S3-7-2

Общая методика С (HF десилилирование и гидрогенизация). Водный HF (48-50%, 0,5 мл) добавляли в раствор соединения S3-6-1 (27 мг, 0,028 ммоль, 1 экв.) в диоксане (0,5 мл) в полипропиленовом реакционном сосуде при комнатной температуре. Эту смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и медленно выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (15 мл) (интенсивное барботирование). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (MS (ESI) m/z 773.35 (M+H)).

Pd-C (10 мас.%, 10 мг) добавляли за одну порцию в раствор указанного выше сырого продукта в смеси CH₃OH (1 мл) и HCl/вода (1 N, 84 мкл, 0,084 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Реакционный сосуд герметично закрывали и продували водородом путем кратковременного создания вакуума в колбе с последующим продуванием газообразным водородом (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 40 мин, и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтровальный остаток промывали с использованием MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя Phenomenex Polymex 10 μ RP-γ 100A колонку [10 мкм, 150×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl/вода; растворитель В: CH₃CN; инъекционный объем: 3,0 мл (0,05 N HCl/вода); градиент: 0→35% В в А за 20 мин; сбор определяемой массой фракций]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и лиофилизировали с получением на выходе соединения S3-7-1 (6,63 мг) и соединения S3-7-2 (3,33 мг). Два диастереомера соединения S3-7-1 разделяли с помощью второй HPLC очистки (5→30% В в А за 20 мин). Рано элюирующий диастереомер представляет собой S3-7-1-А, а последний представляет собой S3-7-1-В.

S3-7-1-А.

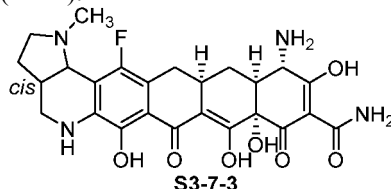
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.5, 13.3 Hz, 1H), 3.35-3.17 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 5H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.84 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.28 (M+H).

S3-7-1-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=5.5, 13.3$ Hz, 1H), 3.36-3.19 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 5H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.86 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.28 (M+H).

S3-7-2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, смесь диастереомеров) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.53-3.17 (m, 5H), 3.14-2.93 (m, 8 H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.02 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 599.37 (M+H).



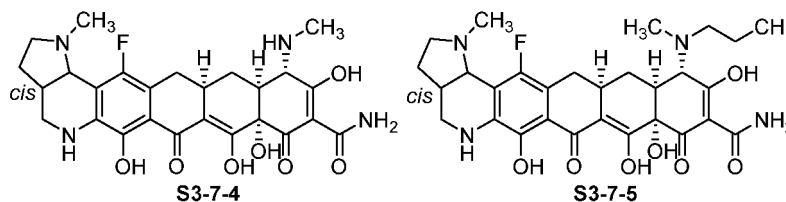
Соединение S3-7-3 получали из соединения S3-6-2, используя общую методику С.

S3-7-3-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=5.5, 12.8$ Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 515.25 (M+H).

S3-7-3-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=5.5, 13.3$ Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 5H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 515.25 (M+H).



Общая методика D-1 (восстановительное алкилирование). К раствору соединения S3-6-3 (22 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли раствор НСНО в воде (37 мас.%, 5,2 мкл, 0,070 ммоль, 3 экв.), НОAc (2,6 мкл, 0,046 ммоль, 2 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,046 ммоль, 2 экв.) последовательно. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество НСНО в воде (37 мас.%, 5,2 мкл, 0,070 ммоль, 3 экв.), НОAc (2,6 мкл, 0,046 ммоль, 2 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,046 ммоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь дополнительно перемешивали при температуре комнатной температуре в течение 6 ч и гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия и буферного раствора фосфата калия (рН 7). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением сырого продукта восстановительного алкилирования S3-6-4: MS (ESI) m/z 961.52 (M+H).

Сырой продукт восстановительного алкилирования S3-6-4 подвергали общей методике С для HF десилилирования и гидрогенизации с получением на выходе желаемого соединения S3-7-4-A (3,50 мг, 24% за 3 стадии), S3-7-4-B (2,59 мг, 18% за 3 стадии) и S3-7-5 (2,12 мг, 14% за 3 стадии, смесь диастереомеров).

S3-7-4-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=6.4, 12.8$ Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 5H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H); MS (ESI) m/z 529.29 (M+H).

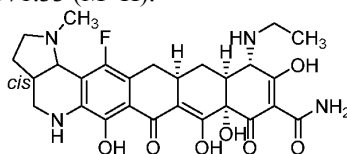
S3-7-4-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=5.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 5H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 529.29 (M+H).

S3-7-5.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, смесь диастереомеров) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H),

4.20 (s, 0.5H), 4.11 (s, 0.5H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 11 H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 3H); MS (ESI) m/z 571.33 (M+H).



S3-7-6

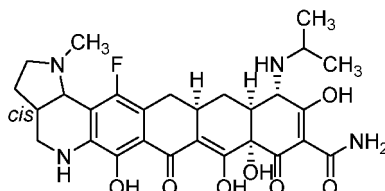
Соединение S3-7-6 получали из соединения S3-6-2, используя общую методику D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S3-7-6-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 5H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.83 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 543.26 (M+H).

S3-7-6-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 5H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.84 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-0.99 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 543.26 (M+H).



S3-7-7

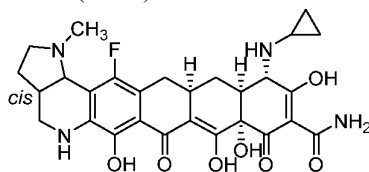
Соединение S3-7-7 получали из соединения S3-6-2, используя общую методику D-1 (с ацетоном) и С. Два диастереомера были разделены с помощью HPLC.

S3-7-7-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.45 (dd, $J=5.5, 12.8$ Hz, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.82 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.27 (M+H).

S3-7-7-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.45 (dd, $J=5.5, 12.8$ Hz, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 6 H), 2.83 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.27 (M+H).



S3-7-8

Общая методика D-2 (циклопропилирование). К раствору соединения S3-6-2 (20 мг, 0,022 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) в дальнейшем добавляли 4Å молекулярные сита, HOAc (7,6 мкл, 0,132 ммоль, 6 экв.), [(1-этоксциклопропил)окси]триметилсилан (26,4 мкл, 0,132 ммоль, 6 экв.), и цианборгидрид натрия (5,6 мг, 0,088 ммоль, 4 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через слой целита. Фильтровальный остаток промывали с использованием DCM. Фильтрат промывали смесью насыщенного водного бикарбоната натрия и буферного раствора фосфата калия (pH 7). Полученную в результате органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autorpurification, используя Sunfire Prep C18 OBD колонку [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; объем вводимой пробы: 3,0 мл (CH_3CN); градиент: 20→100% В в А за 13 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и лиофилизировали с получением на выходе желаемого продукта (7,8 мг, 37%). MS (ESI) m/z 947.53 (M+H).

Указанный выше продукт подвергали общей методике С для HF десилилирования и гидрогениза-

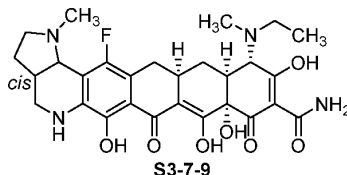
ции с получением на выходе желаемого соединения S3-7-8.

S3-7-8-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=5.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 8H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H).

S3-7-8-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=6.6, 13.3$ Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 8 H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.08-0.93 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H).



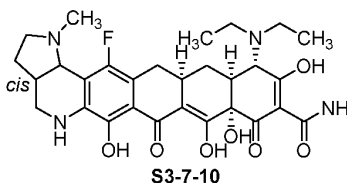
Соединение S3-7-9 получали из соединения S3-6-2, используя общую методику D-1 дважды (с ацетальдегидом с последующим добавлением формальдегида) и общую методику C.

S3-7-9-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.12 (s, 0.5H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.12-2.90 (m, 10 H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 557.31 (M+H).

S3-7-9-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.12 (s, 0.5H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.13-2.94 (m, 10H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 557.31 (M+H).



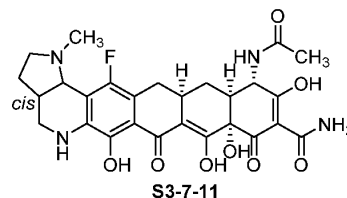
Соединение S3-7-10 получали из соединения S3-6-2, используя общую методику D (с избытком ацетальдегида) и C.

S3-7-10-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 7H), 2.92 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 571.31 (M+H).

S3-7-10-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 7H), 2.92 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.41 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 571.31 (M+H).

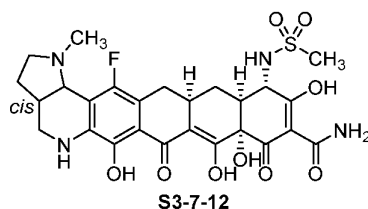


К раствору соединения S3-6-2 (21 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) и $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (11,9 мкл, 0,069 ммоль, 3 экв.) в DCM (1 мл) добавляли ацetylхлорид (2,5 мкл, 0,035 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Добавляли буферный раствор фосфата калия (pH 7). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. LC-MS показала смесь желаемого продукта и побочного продукта диацелирования. Остаток растворяли в MeOH (0,5 мл). Добавляли карбонат калия (6,4 мг, 0,46 ммоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и гасили с использованием насыщенного водного NH_4Cl и буферного раствора фосфата калия (pH 7). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали, и концентрировали.

Указанный выше сырой продукт, MS (ESI) m/z 949.56 (M+H), подвергли общей методике С для HF десилилирования и гидрогенизации с получением на выходе желаемого продукта S3-7-11 (3,95 мг, 27% за 3 стадии).

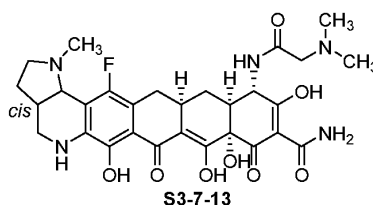
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, смесь диастереомеров) δ 4.75 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 5H) 2.96-2.89 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 4 H), 1.60-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557.26 (M+H).



К раствору соединения S3-6-2 (21 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) и $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (11,9 мкл, 0,069 ммоль, 3 экв.) в DCM (1 мл) добавляли метансульфононовый ангидрид (6 мг, 0,035 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и 35 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительное количество $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (11,9 мкл, 0,069 ммоль, 3 экв.) и метансульфонового ангидрида (6 мг, 0,035 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при той температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl и буферный раствор фосфата калия (pH 7). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением на выходе сырого продукта: MS

(ESI) m/z 985.52 (M+H). Этот сырой продукт подвергли общей методике С для HF десилилирования и гидрогенизации с получением на выходе желаемого соединения S3-7-12 (3,39 мг, 22% за 3 стадии).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, смесь диастереомеров) δ 4.77-4.75 (m, 1H), 4.08 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.44 (d, $J=5.5$, 13.3 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 8H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z 593.17 (M+H).



К раствору соединения S3-6-2 (30 мг, 0,033 ммоль, 1 экв.) и $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (40 мкл, 0,23 ммоль, 7 экв.) в DCM (1.5 мл) добавляли диметиламиноацетилхлорид гидрохлорид (26 мг, 0,165 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли буферный раствор фосфата калия (pH 7). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением на выходе сырого продукта: MS (ESI) m/z 992.59 (M+H).

Общая методика E (общее снятие защиты). К раствору указанного выше сырого продукта в DCM (0.2 мл) добавляли диметилсульфид (7,3 мкл, 0,099 ммоль, 3 экв.) при 0°C , с последующим добавлением метансульфоновой кислоты (0,1 мл). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и DCM упаривали путем нагнетания азота в реакционную смесь с перемешиванием. Затем добавляли DCM (50 мкл) и диметилсульфид (10 мкл), и полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворитель снова упаривали, и остаток разбавляли 0,05 N HCl в водном растворе. Полученный в результате раствор очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя Phenomenex Polymerex 10 μ RP- γ 100A колонку [10 мкм, $150 \times 21,20$ мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель A: 0,05 N HCl/вода; растворитель B: CH_3CN ; объем вводимой пробы: 3,0 мл (0,05 N HCl/вода); градиент: 0 \rightarrow 30% B в A за 20 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и лиофилизировали с получением на выходе соединения S3-7-13-A (3,25 мг, 15% за 2 стадии) в виде рано элюирующего диастереомера и соединения S3-7-13-B (8,02 мг, 36% за 2 стадии) в виде поздно элюирующего диастереомера.

S3-7-13-A.

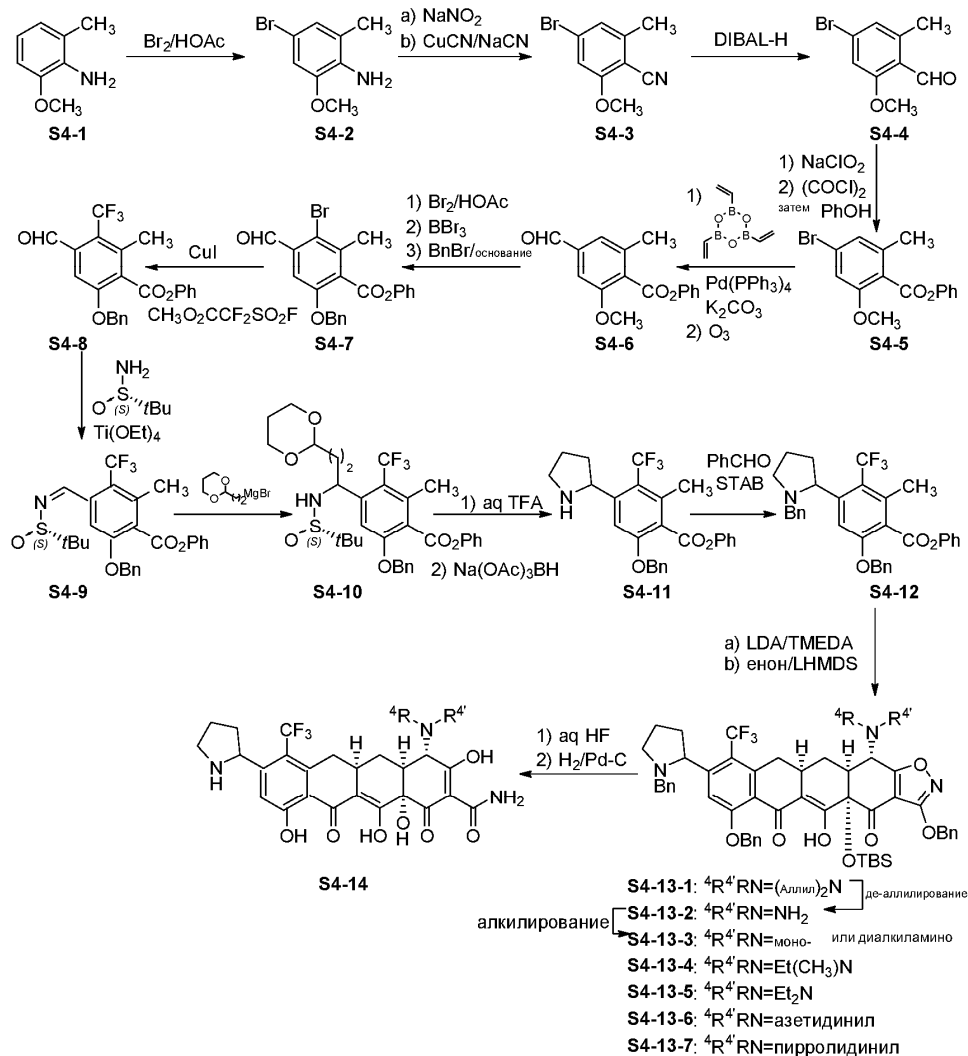
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 4.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 4.08, 4.03 (ABq, $J=15.6$ Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=5.4$, 12.9 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H),

3.09-3.04 (m, 5H), 2.99-2.90 (m, 7H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 600.31 (M+H).

S3-7-13-B.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ротамеры) δ 4.77-4.76 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.44 (dd, J=5.0, 12.8 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.14-2.91 (m, 12H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 600.31 (M+H).

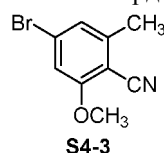
Схема 4



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 4.

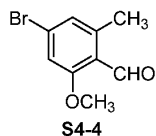


К охлажденному льдом раствору 2-метокси-6-метиланилина (S4-1, 25,12 г, 183,10 ммоль, 1 экв.) в CH₃OH (79 мл) и HOAc (25 мл) добавляли раствор брома (9,41 мл, 183,10 ммоль, 1 экв.) в HOAc (79 мл) по каплям через вспомогательную воронку. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч после завершения добавления. Добавляли EtOAc (150 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием и промывали дополнительным количеством EtOAc, получая на выходе 37,20 г соединения S4-2 в виде беловатого твердого вещества (соль HBr).

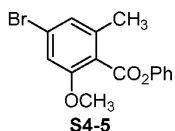


4-Бром-2-метокси-6-метиланилин (S4-2, соль HBr, 20,00 г, 92,70 ммоль, 1 экв.) суспендировали в концентрированной водной HCl (22 мл) и охлаждали колотым льдом (76 г) на ледяной бане. Раствор

NaNO_2 (6,52 г, 94,60 ммоль, 1,02 экв.) в H_2O (22 мл) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и нейтрализовали водным Na_2CO_3 . Суспензию CuCN (10,40 г, 115,90 ммоль, 1,25 экв.) в H_2O (44 мл) перемешивали с раствором NaCN (14,40 г, 294,80 ммоль, 3,18 экв.) в 22 мл H_2O и охлаждали на ледяной бане. Исходную смесь соли диазония затем добавляли к смеси CuCN и NaCN при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру 0°C (также добавляли частями толуол (180 мл) во время добавления). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч при комнатной температуре в течение 2 ч, и при 50°C в течение еще 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры слои разделяли. Водный слой экстрагировали толуолом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток пропускали через слой силикагеля, промывали толуолом и концентрировали с получением на выходе 14,50 г соединения S4-3 в виде твердого вещества светлого желтого цвета.



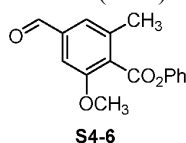
К раствору S4-3 (11,34 г, 50,20 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) медленно добавляли 1,5 M DIBAL-H в толуоле (40,10 мл, 60,20 ммоль, 1,2 экв.) при температуре -78°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры постепенно и перемешивали в течение ночи. После повторного охлаждения до 0°C реакцию осторожно гасили с использованием 1 N водной HCl. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали три раза с использованием EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали H_2O , насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением соединения S4-4 в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.



К суспензии S4-4 (50,20 ммоль, 1 экв.) в *t*-BuOH (200 мл) добавляли раствор NaClO_2 (11,34 г, 100,30 ммоль, 2 экв.) и NaH_2PO_4 (34,6 г, 250,80 ммоль, 5 экв.) в H_2O (100 мл) через вспомогательную воронку. После завершения добавления добавляли 2-метил-2-бутен (42,40 мл, 0,40 моль, 8 экв.). Полученный в результате гомогенный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и удаляли летучие вещества. Остаток суспендировали в 150 мл H_2O . Этот раствор подкисляли до pH 1 с использованием 1 N водной HCl и экстрагировали три раза простым *t*-бутилметилловым эфиром. Объединенный органический раствор экстрагировали три раза с использованием 1 N водного NaOH. Объединенный водный раствор подкисляли с использованием 6 N водной HCl, и экстрагировали три раза с использованием EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 8,64 г промежуточного соединения бензойной кислоты (4-4-а) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору указанной выше бензойной кислоты (8,64 г, 35,20 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (70 мл) добавляли оксалилхлорид (3,76 мл, 42,30 ммоль, 1,2 экв.), с последующим добавлением пары капель DMF (предупреждение: выделение газа). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и летучие вещества упаривали под пониженным давлением. Остаток дополнительно сушили под высоким вакуумом с получением сырого бензоилхлорида. Сырой бензоилхлорид перерастворяли в дихлорметане (70 мл). Добавляли триэтиламин (12,3 мл, 88,10 ммоль, 2,5 экв.), фенол (3,98 г, 42,30 ммоль, 1,2 экв.) и DMAP (0,43 г, 3,52 ммоль, 0,1 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали. Остаток суспендировали в EtOAc, и осадок отфильтровывали. Органический раствор затем промывали 1 N водной HCl (три раза), H_2O , насыщенным водным NaHCO_3 , и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии давала соединение S4-5 (10,05 г, 89%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.45 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.04 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 319.0 (M-H).



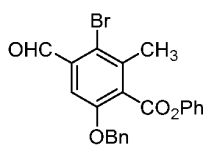
Соединение S4-5 (20 г, 62,5 ммоль, 1,0 экв.), 2,4,6-тривинилциклотрибороксан-пиридиновый комплекс (7,8 г, 31,25 ммоль, 0,50 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,2 г, 1,88 ммоль, 0,030 экв.) и K_2CO_3 (17,25 г, 125 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в колбу в 1,4 мл диоксан: H_2O (3: 1, V:V). Эту смесь барботировали N_2 для удаления

O₂ в течение 6 раз. Эту смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 19 ч. Эту смесь концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали до сухости. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием (простого петролейного эфира:EtOAc = 200:1-100:1-50:1 градиент). Это давало на выходе 14,8 г (88,3%) соединения S4-5-а в виде твердого вещества светлого желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 1H), 5.72 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 269.1 (M+H).

Обогащенный озоном поток кислорода барботировали через холодный (-78°C) раствор соединения S4-5-а (21 г, 78,3 ммоль, 1,0 экв.) в безводном CH₂Cl₂ пока он не превратится в светло-голубой. В реакционную смесь затем добавляли TLC. Этот раствор продували аргоном при -78°C в течение 10 мин для удаления избытка O₃. CH₃SCH₃ (50 мл) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 5 ч от -78 до 25°C. Реакционную смесь концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием (простого петролейного эфира:EtOAc = 100:1-50:1-30:1 градиент) с получением на выходе 13 г (61,6%) соединения S4-6 в виде твердого вещества светлого желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z 271.1 (M+H).



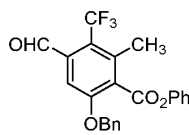
S4-7

Соединение S4-6 (1,8 г, 6,62 ммоль, 1 экв.) растворяли в HOAc. В этот раствор добавляли по каплям бромин (1,6 мл, 26,5 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Эту смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным NaHCO₃, насыщенным соевым раствором и водой. Органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до сухости с получением 1,9 г соединения брома S4-6-а в виде твердого вещества светлого желтого цвета.

BBr₃ (4,9 г, 1,9 мл, 19,5 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор CH₂Cl₂ (30 мл) соединения S4-6-а (3,5 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78 до 25°C в течение 1,5 ч, гасили насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением на выходе 3,3 г сырого фенола S4-6-b.

K₂CO₃ (3,6 г, 26,0 ммоль, 2,0 экв.) и бензилбромид (4,2 г, 26,0 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору соединения S4-6-b (3,3 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали (EtOAc промывка). Добавляли воду (150 мл), и смесь экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (простым петролевым эфиром:EtOAc = 100:1-50:1 градиент). Это давало 3,5 г (61,7% за 3 стадии) соединения S4-7 в виде твердого вещества светлого желтого цвета.

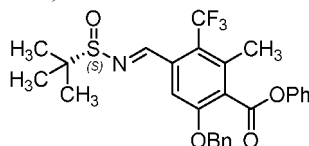
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 9H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.1 (M+H).



S4-8

К раствору соединения S4-7 (5 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF добавляли CH₃O₂CCF₂SO₂F (11,3 г, 59 ммоль, 5,0 экв.) и CuI (4,5 г, 23,6 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч. Эту смесь фильтровали и промывали EtOAc. Этот раствор концентрировали и экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 7 г сырого соединения S4-8 в виде коричневого масла.

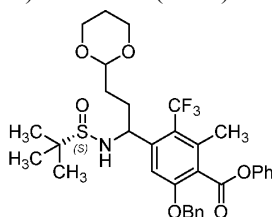
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35-10.32 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 9H), 7.02-6.83 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 3H); MS (ESI) m/z 415.1 (M+H).



S4-9

К раствору S4-8 (4,02 г, 9,70 ммоль) в THF (39 мл) добавляли раствор $Ti(OEt)_4$ (техническая чистота, ~20% Ti; 20,1 мл, 19,4 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере N_2 , с последующим добавлением (S)-трет-бутансульфинамида (1,76 г, 14,6 ммоль, 1,5 экв.). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при комнатной температуре и превращение сопровождалось LC-MS. По завершении реакцию смесь выливали в 80 мл насыщенного солевого раствора, при быстром перемешивании и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин. Полученную в результате суспензию фильтровали через слой целита и фильтровальный остаток промывали EtOAc. Фильтрат переносили в делительную воронку, в которой органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка с помощью Biotage флэш-хроматографии давала соединение S4-9 в виде беловатой пены (4,07 г, 81%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br. s, 1H), 7.23-7.45 (m, 9H), 7.08 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.58 (q, $J=3.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI) m/z 518.5 (M+H).

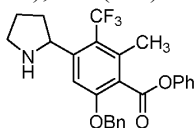


S4-10

Высушенную в пламени колбу загружали магниевыми стружками (10,94 г, 450 ммоль) и каталитическими количествами I_2 (761,4 мг, 3 ммоль), которые нагревали с помощью тепловой пушки в атмосфере N_2 в течение 2 мин. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли THF (150 мл). Добавляли небольшую часть раствора 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксана (20,3 мл, 150 ммоль) в THF (50 мл). После начала реакции добавляли через канюлю остаток раствора 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксана. Реакционную смесь периодически охлаждали на водяной бане комнатной температуры для предотвращения образования флегмы. После завершения добавления раствора 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксана, реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Этот раствор затем переносили в герметично закрытую колбу для удаления оставшегося Mg и хранили в холодильнике для дальнейшего использования.

К раствору соединения S4-9 (2,32 г, 4,49 ммоль) в THF (18 мл) добавляли раствор Гриньяра (11,2 мл) полученного выше, при температуре $-78^\circ C$ за 10 мин. После перемешивания смеси при этой температуре в течение 1 ч 30 мин, холодную ванну удаляли. Когда внутренняя температура достигала $-48^\circ C$, добавляли насыщенный водный NH_4Cl (30 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе сырого продукта в виде твердого вещества белого цвета, которое суспендировали в 25 мл гептана. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин, твердое вещество собирали фильтрованием и промывали небольшой порцией гептана. Дальнейшее высушивание под высоким вакуумом давало соединение S4-10 в виде твердого вещества белого цвета (2,70 г, 95%, одиночный диастереомер).

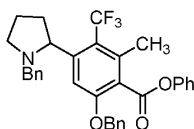
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 5H), 7.22 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.88 (dd, $J=7.8, 11.2$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 3H), 2.52 (q, $J=3.2$ Hz, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.30 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H); MS (ESI) m/z 634.6 (M+H).



S4-11

Соединение S4-10 (2,70 г, 4,26 ммоль) добавляли в смесь TFA - H_2O (21 мл - 21 мл) охлажденную на ледяной бане. Полученную в результате смесь затем перемешивали при температуре $6^\circ C$ и превращение сопровождалось LC-MS. По завершении реакцию смесь охлаждали до $-20^\circ C$ и добавляли $NaBH(OAc)_3$. Затем давали возможность температуре нагреться до комнатной температуры. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, ее снова охлаждали до $0^\circ C$. pH раствора довели до ~8 с использованием 45% водн. KOH. Водный раствор экстрагировали с использованием MTBE ($\times 3$). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Очистка остатка с помощью Biotage флэш-хроматографии давала соединение S4-11 в виде светлого желтого масла (1,29 г, 66%, одиночный энантиомер A).

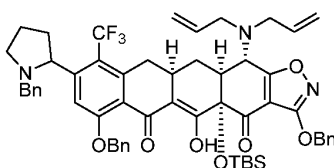
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.22-7.46 (m, 8H), 7.08 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.22 (ABq, $J=11.4, 18.4$ Hz, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.53 (q, $J=3.2$ Hz, 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 456.5 (M+H).



S4-12

К раствору соединения S4-11 (164 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1,5 мл) добавляли HOAc (82 мкл, 1,44 ммоль, 4,0 экв.) с последующим добавлением бензальдегида (109 мкл, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) и STAB (229 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли с использованием EtOAc. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором. Полученную в результате органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 0→10% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S4-12 (194 мг, 99%, одиночный энантиомер А) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 5H) 7.30-7.24 (m, 6H), 7.11-7.09 (m, 2H), 5.25, 5.21 (ABq, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.57 (q, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 546.30 (M+H).

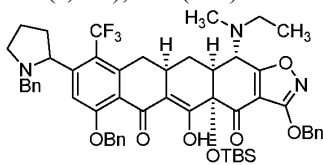


S4-13-1

Соединение S4-13-1 получали с 98% выходом из S4-12 (одиночный энантиомер А) и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А.

S4-13-1 (одиночный диастереомер А, твердое вещество светлого желтого цвета).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 5H) 7.31-7.19 (m, 6H), 5.88-5.78 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.24 (d, $J=17.7$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.36 (brd, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 5H), 3.00 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.15 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.81-1.50 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 986.55 (M+H).

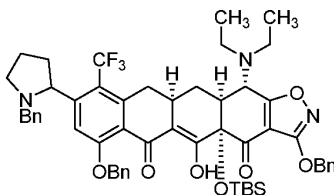


S4-13-4

Соединение S4-13-4 получали с 79% выходом из рацемического S4-12 и N-метилэтилена S1-9-1, используя общую методику А.

S4-13-4 (~1:1 смесь двух диастереомеров, светлая желтая пена).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.78 (br s, 1H), 7.94 (s, 0.5H), 7.84 (s, 0.5H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.41-7.19 (m, 11H), 5.37 (s, 2H), 5.29-5.27 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 0.5H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.64 (d, $J=12.8$ Hz, 0.5H), 3.31-3.15 (m, 4H), 2.92-2.65 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.379 (s, 1.5H), 2.376 (s, 1.5H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.18 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.86 (s, 4.5 H), 0.85 (s, 4.5 H), 0.29 (s, 3H), 0.18 (s, 1.5H), 0.17 (s, 1.5 H); MS (ESI) m/z 948.56 (M+H).



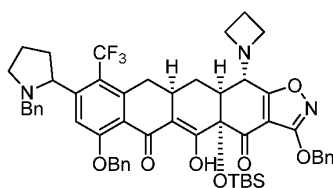
S4-13-5

Соединение S4-13-5 получали с 64% выходом из рацемического S4-12 и N-диэтилена S1-9-3, используя общую методику А.

S4-13-5: (~1:1 смесь диастереомеров, светлая желтая пена).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.73 (s, 0.5H), 15.72 (s, 0.5H), 7.90 (s, 0.5H), 7.80 (s, 0.5H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.40-7.19 (m, 11 H), 5.37 (s, 2H), 5.37-5.27 (m, 2H), 4.19 (t, $J=8.5$ Hz, 0.5H), 4.05 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=7.9$ Hz, 0.5H), 3.88 (d, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 3.76 (d, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 3.60 (d, $J=12.8$ Hz, 0.5H), 3.48 (t, $J=7.3$ Hz, 0.5H), 3.41 (d, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 3.36 (t, $J=8.5$ Hz, 0.5H), 3.28 (d, $J=15.9$ Hz, 0.5H), 3.16 (d, $J=12.8$ Hz, 0.5H), 2.93-2.73 (m, 6H), 2.54-2.46 (m, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.99-1.64 (m, 3H), 1.13-

1.09 (m, 6H), 0.87 (s, 4.5H), 0.86 (s, 4.5H), 0.30 (s, 1.5H), 0.29 (s, 1.5H), 0.18 (s, 1.5H), 0.17 (s, 1.5H); MS (ESI) m/z 962.57 (M+H).

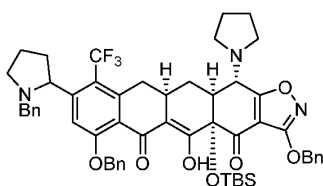


S4-13-6

Соединение S4-13-6 получали с 33% выходом из S4-12 (одиночный диастереомер A) и азетидинилена S2-7-1, используя общую методику A.

S4-13-6 (одиночный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.31-7.15 (m, 8 H), 7.12-7.10 (m, 3H), 5.32-5.13 (m, 4H), 3.72 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.40 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.47 (t, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.46-1.39 (m, 1H), 0.71 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z 946.14 (M+H).

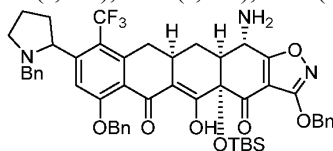


S4-13-7

Соединение S4-13-7 получали с 60% выходом из S4-12 (одиночный диастереомер A) и пирролидинилена S2-7-2, используя общую методику A.

S4-13-7 (одиночный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 5H) 7.31-7.24 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.28 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.12 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.87-1.84 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 960.18 (M+H).

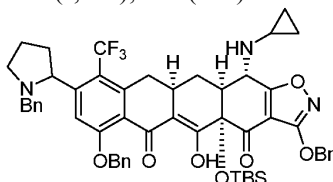


S4-13-2

Соединение S13-2 получали с 88% выходом из соединения S4-13-1, используя общую методику B.

S4-13-2 (одиночный диастереомер A, твердое вещество светлого желтого цвета).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 3H), 5.30, 5.26 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.21, 5.14 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.71 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.91 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.36 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 0.64 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 906.50 (M+H).

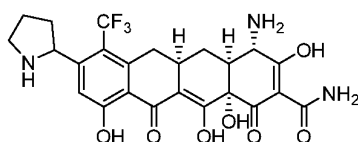


S4-13-3-1

Соединение S4-13-3-1 получали из соединения S4-13-2, используя общую методику D-2.

S4-13-3-1 (одиночный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.28-7.18 (m, 5H) 5.40, 5.37 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.32, 5.26 (ABq, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.68 (d $J=13.4$ Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.78 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 0.76 (s, 9H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 946.06 (M+H).

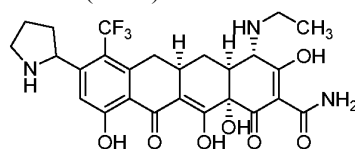


S4-14-1

Соединение S4-14-1 получали из соединения S4-13-2, используя общую методику С.

S4-14-1 (одиначный диастереомер А).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.22 (s, 1H), 4.97 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 3H), 2.34-2.12 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 524.24 (M+H).

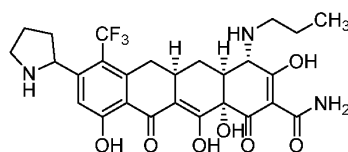


S4-14-2

Соединение S4-14-2 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S4-14-2 (одиначный диастереомер А).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.22 (s, 1H), 4.96 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.86 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 552.26 (M+H).

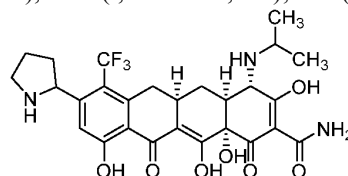


S4-14-3

Соединение S4-14-3 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с пропиональдегидом) и С.

S4-14-3 (одиначный диастереомер А):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 566.04 (M+H).

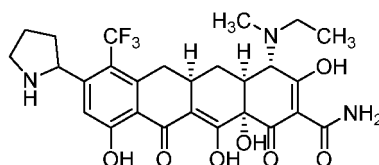


S4-14-4

Соединение S4-14-4 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с ацетоном) и С.

S4-14-4 (одиначный диастереомер А).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.85 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 566.26 (M+H).



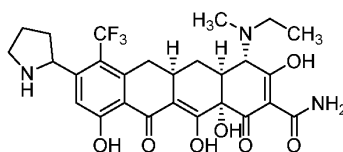
S4-14-5-A

Соединение S4-14-5-A получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом с последующим добавлением формальдегида) и С.

S4-14-5-A (одиначный диастереомер А).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.23 (s, 1H), 4.97 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H),

3.02-2.93 (m, 5H) 2.67-2.56 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 566.28 (M+H).

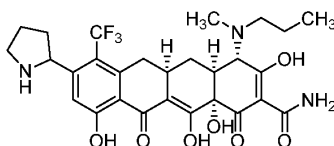


S4-14-5-B

Соединение S4-14-5-B получали из соединения S4-13-4, используя общую методику С, и отделяли от соединения S4-14-5-A с помощью препаративной HPLC.

S4-14-5-B (одинокый диастереомер В).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.34 (s, 1H), 5.05 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.19 (s, 0.5H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 5H) 2.61-2.46 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 566.36 (M+H).

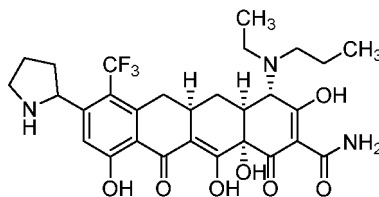


S4-14-7

Соединение S4-14-7 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (дважды, с пропиональдегидом с последующим добавлением формальдегидом) и С.

S4-14-7 (одинокый диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.22 (s, 1H), 4.97 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 5H) 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 3H); MS (ESI) m/z 580.05 (M+H).

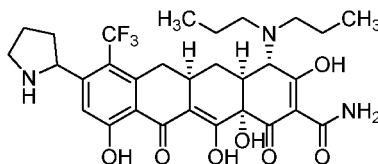


S4-14-8

Соединение S4-14-8 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (дважды, с пропиональдегидом с последующим добавлением ацетальдегида) и С.

S4-14-8 (одинокый диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.21 (s, 1H), 4.97 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.23 (s, 0.5H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 3H); MS (ESI) m/z 594.33 (M+H).

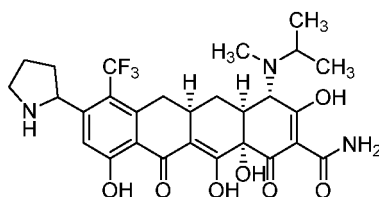


S4-14-9

Соединение S4-14-9 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с избытком пропиональдегидом) и С.

S4-14-9 (одинокый диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 5H) 3.05-2.96 (m, 1H), 2.92 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 1H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 608.35 (M+H).

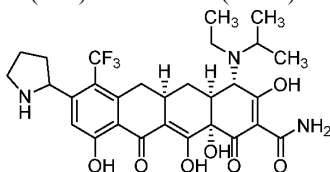


S4-14-10

Соединение S4-14-10 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетоном с последующим добавлением формальдегида) и С.

S4-14-10 (одиночный диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~2:3 конформеры) δ 7.22 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 0.4 H), 4.16-4.14 (m, 0.6H), 4.04 (0.6H), 3.83-3.80 (m, 0.4 H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 5H) 2.67-2.55 (m, 2H), 2.36-2.12 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.44 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 1.38 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 580.31 (M+H).

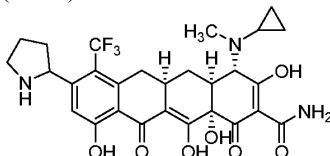


S4-14-11

Соединение S4-14-11 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетоном с последующим добавлением ацетальдегида) и С.

S4-14-11 (одиночный диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:3 конформеры) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 0.25H), 4.14 (m, 0.75H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 6.75H), 1.34 (t, $J=6.9$ Hz, 2.25H); MS (ESI) m/z 594.30 (M+H).

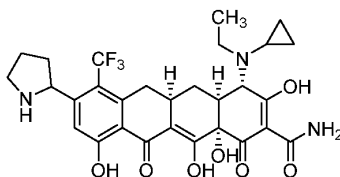


S4-14-12

Соединение S4-14-12 получали из соединения S4-13-3-1, используя общие методики D-1 (с формальдегидом) и С.

S4-14-12 (одиночный диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 5H) 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.30 (br s, 1H), 1.09-0.99 (m, 3H); MS (ESI) m/z 578.07 (M+H).

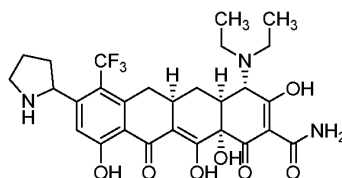


S4-14-13

Соединение S4-14-13 получали из соединения S4-13-3-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S4-14-13 (одиночный диастереомер А).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.62-3.44 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41-1.00 (m, 3H); MS (ESI) m/z 592.11 (M+H).

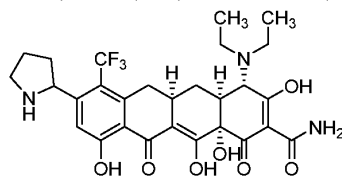


S4-14-14-A

Соединение S4-14-14-A получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с избытком ацетальдегида) и C.

S4-14-14-A (одинокный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.21 (s, 1H), 4.98 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 580.08 (M+H).

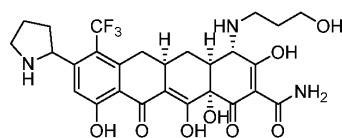


S4-14-14-B

Соединение S4-14-14-B получали из соединения S4-13-5, используя общую методику C, и отделяли от соединения S4-14-14 с помощью препаративной HPLC.

S4-14-14-B (одинокный диастереомер B).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.30 (s, 1H), 5.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.59 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.42 (t, $J=6.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 580.37 (M+H).

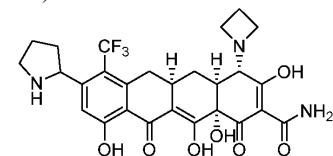


S4-14-16

Соединение S4-14-16 получали из соединения S4-13-2, используя общие методики D-1 (с 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-пропанолом) и C.

S4-14-16 (одинокный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.20 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 582.05 (M+H).

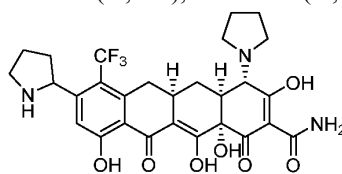


S4-14-17

Соединение S4-14-17 получали из соединения S4-13-6, используя общую методику C.

S4-14-17 (одинокный диастереомер A).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , соль трифторуксусной кислоты (trifluoroacetic acid salt)) δ 7.19 (s, 1H), 4.96 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.60-4.25 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.34-2.11 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 564.08 (M+H).



S4-14-18

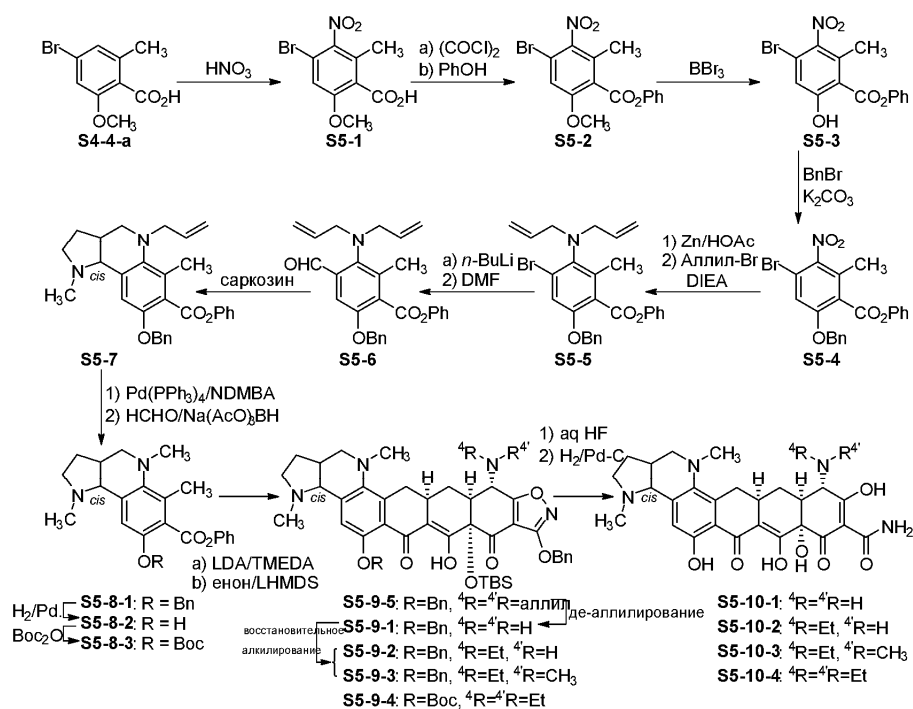
Соединение S4-14-18 получали из соединения S4-13-7, используя общую методику C.

S4-14-18 (одинокный диастереомер A).

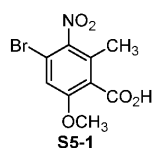
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.22 (s, 1H), 4.96 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 5H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.33-2.27 (m,

1H), 2.22-2.09 (m, 7H), 1.63-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 578.11 (M+H).

Схема 5



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 5.



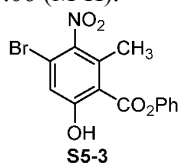
Раствор HNO₃ (68-70%, 0,6 мл, 8,7 ммоль, 1,5 экв.) в концентрированной SO₄ (2 мл) добавляли по каплям в раствор соединения S4-4-a (2,00 г, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) в концентрированной H₂SO₄ (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и выливали на лед (~200 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (150 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали с получением сырого S5-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 288.01, 289.99 (M-H).



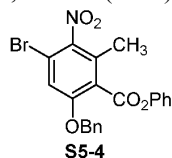
Соединение S5-1 растворяли в дихлорметане (16 мл). Добавляли оксалилхлорид (0,85 мл, 9,79 ммоль, 1,2 экв.), с последующим добавлением небольшого количества капель DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали и далее сушили под высоким вакуумом. Остаток перерастворяли в дихлорметане (16 мл). Добавляли (0,92 г, 9,79 ммоль, 1,2 экв.), триэтиламин (2,84 мл, 20,40 ммоль, 2,5 экв.), и DMAP (100 мг, 0,82 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали 1 N водной HCl (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), 1 N водным NaOH (50 мл), и затем насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали с получением желаемого продукта S5-2 в виде твердого вещества светлого желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 364.05, 366.06 (M-H).



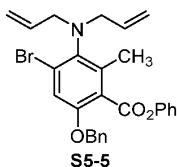
Раствор VBr_3 в дихлорметане (1,0 М, 8,16 мл, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) медленно добавляли в раствор соединения S5-2 в дихлорметане (32 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и затем оставляли нагреваться до 0°C за 50 мин и поддерживали при той температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и перемешивали при температуре комнатной температуре в течение 10 мин. Дихлорметан упаривали. Остаток экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл, затем 30 мл). Органические экстракты объединяли и сушили над безводным сульфатом магния. Сухой раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого S5-3 (2,20 г).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.2 (br s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (ESI) m/z 350.01, 352.03 (M-H).



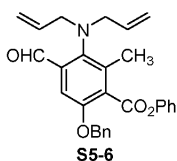
Бензилбромид (0,78 мл, 6,56 ммоль, 1,05 экв.) и порошок K_2CO_3 (1,73 г, 12,50 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору соединения S5-3 (2,20 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (12 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и далее промывали с использованием EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (2-20% EtOAc /гексан) с получением желаемого продукта S5-4 в виде твердого вещества белого цвета (1,68 г, 47% за четыре стадии).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.09, 442.06 (M-H).



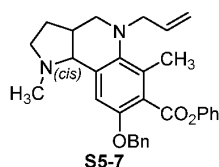
Цинковую пыль (12,1 г, 186 ммоль) добавляли частями в раствор соединения S5-4 (8,24 г, 18,6 ммоль) в THF (70 мл) и уксусной кислоте (20 мл). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит (EtOAc промывка), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Вещество разбавляли с использованием EtOAc , и промывали NaHCO_3 (насыщенный водный раствор 3×) и насыщенным соевым раствором (1×). Слой EtOAc сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали с получением 7,30 г (95%) сырого анилина S5-4-а в виде густого масла.

Раствор DMF (15 мл) сырого анилинового промежуточного соединения S5-4-а (4,52 ммоль), диизопропилэтиламина (3,94 мл, 22,6 ммоль, 5 экв.) и аллилбромид (1,62 мл, 18,1 ммоль, 4 экв.) нагревали в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл×2) и водным раствором NH_4Cl (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением на выходе соединения S5-5: MS (ESI) m/z 492.04, 494.04 (M+H). Этот сырой продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



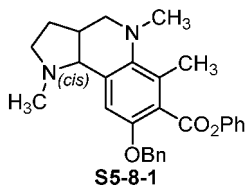
Раствор $n\text{-BuLi}$ в гексане (4,22 мл, 2,5 М, 1,2 экв.) добавляли по каплям в раствор соединения S5-5 (4,33 г, 8,8 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфере N_2 . Полученный в результате красный раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем добавляли по каплям DMF (2,04 мл, 3 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C за 1 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl . Полученную в результате смесь экстрагировали три раза с использованием EtOAc . Объединенные экстракты EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили (сульфат натрия), и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (5-15%, EtOAc /гексан) давала соединение S5-6 (1,92 г, 50%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 8H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.21 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.15-5.06 (m, 4H), 3.73 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.14 (M-H).



Соединение S5-6 (577 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6 мл сухого DMF. Добавляли саркозин (202 мг, 1,5 экв.). Полученную в результате суспензию нагревали до 80°C в течение 4 ч до образования гомогенного темного желтого раствора. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили (сульфат натрия), и концентрировали с получением соединения S5-7 (727 мг, сырое вещество).

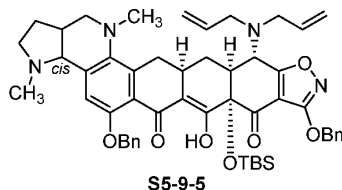
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.19 (m, 10H), 6.66 (s, 1H), 6.02-5.86 (m, 1H), 5.36-4.99 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.19-2.78 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 469.15 (M+H).



К раствору соединения S5-7 (727 мг, сырое вещество 1,3 ммоль, 1 экв.) в 6 мл сухого DCM добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (75 мг, 0,05 экв.) и 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (609 мг, 3 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь продували азотом, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли 25 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, и экстрагировали с использованием DCM (25 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением на выходе анилинового промежуточного соединения S5-7-а (сырое вещество): MS (ESI) m/z 429.10 (M+H).

Формальдегид (290 мкл, 37% водный раствор, 3 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (551 мг, 2 экв.), и уксусную кислоту (223 мкл, 3 экв.) добавляли последовательно в раствор промежуточного соединения S5-7-а в дихлорметане (5 мл) при 25°C. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с использованием дихлорметана (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (15-50%, EtOAc/гексан) давала соединение S5-8-1 (441 мг, 41% за 3 стадии).

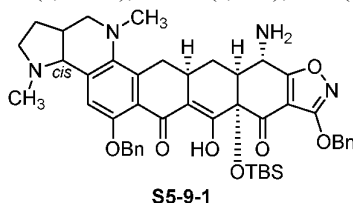
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H) 7.28-7.20 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H); MS (ESI) m/z 443.16 (M+H).



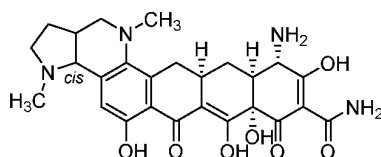
Соединение S5-9-5 получали с 50% выходом из S5-8-1 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А.

S5-9-5 (~1:1 смесь диастереомеров, желтая пена).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.90 (br s, 1H), 7.42-7.18 (m, 10H), 6.59 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.5H), 5.75-5.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13-4.96 (m, 6H), 4.06 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.31-3.08 (m, 6 H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.48-2.28 (m, 6 H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.722 (s, 4.5 H), 0.718 (s, 4.5H), 0.163 (s, 1.5H), 0.156 (s, 1.5H), 0.026 (s, 3H); MS (ESI) m/z 883.56 (M+H).



Соединение S5-9-1 получали с 95% выходом из соединения S5-9-5, используя общую методику В. S5-9-1 (смесь диастереомеров): MS (ESI) m/z 803.48 (M+H).



S5-10-1

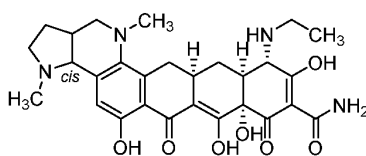
Соединение S5-10-1 получали из соединения S5-9-1, используя общую методику C, и два диастереомера разделяли с помощью препаративной HPLC.

S5-10-1-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.17 (s, 1H), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.64-3.38 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 8H), 2.70-2.47 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 511.30 (M+H).

S5-10-1-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.12 (s, 1H), 4.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.42 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 511.30 (M+H).



S5-10-2

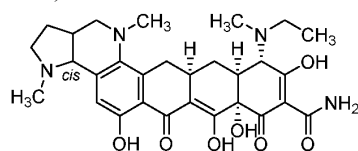
Соединение S5-10-2 получали из соединения S5-9-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и C, и два диастереомера разделяли препаративной HPLC.

S5-10-2-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.16 (s, 1H), 4.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 8H), 2.86 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.47 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 539.33 (M+H).

S5-10-2-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.16 (s, 1H), 4.61 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 7H), 3.15 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.45 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 539.33 (M+H).



S5-10-3

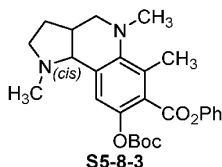
Соединение S5-10-3 получали из соединения S5-9-1, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом с последующим добавлением формальдегидом) и C, и два диастереомера разделяли с помощью препаративной HPLC.

S5-10-3-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.15 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 7H), 3.18-2.94 (m, 11 H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.46 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.34 (br t, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 553.34 (M+H).

S5-10-3-B.

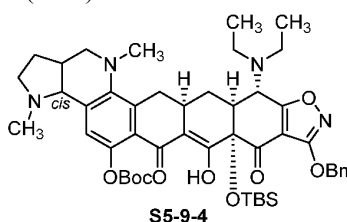
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.12 (s, 1H), 4.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.53-3.26 (m, 7H), 3.14 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 553.34 (M+H).



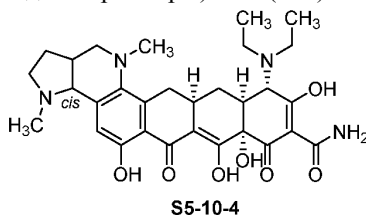
S5-8-3

К раствору S5-8-1 (1,63 г, 3,67 ммоль, 1 экв.) в MeOH (18 мл), добавляли палладий на угле (Degussa, 10 мас.%, 161 мг). Вводили атмосферу водорода и реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин баллон с водородом спускали, с тем, чтобы добавить другую порцию палладиевого катализатора (50 мг), с последующим повторным введением атмосферы водорода. После дополнительного часа реакцию смесь фильтровали через небольшой слой целита и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением промежуточного соединения S5-8-2. К раствору указанного выше сырого масла S5-8-2 в дихлорметане (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (890 мг, 4,08 ммоль, 1,1 экв.) и диметиламинопиридин (54 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.), и реакцию перемешивали при окружающей температуре. Через 50 мин смесь концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 50 г колонка с силикагелем, градиент 20-90% ацетонитрил в дихлорметане) давало неочищенную фракцию, содержащую желаемый продукт. Вторая очистка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 50 г колонка с силикагелем, градиент 2-70% ацетонитрил в дихлорметане) давала желаемое соединение S5-8-3 (1,57 г, 94%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (q, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 453.99 (M+H).



Соединение S5-9-4 получали с 75% выходом из S5-8-3 и N-диэтиленона S1-9-3, используя общую методику А. S5-9-4 (желтая пена, ~1:1 диастереомеры): MS (ESI) m/z 869.92 (M+H).



Соединение S5-10-4 получали из соединения S5-9-4, используя общую методику С, и два диастереомера разделяли с помощью препаративной HPLC.

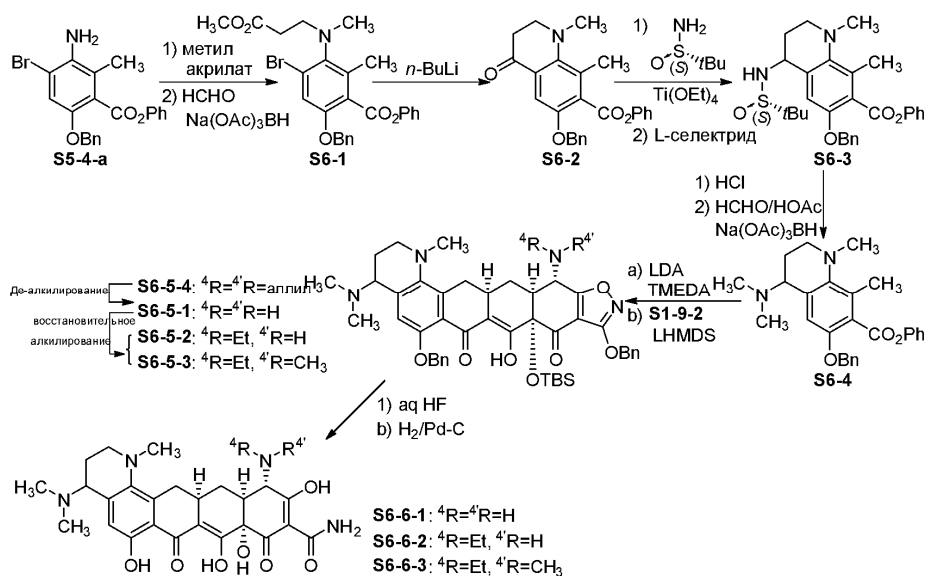
S5-10-4-A.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.26 (s, 1H), 4.83 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H).

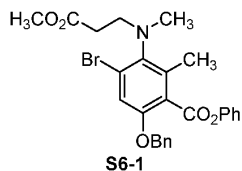
S5-10-4-B.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.28 (s, 1H), 4.78 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 6H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.58 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.414 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.409 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H).

Схема 6

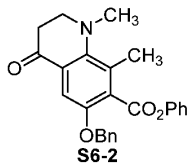


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 6.



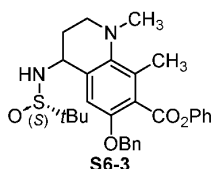
Соединение S5-4-a (сырое) растворяли в метилакрилате (10 мл) и уксусной кислоте (20 мл) и нагревали до 110°C в герметично закрытой колбе. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество метилакрилата (5 мл), и нагревание продолжали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Вещество растворяли в EtOAc и промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором (1×). Слой EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали с получением соответствующего анилинового промежуточного соединения. Это промежуточное соединение растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл) и добавляли уксусную кислоту (5 мл) и формальдегид (37%, водный, 5 мл). Затем добавляли Na(OAc)₃BH (5,6 г, 26,4 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщенным водным раствором) и слой разделяли. Органический слой промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором 2×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (100 г колонка Biotage, градиент 0-12% EtOAc в гексане) с получением 3,94 г (44%, 3 стадии) продукта S6-1: R_f = 0,20 в 10% EtOAc/гексан.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.32 (m, 7H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (dt, J=6.9 Hz, 2.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512.33, 514.33 (M+H).



n-BuLi (2,5 M раствор, 5,2 мл, 13,0 ммоль) добавляли по каплям в -78°C раствор S6-1 (3,94 г, 7,69 ммоль) в THF (30 мл). Через 5 мин реакцию гасили NH₄Cl (насыщенным водным раствором) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (100 г колонка Biotage, градиент 5-30% EtOAc в гексане) с получением 0,854 г (28%) продукта S6-2 в виде яркого желтого масла.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H) 7.26-7.22 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.55 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 402.00 (M+H).

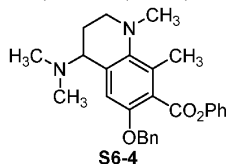


Ti(OEt)₄ (3.82 мл, 18.40 ммоль) добавляли в раствор соединения S6-2 (2.46 г, 6,12 ммоль) и (S)-(-)-*t*-бутилсульфинамида (2.23 г, 18.40 ммоль) в толуоле (20 мл), и реакционную смесь нагревали до 75°C. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc и гасили NaHCO₃ (насыщенным водным раствором). Эту смесь фильтровали через целит (EtOAc промывка), и фильтрат промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором. Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (100 г колонка Biotage, градиент 15-60% EtOAc в гексане) с получением 1,943 г (63%) промежуточного сульфинимина в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 505.16 (M+H).

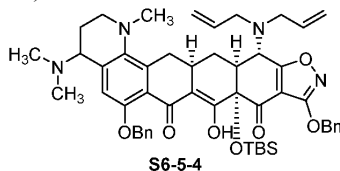
L-селектрид (1,0 M раствор в THF, 19,30 мл, 19,30 ммоль) добавляли по каплям в 0°C раствор указанного выше сульфинимина (1,94 г, 3,85 ммоль) в THF (20 мл). После завершения добавления ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с использованием NaHCO₃ (насыщенным водным раствором) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором. Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (50 г колонка Biotage, градиент 40-100% EtOAc в гексане) с получением 1,65 г (85%) желаемого сульфонида S6-3 (одиночный диастереомер A) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (m, 7H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (AB_q, J=15.6 Hz, 11.9 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.38 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z 507.19 (M+H).



Указанный выше сульфонида S6-3 (1,65 г, 3,27 ммоль) перемешивали в HCl (4 M раствор в 1,4-диоксане, 4 мл) и MeOH (16 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл). Добавляли Na(OAc)₃BH (2,08 г, 9,80 ммоль) и формальдегид (37% водный раствор, 5 мл). Через 15 мин реакционную смесь гасили с использованием NaHCO₃ (насыщенным водным раствором) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором. Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (50 г колонка Biotage, градиент 50-100% EtOAc в гексане) с получением 1,33 г (94%) одиночного энантиомера S6-4 (одиночный энантиомер A) в виде твердого вещества: R_f = 0,26 в 5% MeOH/CH₂Cl₂.

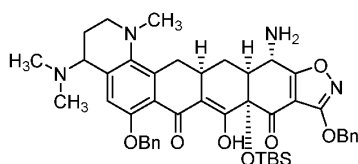
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 7H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79 (dd, J=9.2 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 6 H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 431.34 (M+H).



Соединение S6-5-4 получали с 57% выходом из S6-4 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику A.

S6-5-4 (одиночный диастереомер, пенящееся твердое вещество желтого цвета).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.90 (br s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.29-7.14 (m, 7H), 5.77-5.67 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13-4.96 (m, 6 H), 4.07 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.26-3.01 (m, 6H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 7H), 1.88-1.76 (m, 2H), 0.72 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 871.56 (M+H).

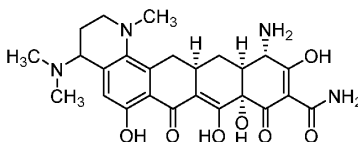


S6-5-1

Соединение S6-5-1 получали с 79% выходом из соединения S6-5-4, используя общую методику В.

S6-5-1 (одионый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.57 (br s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 5.38, 5.34 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.22, 5.12 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.14-2.93 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 7H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.73 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); MS (ESI) m/z 791.48 (M+H).

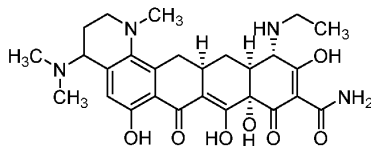


S6-6-1

Соединение S6-6-1 получали из соединения S6-5-1, используя общую методику С.

S6-6-1 (одионый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.34 (s, 1H), 5.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 7H), 2.76 (br s, 3H), 2.69-2.64 (m, 3H), 2.53 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 499.32 (M+H).

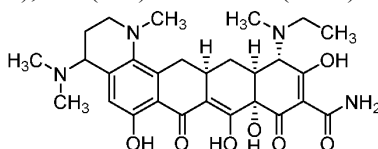


S6-6-2

Соединение S6-6-2 получали из соединения S6-5-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S6-6-2 (одионый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.33 (s, 1H), 4.99 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 7H), 2.86 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.76 (br s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.50 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 527.28 (M+H).



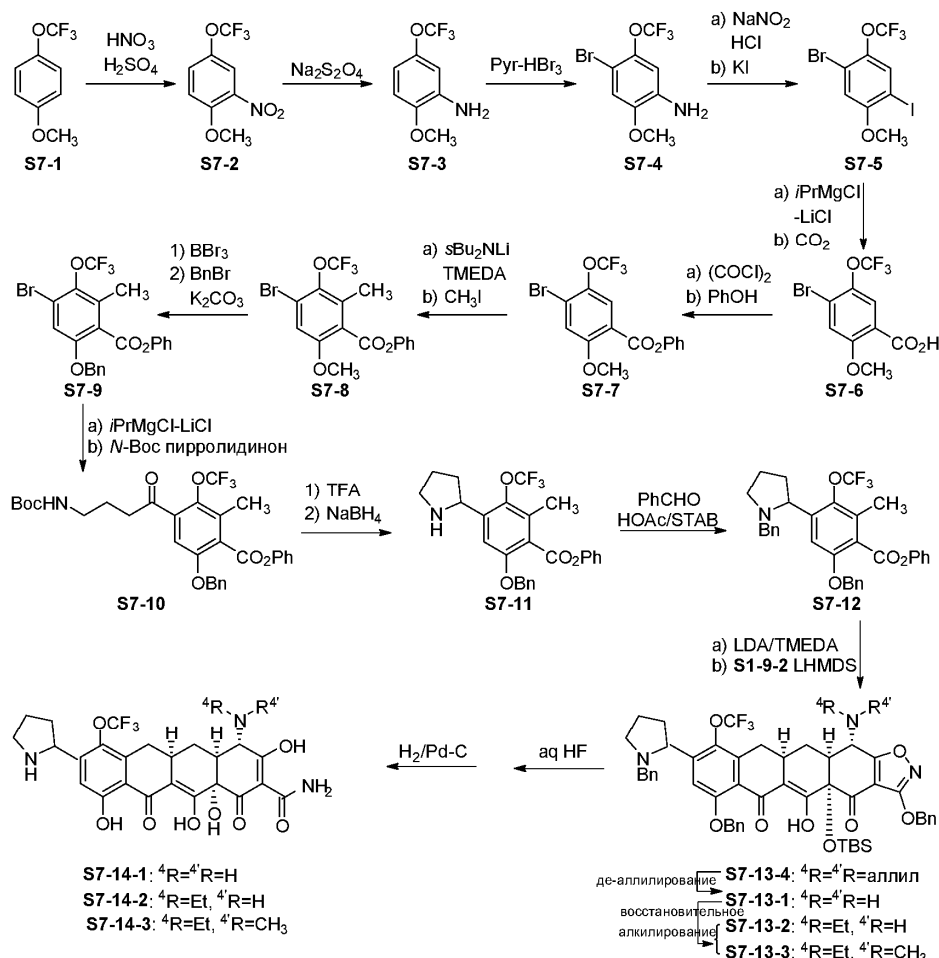
S6-6-3

Соединение S6-6-3 получали из соединения S6-5-1, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом с последующим добавлением формальдегида) и С.

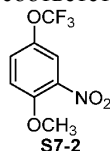
S6-6-3 (одионый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.30 (s, 1H), 4.98 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 11H), 2.75 (br s, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.49 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 541.35 (M+H).

Схема 7

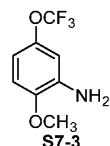


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 7.



К *p*-трифторметоксианизолу (S7-1, 19,20 г, 0,10 моль, 1 экв.) в метиленхлориде (200 мл) при 0°C добавляли предварительно охлажденный (0°C) раствор азотной кислоты (14,29 мл, 69%, 0,22 моль, 2,2 экв.) в серной кислоте (17,86 мл) по каплям в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Водный слой удаляли. Органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл×2) и насыщенным соевым раствором (100 мл×1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали до сухости с получением на выходе желаемого соединения S7-2 в виде бледной жидкости (24,20 г, количественный): $R_f = 0,45$ (20% EtOAc/гексан).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=3.0, 9.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).



К раствору соединения S7-2 (0,10 моль, 1 экв.) в THF (600 мл) при 0°C добавляли раствор $Na_2S_2O_4$ (102,4 г, 85%, 0,50 моль, 5 экв.) в воде (400 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Органический слой собирали. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. К остатку добавляли EtOAc (200 мл). Нерастворенное вещество фильтровали. Фильтрат собирали. Водную HCl (150 мл, 2 N) и метанол (150 мл) добавляли к твердому веществу. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, нейтрализовали водным NaOH (6 N), и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3). Экстракты объединяли с предварительно сохраненным фильтратом EtOAc,

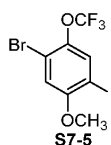
сушили над сульфатом натрия, и концентрировали до сухости с получением на выходе желаемого продукта S7-3 в виде жидкости насыщенного желтого цвета (16,69 г, 81%): $R_f=0.50$ (20% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 208.0 (M+H).



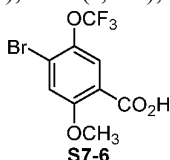
К соединению S7-3 (16,69 г, 0,081 моль, 1 экв.) в метиленхлориде (250 мл) при 0°C добавляли пиридин- NBr_3 (31,09 г, 0,097 моль, 1.2 экв.) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, промывали водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 М, 100 мл \times 3) и насыщенным соевым раствором (100 мл \times 1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-20% EtOAc/гексан давала желаемый продукт S7-4 в виде бледной жидкости (21,30 г, 92%): $R_f=0,30$ (20% EtOAc/гексан):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 286.0 (M+H).

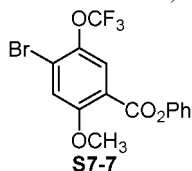


К соединению S7-4 (19,84 г, 69,58 ммоль, 1 экв.) в диоксане (70 мл) и водной HCl (70 мл, 8,5 N) при 0°C медленно добавляли раствор NaNO_2 (5,26 г, 76,23 ммоль, 1,1 экв.) в воде (28 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и медленно добавляли в перемешанный раствор KI (115,50 г, 0,70 моль, 10 экв.) в воде (140 мл) при 0°C (выделение газа!). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл \times 1, 50 мл \times 2). Экстракты объединяли и концентрировали. Остаток перерастворяли в EtOAc (100 мл). Этот раствор промывали водным Na_2SO_3 (2 М, 100 мл \times 2), насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл \times 1), и насыщенным соевым раствором (100 мл \times 1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0-5% EtOAc/гексан давала на выходе желаемое соединение S7-5 в виде бесцветной жидкости (19,80 г, 72%): $R_f=0,66$ (10% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).



Раствор соединения S7-5 (18,80 г, 47,36 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) охлаждали до -78°C и добавляли PrMgCl-LiCl (43,72 мл, 1,3 М в THF, 56,84 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Сухой диоксид углерода барботировали через реакционную смесь при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 2 ч, дополняли водной HCl (1 N, 100 мл), и концентрировали. Водную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл \times 4). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали до сухости с получением на выходе желаемого продукта S7-6 в виде бледного твердого вещества (15,37 г, количественный): MS (ESI) m/z 312.9 (M-H).



К соединению S7-6 (сырое, 47,36 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (100 мл) при 0°C добавляли DMF (0,10 мл, 1,30 ммоль, 0,027 экв.) и оксалилхлорид (19,64 мл, 122,00 ммоль, 2,5 экв.) по каплям (выделение газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и концентрировали до сухости. Остаток перерастворяли в метиленхлориде (100 мл). Добавляли фенол (5,51 г, 58,55 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (12,67 мл, 72,74 ммоль, 1,5 экв.), и DMAP (0,60 г, 4,91 ммоль, 0,10 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи и концентрировали. Остаток перерастворяли в EtOAc. Этот раствор промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл \times 2) и насыщенным соевым раствором (50 мл \times 1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали до сухости. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-20% EtOAc/гексан давала желаемый

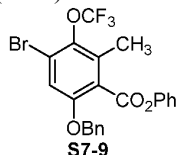
продукт S7-7 в виде бесцветного масла (17,00 г, 90%): $R_f=0,33$ (10% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 4H), 3.86 (s, 3H); MS (ESI) m/z 391.0 (M+H).



s-Bu₂NH (14,64 мл, 84,85 ммоль, 2 экв.) и Et₃N-HCl (146 мг, 1,06 ммоль, 0,025 экв.) растворяли в безводном THF (150 мл) и охлаждали до -78°C. n-BuLi (34,00 мл, 2,5 М в гексане, 85,00 ммоль, 2 экв.) добавляли по каплям. Этот раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин и повторно охлаждали до -78°C. Добавляли TMEDA (12,75 мл, 85,00 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением по каплям соединения S7-7 (16,61 г, 42,47 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) за 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Метилйодид (18,50 мл, 0,30 моль, 7 экв.) добавляли быстро за одну мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 2 ч, добавляли насыщенный водный хлорид аммония (200 мл), и концентрировали. Этот водный раствор экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×3). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-10% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S7-8 as a pale oil (11.76 г, 69%): $R_f = 0.60$ (20% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.41 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 402.9 (M-H).

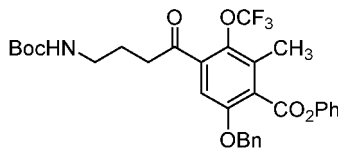


К соединению S7-8 (12,26 г, 30,26 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (60 мл) при -78°C добавляли BBr_3 (33,30 мл, 1,0 М в метиленхлориде, 33,30 ммоль, 1,1 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78 до 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (200 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и экстрагировали с использованием метиленхлорида (50 мл×4). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением на выходе сырого фенольного промежуточного соединения S7-8-а в виде бледного масла (12,00 г, количественный): $R_f=0,70$ (20% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) m/z 388.9 (M-H).

Указанный выше сырой фенол S7-8-а (30,26 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (30 мл). Добавляли карбонат калия (8,35 г, 60,50 ммоль, 2 экв.) и бензилбромид (4,31 мл, 36,28 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (600 мл×1, 100 мл×1) и насыщенным солевым раствором (100 мл×1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-10% EtOAc/гексан давала желаемый продукт S7-9 в виде твердого вещества белого цвета (13,20 г, 91% за две стадии): $R_f=0,70$ (20% EtOAc/гексан).

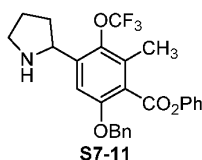
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.20 (m, 8H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI) m/z 479.0 (M-H).



К соединению S7-9 (4,81 г, 10,00 ммоль, 1 экв.) в THF при 0°C добавляли iPrMgCl-LiCl (11,54 мл, 1,3 М в THF, 15,00 ммоль, 1,5 экв.) по каплям за 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и охлаждали до -78°C. Добавляли N-Boc пирролидинон (3,41 мл, 20,00 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали от -78°C до комнатной температуры на протяжении 1 ч при перемешивании. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (200 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл×1, 50 мл×2). Объединенные EtOAc экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-15% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S7-10 в виде твердого вещества белого цвета (3,20 г, 56%): $R_f 0,40$ (20% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.30 (m, 6H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.00 (br t, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.63 (dt, $J=2.5, 9.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.30-1.10 (m, 2H); MS (ESI)

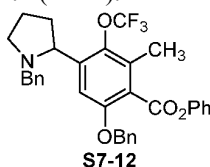
m/z 588.2, (M-H).



К соединению S7-10 (3,25 г, 5,53 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (5 мл) при 0°C добавляли TFA-метиленхлорид (10 мл, 1:1, об./об.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали до сухости под пониженным давлением. Насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл) добавляли к остатку. Эту смесь экстрагировали с использованием метиленхлорида (50 мл×4). Объединенные метиленхлоридные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе циклического промежуточного имина в виде бледного масла (2,73 г).

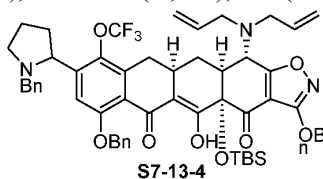
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 9H), 7.06 (d, J=10.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 470.0 (M+H).

Указанное выше промежуточное соединение перерастворяли в метаноле (40 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид натрия (1,05 г, 27,76 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (1,00 г×2). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Водную HCl (2 N) добавляли до достижения pH 2-3. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием метиленхлорида (50 мл×4). Объединенные метиленхлоридные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением на выходе S7-11 в виде бледного масла (2,71 г, сырой): MS (ESI) m/z 472.1 (M+H).



К раствору соединения S7-11 (сырой продукт с предыдущих стадий, 0,87 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли PhCHO (106 мкл, 1,044 ммоль, 1,2 экв.), HOAc (100 мкл, 1,74 ммоль, 2,0 экв.) и STAB (369 мг, 1,74 ммоль, 2,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и 25 мин. Затем добавляли насыщенный водн. NaHCO₃. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (20 мл, затем 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 2→10% EtOAc/гексана давала на выходе желаемый продукт S7-12 (272 мг, 56% за 3 стадии) в виде твердого вещества белого цвета.

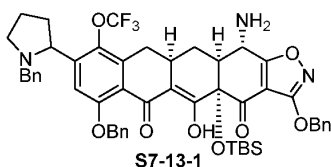
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.46 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 5H) 7.32-7.24 (m, 6H), 7.11-7.10 (m, 2H), 5.22, 5.18 (ABq, J=11.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.77 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 562.23 (M+H).



Соединение S7-13-4 получали с 88% выходом из S7-12 и N-диаллиленона S1-9-2, используя общую методику А.

S7-13-4 (смесь диастереомеров, желтая пена).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ~1:1 диастереомеры) δ 16.02 (s, 0.5H), 16.00 (s, 0.5H), 7.56-7.14 (m, 11H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 4H), 5.12 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.59 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.36-3.08 (m, 7H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.15 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 0.86 (s, 4.5H), 0.85 (s, 4.5H), 0.28 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); MS (ESI) m/z 1002.49 (M+H).



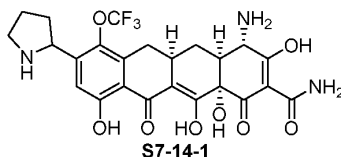
Соединение S7-13-1 получали из соединения S7-13-4, используя общую методику В, и два диастереомера разделяли с помощью препаративной HPLC на колонке С-18.

S7-13-1-A (47%, рано элюирующий диастереомер A).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.2B (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 9H), 5.52 (br s, 2H), 5.30, 5.26 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.26 (br s, 1H), 4.05-3.86 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.40-2.02 (m, 7H), 1.47-1.28 (m, 1H), 0.66 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 922.43 (M+H).

S7-13-1-B (39%, поздно элюирующий диастереомер B).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.29 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.52 (br s, 2H), 5.30-5.11 (m, 4H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.83 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=3.7, 15.3$ Hz, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.89-1.84 (3H), 1.42-1.32 (m, 1H), 0.64 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 922.43 (M+H).



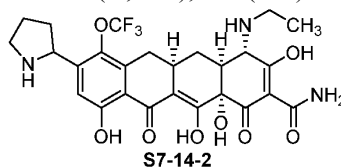
Соединения S7-14-1-A и S7-14-1-B получали из соответствующих соединений S7-13-1-A и S7-13-1-B отдельно, используя общую методику С.

S7-14-1-A.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.20 (s, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.20 (dd, $J=4.1, 15.6$ Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.35-2.18 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 540.17 (M+H).

S7-14-1-B.

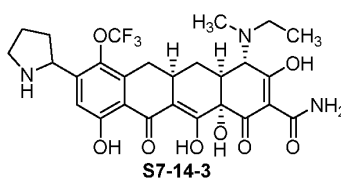
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.17 (s, 1H), 4.91 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.18 (dd, $J=4.1, 15.6$ Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 540.18 (M+H).



Соединение S7-14-2-A получали из соединения S7-13-1-A, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S7-14-2-A.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.19 (s, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.52-3.39 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=4.1, 16.0$ Hz, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.34-2.16 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 568.18 (M+H).

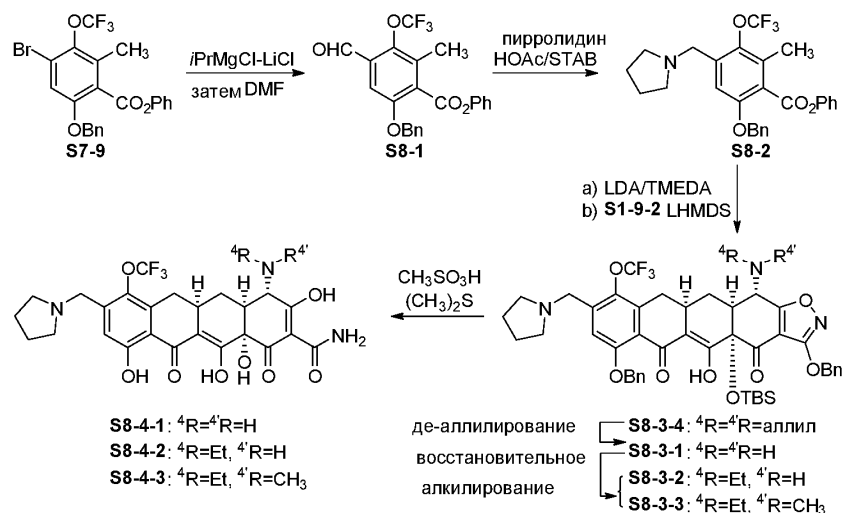


Соединение S7-14-3-A получали из соединения S7-13-1-A, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом с последующим добавлением формальдегида) и С.

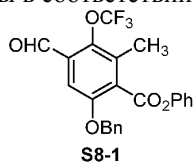
S7-14-3-A.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.20 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 5H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.35-2.16 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 582.21 (M+H).

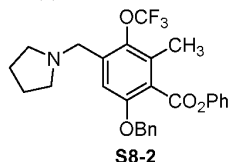
Схема 8



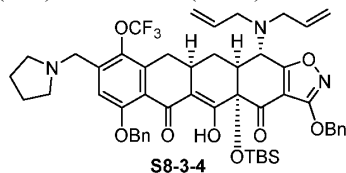
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 8.



К раствору бромида S7-9 (500 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли раствор Гриньяра Turbo (1,3 М в THF, 1,04 мл, 1,35 ммоль, 1,3 экв.) по каплям при температуре $\sim -3^\circ\text{C}$. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем охлаждали до -78°C . Раствор DMF (160 мкл, 2,08 ммоль, 2,0 экв.) в THF (0,6 мл) добавляли по каплям при температуре ниже -73°C . Полученную в результате смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры на протяжении 1 ч и 40 мин. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl , и полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт S8-1 (503 мг), MS (ESI) m/z 429.16 (M-H), использовали непосредственно для следующей реакции без дополнительной очистки.



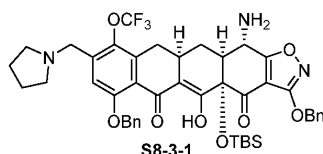
К раствору указанного выше сырого продукта S8-1 (260 мг, 0,537 ммоль, 1 экв.) в DCE (2 мл) добавляли пирролидин (67 мкл, 0,806 ммоль, 1,5 экв.), HOAc (92 мкл, 1,61 ммоль, 3,0 экв.) и STAB (228 мг, 1,07 ммоль, 2,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли насыщенный водн. NaHCO_3 . Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (3×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1 \rightarrow 30% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S8-2 (236 мг, 90% за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета: MS (ESI) m/z 486.27 (M+H).



Соединение S8-3-4 получали с 89% выходом из S8-2 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А.

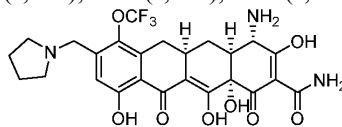
S8-3-4 (твердое вещество желтого цвета).

${}^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.00 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.84-5.74 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.29, 5.24 (ABq, $J=12.8$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J=18.6$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.71, 3.62 (ABq, $J=15.3$ Hz, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.69 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.54-2.40 (m, 7H), 2.14 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.73-1.76 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); MS (ESI) m/z 926.56 (M+H).



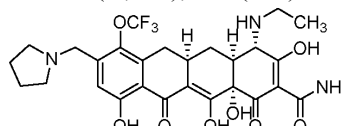
Соединение S8-3-1 получали с 86% выходом из соединения S8-3-4, используя общую методику В. S8-3-1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.44 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 6H), 7.15 (br s, 1H), 5.30, 5.26 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.22, 5.14 (ABq, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.91 (dd, $J=3.7, 15.9$ Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.52 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.32 (br s, 4H), 2.14 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.65 (br s, 4H), 1.46-1.38 (m, 1H), 0.64 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 846.49 (M+H).



Соединение S8-4-1 получали из соединения S8-3-1, используя общую методику Е. S8-4-1.

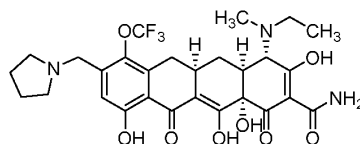
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.27 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 3H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 554.19 (M+H).



Соединение S8-4-2 получали из соединения S8-4-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и Е.

S8-4-2.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.25 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.40 (t, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 582.23 (M+H).

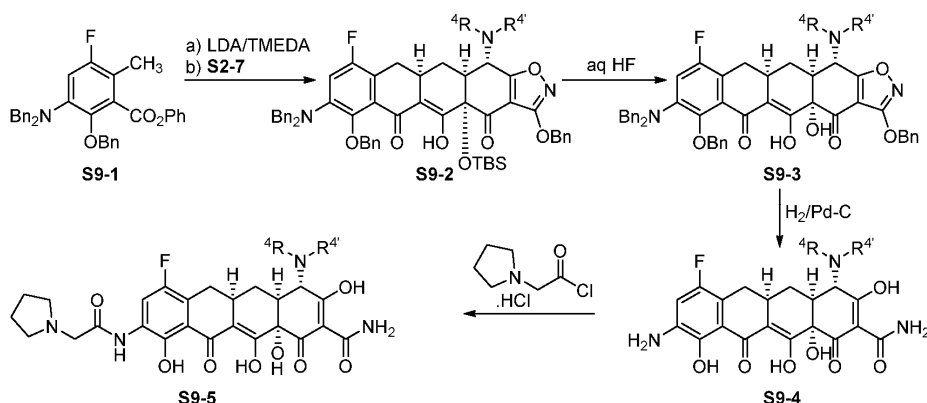


Соединение S8-4-3 получали из соединения S8-4-1, используя общие методики D (дважды, с ацетальдегидом, затем формальдегидом) и Е.

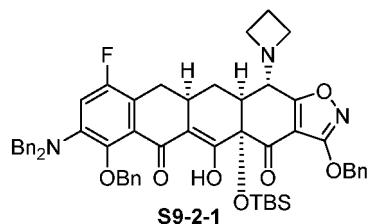
S8-4-3.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.27 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 (s, 0.5H), 4.16 (s, 0.5H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 5H), 2.40 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 596.24 (M+H).

Схема 9

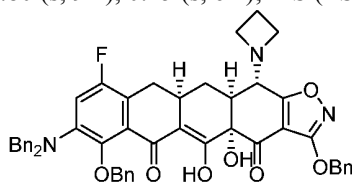


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 9.

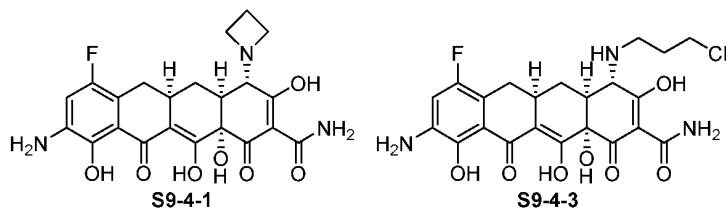


К диизопропиламину (36 мкл, 0,25 ммоль, 2,5 экв.) в THF при -78°C добавляли *n*-BuLi (0,16 мл, 1,6 М/гексан, 0,25 ммоль, 2,5 экв.) по каплям. Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин и охлаждали до -78°C . Добавляли TMEDA (39 мкл, 0,26 ммоль, 2,6 экв.), с последующим добавлением раствора THF (3 мл) соединения S9-1 (133 мг, 0,25 ммоль, 2,5 экв., WO 2010126607) по каплям за 5 мин. Реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Соединение S2-7-1 (45 мг, 0,10 ммоль, 1 экв., $\text{R}^4\text{R}^4\text{N}$ = азетидинил, в 2 мл THF) добавляли по каплям. Реакционный раствор перемешивали при температуре от -78 до 0°C в течение 1 ч, дополняли насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Экстракты EtOAc объединяли, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с 0-8% EtOAc-гексан с получением на выходе желаемого продукта S9-2-1 в виде твердого вещества желтого цвета (43 мг, 51%).

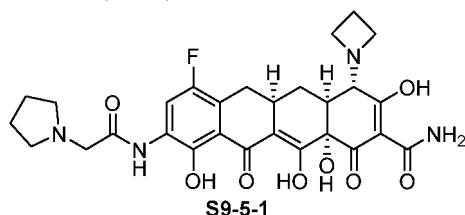
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.44 (s, 1H), 7.60-7.10 (m, 20H), 6.64 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.01 (dd, $J=4.4, 15.2$ Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.35-1.55 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); MS (ESI) m/z 932.5 (M+H).



К раствору THF (1,5 мл) соединения S9-2-1 (43 мг, 0,046 ммоль) в полипропиленовом сосуде добавляли 48% водный HF (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли в водный K_2HPO_4 (5 г в 20 мл воды) при перемешивании. Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл \times 3). Экстракты EtOAc объединяли, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением на выходе соединения S9-3-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета: MS (ESI) m/z 818.5 (M+H).



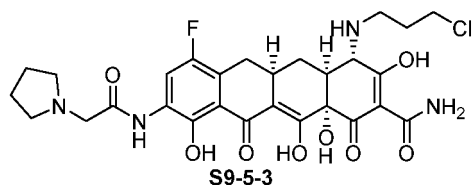
Соединение S9-3-1 (0,046 ммоль, 1 экв.) растворяли в метанол-диоксане (4 мл, 7:1, об./об.). Добавляли HCl (1 мл, 0,5 N в метаноле) и 10% Pd-C (11 мг, 0,005 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали с использованием слоя целита, и промывали метанолом (2 мл \times 3). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке PolymerX с 0-35% ацетонитрил-0,05 N водная HCl за 20 мин с получением на выходе желаемого соединения S9-4-1 в виде твердого вещества желтого цвета (15 мг, 61%): MS (ESI) m/z 460.2 (M+H). Эта проба содержала небольшое количество продукта с открытым кольцом S9-4-3: MS (ESI) m/z 496.3 (M+H).



Соединение S9-4-1 (15 мг, 0,028 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитрил-DMPU (1 мл, 1:3, об./об.). Добавляли пирролидинацетилхлорид (6 мг, HCl соль, 0,032 ммоль, 1,2 экв.). Реакционный раствор пе-

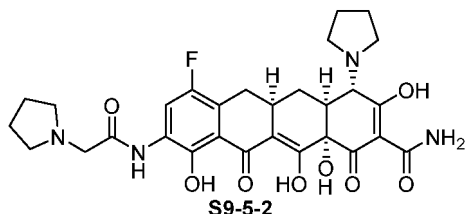
ремешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли в диэтиловый эфир (50 мл) при быстром перемешивании. Осадок собирали на небольшом слое целита, промывали дополнительным количеством простого диэтилового эфира (5 мл×4), и элюировали метанолом (5 мл×3). Метанольный элюент собирали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на колонке PolymerX с 0-35% ацетонитрил-0,05 N водная HCl за 20 мин с получением на выходе желаемого продукта S9-5-1 в виде твердого вещества желтого цвета (5 мг, бис-НCl соль, 31%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J=11.0$ Hz, 1H); 4.64-4.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.55-2.50 (m, 6H), 2.40-2.00 (m, 6H), 1.60-1.48 (m, 1H); MS (ESI) m/z 571.2 (M+H).



Соединение S9-5-3 выделяли в результате получения соединения S9-5-1 в виде твердого вещества желтого цвета (2 мг, бис-НCl соль).

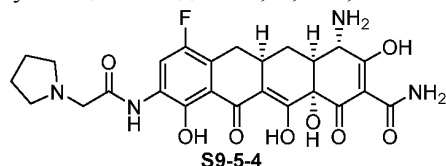
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.71 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.55-2.80 (m, 7H), 2.31-2.00 (m, 8H), 1.64-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 607.2 (M+H).



Используя аналогичные методики, соединение S9-5-2 получали из D-кольцевого предшественника S9-1 и енона S2-7-2 в виде твердого вещества желтого цвета (бис-НCl соль).

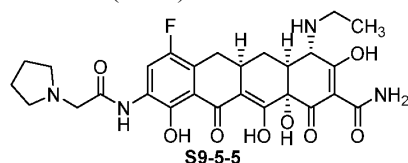
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.98-3.65 (m, 4H), 3.50-2.95 (m, 7H), 2.45-1.95 (m, 10H), 1.68-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z 585.3 (M+H).

Следующие соединения были получены из полностью собранного D-кольцевого предшественника и N-диаллилена S1-9-2, используя общие методики A, B, D-1, и E.



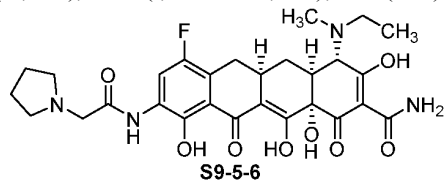
S9-5-4.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8.22 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 531.31 (M+H).



S9-5-5.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8.22 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 559.27 (M+H).

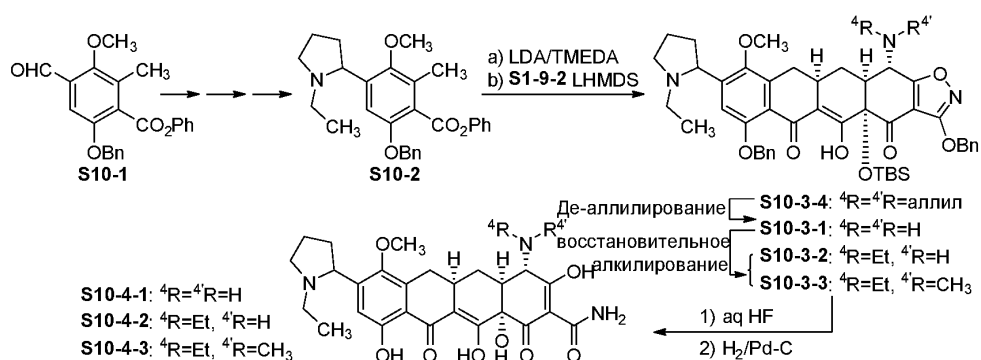


S9-5-6.

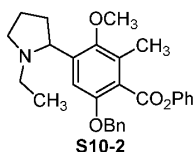
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 8.23 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 3.06-2.93 (m, 5H), 2.32-2.14 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI)

m/z 573.33 (M+H).

Схема 10



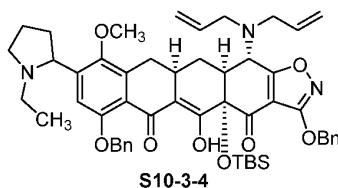
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 10.



Соединение S10-2 синтезировали из S10-1 (полученного с использованием методик, описанных в литературе, в том числе, WO 2010129057) в соответствии с аналогичными методиками, используемыми для получения S4-12.

Соединение S10-2.

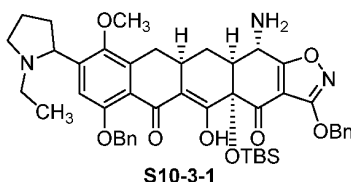
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 446.42 (M+H).



Соединение S10-3-4 получали с 68% выходом из S10-2 и N-диаллилена, S1-9-2, используя общую методику А.

S10-3-4 (одиночный диастереомер).

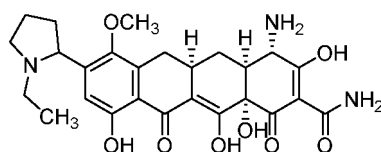
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16.16 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.40-7.21 (m, 7H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.23-5.07 (m, 6H), 4.12 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.24-3.14 (m, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.61 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z 886.60 (M+H).



Соединение S10-3-1 получали с 78% выходом из соединения S10-3-4, используя общую методику В.

S10-3-1 (одиночный диастереомер).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16.54 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 7H), 5.29, 5.25 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.16, 5.07 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.61 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=4.3, 15.3$ Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 5H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.56-1.38 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.63 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 806.51 (M+H).

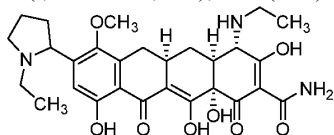


S10-4-1

Соединение S10-4-1 получали из соединения S10-3-1, используя общую методику С.

S10-4-1 (одинокый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.09 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.41 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.34-2.21 (m, 5H) 1.66-1.57 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 514.28 (M+H).

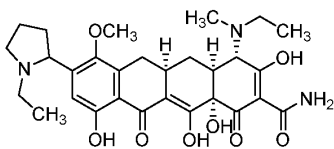


S10-4-2

Соединение S10-4-2 получали из соединения S10-3-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S10-4-2 (одинокый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.10 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46-3.31 (m, 3H), 3.27-3.07 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.39 (t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 5H) 1.64-1.55 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 542.35 (M+H).



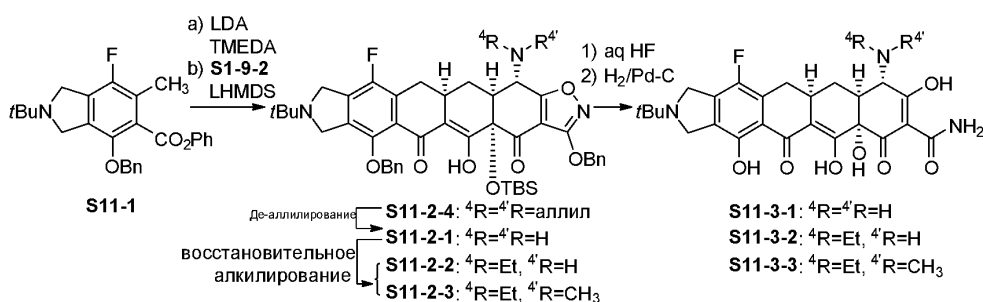
S10-4-3

Соединение S10-4-3 получали из соединения S10-3-1, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом, затем с формальдегидом) и С.

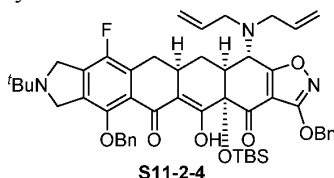
S10-4-3 (одинокый диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 7.11 (s, 1H), 4.24 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.29-3.07 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 5H) 2.62-2.57 (m, 1H), 2.40 (t, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 5H) 1.73-1.61 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 556.37 (M+H).

Схема 11



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 11.



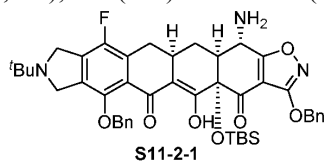
S11-2-4

Соединение S11-2-4 синтезировали с 71% выходом из S11-1 (полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, WO 2011123536) и N-диаллиленона S11-9-2, используя общую методику А.

S11-2-4.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.00 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 8H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.22 (d, $J=17.1$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.34-3.12 (m, 5H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.62 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.14 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.12

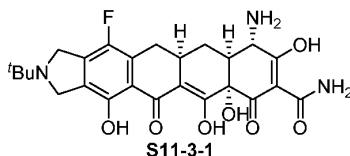
(s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 874.57 (M+H).



Соединение S11-2-1 получали с 44% выходом из соединения S11-2-4, используя общую методику В.

S11-2-1.

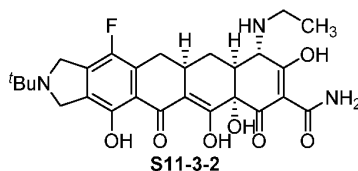
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.45 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 5.30, 5.26 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.98, 4.84 (ABq, $J=11.0$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.84 (br s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.65 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 794.49 (M+H).



Соединение S11-3-1 получали из соединения S11-2-1, используя общую методику С.

S11-3-1.

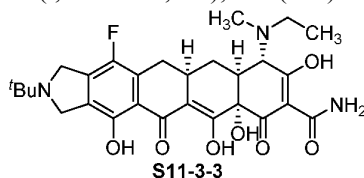
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.87 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.65 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI) m/z 502.27 (M+H).



Соединение S11-3-2 получали из соединения S11-2-1, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S11-3-2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.87 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.84 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 530.28 (M+H).

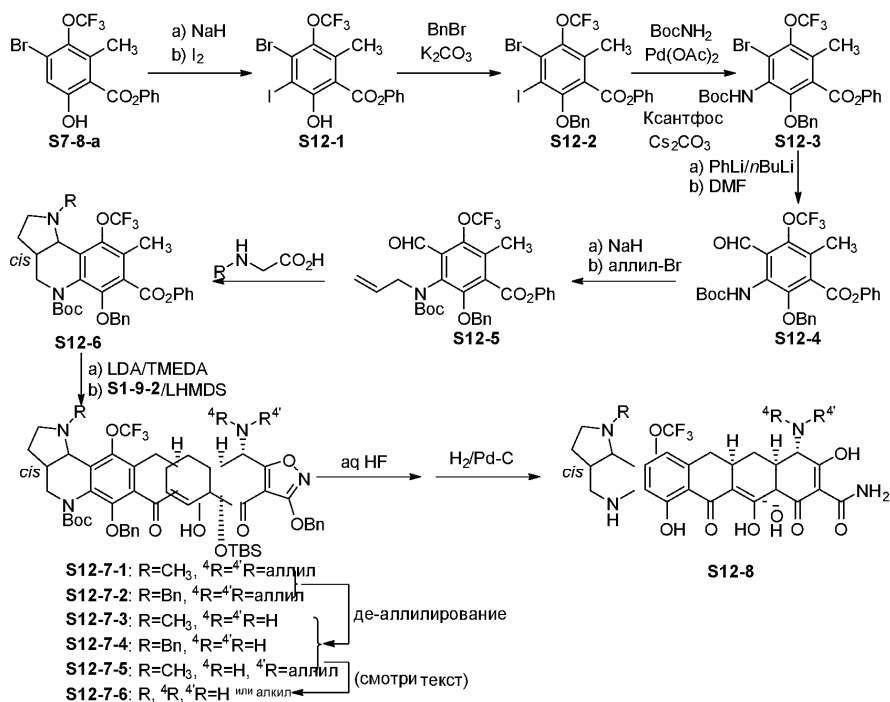


Соединение S11-3-3 получали из соединения S11-2-1, используя общую методику D-1 (дважды, с ацетальдегидом, затем с формальдегидом) и С.

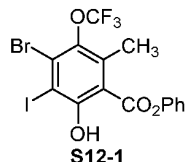
S11-3-3.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.87 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 5H) 2.36-2.21 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 544.33 (M+H).

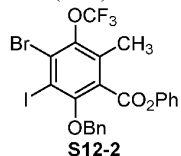
Схема 12



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 12.



К фенолу S7-8-a (5,20 ммоль, 1 экв., полученному в результате обработки 2,50 г соответствующего простого бензилового эфира TFA/анизолом, содержащим неотделяемые примеси, ~75% чистота) в толуоле (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaNH (0,83 г, 20,80 ммоль, 60% в минеральном масле, 4 экв.) небольшими порциями. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли йод (5,28 г, 20,80 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали 1 N водной HCl (100 мл×1), 5% водным Na₂S₂O₃ (100 мл×2), и насыщенным соевым раствором (100 мл×1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе сырого продукта S12-1 в виде бледного масла: R_f 0,45 (10% EtOAc/гексан); MS (ESI) m/z 514.8 (M-H).



К указанному сырому фенолу S12-1 (5,20 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (1,44 г, 10,44 ммоль, 2 экв.) и бензилбромид (0,74 мл, 6,23 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой (200 мл×1, 100 мл×1) и насыщенным соевым раствором (50 мл×1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-3% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S12-2 в виде бледного масла (3,48 г): R_f 0,55 (10% EtOAc/гексан).

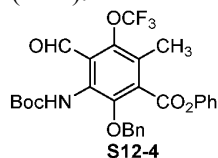
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.00 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 604.8 (M-H).



К соединению S12-2 (5,20 ммоль, 90% чистота) добавляли карбонат цезия (2,54 г, 7,80 ммоль, 1,5 экв.), BocNH₂ (0,67 г, 5,70 ммоль, 1,1 экв.), ксантфос (1,20 г, 2,07 ммоль, 0,4 экв.), Pd(OAc)₂ (224 мг, 1,00 ммоль, 0,2 экв.), и безводный диоксан (10 мл), газообразный азот барботировали через эту смесь в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 48 ч при интенсив-

ном перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали метилхлоридом (100 мл×1, 50 мл×2). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-15% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S12-3 в виде твердого вещества белого цвета (0,87 г, 28% суммарный выход): R_f 0,25 (10% EtOAc/гексан).

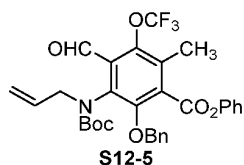
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.20 (m, 8H), 7.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.07 (br s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 594.0 (M-H).



К соединению S12-3 (0,68 г, 1,14 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (6 мл) при -78°C добавляли PhLi (0,95 мл, 1,80 M/nBu₂O, 1,71 ммоль, 1,5 экв.) по каплям за 1 мин. После перемешивания при температуре -78°C в течение 10 мин, nBuLi (0,86 мл, 1,60 M/гексан, 1,38 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям за 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Сухой DMF (0,26 мл, 3,36 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78 до 0°C на протяжении 1 ч и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали метилхлоридом (50 мл×3). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-15% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S12-4 в виде бледного твердого вещества (232 мг, 37%): R_f 0,33 (10% EtOAc/гексан).

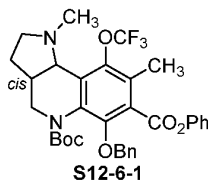
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 544.2 (M-H).

Примечание: использование уменьшенных количеств PhLi и n-BuLi может потенциально увеличивать выход продукта.



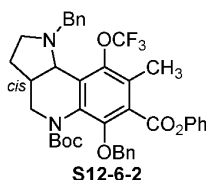
К соединению S12-4 (232 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) в сухом DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли NaH (21 мг, 60% в минеральном масле, 0,52 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при температуре комнатной температуре в течение 30 мин добавляли аллилбромид (56 мкл, 0,64 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл×2) и насыщенным солевым раствором (50 мл×1), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-8% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S12-5 в виде бледного масла (206 мг, 82%): R_f 0,45 (10% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (s, 1H), 7.40-6.95 (m, 10H), 5.95-5.75 (m, 1H), 5.10-4.85 (m, 4H), 4.64, 4.28 (dd, dd, $J=5.5$, 12.8 Hz, $J=4.9$, 12.2 Hz, 1H), 4.00, 3.89 (dd, dd, $J=8.1$, 10.2 Hz, $J=8.6$, 12.8 Hz, 1H), 2.46, 2.43 (s, s, 3H), 1.53, 1.50 (s, s, 9H); MS (ESI) m/z 584.2 (M-H).



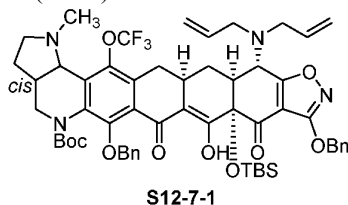
К соединению S12-5 (206 мг, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N-метилглицин (47 мг, 0,53 ммоль, 1,5 экв.). Эту смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc (50 мл), промывали водным насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл×2) и насыщенным солевым раствором (50 мл×1), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле с 0-15% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S12-6-1 в виде белой пены (190 мг, 89%): R_f 0,50 (10% EtOAc/гексан).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), уширенный и сложный вследствие присутствия различных ротамеров и/или конформеров: MS (ESI) m/z 613.3 (M+H).



Соединение S12-6-2 получали аналогичным образом из S12-5 и N-бензилглицина.

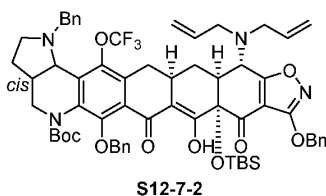
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), уширенный и сложный вследствие присутствия различных ротамеров и/или конформеров: MS (ESI) m/z 689.3 (M+H).



Соединение S12-7-1 получали из S12-6-1 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А и два диастереомера разделяли.

S12-7-1-A (52% выход, менее полярный диастереомер на TLC, ротамеры): MS (ESI) m/z 1053.55 (M+H).

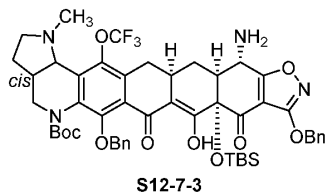
S12-7-1-B (18% выход, более полярный диастереомер на TLC, ротамеры): MS (ESI) m/z 1053.55 (M+H).



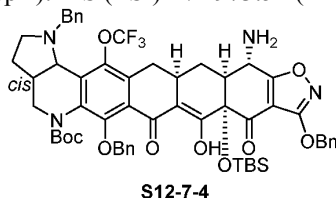
Соединение S12-7-2 получали из S12-6-2 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А и два диастереомера разделяли.

S12-7-2-A (52% выход, менее полярный диастереомер на TLC, ротамеры): MS (ESI) m/z 1129.58 (M+H).

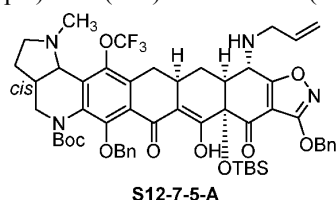
S12-7-2-B (18% выход, более полярный диастереомер на TLC, ротамеры): MS (ESI) m/z 1129.58 (M+H).



Соединения S12-7-3-A и S12-7-3-B получали из соответствующих соединений S12-7-1-A и S12-7-1-B отдельно, используя общую методику В. S12-7-3-A (92% выход, ротамеры): MS (ESI) m/z 973.54 (M+H). S12-7-3-B (42% выход, ротамеры): MS (ESI) m/z 973.51 (M+H).

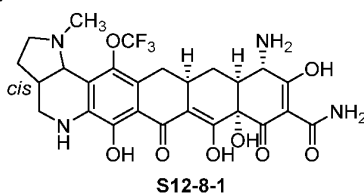


Соединения S12-7-4-A и S12-7-4-B получали из соответствующих соединений S12-7-2-A и S12-7-2-B отдельно, используя общую методику В. S12-7-4-A (54% выход, ротамеры): MS (ESI) m/z 1049.60 (M+H). S12-7-4-B (25% выход, ротамеры): MS (ESI) m/z 1049.61 (M+H).



Смесь Pd(dba)₂ (5,6 мг, 0,0097 ммоль, 0,1 экв.) и DPPB (4,1 мг, 0,0097 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в THF (1 мл). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в

атмосфере азота в течение 10 мин и добавляли к раствору соединения S12-7-1-A (102 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и 2-меркаптобензойной кислоты (19,4 мг, 0,126 ммоль, 1,3 экв.) в THF (1 мл). Полученный в результате оранжевый реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли дополнительное количество Pd(dba)₂ (5,6 мг, 0,0097 ммоль, 0,1 экв.) и DPPV (4,1 мг, 0,0097 ммоль, 0,1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный водный NaHCO₃. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя колонку Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H₂O с 0,1% HCO₂H; растворитель В: CH₃CN с 0,1% HCO₂H; объем вводимой пробы: 3,0 мл (CH₃CN); градиент: 20→100% В в А за 10 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и лиофилизировали с получением на выходе желаемого продукта S12-7-5-A (13,6 мг, 14%, MS (ESI) m/z 1013.51 (M+H)) наряду с продуктом ди-дезаллилирования S12-7-3-A (23,6 мг) и исходным веществом (61,7 мг).



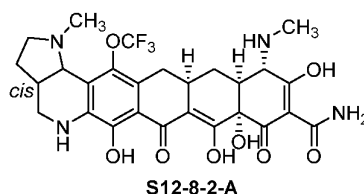
Соединения S12-8-1-A и S12-8-1-B получали из соответствующих соединений S12-7-3-A и S12-7-3-B отдельно, используя общую методику С.

S12-8-1-A.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.74 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.66 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581.24 (M+H).

S12-8-1-B.

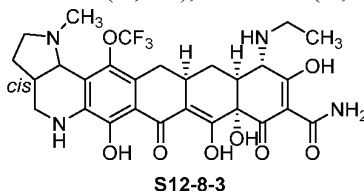
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.64 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28 (t, J=14.8 Hz, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 581.29 (M+H).



Соединение S12-8-2-A получали из соответствующего соединения S12-7-5-A, используя общие методики D-1 (с формальдегидом), В и С.

S12-8-2-A.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.76 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 595.27 (M+H).



Соединения S12-8-3-A и S12-8-3-B получали из соответствующих соединений S12-7-3-A и S12-7-3-B отдельно, используя общие методики D1 (с ацетальдегидом) и С.

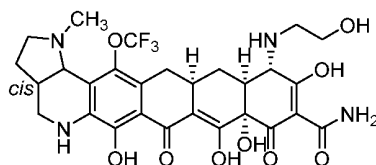
S12-8-3-A.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.85 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 609.27 (M+H).

S12-8-3-B.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.82 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.54-2.47

(m, 1H), 2.27 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 609.29 (M+H).

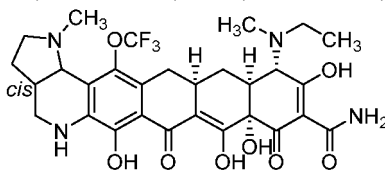


S12-8-4-A

Соединение S12-8-4-A получали из соединения S12-7-3-A, используя общие методики D-1 (с трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегидом) и С.

S12-8-4-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 625.30 (M+H).

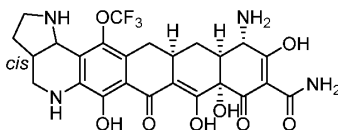


S12-8-5-A

Соединение S12-8-5-A получали из соединения S12-7-3-A, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом, затем формальдегидом) и С.

S12-8-5-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 0.5H), 4.14 (s, 0.5H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 9H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H); MS (ESI) m/z 623.32 (M+H).



S12-8-6

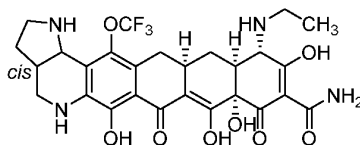
Соединения S12-8-6A и S12-8-6B получали из соответствующих соединений S12-7-4-A и S12-7-4-B отдельно, используя общую методику С.

S12-8-6-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.83 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.07 (dd, J=4.1, 15.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=11.2, 12.8 Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 567.28 (M+H).

S12-8-6-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.81 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.05 (dd, J=3.7, 15.1 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.65 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 567.26 (M+H).

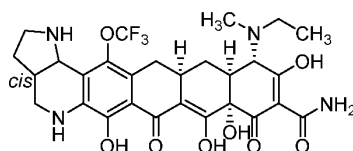


S12-8-7-A

Соединение S12-8-7-A получали из соединения S12-7-4-A, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и С.

S12-8-7-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 4.81 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.45-3.33 (m, 5H), 3.04 (dd, J=4.1, 15.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=11.0, 12.4 Hz, 1H), 2.90-2.74 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 595.31 (M+H).



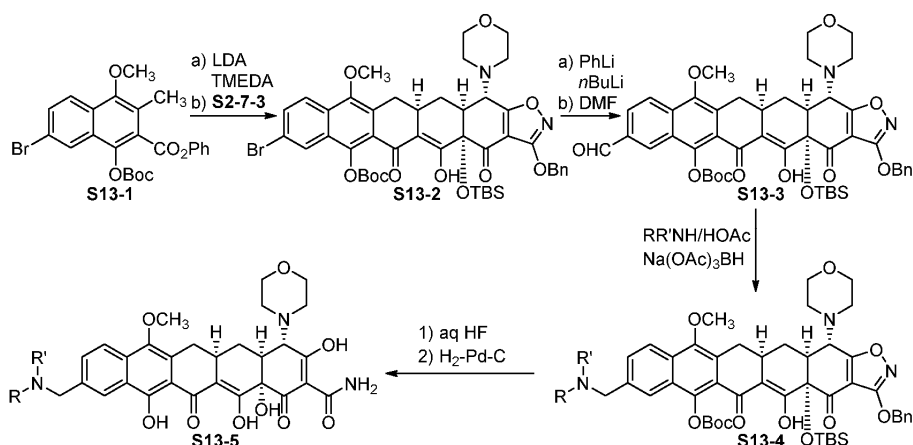
S12-8-8-A

Соединение S12-8-8-A получали из соединения S12-7-4-A, используя общие методики D-1 (дважды, с ацетальдегидом, затем формальдегидом) и С.

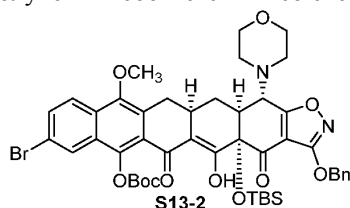
S12-8-8-A.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 5H) 3.07 (dd, $J=4.1, 15.6$ Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 6H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 609.33 (M+H).

Схема 13



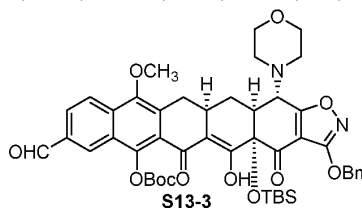
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 13.



S13-2

К раствору соединения S13-1 (100 мг, 0,205 ммоль, 1,5 экв., полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе J. Med. Chem., 2011, 54, 3704) и енона S2-7-3 (72 мг, 0,136 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли LDA раствор в THF (~1,2 M, 2,73 мл, 0,34 ммоль, 2,5 экв.) по каплям через шприц при -78°C . Полученный в результате красно-оранжевый раствор оставляли постепенно нагреваться до -10°C . Насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали с использованием DCM (3×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя колонку Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; объем вводимой пробы: 3,0 мл (CH_3CN); градиент: 85→100% В в А за 8 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали с получением на выходе желаемого продукта S13-2 (52,8 мг, 42%, твердое вещество желтого цвета).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.94 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 5.37, 5.33 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.46 (dd, $J=4.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 3H), 2.65-2.49 (m, 5H), 2.24 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 917.36, 919.34 (M+H).

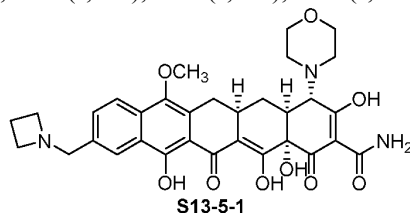


S13-3

Раствор фениллития в ди-*n*-бутиловом эфире (1,03 М, 112 мкл, 0,115 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям к раствору соединения S13-2 (52,8 мг, 0,058 ммоль,

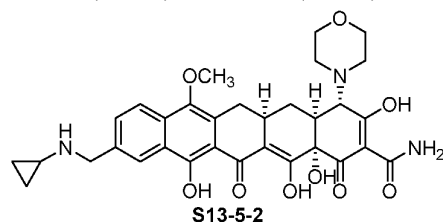
1,0 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) при -78°C , с образованием раствора красного цвета. Через 5 мин, раствор *n*-бутиллития в гексане (1,84 М, 47 мкл, 0,086 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям при температуре -78°C затем, спустя 1 мин, *N,N*-диметилформамид (22 мкл, 0,288 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь насыщенного красного цвета перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляли по каплям при температуре -78°C , с последующим добавлением водного буферного раствора фосфата калия (рН 7,0, 0,2 М, 10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органические экстракты объединяли и объединенный раствор сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя колонку Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; градиент: 90→95% В за 10 мин, затем 100% В в течение 5 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и концентрировали с получением желаемого продукта S13-3 (28,3 мг, 57 %) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.92 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=4.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 5.38, 5.34 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.52 (dd, $J=4.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.67-2.51 (m, 5H), 2.25 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H); MS (ESI) m/z 867.44 (M+H).



Общая методика F для восстановительного аминирования. Азетидин (3,2 мкл, 0,048 ммоль, 3,0 экв.), уксусную кислоту (3 мкл, 0,048 ммоль, 3,0 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (6,8 мг, 0,032 ммоль, 2,0 экв.) добавляли последовательно в раствор альдегида S13-3 (14 мг, 0,016 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Этот продукт экстрагировали в дихлорметан (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением на выходе промежуточного соединения S13-4-1, с которого снимали защиту, используя общую методику С с получением соединения S13-5-1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8.53 (br s, 1H), 8.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=1.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.41 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z 606.38 (M+H).

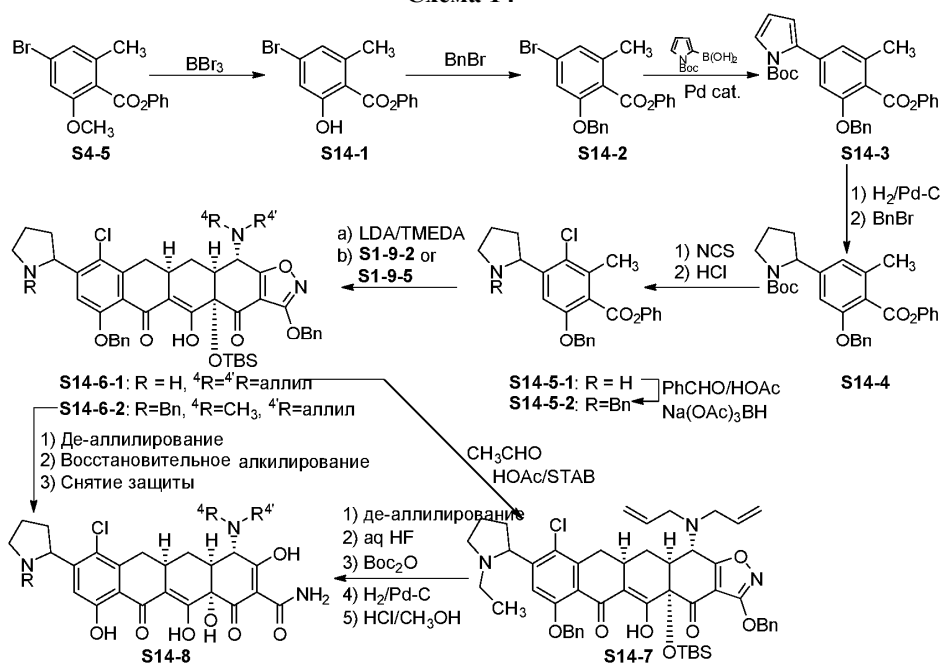


Соединение S13-5-2 получали из альдегида S13-3, используя общие методики F (с циклопропиламином) и С.

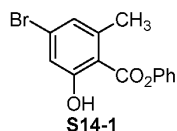
S13-5-2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 8.57 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=1.8, 8.7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.07-3.95 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.41 (dd, $J=4.6, 15.1$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.39 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 606.34 (M+H).

Схема 14



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 14.



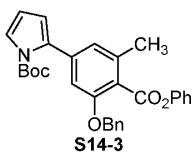
К раствору S4-5 (3,6 г, 9,3 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (19 мл) при -78°C добавляли по каплям BBr_3 (9,53 мл, 1,0 M/ CH_2Cl_2 , 9,53 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный NaHCO_3 . Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и экстрагировали с использованием EtOAc (2 раза). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе желаемого продукта S14-1 в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.13 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS (ESI) m/z 305.0 (M-H).



К раствору S14-1 (9,53 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (19 мл) добавляли K_2CO_3 (2,63 г, 15,00 ммоль, 1,5 экв.) и BnBr (1,19 мл, 10,00 ммоль, 1,05 экв.). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали EtOAc . Объединенный фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Флэш-хроматография на силикагеле с 0-5% EtOAc /гексан давала на выходе желаемый продукт S14-2 в виде твердого вещества белого цвета (3,61 г, 96% за 2 стадии).

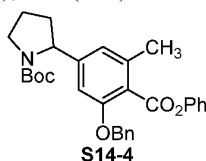
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.45 (m, 8H), 7.03-7.09 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) MS (ESI) m/z 419.1 (M+Na).



В колбу под давлением загружали соединение S14-2 (852 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.), N-Бос-2-пирролбороновую кислоту (543 мг, 2,57 ммоль, 1,2 экв.), дихлор [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорметан аддукт (88 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.) и карбонат натрия (1,14 г, 10,7 ммоль, 5 экв.). Эту колбу быстро вакуумировали и заполняли N_2 . Добавляли толуол (5 мл), 1,4-диоксан (5 мл), и H_2O (1 мл). Реакционную смесь нагревали на 90°C масляной бане в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc , промывали водный фосфатным буфером

(рН 7) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии Biotage давала соединение S14-3 в виде бесцветного масла (621 мг, 60%).

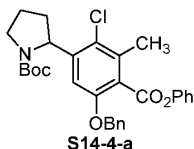
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.48 (m, 9H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.20-6.26 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 484.4 (M+H).



Соединение S14-3 (621 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле. Добавляли Pd-C (10% мас./мас., 186 мг). Реакционный сосуд быстро вакуумировали и повторно заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали под действием 1 атм H_2 при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения в виде белой пены.

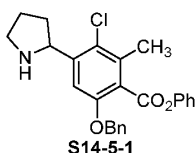
Указанное выше промежуточное соединение растворяли в ацетоне (12 мл). Добавляли K_2CO_3 (350 мг, 2,54 ммоль, 2 экв.) и VnBr (0,16 мл, 1,33 ммоль, 1,04 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали тремя порциями EtOAc . Объединенный фильтрат концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии Biotage давала соединение S14-4 в виде бесцветного масла (504 мг, 81%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ротамер) δ 7.22-7.48 (m, 8 H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.90 и 4.76 (br s, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 6H); MS (ESI) m/z 488.4 (M+H).



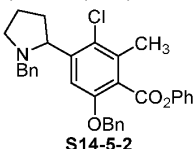
К раствору соединения S14-4 (556 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в 5 мл CH_3CN добавляли NCS (160 мг, 1,20 ммоль, 1,05 экв.) за одну порцию. Реакционную смесь нагревали на 60°C масляной бане в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, и упаривали до сухости. Остаток суспендировали в 200 мл CH_2Cl_2 , промывали водным NaOH (1 N), H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии Biotage давала соединение S14-4-a в виде твердого вещества белого цвета (447 мг, 75%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , смесь ротамеров) δ 7.22-7.48 (m, 8H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 5.06-5.26 (m, 3H), 3.47-3.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.28 (m, 1H), 1.55-1.88 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 6H); MS (ESI) m/z 522.4 (M+H).



Соединение S14-4-a (447 мг, 0,86 ммоль) суспендировали в $\text{HCl}/1,4$ -диоксане (4,0 M, 9 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, летучие вещества упаривали. Остаток суспендировали в EtOAc , промывали насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии Biotage давала соединение S14-5-1 в виде беловатого твердого вещества (338 мг, 93%).

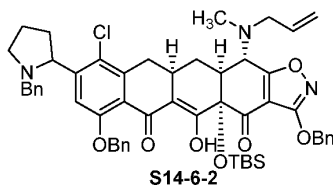
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.57 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.04-3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422.4 (M+H).



К раствору соединения S14-5-1 (100 мг, 0,237 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) последовательно добавляли бензальдегид (36 мкл, 0,356 ммоль, 1,5 экв.), уксусную кислоту (27 мкл, 0,474 ммоль, 2,0 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (100 мг, 0,474 ммоль, 2,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Этот продукт экстрагировали в дихлорметан (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентриро-

вали. Флэш-хроматография на силикагеле с использованием 1→15% EtOAc/гексан давала на выходе желаемый продукт S14-5-2 (60 мг, 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

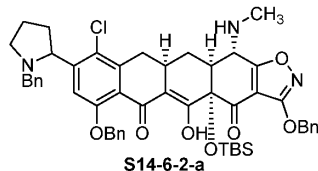
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 9H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.19, 5.14 (ABq, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H); MS (ESI) m/z 512.27 (M+H).



Соединение S14-6-2 получали с 89% выходом из S14-5-2 и N-метилаллиленона S1-9-5, используя общую методику А.

S14-6-2.

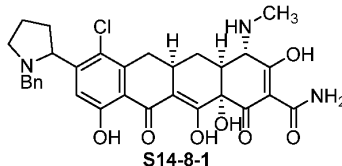
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ~1:1 диастереомеры) δ 16.08 (s, 0.5H), 16.07 (s, 0.5H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.41-7.21 (m, 11 H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.30-5.17 (m, 4H), 4.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.65-2.29 (m, 7H), 2.20 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 0.87 (s, 4.5H), 0.86 (s, 4.5H), 0.30 (s, 3H), 0.18 (s, 1.5H), 0.17 (s, 1.5H); MS (ESI) m/z 926.53 (M+H).



Соединение S14-6-2-a получали с 70% выходом из соединения S14-6-2, используя общую методику В.

S14-6-2-a.

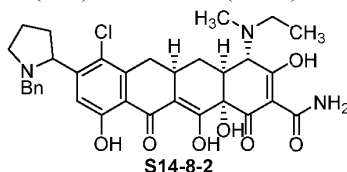
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ~1:1 диастереомеры) δ 16.57 (s, 1H), 7.55 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.38-7.22 (m, 11H), 5.40, 5.36 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 5.29-5.13 (m, 2H), 7.92 (dt, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 3.76 (d, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 3.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.28-3.12 (m, 3H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.72 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.19 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); MS (ESI) m/z 886.51 (M+H).



Соединение S14-8-1 получали из соединения S14-6-2-a, используя общую методику Е.

S14-8-1.

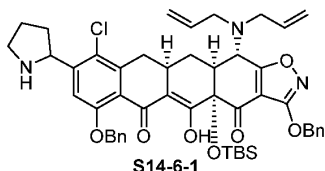
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 диастереомеры) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.224 (s, 0.5H), 7.222 (s, 0.5H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.49, 4.36 (ABq, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.48, 4.35 (ABq, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 0.5H), 3.84 (s, 0.5H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.03-3.29 (m, 1H), 3.94 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 2.85 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 4H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 594.27 (M+H).



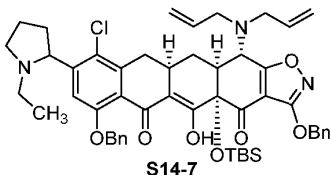
Соединение S14-8-2 получали из соединения S14-6-2-a, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и Е.

S14-8-2.

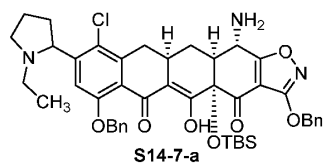
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль, ~1:1 диастереомеры) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 0.5H), 7.22 (s, 0.5H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.50, 4.36 (ABq, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.48, 4.35 (ABq, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 5H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 3H); MS (ESI) m/z 622.33 (M+H).



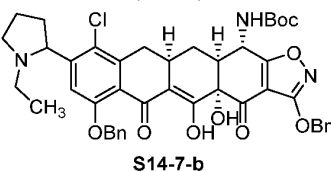
Соединение S14-6-1 получали с 24% выходом из S14-5-1 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику A (за исключением того, что использовали 2,6 экв. LDA). S14-6-1 (~1:1 диастереомеры): MS (ESI) m/z 862.44 (M+H).



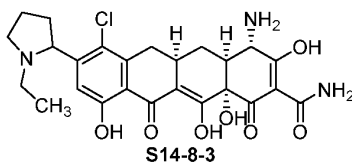
Соединение S14-7 получали из соединения S14-6-1, используя общую методику D-1 (с ацетальдегидом). MS (ESI) m/z 890.52 (M+H).



Соединение S14-7-a получали с 80% выходом за 2 стадии из сырого соединения S14-7, используя общую методику B. S14-7-a: MS (ESI) m/z 810.43 (M+H).



Соединение S14-7-b получали из соединения S14-7-a, используя первую стадию общей методики C, затем Boc защиту. Таким образом, сырой продукт десилилирования (MS (ESI) m/z 696.31 (M+H)) растворяли в DCM (2 мл). Добавляли Ce_2O_3 (16 мг, 0,072 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (кат.). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением на выходе соединения S14-7-b, которое использовали непосредственно для реакции гидрогенизирования, описанной ниже. S14-7-b: MS (ESI) m/z 796.39 (M+H).



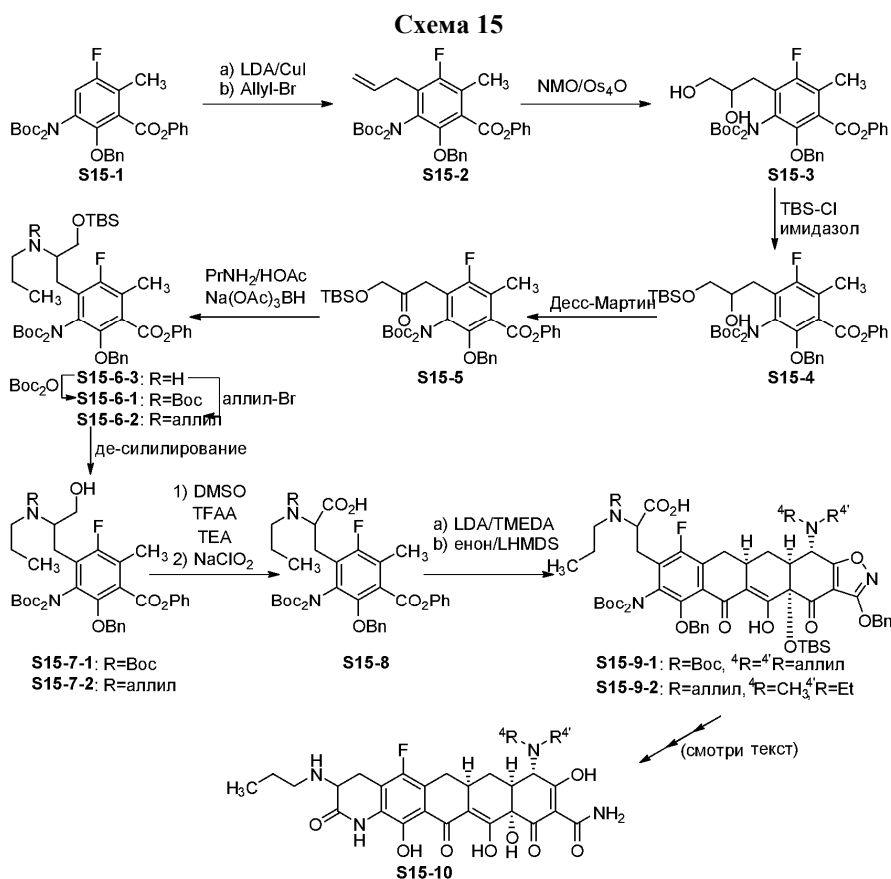
Соединение S14-8-3 получали из соединения S14-7-b, используя вторую стадию общей методики C с последующей обработкой HCl/MeOH. Таким образом, сырой продукт гидрогенизирования растворяли в 1 M HCl/MeOH (1 мл). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя колонку Phenomenex Polymerex 10 μ RP- γ 100A [10 мкм, 150×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель A: 0,05 N HCl/вода; растворитель B: CH_3CN ; объем вводимой пробы: 3,0 мл (0,05 N HCl/вода); градиент: 0→35% B в A за 20 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и лиофилизировали с получением на выходе соединения S14-8-3-A (1,07 мг, рано элюирующий продукт) и соединения S14-8-3-B (1,11 мг, поздно элюирующий продукт).

S14-8-3-A.

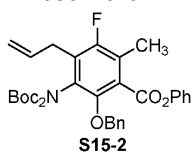
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.22 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.44-3.15 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.44 (t, J=14.2 Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 518.22 (M+H).

S14-8-3-B.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , гидрохлоридная соль) δ 7.22 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.44-3.15 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.43 (t, J=16.0 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 518.22 (M+H).

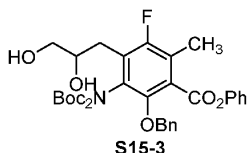


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 15.



К раствору диизопропиламина (0,57 мл, 4,07 ммоль, 1,5 экв.) в THF (5 мл) при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,54 мл, 1,6 М в гексане, 4,07 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и охлаждали до -78°C . Раствор соединения S15-1 (1,49 г, 2,70 ммоль, 1 экв., полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, WO 2011123536) в THF (5 мл) добавляли по каплям за 5 мин. Реакционную смесь реакцию перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли порошок CuI (0,39 г, 2,05 ммоль, 0,75 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли аллилбромид (0,48 мл, 5,36 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение ночи и гасили насыщенным водным хлоридом аммония (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (50 мл \times 3). Объединенные экстракты метиленхлорида сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0 \rightarrow 10% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-2 в виде бледного масла (1,32 г, 93%).

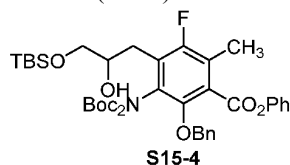
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.40 (m, 7H), 7.19-7.28 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.78-5.90 (m, 1H), 5.08 (d, $J=21.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.33 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.37 (s, 18H); MS (ESI) m/z 590.3 (M-H).



К раствору соединения S15-2 (1,32 г, 2,23 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (10 мл) добавляли воду (0,57 мл), NMO (0,31 г, 2,65 ммоль, 1,2 экв.), и OsO_4 (0,14 мл, 4% в воде, 0,022 ммоль, 0,01 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл, 2 М) и воду (20 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл \times 3). Объединенные EtOAc экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0 \rightarrow 80% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-3 в виде

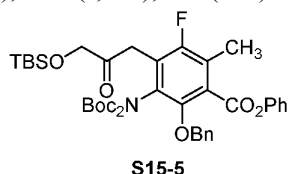
твердого вещества белого цвета (1,27 г, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.40 (m, 7H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.68 (dd, $J=3.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=6.1, 10.0$ Hz, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.38 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.40 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 626.2 (M+H).



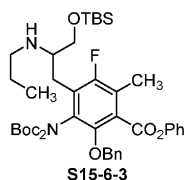
К раствору соединения S15-3 (2,22 г, 3,55 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,36 г, 5,29 ммоль, 1,5 экв.) в метиленхлориде (20 мл) при комнатной температуре добавляли раствор TBSCl (0,64 г, 4,25 ммоль, 1,2 экв.) в метиленхлориде (5 мл) по каплям за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Эту смесь экстрагировали метиленхлоридом (50 мл \times 3). Объединенные экстракты метиленхлорида сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0 \rightarrow 20% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-4 в виде бесцветного масла (2,25 г, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.40 (m, 7H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.02 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.39 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z 740.2 (M+H).

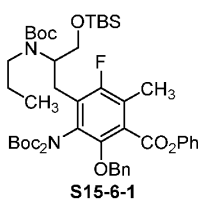


К раствору соединения S15-4 (2,25 г, 3,04 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (20 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (3,87 г, 9,12 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 мин добавляли метиленхлорид (140 мл) содержащий воду (0,164 мл, 9,12 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл, 2 M). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (100 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0 \rightarrow 15% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-5 (2,11 г, 94%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.40 (m, 7H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.82 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.36 (s, 18H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 736.2 (M-H).

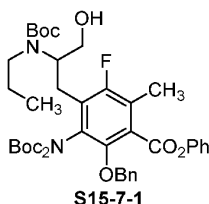


К раствору соединения S15-5 (1,01 г, 1,37 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтаноле (4 мл) добавляли уксусную кислоту (0,47 мл, 8,22 ммоль, 6 экв.), пропиламин (0,56 мл, 6,84 ммоль, 5 экв.), и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,45 г, 6,84 ммоль, 5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (15 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и экстрагировали метиленхлоридом (30 мл, затем 2 \times 15 мл). Объединенные экстракты метиленхлорида сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе соединения S15-6-3 в виде бледного желтого масла: MS (ESI) m/z 781.43 (M+H).

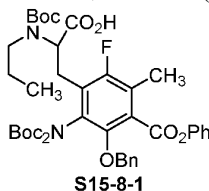


К раствору указанного выше сырого соединения S15-6-3 (1,37 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Woc_2O (329 мг, 1,51 ммоль, 1,1 экв.) и DMAP (17 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество Woc_2O (60 мг, 0,271 ммоль, 0,2 экв.). Полученную в результате реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и хранили в холодильнике на выходных. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с 0→15% EtOAc/гексан с получением на выходе смеси продуктов (835 мг), которые растворяли в MeCN (22,5 мл) в полипропиленовом реакционном сосуде. Добавляли раствор HF в MeCN (1 М в водном ацетонитриле, полученном из 48% водного HF и ацетонитрила, 2,84 мл, 2,84 ммоль). Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и гасили насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе соединения S15-6-1: MS (ESI) m/z 879.51 (M-H).

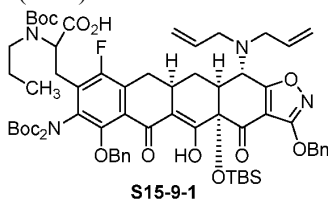


К раствору сырого соединения S15-6-1 (0,948 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли HOAc (108 мкл, 1,90 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением TBAF (1,0 М в THF, 1,04 мл, 1,04 ммоль, 1,1 экв.). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и добавляли дополнительное количество TBAF (0,9 экв.). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия. Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (60 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с 1→50% EtOAc/гексан с получением на выходе соединения S15-7-1 (631 мг, 60% за 3 стадии) в виде твердого пенящегося вещества белого цвета: MS (ESI) m/z 765.37 (M-H).

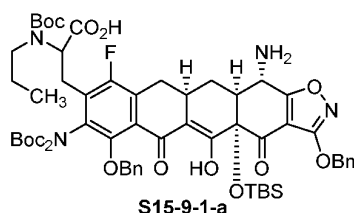


К раствору DMSO (0,88 мл, 12,34 ммоль, 15 экв.) в метиленхлориде (10 мл) при -78°C добавляли TFAA (1,15 мл, 8,23 ммоль, 10 экв.). Полученную в результате суспензию нагревали до -40°C и затем охлаждали до -78°C. Раствор соединения S15-7-1 (631 мг, 0,823 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (3 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Добавляли триэтиламин (2,29 мл, 16,46 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием DCM (30 мл, затем 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе сырой промежуточный альдегид: MS (ESI) m/z 765.31 (M+H).

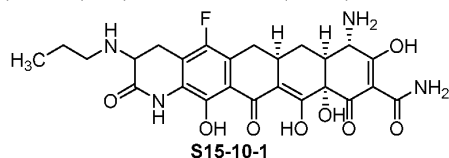
Указанный выше сырой промежуточный альдегид растворяли в м-бутаноле (6 мл) и воде (6 мл). Добавляли NaH₂PO₄·H₂O (565 мг, 4,11 ммоль, 5 экв.). Полученный в результате раствор охлаждали до 0°C, с последующим добавлением 2-метил-2-бутилена (435 мкл, 4,11 ммоль, 5 экв.) и NaClO₂ (4,94 мл, 0,5 М в м-бутаноле/воде (2:1, об./об.), 2,46 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония. Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 10→80% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-8-1 в виде твердого вещества желтого цвета (640 мг, 100% за 2 стадии): MS (ESI) m/z 779.33 (M-H).



Соединение S15-9-1 получали с 20% выходом из S15-8-1 и N-диаллилена S1-9-2, используя общую методику А (за исключением того, что использовали 3,5 экв. LDA). S15-9-1 (~1:1 диастереомеры): MS (ESI) m/z 1221.53 (M+H).

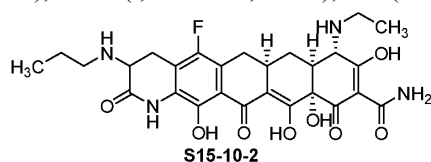


Соединение S15-9-1-a получали с 64% выходом из соединения S15-9-1, используя общую методику В. S15-9-1-a (~1:1 диастереомеры): MS (ESI) m/z 1141.44 (M+H).



Соединение S15-10-1 получали из соединения S15-9-1-a, используя общую методику Е. S15-10-1.

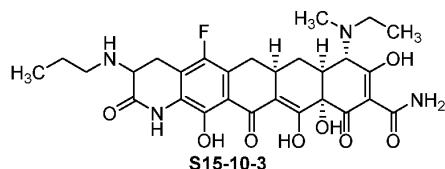
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ~1:1 диастереомеры) δ 4.37-4.32 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.21-2.98 (m, 5H), 2.65 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.23-2.22 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.073 (t, J=7.3 Hz, 1.5 H), 1.069 (t, J=7.3 Hz, 1.5 H); MS (ESI) m/z 531.12 (M+H).



Соединение S15-10-2 получали из соединения S15-9-1-a, используя общие методики D-1 (с ацетальдегидом) и Е.

S15-10-2.

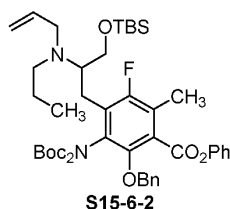
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ~1:1 диастереомеры) δ 4.34 (dd, J=5.5, 14.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.84 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.362 (t, J=7.3 Hz, 1.5H), 1.358 (t, J=7.3 Hz, 1.5H), 1.072 (t, J=7.3 Hz, 1.5H), 1.068 (t, J=7.3 Hz, 1.5 H); MS (ESI) m/z 559.16 (M+H).



Соединение S15-10-3 получали из соединения S15-9-1-a, используя общую методику D-1 (дважды, с ацетальдегидом, затем формальдегидом) и Е.

S15-10-3.

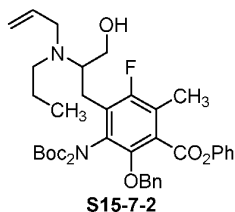
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ~1:1 диастереомеры) δ 4.35 (dd, J=6.4, 14.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 573.16 (M+H).



К раствору соединения S15-6-3 (0,686 ммоль, сырого, 1 экв.) в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат калия (190 мг, 1,37 ммоль, 2 экв.) и аллилбромид (74 мкл, 0,823 ммоль, 1,2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли насыщенный солевой раствор (50 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 0→10% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-6-2 в виде бесцветного масла (415 мг, 74% для двух стадий).

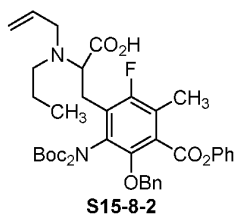
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 7H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.12 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.86, 4.82 (ABq, J=10.4 Hz, 2H), 3.59 (dd, J=6.7, 10.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=3.7, 10.4 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=6.1, 14.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=6.1, 14.6 Hz, 1H), 3.10-3.04

(m, 1H), 2.80 (dd, $J=9.2, 13.4$ Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 3H), 2.32 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.78 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), -0.032 (s, 3H), -0.057 (s, 3H); MS (ESI) m/z 590.3 (M-H). MS (ESI) m/z 821.23 (M+H).



К раствору соединения S15-6-2 (415 мг, 0,505 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (24 мл) в полипропиленовом реакционном сосуде добавляли HF (1,52 мл, 1 М в водном ацетонитриле, полученном из 48% водного HF и ацетонитрила, 1,52 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл). Полученную в результате смесь упаривали, и остаток экстрагировали с использованием EtOAc (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе соединения S15-7-2 в виде белого пенящегося твердого вещества (сырого).

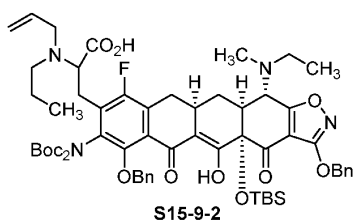
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 7H), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.28 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.92, 4.88 (ABq, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.01 (dd, $J=7.9, 14.0$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J=12.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 707.18 (M+H).



К раствору DMSO (0,54 мл, 7,58 ммоль, 15 экв.) в метиленхлориде (5 мл) при -78°C добавляли TFAA (0,71 мл, 5,05 ммоль, 10 экв.). Полученную в результате суспензию перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Раствор указанного выше сырого соединения S15-7-2 (0,505 ммоль, 1 экв.) в метиленхлориде (5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Добавляли триэтиламин (1,41 мл, 10,1 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и нагревали до комнатной температуры на протяжении 2 ч, гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия. Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе сырого промежуточного альдегида: MS (ESI) m/z 705.15 (M+H).

Указанный выше промежуточный альдегид растворяли в *m*-бутаноле (7,5 мл) и воде (7,5 мл). Добавляли $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (348 мг, 2,52 ммоль, 5 экв.). Полученный в результате раствор охлаждали до 0°C , с последующим добавлением 2-метил-2-бутилена (267 мкл, 2,52 ммоль, 5 экв.) и NaClO_2 (3,03 мл, 0,5 М в *m*-бутаноле-воде (2:1, об./об.), 1,52 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония. Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле с 10→100% EtOAc/гексан давала на выходе соединение S15-8-2 в виде бесцветного масла (76 мг, 21% за 3 стадии).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 7H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.22 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J=6.1, 14.6$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=5.5, 14.0$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=7.3, 14.0$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=7.6, 15.3$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 721.18 (M+H).



Соединение S15-9-2 получали с 44% выходом из S15-8-2 и *N*-метилэтиленона S1-9-1, используя общую методику А (за исключением того, что использовали 2,2 экв. LDA) в виде смеси двух диастереомеров, которые разделяли с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Au-

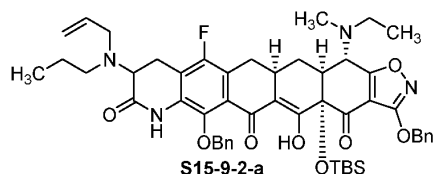
topurification, используя колонку Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H₂O с 0,1% HCO₂H; растворитель В: MeOH с 0,1% HCO₂H; градиент: 85→92% В за 15 мин, затем 100% В за 5 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и концентрировали с получением желаемого продукта S15-9-2-A (20,3 мг, 17%, рано элюирующий продукт) и S15-9-2-B (19,7 мг, 17%, поздно элюирующий продукт).

S15-9-2-A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ~1:1 ротамеры) δ 16.02 (br s, 1H), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 6 H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25-5.17 (m, 2H), 5.04 (dd, J=3.0, 9.2 Hz, 2H), 4.72 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.98 (dd, J=3.0, 10.4 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.58-2.39 (m, 6 H), 2.17 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.28 (s, 4.5H), 1.27 (s, 4.5H), 1.14-1.10 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 3H), 0.82 (s, 4.5 H), 0.81 (s, 4.5H), 0.27 (s, 1.5H), 0.26 (s, 1.5H), 0.14 (s, 1.5H), 0.13 (s, 1.5H); MS (ESI) m/z 1123.18 (M+H).

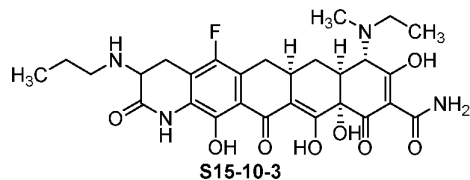
S15-9-2-B.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.89 (br s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.44.7.42 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 6 H), 5.89-5.79 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.32 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.82, 4.77 (ABq, J=9.2 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.61 (dt, J=4.9, 15.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=7.3, 13.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=7.9, 15.9 Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z 1123.18 (M+H).



Отдельный диастереомер S15-9-2-B (19,7 мг, 0,018 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (0,25 мл). HCl-диоксан (0,25 мл, 4 N) добавляли по каплям. Полученный в результате реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (~ 3 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением на выходе соединения S15-9-2-a-B (сырого): MS (ESI) m/z 905.31 (M+H).

Отдельный диастереомер S15-9-2-A аналогичным образом превращали в соответствующий одиночный диастереомер S15-9-2-a-A: MS (ESI) m/z 905.25 (M+H).



Отдельные диастереомеры S15-10-3-A и S15-10-3-B получали из соответствующих соединений S15-9-2-a-A и S15-9-2-a-B отдельно, используя общие методики В и С.

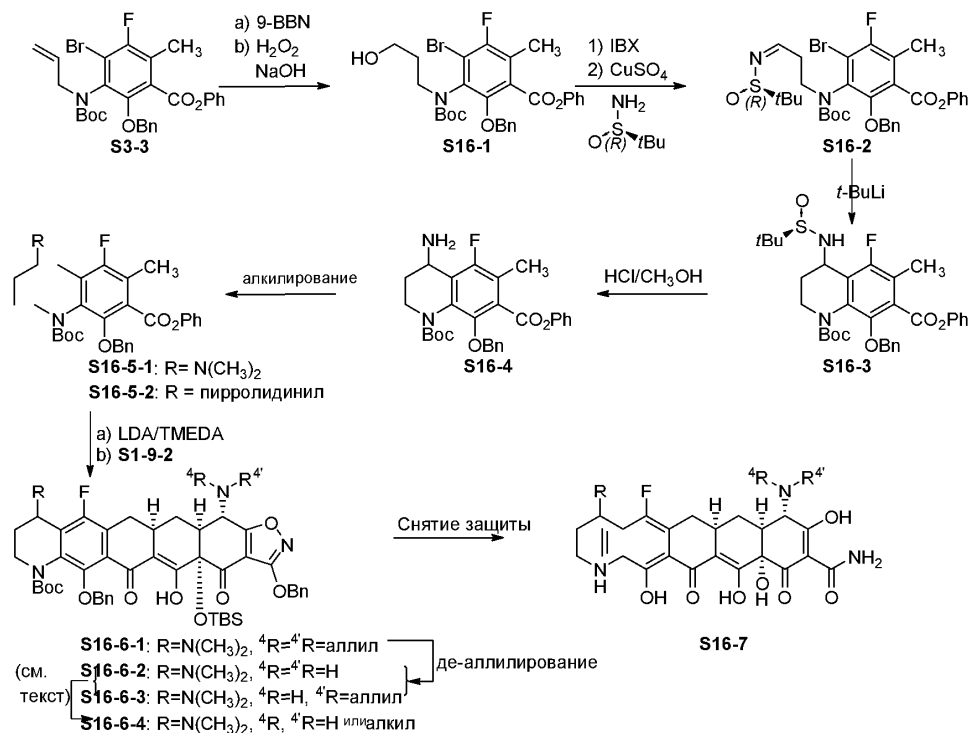
S15-10-3-A.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.35 (dd, J=6.9, 14.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.69 (dd, J=6.9, 15.6 Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 6H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 573.09 (M+H).

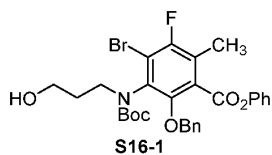
S15-10-3-B.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, гидрохлоридная соль, ~1:1 конформеры) δ 4.35 (dd, J=6.4, 14.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 0.5H), 4.13 (s, 0.5H), 3.67 (dd, J=6.9, 16.0 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 573.09 (M+H).

Схема 16

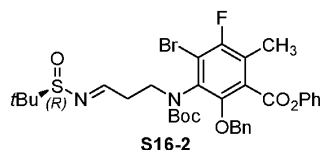


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 16.



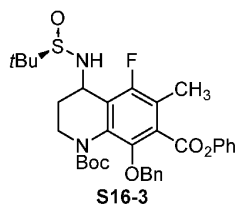
Раствор 9-борабицикло[3.3.1]нона-9-на (0,5 М в THF, 27,0 мл, 13,5 ммоль) добавляли к раствору соединения S3-3 (2,56 г, 0,449 ммоль) в THF (20 мл). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли NaOH (6 N водный раствор, 6,75 мл, 40,4 ммоль) с последующим добавлением перекиси водорода (30% водный раствор, 4,6 мл, 40,4 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc и промывали водой (2×) и насыщенным соевым раствором (1×). Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе сырого продукта S16-1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.92 (ABq, J=27.5 Hz, 10.1 Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.41 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 587.93, 589.93 (M+H).



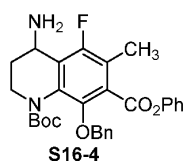
2-Йодоксибензойную кислоту (стабилизированную, 45 мас.%, 3,07 г, 4,93 ммоль) добавляли к раствору соединения S16-1 (2,64 г, 4,49 ммоль) в DMSO (12 мл). Через 3 ч реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc и фильтровали через целит (EtOAc промывка). Фильтрат промывали NaHCO₃ (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором (1×). Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Вещество растворяли в толуоле (10 мл) и добавляли сульфат меди (II) (2,15 г, 13,5 ммоль) и (R)-(+)-*t*-бутилсульфинамид (1,09 г, 8,98 ммоль). После перемешивания в течение 2 дней реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc и промывали водой (3×) и насыщенным соевым раствором (2 х). Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (50 г колонка Biotage, градиент 5-40% EtOAc в гексане). Это давало 1,165 мг (38%, 3 стадии) желаемого продукта S16-2 в виде густого масла.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) смесь ротамеров или E/Z изомеров, δ 8.09-7.98 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.04-4.89 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.15-1.07 (m, 9H); MS (ESI) m/z 688.98, 690.98 (M+H).

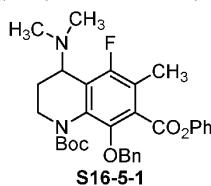


t-Бутиллитий (1,7 М раствор, 1,98 мл, 3,37 ммоль) добавляли по каплям к -100°C раствору соединения S16-2 (1,165 г, 1,689 ммоль) в THF (20 мл). Через 5 мин реакционную смесь гасили с использованием NH_4Cl (насыщенным водным раствором), разбавляли с использованием EtOAc и промывали водой (1×) и насыщенным соевым раствором (1×). Органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (50 г колонка Biotage, градиент 30-90% EtOAc в гексане). Это давало 505 мг (49%) желаемого продукта S16-3 в виде твердого вещества белого цвета (одиночный диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.93-4.76 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z 611.74 (M+H).

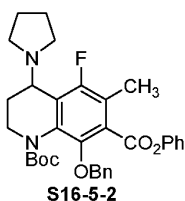


Соединение S16-3 (158 мг, 0,258 ммоль) перемешивали в HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 0,5 мл) и MeOH (2,5 мл). Через 4 ч реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc и промывали NaHCO_3 (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором (1×). Органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения S16-4 (одиночный энантиомер): MS (ESI) m/z 507.19 (M+H).



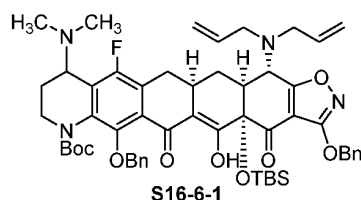
Сырое соединение S16-4 (0,258 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (219 мг, 1,03 ммоль) и добавляли формальдегид (37% водный раствор, 1 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали NaHCO_3 (насыщенным водным раствором, 3×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 20-80% EtOAc в гексане) с получением 117 мг (85%, 2 стадии) продукта S16-5-1 (одиночный диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.20 (m, 8H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.98-4.76 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z 535.32 (M+H).



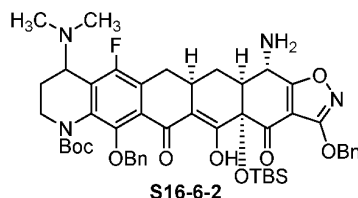
Сырое вещество S16-4 (0,247 ммоль) растворяли в CH_3CN (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,103 мл, 0,741 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,0292 мл, 0,247 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Добавляли дополнительное количество 1,4-дибромбутана (0,050 мл, 0,42 ммоль), и смесь снова нагревали до 130°C в течение 15 мин микроволновым реактором. Реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным водным раствором, 2×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , с фильтровали и концентрировали. Это вещество очищали колоночной хроматографией (10 г колонка Biotage, градиент 20-60% EtOAc в гексане) с получением 41,2 мг (30%, 2 стадии) продукта S16-5-2 (одиночный энантиомер).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 8H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.00 и 4.79 (ABq, $J=10.6$ Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 6H), 1.76-1.55 (m, 5H) 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z 561.23 (M+H).

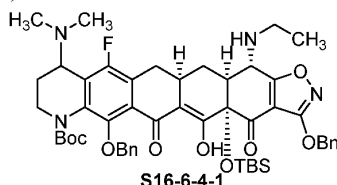


Диизопропиламид лития получали из диизопропиламина (0,0382 мл, 0,270 ммоль) и *n*-BuLi (1,6 М раствор, 0,169 мл, 0,270 ммоль) в THF (3 мл) при -40°C . Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (0,125 мл, 0,832 ммоль). Раствор соединения S16-5-1 (117 мг, 0,219 ммоль) в THF (1 мл) затем добавляли по каплям, получая в результате оранжево-красный раствор. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор енона S1-9-2 (111 мг, 0,208 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям, с последующим добавлением LHMDS (1,0 М раствор, 0,25 мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться -10°C на протяжении 1 ч. Реакцию гасили добавлением хлорида аммония (насыщенным водным раствором) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали водой (3×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 15-50% EtOAc в гексане). Это давало 116 мг S16-6-1 (57%, одиночный диастереомер).

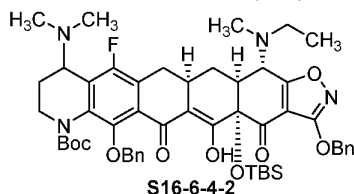
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.9 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 8H), 5.87-5.65 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.20-5.00 (m, 4H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.51 (t, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.44-2.16 (m, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.25-1.96 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 2.7 H), 1.07 (s, 5.3 H), 0.68 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 975.39 (M+H).



Соединение S16-6-1 (42,2 мг, 0,0433 ммоль), 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (27,0 мг, 0,173 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5,0 мг, 0,0043 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл), реакционную смесь вакуумировали и заполняли азотом (3×). Через 6 ч реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным 3×) и фосфатным буфером с pH 7 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (10 г колонка Biotage, градиент 50-100% EtOAc в гексане). Это давало 30,9 мг S16-6-2 (80%, одиночный диастереомер): MS (ESI) m/z 895.38 (M+H).

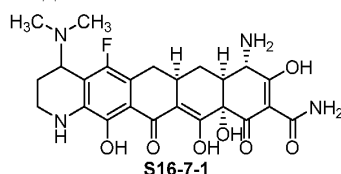


Соединение S16-6-2 (30,9 мг, 0,0345 ммоль) и уксусную кислоту (0,0039 мл, 0,069 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C . Добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (14,6 мг, 0,069 ммоль) и ацетальдегид (50 мас.% раствор в EtOH, 0,0026 мл, 0,0518 ммоль). Через 10 мин, ~90% превращения наблюдали с помощью LC/MS. Добавляли дополнительное количество $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (14,6 мг, 0,069 ммоль) и ацетальдегида (50 мас.% раствор в EtOH, 0,0026 мл, 0,0518 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь гасили с использованием NaHCO_3 (насыщенного, водного) и разбавляли EtOAc. Эту смесь промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным 2×) и фосфатным буфером pH 7 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это давало 28,5 мг (90%) сырого S16-6-4-1, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 923.36 (M+H).



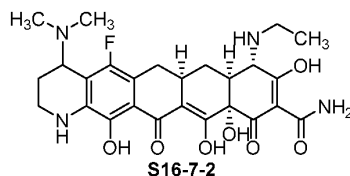
Формальдегид (37% водный раствор, 0,5 мл) добавляли к смеси соединения S16-6-4-1 (14,3 мг, 0,0155 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (9,8 мг, 0,046 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным 2×) и фосфатным буфером pH 7 (1×), сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения S16-6-4-2, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 937.49 (M+H).



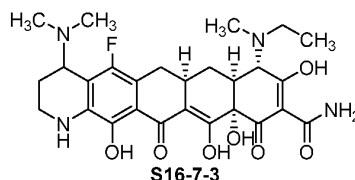
Соединение S16-6-2 (19,5 мг, 0,0218 ммоль) перемешивали в метансульфоновой кислоте (0,10 мл), диметилсульфиде (0,020 мл) и CH_2Cl_2 (0,20 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали в потоке воздуха. Добавляли диметилсульфид (0,020 мл) и CH_2Cl_2 (0,040 мл), и эту смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество диметилсульфида (0,040 мл), и эту смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 0,05 N водной HCl (2 мл) и очищали непосредственно на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30 \times 21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 0 \rightarrow 50% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 7,6 мг (57%) S16-7-1 в виде твердого вещества желтого цвета (одиночный диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.73 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 7H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 503.11 (M+H). Следующие соединения были получены из S16-6-4-1 и S16-6-4-2 в соответствии с методиками для соединения S16-7-1:



S16-7-2 (одиночный диастереомер).

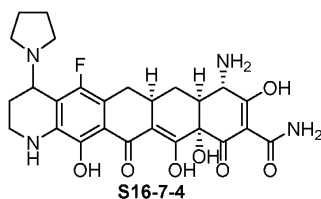
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.73 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.20-2.78 (m, 9H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 531.18 (M+H).



S16-7-3 (одиночный диастереомер).

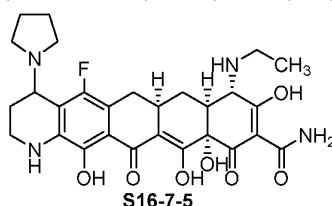
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.76-4.70 (m, 1H), 4.21 (s, 0.5H), 4.11 (s, 0.5H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.11-2.84 (m, 12 H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 545.23 (M+H).

Следующие соединения были получены в соответствии с методиками для примера S16-7-1, заменяя соединение S16-5-2 на соединение S16-5-1:



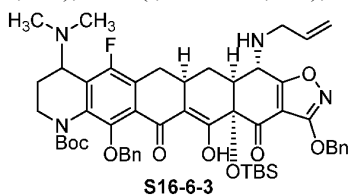
S16-7-4 (одиночный диастереомер).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.76-4.70 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, $J=13.7$, 5.04 Hz, 1H), 3.48-3.24 (m, 4H), 3.07 (dd, $J=14.2$, 4.6 Hz, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 529.14 (M+H).

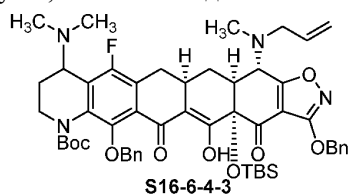


S16-7-5 (одинокый диастереомер).

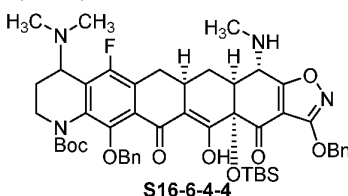
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.77-4.72 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.67 (dd, $J=13.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.50-3.26 (m, 6H), 3.06 (dd, $J=14.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 557.14 (M+H).



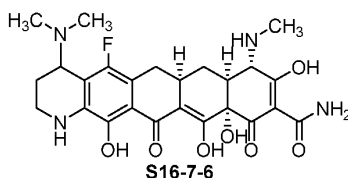
Соединение S16-6-1 (116 мг, 0,119 ммоль) и 2-меркаптобензойную кислоту (22,0 мг, 0,143 ммоль) взвешивали в колбу. Колбу вакуумировали и заполняли азотом (3×). Добавляли THF (2 мл) с последующим добавлением раствора $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6,9 мг, 0,012 ммоль) и 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутана (5,1 мг, 0,012 ммоль) в THF (0,20 мл). Через 6 ч добавляли дополнительное количество $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6,9 мг, 0,012 ммоль) и 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутана (5,1 мг, 0,012 ммоль) в THF (0,20 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным, 2×) и фосфатным буфером pH 7 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (10 г колонка Biotage, градиент 20-100% EtOAc в гексане). Это дало 33,9 мг (30%) S16-6-3, 42,2 мг (36%) выделенного S16-6-1, и 19,5 мг (18%) полностью де-аллилированного продукта, S16-6-2. MS для S16-6-3: (ESI) m/z 935.34 (M+H).



Формальдегид (37% водный раствор, 0,5 мл) добавляли к смеси соединения S16-6-3 (33,9 мг, 0,0363 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (23,0 мг, 0,109 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Через 1 ч ~50% превращение наблюдали с помощью LC/MS. Добавляли дополнительное количество формальдегида (37% водный раствор, 0,5 мл) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (25 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (50 мг, 0,24 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным 3×) и фосфатным буфером pH 7 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырое соединение S16-6-4-3 использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 949.41 (M+H).



Соединение S16-6-4-3 (34,4 мг, 0,0363 ммоль), 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (22,7 мг, 0,145 ммоль), и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (4,2 мг, 0,0036 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл), и реакционную смесь вакуумировали и заполняли азотом (3×). Через 6 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным, водным 3×) и фосфатным буфером pH 7 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (10 г колонка Biotage, градиент 50-100% EtOAc в гексане). Это дало 32,8 мг (99%) S16-6-4-4: MS (ESI) m/z 909.36 (M+H).

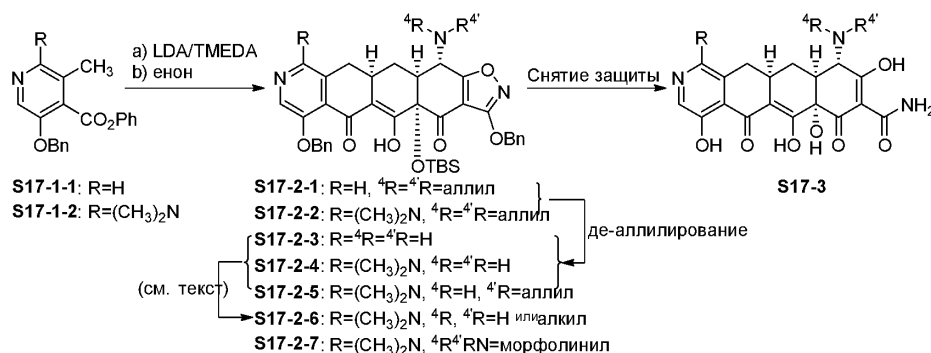


Соединение S16-6-4-4 (32,8 мг, 0,0361 ммоль) перемешивали в метансульфоновой кислоте (0,10 мл), диметилсульфиде (0,020 мл), и CH_2Cl_2 (0,20 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Добавляли диметилсульфид (0,040 мл), и CH_2Cl_2 (0,040 мл). Через 4 ч реакционную смесь разбавляли с использованием 1:1 MeOH:0,05 N водной HCl (2 мл) и очищали непосредственно на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerex 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель A: 0,05 N HCl в воде; растворитель B: CH_3CN ; градиент: 0→50% B; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой

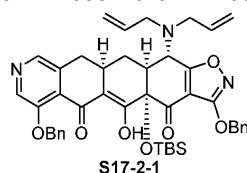
собирали и лиофилизировали с получением на выходе 10,7 мг (47%) S16-7-6 в виде оранжево-красного твердого вещества (одинокый диастереомер).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.76-4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=15.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.02-2.78 (m, 11 H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 517.22 (M+H).

Схема 17

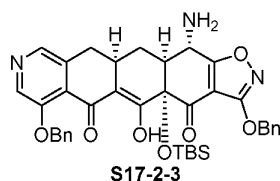


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 17.

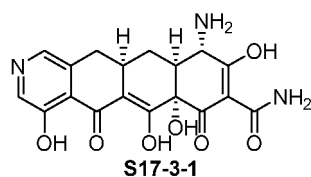


Диизопропиламид лития получали из диизопропиламина (0,0393 мл, 0,278 ммоль) и *n*-BuLi (1,6 М раствор, 0,174 мл, 0,278 ммоль) в THF (3 мл) при -40°C . Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (0,128 мл, 0,856 ммоль). Раствор соединения S17-1-1 (75,0 мг, 0,235 ммоль, полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 1511) в THF (1 мл) затем добавляли по каплям, получая в результате раствор насыщенного красного цвета. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор енона S1-9-2 (114 мг, 0,214 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям, с последующим добавлением LHMDS (1,0 М раствор, 0,257 мл, 0,257 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до -20°C на протяжении 1 ч. Реакцию гасили путем добавления хлорида аммония (насыщенного водного раствора) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали водой (3×), 1 N водн. NaOH (3×), фосфатным буфером pH 7 (1×), и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 10-50% EtOAc в гексане). Это давало 28,6 мг (18%) S17-2-1.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.7 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54-7.24 (m, 10 H), 5.85-5.73 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.32-5.04 (m, 6 H), 4.06 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.36-3.16 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 760.24 (M+H).



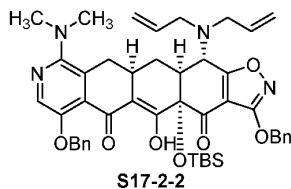
Соединение S17-2-1 (28,6 мг, 0,0376 ммоль), 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (23,4 мг, 0,150 ммоль), и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (4,3 мг, 0,0038 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл), и реакционную смесь вакуумировали и заполняли азотом (3×). Через 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенный, водным 3×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (10 г колонка Biotage, градиент 50-100% EtOAc в гексане). Это давало 4,8 мг (19%) S17-2-3: MS (ESI) m/z 680.18 (M+H).



Соединение S17-2-3 (4,8 мг, 0,0706 ммоль) перемешивали в метансульфоновой кислоте (0,10 мл),

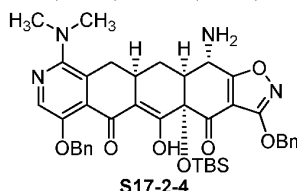
диметилсульфиде (0,020 мл) и CH_2Cl_2 (0,20 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Добавляли диметилсульфид (0,040 мл) и CH_2Cl_2 (0,040 мл). Через 4 ч добавляли дополнительное количество метансульфоновой кислоты (0,040 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь очищали непосредственно на системе Waters Autorpurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 0→50% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 3,0 мг (92%) S17-3-1 в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.42-3.008 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 388.03 (M+H).

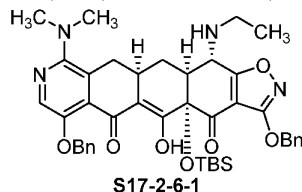


Диизопропиламид лития получали из диизопропиламина (0,107 мл, 0,754 ммоль) и $n\text{-BuLi}$ (1,6 M раствор, 0,471 мл, 0,754 ммоль) в THF (5 мл) при -40°C . Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (0,377 мл, 2,51 ммоль). Затем добавляли по каплям раствор соединения S17-1-2 (239 мг, 0,659 ммоль, полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, J. Med. Chem., 2011, 54, 1511) в THF (2 мл), получая в результате оранжево-красный раствор. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор енона S1-9-2 (336 мг, 0,628 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям, с последующим добавлением LHMDS (1,0 M раствор, 0,816 мл, 0,816 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до -20°C на протяжении 1 ч. Реакцию гасили путем добавления хлорида аммония (насыщенного водного раствора) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали водой (3×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 10-40% EtOAc в гексане). Это дало 338,5 мг (67%) S17-2-2.

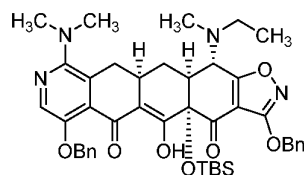
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.5 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 7H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.26-5.07 (m, 6H), 4.12 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.40-3.18 (m, 4H), 3.01 (dd, $J=15.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.63 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.80 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 803.27 (M+H).



Соединение S17-2-2 (149 мг, 0,185 ммоль), 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (115 мг, 0,740 ммоль), и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21,4 мг, 0,0185 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), и реакционную смесь вакуумировали и заполняли азотом (3×). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенный, водным 3×), фосфатным буфером pH 7 (1×), и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 0-10% MeOH в EtOAc). Это дало 98,1 мг (73%) S17-2-4: MS (ESI) m/z 723.21 (M+H).

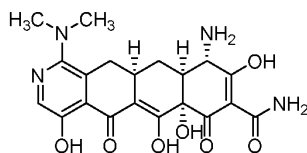


Соединение S17-2-4 (78,5 мг, 0,109 ммоль) и уксусную кислоту (0,0124 мл, 0,217 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0°C . Добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (46 мг, 0,217 ммоль) и ацетальдегид (50 мас.% раствор в EtOH, 0,0217 мл, 0,217 ммоль). Через 10 мин полное превращение наблюдали с помощью LC/MS. Реакционную смесь гасили с использованием NaHCO_3 (насыщенного водного) и разбавляли с использованием EtOAc. Эту смесь промывали NaHCO_3 (насыщенный, водным 2×), фосфатным буфером pH 7 (1×), и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта S17-2-6-1, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 751.30 (M+H).



S17-2-6-2

Формальдегид (37% водный раствор, 0,5 мл) добавляли к смеси соединения S17-2-6-1 (20,4 мг, 0,0272 ммоль) и Na(OAc)₃BH (17,3 мг, 0,0816 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Через 1 ч реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO₃ (насыщенным, водным, 2×), фосфатным буфером pH 7 (1×), и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта S17-2-6-2, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 765.34 (M+H).

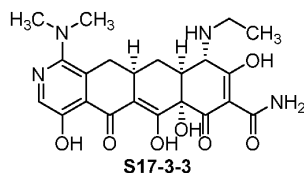


S17-3-2

Соединение S17-2-4 (19,6 мг, 0,0271 ммоль) перемешивали в метансульфоновой кислоте (0,10 мл), диметилсульфиде (0,020 мл) и CH₂Cl₂ (0,20 мл). После перемешивания в течение ночи реакцию смесь концентрировали. Добавляли диметилсульфид (0,080 мл), и CH₂Cl₂ (0,040 мл). После перемешивания в течение ночи реакцию смесь концентрировали и очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH₃CN; градиент: 0→50% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 1,78 мг (13%) S17-3-2 в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.24-3.04 (m, 8H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.58 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z 431.08 (M+H).

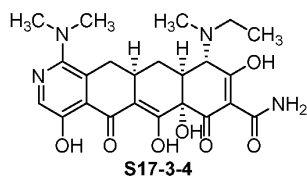
Следующие соединения были получены из S17-2-6-1 и S17-2-6-2 в соответствии с методиками для соединения S17-3-2:



S17-3-3

S17-3-3.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 8H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.60 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 459.13 (M+H).

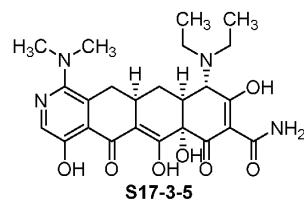


S17-3-4

S17-3-4.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 3.92 (d, J=34.4 Hz, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 8H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.60 (t, J=13.7 Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 473.15 (M+H).

Следующие соединения были получены из S17-2-4 в соответствии с аналогичными методиками для S17-3-3:

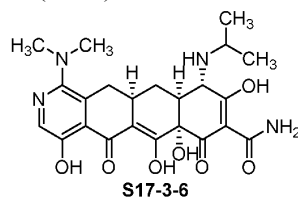


S17-3-5

S17-3-5.

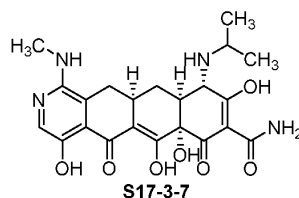
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 8H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.59 (t, J=15.1 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H),

1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 487.13 (M+H).



S17-3-6.

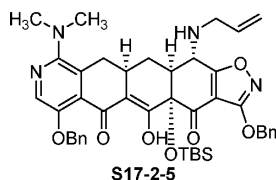
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.83 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.24-3.10 (m, 8 H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H); MS (ESI) m/z 473.11 (M+H).



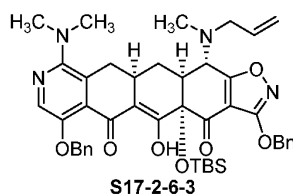
Соединение S17-3-7 было выделено в виде побочного продукта на стадии снятия защиты метансульфоновой кислоты соединения S17-3-6.

S17-3-7.

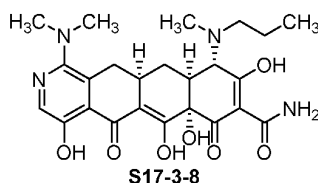
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.82 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.41 (dd, $J=15.1, 6.4$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 459.05 (M+H).



Соединение S17-2-2 (165 мг, 0,205 ммоль) и 2-меркаптобензойную кислоту (37,9 мг, 0,246 ммоль) взвешивали в колбу. Колбу вакуумировали и заполняли азотом (3×). Добавляли THF (2 мл) с последующим добавлением раствора $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (12 мг, 0,021 ммоль) и 1,4-бис-(дифенилфосфино)бутана (9,0 мг, 0,021 ммоль) в THF (0.20 мл). Через 4 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным водным, 2×), фосфатным буфером pH 7 (1×), и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 20-100% EtOAc в гексане). Это давало 52,3 мг (34%) S17-2-5 и 17,0 мг (11%) полностью де-аллилированного продукта, S17-2-4. Данные для S17-2-5: MS (ESI) m/z 763.23 (M+H).



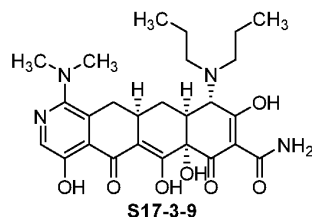
Формальдегид (37% водный раствор, 0,5 мл) добавляли к смеси соединения S17-2-5 (26,1 мг, 0,0342 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (21,7 мг, 0,103 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Дополнительные порции $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (22 мг, 0,11 ммоль) добавляли приблизительно каждые 10 мин на протяжении следующего 1 ч (всего 6). Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали NaHCO_3 (насыщенным водным, 2×) и насыщенным соевым раствором (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе сырого продукта S17-2-6-3, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 777.24 (M+H).



Соединение S17-2-6-3 (13,3 мг, 0,0171 ммоль) перемешивали в водном HF (48-50% раствор, 0,40 мл) и 1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выливали в раствор K_2HPO_4 (4,8 г) в воде (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Органические фракции

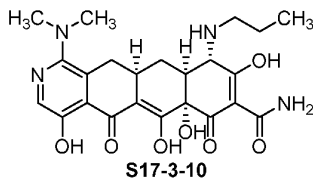
концентрировали и перерастворяли в MeOH (1 мл), 1,4-диоксане (1 мл) и 6 N водной HCl (0,2 мл). Добавляли 10% Pd на угле (Degussa, 5 мг), и вводили атмосферу водорода (баллон). Через 1 ч реакцию смесь продували азотом и фильтровали через целит (MeOH промывка). Фильтрат концентрировали и очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH₃CN; градиент: 0→50% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 2,4 мг (25%) S17-3-8 в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.76-4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, J=15.1, 4.6 Hz, 1H), 3.02-2.78 (m, 11H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H); MS (ESI) m/z 487.17 (M+H).



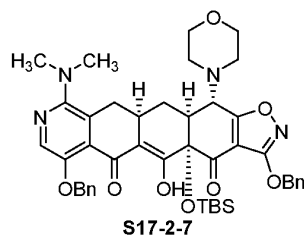
Соединение S17-2-2 (16,4 мг, 0,0204 ммоль) перемешивали в водном HF (48-50% раствор, 0,40 мл) и 1,4-диоксане (1 мл). Через 2 ч реакцию смесь выливали в раствор K₂HPO₄ (4,8 г) в воде (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Органические фракции концентрировали и перерастворяли в MeOH (2 мл), 1,4-диоксане (2 мл), и 6 N водной HCl (0,2 мл). Добавляли 10% Pd на угле (Degussa, 5 мг), и вводили атмосферу водорода (баллон). Через 1 ч реакцию смесь продували азотом и фильтровали через целит (MeOH промывка). Фильтрат концентрировали и очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH₃CN; градиент: 0→50% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 0,88 мг (7%) S17-3-9 в виде твердого вещества желтого цвета и 6,8 мг (61%) соединения моно-пропила S17-3-10. Данные для S17-3-9:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.24-2.90 (m, 9H), 2.54 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.94-1.60 (m, 5H), 1.12-0.92 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 515.21 (M+H).



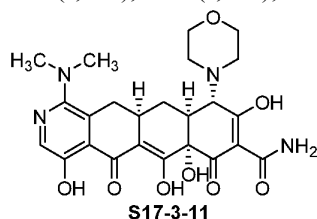
S17-3-10.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.26-3.08 (m, 10H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.59 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 473.12 (M+H).



Диизопропиламид лития получали из диизопропиламина (0,024 мл, 0,167 ммоль) и n-BuLi (1,84 M раствор, 0,091 мл, 0,167 ммоль) в THF (2 мл) при -40°C. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (0,091 мл, 0,608 ммоль). Раствор соединения S17-1-2 (55,3 мг, 0,152 ммоль) в THF (0,5 мл) затем добавляли по каплям, получая в результате раствор насыщенного оранжевого цвета. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Раствор енона S2-7-3 (40 мг, 0,076 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли нагреваться до -20°C на протяжении 45 мин. Реакцию гасили путем добавления хлорида аммония (насыщенного водного раствора) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой на системе Waters Autopurification, используя колонку Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H₂O с 0,1% HCO₂H; растворитель В: CH₃CN с 0,1% HCO₂H; градиент: 80→100% В за 15 мин; сбор фракции, определяемой массой]. Это давало 28,9 мг (48%) S17-2-7.

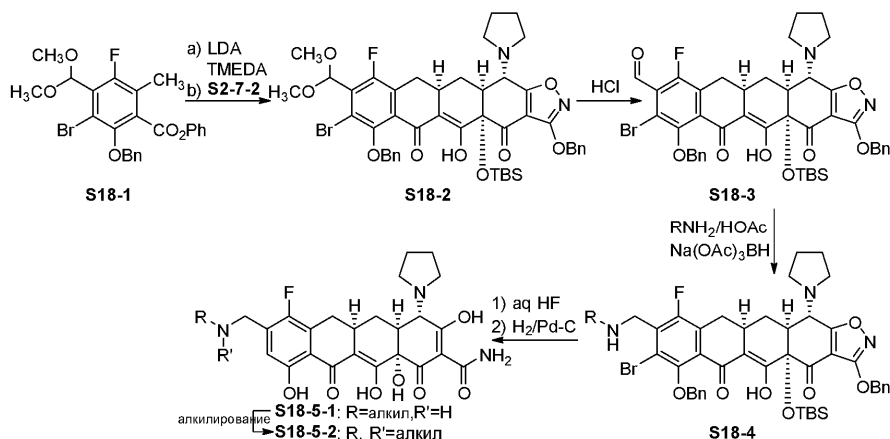
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.5 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.22 (m, 10 H), 5.36 (s, 2H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.03 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.12-2.86 (m, 4H), 2.72 (s, 6 H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); MS (ESI) m/z 793.45 (M+H).



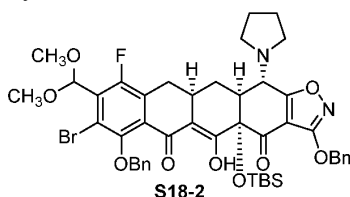
Соединение S17-2-7 (28,9 мг, 0,0364 ммоль) перемешивали в водном HF (48-50% раствор, 0,40 мл) и ацетонитриле (0,6 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выливали в раствор K_2HPO_4 (4,8 г) в воде (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3×). Органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Это вещество растворяли в MeOH (1 мл) и 1,4-диоксане (1 мл), добавляли 10% Pd на угле (Degussa, 5 мг), и вводили атмосферу водорода (баллон). Через 2 ч реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целит (MeOH промывка). Фильтрат концентрировали и очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerex 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 0→100% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 12,6 мг (60%) S17-3-11 в виде твердого вещества оранжевого цвета.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.34-3.18 (m, 9H), 2.61 (t, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 501.29 (M+H).

Схема 18



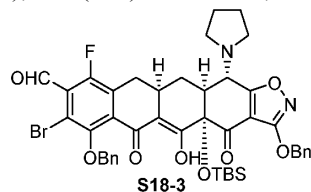
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 18.



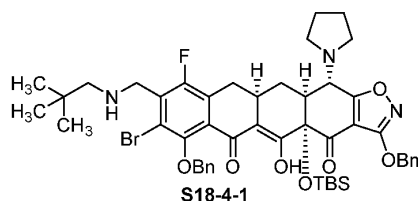
Диизопропиламид лития получали из диизопропиламина (0,0807 мл, 0,571 ммоль) и $n\text{-BuLi}$ (2,5 M раствор, 0,228 мл, 0,571 ммоль) в THF (10 мл) при -40°C . Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (0,367 мл, 2,45 ммоль). Раствор соединения S18-1 (240 мг, 0,489 ммоль, полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, WO 2011123536) в THF (5 мл) добавляли по каплям, получая в результате раствор насыщенного красного цвета. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Раствор енона S2-7-2 (208 мг, 0,408 ммоль) в THF (2 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли нагреваться до -20°C на протяжении 1 ч. Реакцию гасили путем добавления хлорида аммония (насыщенного водного раствора) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали колоночной хроматографией (25 г колонка Biotage, градиент 5-40% EtOAc в гексане). Это давало 198 мг (54%) S18-2.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.96 (s, 1H), 7.55 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 6H), 5.78 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.95 (ABq, $J=26.2, 9.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.21 (dd, $J=16.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 3H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.88-1.80 (m,

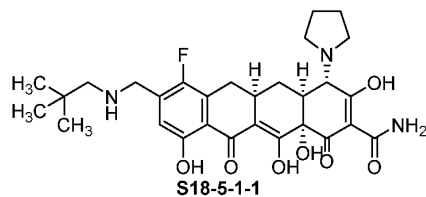
4H), 0.80 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 903.25, 905.25 (M+H).



Соединение S18-2 (198 мг, 0,219 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли 6 N водную HCl (0,5 мл). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого S18-3, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 857.23, 859.20 (M+H).



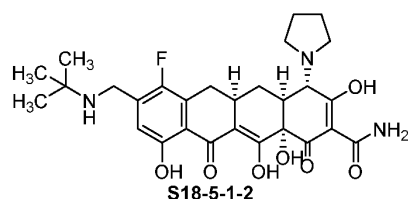
Соединение S18-3 (78,2 мг, 0,0874 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (4 мл). Добавляли HOAc (0,015 мл, 0,262 ммоль) и 2,2-диметилпропан-1-амин (22,8 мг, 0,262 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли Na(OAc)₃BH (37 мг, 0,175 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли фосфатным буфером pH 7,4 и экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (3×). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого S18-4-1, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 928.32, 930.35 (M+H).



Соединение S18-4-1 (сырое, 0,0874 ммоль) перемешивали в водном HF (48-50% раствор, 0,40 мл) и 1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь выливали в раствор K₂HPO₄ (4,8 г) в воде (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×). Органические фракции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Это вещество растворяли в MeOH (2 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) и добавляли 10% Pd-C (5 мг). Вводили атмосферу водорода (баллон) и добавляли 0,5 M HCl в MeOH (0,2 мл). Через 2 ч реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, и это вещество очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель A: 0,05 N HCl в воде; растворитель B: CH₃CN; градиент: 20→100% B; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 30,5 мг (55%) S18-5-1-1 в виде твердого вещества желтого цвета.

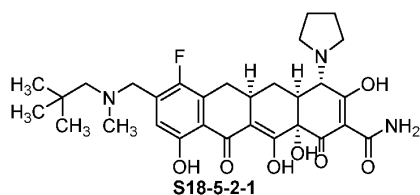
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.28-3.02 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); MS (ESI) m/z 558.31 (M+H).

Следующий пример был получен в соответствии с методиками, аналогичными тем, которые описаны для примера S18-5-1-1:



S18-5-1-2.

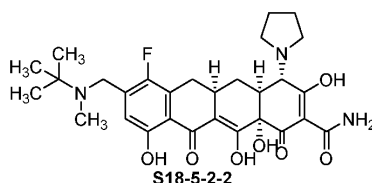
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.28-3.00 (m, 3H), 2.38-1.95 (m, 6H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z 544.28 (M+H).



Соединение S18-5-1-1 (11,6 мг, 0,0184 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (0,0051 мл, 0,0368 ммоль), InCl_3 (0,41 мг, 0,0018 ммоль) и формальдегид (0,0041 мл, 0,0552 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли с использованием 0,5 М HCl в MeOH (0,5 мл) и добавляли по каплям к простому диэтиловому эфиру (125 мл). Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием через целит (промывка диэтиловым эфиром, 3×). Твердое вещество растворяли в MeOH и концентрировали. Это вещество очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 20→100% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе 2,9 мг (24%) S18-5-2-1 в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.26-1.94 (m, 6H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); MS (ESI) m/z 572.31 (M+H).

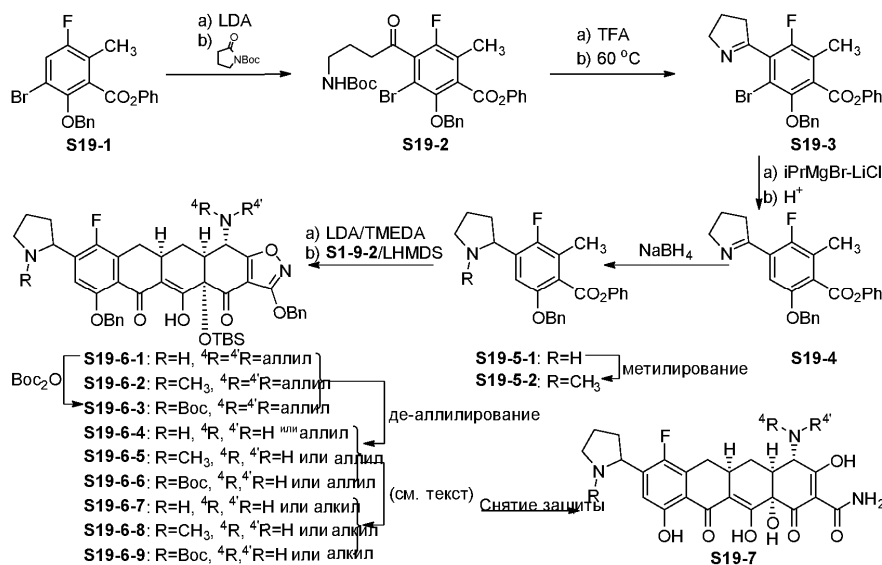
Следующий пример был получен в соответствии с методиками, аналогичными тем, которые описаны для примера S18-5-2-1:



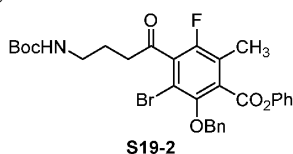
S18-5-2-2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.17 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 3H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.35-28 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.38-2.03 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 10 H); MS (ESI) m/z 558.34 (M+H).

Схема 19



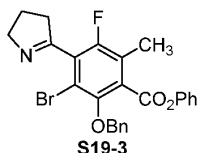
Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 19.



К раствору $n\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0,56 мл, 3,97 ммоль, 1,5 экв.) в THF (25 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,34 мл, 1,7 М/гексан, 3,97 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -78°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и затем охлаждали до -78°C . Раствор сложного эфира S19-1 (1,10 г, 2,65 ммоль, 1 экв., полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, WO 2011123536) в THF (3 мл) добавляли

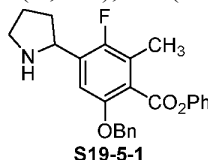
при -78°C , и эту смесь перемешивали в течение 25 мин. Раствор N-Вос-2-пирролидинона (1,23 г, 6,63 ммоль, 2,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 25 мин, медленно нагревали до -30°C , и перемешивали при температуре -30°C в течение 20 мин. Реакцию гасили водным фосфатным буфером (5 мл, pH 7). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном/EtOAc (1:0-7:1) с получением S19-2 (800 мг, 50%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.50 (m, 8 H), 7.01-7.06 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.61-4.70 (br, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.88 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.94 (dq, $J=6.7, 6.7$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 624.44 (M+Na).



К раствору кетона S19-2 (800 мг, 1,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Добавляли раствор K_2CO_3 (5,0 г) в воде (10 мл), и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Остаток перерастворяли в толуоле/EtOAc (1:1, 25 мл), перемешивали при температуре 60°C в течение 20 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном/EtOAc (1:0-3:1) с получением S19-3 (600 мг, 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.50 (m, 8H), 7.02-7.07 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.12-4.17 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.34 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 2.06-2.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 480.31 (M-H).

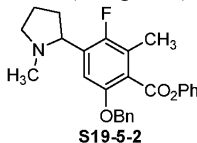


К раствору S19-3 (500 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли и-PrMgBr-LiCl (3,50 мл, 1,2 M/THF, 4,16 ммоль, 4 экв.) при -50°C . Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C на протяжении 1 ч и перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли водный фосфатный буфер (10 мл, pH 7) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали до сухости с получением промежуточного соединения S19-4.

S19-4 перерастворяли в CH_3OH (20 мл) и добавляли NaBH_4 (100 мг, 2,64 ммоль, 2,5 экв.). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли HCl/1,4-диоксан (4 мл, 4 N). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали. Добавляли водный NaOH (10 мл, 1 N). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3×15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали.

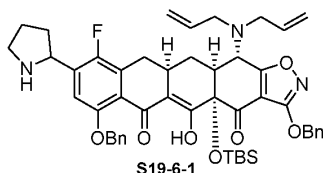
Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном/EtOAc (1:0-0:1) с получением S19-5-1 (330 мг, 79% за 2 стадии).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.45 (m, 11H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.34 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.52-1.80 (comp, 3H); MS (ESI) m/z 405.97 (M+H).



К раствору S19-5-1 (350 мг, 0,864 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтаноле (5 мл) добавляли водный формальдегид (37%, 322 мкл, 4,32 ммоль, 5 экв.), с последующим добавлением уксусной кислоты (247 мкл, 4,32 ммоль, 5 экв.). Через 10 мин добавляли триацетоксигоридрид натрия (905 мг, 4,27 ммоль, 5 экв.). Через 110 мин реакционный раствор медленно разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (4 мл) и перемешивали 20 мин, затем дополнительно разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водой (5 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колонной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикагелем, градиент 20-60% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемое соединение S19-5-2 (292 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.46 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 418.27 (M-H).



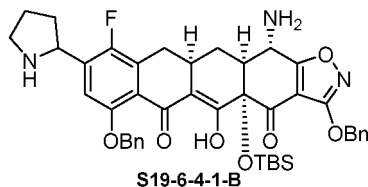
Диизопропиламид лития (3,2 экв.) получали при -40°C из *n*-бутиллития (1,6 М раствор в гексане, 1,23 мл, 1,96 ммоль) и диизопропиламина (287 мкл, 2,03 ммоль) в THF (15 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (304 мкл, 2,03 ммоль, 3,2 экв.), с последующим добавлением по каплям соединения S19-5-1 (766 мг, 1,89 ммоль, 3,0 экв.) в THF (2 мл) с предварительным промыванием 500 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C . Раствор становится насыщенного красного цвета. Через 30 мин при этой температуре раствор диаллиллена S1-9-2 (339 мг, 0,634 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли по каплям через шприц с предварительным промыванием 500 мкл THF. После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться на протяжении 75 мин. Избыток основания гасили при -10°C путем добавления насыщенного водного NH_4Cl (6 мл). Реакционную смесь разбавляли фосфатным буфером pH 7 (40 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; градиент: 40 \rightarrow 60% В; сбор фракции, определяемой массой], с получением на выходе 89,8 мг рано элюирующего диастереомера (S19-6-1-A: диастереомер А), 120 мг поздно элюирующего диастереомера ((S19-6-1-B: диастереомер В), и 34 мг диастереомерной смеси (45% суммарный выход).

S19-6-1-A.

^1H NMR (диастереомер А: 400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.46 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 5H) 7.28-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.87-5.72 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 5.25-5.12 (m, 4H), 5.10 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.25-3.02 (m, 5H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 846.54 (M+H).

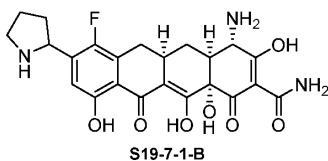
S19-6-1-B.

^1H NMR (диастереомер В: 400 MHz, CDCl_3) δ 1.57-7.47 (m, 4H), 7.40-7.22 (m, 7H), 5.84-5.73 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.16 (d, $J=16.5$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.42-3.08 (m, 6H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 846.54 (M+H).



Раствор S19-6-1-B (13 мг, 0,016 ммоль, 1 экв.), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (1,8 мг, 0,0016 ммоль, 0,1 экв.) и диметилбарбитуровой кислоты (12,3 мг, 0,079 ммоль, 5 экв.) в дихлорметане (750 мкл) дегазировали путем барботирования газообразного азота в течение 2 мин и затем перемешивали при окружающей температуре в течение 17 ч. Добавляли дополнительный растворитель (1 мл) и Pd катализатор (3 мг, 0,25 ммоль, 0,2 экв.) и этот раствор дегазировали, как указано выше. После дополнительных 42 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка с помощью колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 1-10% MeOH в дихлорметане) обеспечивала желаемое соединение S19-6-4-1-B (4,8 мг, 40%, диастереомер В).

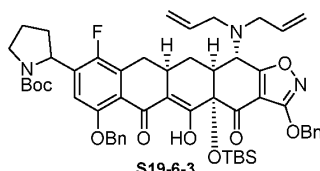
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.41 (m, 4H), 7.40-7.23 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 1H), 5.43-5.32 (m, 2H), 5.28-5.14 (m, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.91 (brs, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.24 (brs, 1H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 766.47 (M+H).



Раствор S19-6-1-B (4,8 мг, 0,0063 ммоль) в дихлорметане (200 мкл) охлаждали до 0°C , добавляли диметилсульфид (10 мкл), с последующим добавлением по каплям метансульфоново́й кислоты. Реакци-

онную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при окружающей температуре в течение 21 ч. Дихлорметановый растворитель упаривали в потоке N_2 , добавляли еще 50 мкл дихлорметана и 10 мкл диметилсульфида. Еще через 5 д растворитель упаривали и полученный в результате красно-оранжевый остаток очищали на системе Waters Autorpurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 мкм, 30×21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 0→30% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе желаемого соединения S19-7-1-B (1,4 мг, 42%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.97 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 5H), 2.67-2.53 (m, 1H); MS (ESI) m/z 474.10 (M+H).



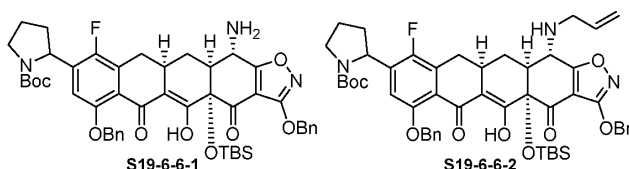
К раствору S19-6-1-A (диастереомер А, 89,8 мг, 0,106 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (28,5 мг, 0,130 ммоль, 1,2 экв.) и диметиламинопиридин (1,3 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре. Через 70 мин смесь помещали в холодильник (4°C) на ночь, затем разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл), водой (2 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 5-40% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемое соединение S19-6-3-A (80,7 мг, 80%) в виде масла. Аналогичные условия применялись к S19-6-1-B (диастереомер В, 120 мг, 0,142 ммоль) для получения 58 мг желаемого S19-6-3-B (43%).

S19-6-3-A.

1H NMR (диастереомер А, ротамеры: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 16.05 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 10 H), 6.66-6.51 (m, 1H), 5.87-5.72 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.25-4.90 (m, 6H), 3.65-2.88 (m, 8 H), 2.63-2.17 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.47, 1.19 (m, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 946.64 (M+H).

S19-6-3-B.

1H NMR (диастереомер В, ротамеры: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.25 (m, 10 H), 6.49-6.41 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25-4.89 (m, 6H), 3.57-3.01 (m, 8 H), 2.67-2.37 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.48-1.10 (m, 9H), 0.88-0.79 (m, 9H), 0.27-0.09 (m, 6H); MS (ESI) m/z 946.67 (M+H).



К раствору S19-6-3-A (диастереомер А, 80,7 мг, 0,085 ммоль, 1 экв.) и 2-меркаптобензойной кислоты (15,8 мг, 0,102 ммоль, 1,2 экв.) в THF (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли 100 мкл сухого раствора, полученного без доступа воздуха бис-(дибензилиден)ацетон)палладия(0) и 1,4-бис-(дифенилфосфин)бутана в THF (0,086 М катализатора/лиганда, 1 мл) по каплям через шприц. Через 24 ч добавляли другую аликвоту раствора катализатора/лиганда. Еще после 28 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и фосфатным буфером pH 7 (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 7-60% EtOAc в гексане) обеспечивала моноаллильное соединение S19-6-6-2-A (25 мг, 32%), амино соединение S19-6-6-1-A (12,5 мг, 17%) и регенерированное диаллильное исходное вещество S19-6-3-A (26,5 мг, 33%). Аналогичные условия применялись к S19-6-3-B (диастереомер В, 58 мг, 0,061 ммоль) для получения моноаллила S19-6-6-2-B (15,3 мг, 28%), амино S19-6-6-1-B (10,7 мг, 20%), и регенерированного диаллила S19-6-3-B (19,3, 33%).

Моноаллил S19-6-6-2-A.

1H NMR (диастереомер А, 400 MHz, $CDCl_3$, ротамеры) δ 16.71-16.56 (m, 1H), 7.45-7.20 (m, 10 H), 6.56-6.42 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 5.26-4.83 (m, 4H), 3.67-3.21 (m, 4H), 2.97-2.85 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.58-2.90 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 2H), 2.58-1.09 (m, 11H), 0.82-0.58 (m, 9H), 0.21-0.12 (m, 3H), 0.09-0.05 (m, 3H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H).

Амино S19-6-6-1-A.

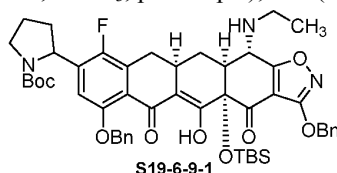
^1H NMR (диастереомер А, 400 MHz, CDCl_3 , ротамеры); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H).

Моноаллил S19-6-6-2-B.

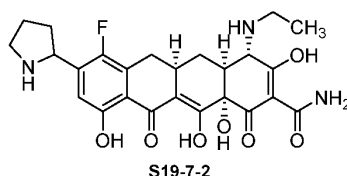
^1H NMR (диастереомер В, 400 MHz, CDCl_3 , ротамеры) δ 7.48-7.23 (m, 10H), 6.37-6.29 (m, 1H), 5.91-5.74 (m, 1H), 5.36-4.81 (m, 6H), 3.77-2.62 (m, 6H), 2.31-2.03 (m, 2H), 1.70-1.07 (m, 15H), 0.83-0.62 (m, 9H), 0.26-0.15 (m, 3H), 0.04-0.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H).

Амино S19-6-6-1-B.

^1H NMR (диастереомер В, 400 MHz, CDCl_3 , ротамеры); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H).

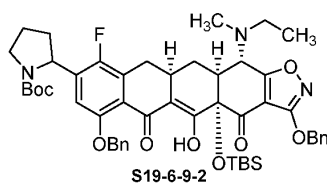


К раствору S19-6-6-1-A (диастереомер А, 12,5 мг, 0,014 ммоль, 1 экв.) в метаноле (750 мкл) добавляли уксусную кислоту (4 мкл, 0,072 ммоль, 3 экв.) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (12,3 мг, 0,058 ммоль, 4 экв.), с последующим добавлением приготовленного раствора ацетальдегида в метаноле (50 мкл в 950 мкл; 48 мкл, 0,043 ммоль, 3 экв.). Через 50 мин при 0°C этот раствор разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 мл), фосфатным буфером pH 7 (1 мл) и EtOAc (500 мкл). Перемешивали 5 мин, затем экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл, 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате сырое масло S19-6-9-1-A использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 894.40 (M+H). Аналогичные результаты наблюдались с диастереомером В S19-6-6-1-B и диастереомерной смесью S19-6-6-1.



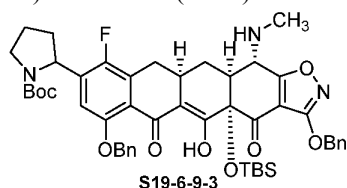
S19-7-2 (диастереомерная смесь) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-9-1 (диастереомерная смесь) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.01-6.95 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.57-3.38 (m, 5H) 3.19 (dd, $J=15.9$, 4.3 Hz, 1H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.41-2.07 (5 H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 3H); MS (ESI) m/z 502.13 (M+H).



К раствору S19-6-9-1-A (диастереомер А, 0,014 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтане (750 мкл) добавляли водный формальдегид (37%, 5,6 мкл, 0,072 ммоль, 5 экв.), с последующим добавлением уксусной кислоты (4 мкл, 0,072 ммоль, 5 экв.). Через 15 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (14,8 мг, 0,072 ммоль, 5 экв.). Через 70 мин реакционный раствор разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (1 мл) и перемешивали 5 мин, затем дополнительно разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (6 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате сырое масло S19-6-9-2-A использовали без дополнительной очистки.

S19-6-9-2-B (диастереомер В) получали аналогично соединению S19-6-9-2-A из S19-6-9-1-B (диастереомер В) посредством восстановительного алкилирования, как указано выше. S19-6-9-2-A: MS (ESI) m/z 908.60 (M+H). S19-6-9-2-B: MS (ESI) m/z 908.61 (M+H).



К раствору S19-6-6-2-A (диастереомер А, 15,3 мг, 0,017 ммоль, 1 экв.) в дихлорэтане (1,5 мл) добавляли водный формальдегид (37%, 6,3 мкл, 0,084 ммоль, 5 экв.), с последующим добавлением уксусной кислоты (4,8 мкл, 0,084 ммоль, 5 экв.). Через 5 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,9 мг,

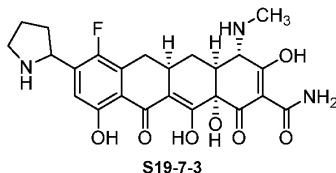
0,084 ммоль, 5 экв.). Через 2,5 ч добавляли другую порцию триацетоксиборгидрида натрия (20 мг, 0,094 ммоль, 5,5 экв.). После дополнительных 1,75 ч реакционный раствор разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (2 мл) и перемешивали 15 мин, затем дополнительно разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате сырое масло использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Раствор указанного выше сырого масла (0,017 ммоль, 1 экв.), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладия (3,1 мг, 0,0027 ммоль, 0,1 экв.) и диметилбарбитуровой кислоты (20,0 мг, 0,128 ммоль, 5 экв.) в дихлорметане (1 мл) дегазировали путем барботирования газообразного азота в течение 2 мин, а затем перемешивали при окружающей температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 17-70% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемое соединение S19-6-9-3-A (11,9 мг, 49%).

¹H NMR (диастереомер А, 400 MHz, CDCl₃; ротамеры); MS (ESI) m/z 880.47 (M+H).

S19-6-9-3-B (диастереомер В) получали аналогично соединению S19-6-9-3-A из S19-6-6-2-B (диастереомер В) посредством восстановительного алкилирования и дезаллилирования, как указано выше.

¹H NMR (диастереомер В, 400 MHz, CDCl₃; ротамеры); MS (ESI) m/z 880.47 (M+H).

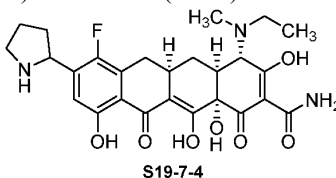


S19-7-3-A (диастереомер А) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-9-3-A (диастереомер А) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.19 (dd, J=15.3, 4.3 Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.38-2.09 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.26 (M+H).

S19-7-3-B (диастереомер В) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-9-3-B (диастереомер В) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.19 (dd, J=15.3, 4.3 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.25 (M+H).

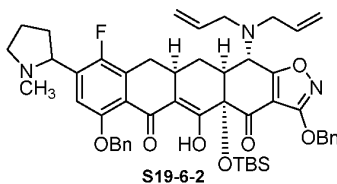


S19-7-4-A (диастереомер А) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-9-2-A (диастереомер А) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.23, 4.14 (s, s, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 6H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 6H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 516.29 (M+H).

S19-7-4-B (диастереомер В) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-9-2-B (диастереомер В) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

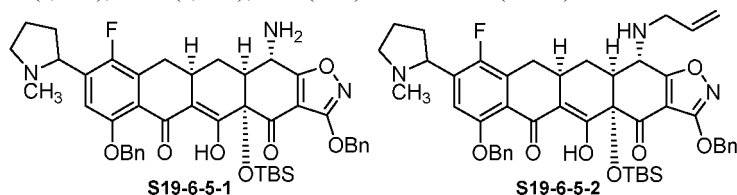
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.21, 4.12 (s, s, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.14-2.86 (m, 6H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.42-2.09 (m, 6H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 516.30 (M+H).



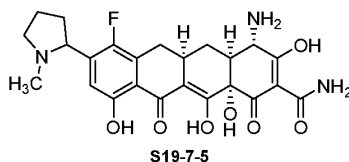
Диизопропиламид лития (2,1 экв.) получали при -40°C из н-бутиллития (1,6 М раствор в гексане, 324 мкл, 0,519 ммоль) и диизопропиламина (77 мкл, 0,543 ммоль) в THF (4 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (81,5 мкл, 0,543 ммоль, 2,2 экв.), с последующим добавлением по каплям соединения S19-5-2 (210 мг, 0,500 ммоль, 2,0 экв.) в THF (900 мкл) с предварительным промыванием 200

мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C . раствор становился красно-оранжевого цвета. Через 30 мин при этой температуре раствор диаллилена S1-9-2 (132 мг, 0,247 ммоль, 1 экв.) в THF (900 мкл) добавляли по каплям через шприц с предварительным промыванием 200 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C . Гексаметилдисилазан лития (1 М в THF, 247 мкл, 0,247 ммоль, 1 экв.). После завершения добавления реакцию смесь оставляли нагреваться до -10°C на протяжении 1 ч. Избыток основания гасили при -10°C путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 мл), и эту смесь оставляли нагреваться до окружающей температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и водой (3 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 50 г колонка с силикагелем, градиент 8-80% EtOAc в гексане), что давало смесь продукта S19-6-2 и остаточного S19-5-2. Дальнейшая очистка на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H_2O с 0,1% HCO_2H ; растворитель В: CH_3CN с 0,1% HCO_2H ; градиент: 10 \rightarrow 100% В; сбор фракции, определяемой массой], обеспечивала желаемое соединение S19-6-2 (103 мг, 49%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.13 (s, 1H), 7.56-7.45 (4 H), 7.44-7.29 (m, 5H) 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.90-5.71 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.33-5.03 (m, 8 H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 4H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.54-2.04 (m, 8H), 2.01-1.79 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 1H), 1.02-0.75 (m, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 860.59 (M+H).



S19-6-5-1 и S19-6-5-2 получали аналогично S19-6-6-1 и S19-6-6-2 из S19-6-2 (103 мг, 0,121 ммоль) путем обработки каталитическим бис-(дипенилиденациетон)палладием (0) и 1,4-бис-(дифенилфосфинбутаном) в присутствии 2-меркаптобензойной кислоты. S19-6-5-2 (моноаллил, смесь диастереомеров, 34,8 мг, 35%): MS (ESI) m/z 820.53 (M+H). S19-6-5-1 (амино, смесь диастереомеров, 27,1 мг, 29%): MS (ESI) m/z 780.47 (M+H). Непрореагировавшее исходное вещество также было регенерировано (S19-6-2, 21,6 мг, 21%).



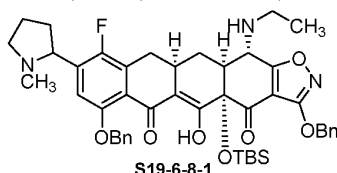
S19-7-5-A (диастереомер А) и S19-7-5-B (диастереомер В) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-5-1 (диастереомерная смесь) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте. Диастереомеры разделяли при очистке.

S19-7-5-A (диастереомер А).

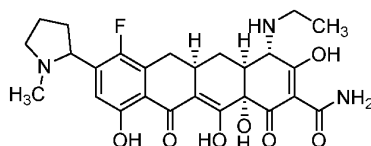
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=15.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H).

S19-7-5-B (диастереомер В).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=15.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H).



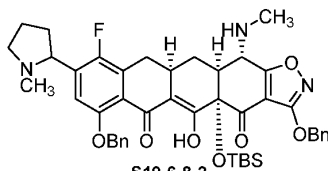
S19-6-8-1 (диастереомерная смесь) получали аналогично соединению S19-6-9-1 из S19-6-5-1 (диастереомерная смесь) путем обработки ацетальдегидом и триацетоксиборгидридом натрия. S19-6-8-1 (диастереомерная смесь): MS (ESI) m/z 808.51 (M+H).



S19-7-6

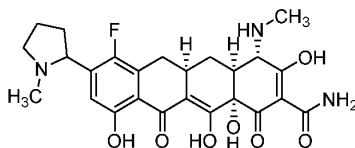
S19-7-6 (диастереомерная смесь) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-8-1 (диастереомерная смесь) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 516.26 (M+H).



S19-6-8-2

S19-6-8-2 получали из S19-6-5-2 аналогично соединению S19-6-9-3 посредством восстановительного алкилирования водным формальдегидом с триацетоксиборгидридом с последующим снятием аллильной защиты с тетраakis-(трифенилфосфин)палладием и диметилбарбитуровой кислотой. S19-6-8-2 (диастереомерная смесь): MS (ESI) m/z 794.53 (M+H).



S19-7-7

S19-7-7-A (диастереомер A) и S19-7-7-B (диастереомер B) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S19-6-8-2 (диастереомерная смесь) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте. Диастереомеры разделяли при очистке.

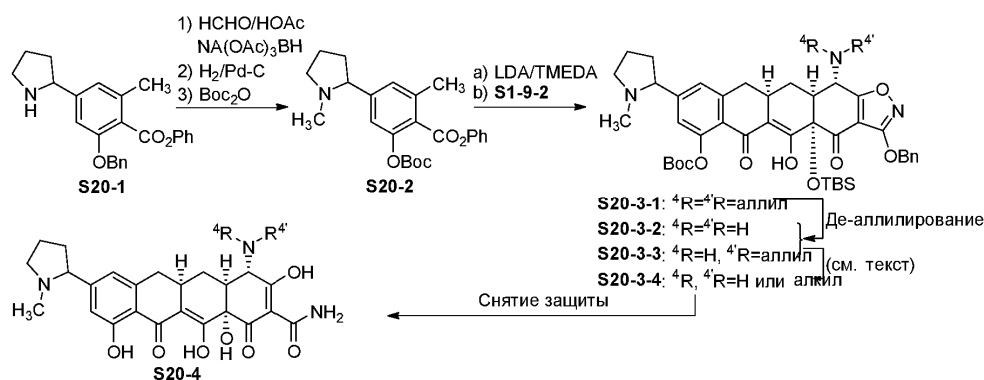
S19-7-7-A (диастереомер A).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=15.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.42-2.16 (m, 5H), 1.64-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 502.30 (M+H).

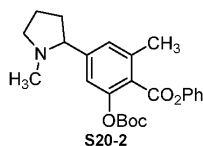
S19-7-7-B (диастереомер B).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=15.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 5H), 1.64-1.52 (m, 1H); MS (ESI) m/z 502.30 (M+H).

Схема 20



Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 20.



S20-2

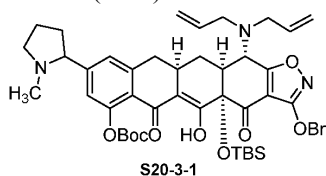
К раствору S20-1 (одиночный энантиомер, 257 мг, 0,528 ммоль, 1 экв., полученного из S4-6 с помощью аналогичных методик, используемых для получения S4-11 без стадий бромирования и трифторметилирования) в дихлорэтано (5 мл) добавляли водный формальдегид (37%, 196 мкл, 2,64 ммоль, 5 экв.), с последующим добавлением уксусной кислоты (150 мкл, 2,64 ммоль, 5 экв.). Через 25 мин добавляли три-

ацетоксиборгидрид натрия (555 мг, 2,64 ммоль, 5 экв.). Через 55 мин реакционный раствор разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (4 мл) и перемешивали 20 мин, затем дополнительно разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (15 мл), водой (5 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого масла.

Это вещество растворяли в диоксане:MeOH (1:1, 2 мл) и добавляли палладий на угле (Degussa, 10 мас.%, 55 мг). Вводили атмосферу водорода, и реакционную смесь перемешивали в течение 5,5 ч. Добавляли другую порцию палладиевого катализатора (40 мг), с последующим повторным введением атмосферы водорода. Еще через час реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита и фильтрат концентрировали под пониженным давлением.

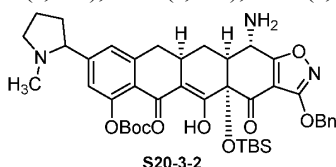
К раствору указанного выше сырого масла в дихлорметане (2,6 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (166 мг, 0,761 ммоль, 1,5 экв.) и диметиламинопиридин (3 мг, 0,024 ммоль, 0,05 экв.), и реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре. Через 90 мин эту смесь разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл), водой (1 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикагелем, градиент 2-50% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемое соединение S20-2 (166 мг, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z 410.27 (M-H).



Диизопропиламид лития (2.5 экв.) получали при -40°C из н-бутиллития (1,6 М раствор в гексане, 484 мкл, 0,775 ммоль) и диизопропиламина (114 мкл, 8,06 ммоль) в THF (5 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (120 мкл, 0,806 ммоль, 2,6 экв.), с последующим добавлением по каплям соединения S20-2 (166 мг, 0,403 ммоль, 1,3 экв.) в THF (1 мл) с предварительным промыванием 500 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Раствор становился насыщенного красного цвета. Через 30 мин при этой температуре раствор охлаждали до -100°C. Раствор диаллиленона S1-9-2 (165 мг, 0,308 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли по каплям через шприц с предварительным промыванием 500 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -90°C. После завершения добавления реакционную смесь оставляли медленно нагреваться на бане. Когда раствор достигал -78°C, добавляли гексаметилдисилазан лития (1 М в гексане, 310 мкл, 1 экв.). Через 70 мин избыток основания гасили при -10°C путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (3 мл), и эту смесь нагревали до окружающей температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл) и водой (2 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикагелем, градиент 7-60% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемое соединение S20-3-1 (одиночный диастереомер, 203,8 мг, 70%) в виде желтой пены (>90% purity).

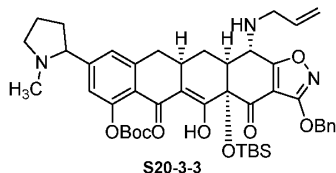
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.61 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.74-5.61 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (d, J=17.1 Hz, 2H), 5.00 (d, J=9.8 Hz, 2H), 3.26-3.05 (m, 4H), 3.05-2.79 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 5H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.54 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 850.53 (M-H).



Раствор S20-3-1 (103 мг, 0,121 ммоль, 1 экв.), тетраakis-(трифенилфосфин)-палладия (7,0 мг, 0,0061 ммоль, 0,05 экв.) и диметилбарбитуровой кислоты (95,5 мг, 0,612 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и перемешивали при окружающей температуре. Через 22 ч добавляли дополнительное количество растворителя (500 мкл) и Pd катализатора (8 мг, 0,007 ммоль, 0,06 экв.). Еще через 2,5 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и водой (2 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (2×35 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикаге-

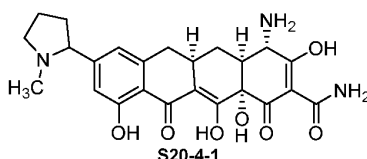
лем, градиент 40-100% EtOAc в гексане, затем 10% MeOH в дихлорметане) обеспечивала желаемое соединение S20-3-2 (одиночный диастереомер, 80,6 мг, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (ротамеры, 400 MHz, CDCl_3) δ 16.33 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.44-5.33 (m, 2H), 3.97 (brs, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 6H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 9H), 0.91-0.72 (m, 9H), 0.26-0.08 (m, 6H); MS (ESI) m/z 772.47 (M+H).



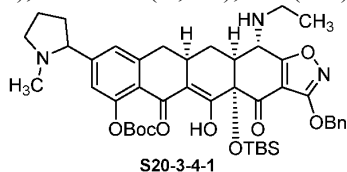
К раствору S20-3-1 (100 мг, 0,117 ммоль, 1 экв.) и 2-меркаптобензойной кислоты (23 мг, 0,149 ммоль, 1,2 экв.) в THF (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли 500 мкл сухого раствора, полученного без доступа воздуха, бис-(добензилиденацетон)палладия (0) и 1,4-бис-(дифенилфосфинбутана) в THF (0,02 M в катализаторе/лиганде, 1 мл) по каплям через шприц. Через 19 ч добавляли другую порцию палладиевого катализатора (6,7 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.), лиганда (6 мг, 0,014 ммоль, 1,2 экв.) и 2-меркаптобензойной кислоты (25 мг, 0,16 ммоль, 1,4 экв.). Еще через 24 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и водой (2 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикагелем, градиент 5-80% EtOAc в гексане) обеспечивала моноаллильное соединение S20-3-3 (25 мг, 26%), и регенерированный диаллил S20-3-1 (52,7 мг, 53 %). Моноаллил S20-3-3.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , одиночный диастереомер, ротамеры) δ 16.30 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 5.33 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.48 (dd, $J=13.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=13.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 5H), 2.00-1.57 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 10 H), 0.66 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 812.55 (M+H).



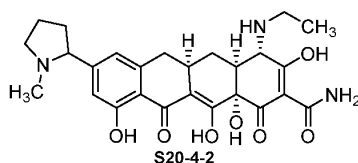
S20-4-1 (одиночный диастереомер) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S20-3-2 (одиночный диастереомер) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , соль метансульфоновой кислоты) δ 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93 (dd, $J=15.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66-2.47 (m, 3H), 2.34-2.16 (m, 4H), 2.02 (s, 3 H, MeSO_3H), 1.62-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 470.21 (M+H).



S20-3-4-1 (одиночный диастереомер) получали аналогично соединению S19-6-9-1 из S20-3-2 (одиночный диастереомер) путем обработки ацетальдегидом и триацетоксиборгидридом натрия.

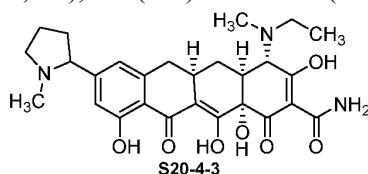
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , одиночный диастереомер) δ 16.26 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.33-5.24 (m, 2H), 3.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 11H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.67 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 800.51 (M+H).



S20-4-2 (одиночный диастереомер) получали аналогично соединению S19-7-1-B из S20-3-4-1 (одиночный диастереомер) путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

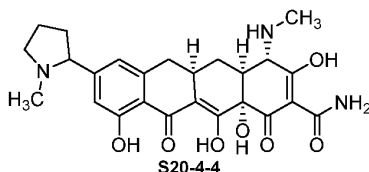
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.48-3.33

(m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=15.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 5H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.35 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 498.27 (M+H).



S20-4-3 (одионый диастереомер) получали аналогично соединению S19-7-4 из S20-3-4-1 (одионый диастереомер) посредством восстановительного алкилирования водным формальдегидом с последующим снятием защиты путем обработки диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

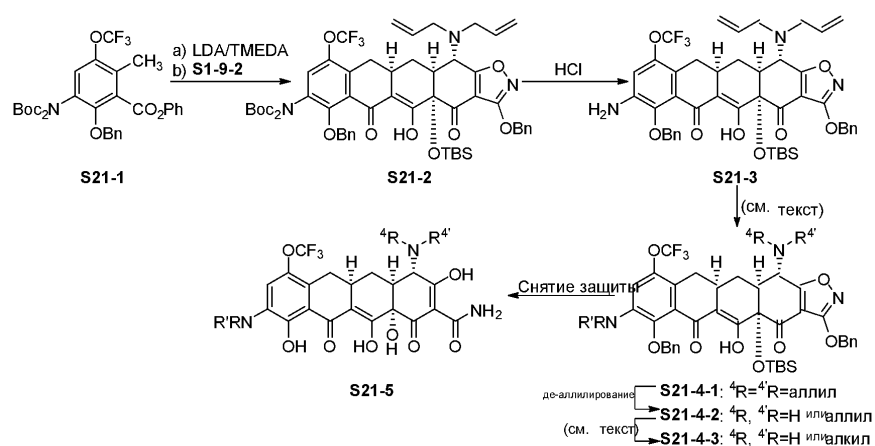
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.22, 4.12 (s,s, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 3H); MS (ESI) m/z 512.30 (M+H).



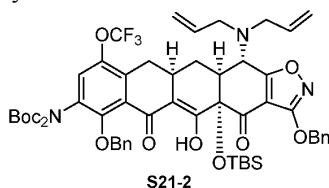
S20-4-4 (одионый диастереомер) получали аналогично соединению S19-7-3 из S20-3-3 (одионый диастереомер) посредством восстановительного алкилирования водным формальдегидом с последующим снятием аллильной защиты и обработкой диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 4H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 1H); MS (ESI) m/z 484.25 (M+H).

Схема 21

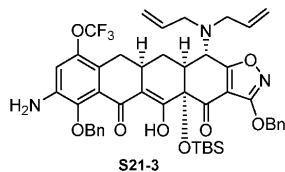


Следующие соединения были получены в соответствии со схемой 21.

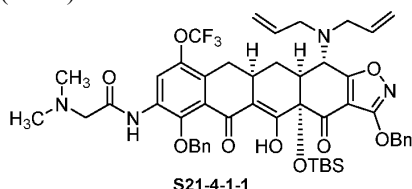


Диизопропиламид лития (1,6 экв.) получали при -40°C из n -бутиллития (1,6 М раствор в гексане, 382 мкл, 0,611 ммоль) и диизопропиламина (91,7 мкл, 0,649 ммоль) в THF (5 мл). Этот раствор охлаждали до -78°C и добавляли TMEDA (97,3 мкл, 0,649 ммоль, 1,7 экв.), с последующим добавлением по каплям соединения S21-1 (346,8 мг, 0,561 ммоль, 1,5 экв., полученного в соответствии с методиками, описанными в литературе, в том числе, WO 2011025982) в THF (1 мл) с предварительным промыванием 500 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C . Этот раствор становился насыщенного красного цвета. Через 30 мин при этой температуре раствор охлаждали до -100°C . Раствор диаллилена S1-9-2 (204 мг, 0,382 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли по каплям через шприц с предварительным промыванием 400 мкл THF, поддерживая внутреннюю температуру ниже -90°C . Завершения добавления реакционную смесь оставляли медленно нагреваться на бане. Когда раствор достигал -78°C , добавляли гексаметилдисилазан лития (1 М в гексане, 382 мкл, 1 экв.). Через 90 мин избыток основания гасили при -10°C путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (3 мл), и смесь нагревали до окружающей температуры. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и водой (2

мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Sunfire Prep C18 OBD [5 мкм, 19×50 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: H₂O с 0,1% HCO₂H; растворитель В: CH₃CN с 0,1% HCO₂H; градиент: 90→100% В; сбор фракции, определяемой массой], обеспечивала желаемое соединение S21-2 (218 мг, 54%, >85% желаемого, примесь представляет собой моно-Вос защищенный анилин): MS (ESI) m/z 1058.03 (M+H).

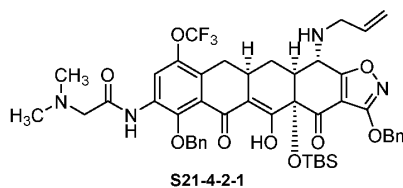


К раствору S21-2 (215 мг, 0,204 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли 4 N раствор HCl в диоксане (1,5 мл). Через 3,5 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и насыщенный раствор бикарбоната натрия (6 мл) добавляли по каплям, с последующим добавлением EtOAc (5 мл). Через 10 мин гетерогенный раствор нагревали до окружающей температуры и дополнительно разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением на выходе промежуточного соединения S21-3, которое использовали без дополнительной очистки: MS (ESI) m/z 858.44 (M+H).

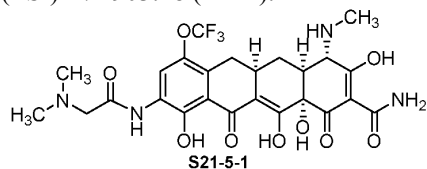


К раствору S21-3 (0,101 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли бромацетилбромид (11,5 мкл, 0,132 ммоль, 1,3 экв.). Через 19 ч добавляли раствор диметиламина в этаноле (5,6 M, 150 мкл, 0,84 ммоль, 8,4 экв.). Через 3 ч реакционную смесь разбавляли с использованием EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 25 г колонка с силикагелем, градиент 5-40% EtOAc в гексане) обеспечивала желаемый продукт S21-4-1-1 (43,6 мг, 46%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ротамеры) δ 15.82, 15.72 (s, s, 1H), 9.87 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 9H), 5.87-5.69 (m, 2H), 5.38-5.34 (m, 2H), 5.22 (d, J=17.1 Hz, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.82 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 4H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.57-2.10 (m, 10H), 0.88-0.77 (m, 9H), 0.29-0.21 (m, 3H), 0.13-0.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 941.52 (M-H).

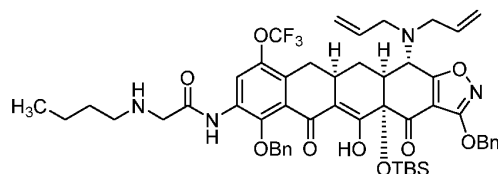


S21-4-2-1 получали аналогично S19-6-6-2 путем дезаллилирования S21-4-1-1 с бис-(добензилиденацетон)палладием(0) и 1,4-бис-(дифенилфосфин)бутаном в присутствии 2-меркаптобензойной кислоты: MS (ESI) m/z 903.48 (M+H).



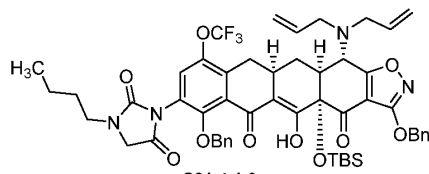
S21-5-1 получали аналогично соединению S19-7-3 из S21-4-2-1 путем восстановительного алкилирования водным формальдегидом с последующим снятием аллильной защиты и обработкой диметилсульфидом в метансульфоновой кислоте.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.07-2.92 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z 585.28 (M+H).



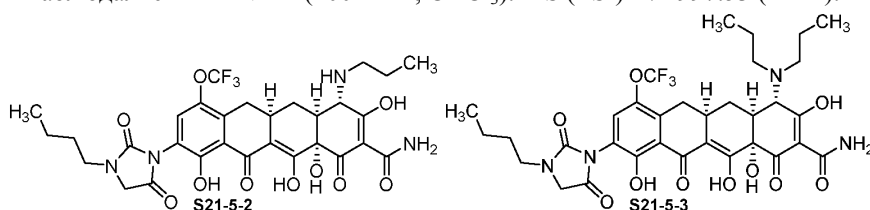
S21-4-1-2

S21-4-1-2 получали аналогично S21-4-1-1 путем обработки бромацетилбромидом с последующим добавлением н-бутиламина. Ротамеры наблюдали с помощью ^1H NMR (CDCl_3). MS (ESI) m/z 972.13 ($\text{M}+\text{H}$).



S21-4-1-3

К раствору S21-4-1-2 (35,4 мг, 0,036 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (800 мкл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (10 мг, 0,046 ммоль, 1,2 экв.) и диметиламинопиридин (2 мг, 0,016 ммоль, 0,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре. Через 22 ч смесь разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл), водой (1 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Примерный ^1H NMR спектр полученного в результате остатка показал незавершенную реакцию, и остаток повторно подвергнут указанным выше условиям реакции и выделен. Очистка полученного в результате остатка посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 1-35% EtOAc в гексане) предоставляла соединение S21-4-1-3 (15 мг, 39%). Ротамеры наблюдались в ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3). MS (ESI) m/z 997.53 ($\text{M}+\text{H}$).



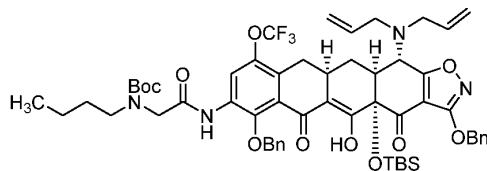
Водный HF (48%, 150 мкл) добавляли в раствор S21-4-1-3 (15 мг, 0,013 ммоль) в диоксане (500 мкл) в пластиковой пробирке. Через 23 ч реакционную смесь выливали в раствор K_2HPO_4 (1,8 г) в воде (10 мл). Эту смесь экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Это вещество растворяли в MeOH (1 мл) и водной HCl (1 М, 50 мкл) и добавляли палладий на угле (Degussa, 10 мас.%, 10 мг). Вводили атмосферу водорода и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Это вещество очищали на системе Waters Autopurification, снабженной колонкой Phenomenex Polymerex 10 μ RP 100A [10 мкм, 30 \times 21,20 мм; скорость потока, 20 мл/мин; растворитель А: 0,05 N HCl в воде; растворитель В: CH_3CN ; градиент: 5 \rightarrow 60% В; сбор фракции, определяемой массой]. Фракции с желаемой молекулярной массой собирали и лиофилизировали с получением на выходе соединения S21-5-2 (монопропиламино, 1,78 мг, 18%) и соединения S21-5-3 (дипропиламино, 0,83 мг, 8%) в виде твердых веществ желтого цвета.

S21-5-2.

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD , монопропиламино) δ 7.56 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.83 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=7.32$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 667.30 ($\text{M}+\text{H}$).

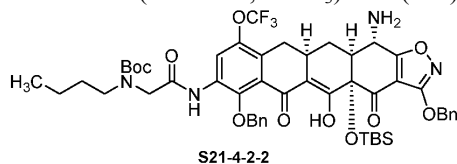
S21-5-3.

^1H NMR (400 МГц, CD_3OD , дипропиламино) δ 7.57 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 5H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.08-0.94 (m, 9H); MS (ESI) m/z 709.34 ($\text{M}+\text{H}$).

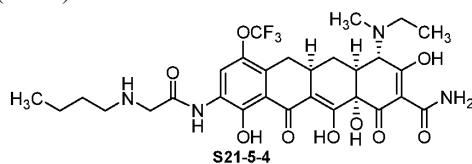


S21-4-1-4

К раствору S21-4-1-2 (32,4 мг, 0,033 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (1,5 мл) и метанола (600 мкл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (8 мг, 0,037 ммоль, 1,1 экв.), и реакцию перемешивали при окружающей температуре. Через 4,5 ч эту смесь разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл), водой (3 мл), и экстрагировали с использованием EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Объединяли со второй реакцией (0,011 ммоль S21-4-1-2) и очищали колоночной флэш-хроматографией (Biotage, 10 г колонка с силикагелем, градиент 1-35% EtOAc в гексане) с получением соединения S21-4-1-4 (30,3 мг, 64%). Ротамеры наблюдались в ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). MS (ESI) m/z 1071.66 (M+H).



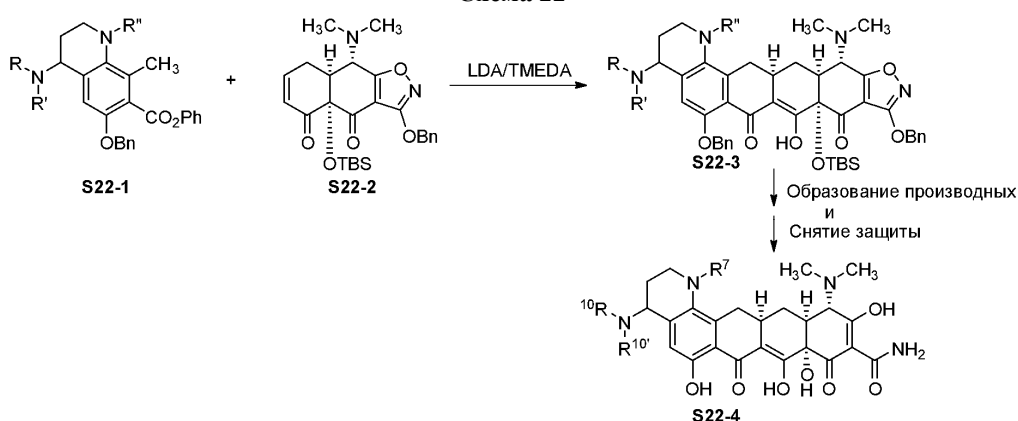
S21-4-2-2 получали аналогично S20-3-2 из S21-4-1-4 посредством дезаллилирования с тетраakis-(трифенилфосфин)палладием и диметилбарбитуровой кислотой. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) указывает на ротамеры. MS (ESI) m/z 991.58 (M+H).



S21-5-4 получали аналогично S19-7-4 из S21-4-2-2 путем последовательного восстановительного алкилирования ацетальдегидом и формальдегидом, затем всеобщего снятия защиты путем последовательной обработки водным HF и восстановления на палладии на угле.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 4.28-4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.58-3.30 (m, 2H), 3.22-2.87 (m, 8H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 5H) 1.01 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 641.34 (M+H).

Схема 22

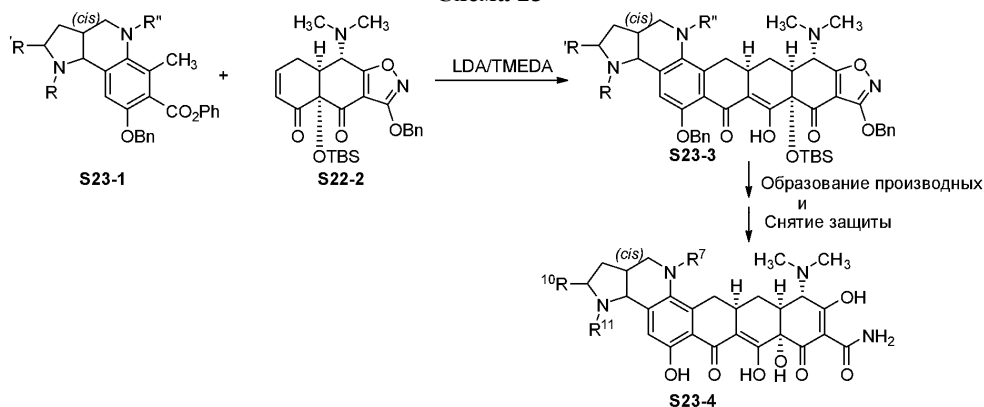


Соединения, представленные в табл. 2А, были синтезированы в соответствии со схемой 22 из диметиламиноенона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного S22-1. Синтез енона S22-2 описан в патенте США № 7807842 и Org. Lett., 2007, 9(18), 3523-3525, релевантные части которого включены в настоящее описание посредством ссылки. S22-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S6-4.

Таблица 2А

№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S22-4-1-A (диастереомер А) S22-4-1-B (диастереомер В)		527.36 (А) 527.34 (В)	S22-4-2-A (диастереомер А) S22-4-2-B (диастереомер В)		553.42 (А) 553.33 (В)	S22-4-3-A (диастереомер А) S22-4-3-B (диастереомер В)		513.31 (А) 513.33 (В)
S22-4-4-A (диастереомер А) S22-4-2-B (диастереомер В)		555.1	S22-4-5-A (диастереомер А) S22-4-5-B (диастереомер В)		555.34 (А) 555.39 (В)	S22-4-6-B (диастереомер В)		569.39
S22-4-7		555.2	S22-4-8-A (диастереомер А)		513.32 (А)	S22-4-9-A (диастереомер А)		555.32
S22-4-10-A (диастереомер А) S22-4-10-B (диастереомер В)		555.2	S22-4-11-A (диастереомер А) S22-4-11-B (диастереомер В)		541.1	S22-4-12-A (диастереомер А) S22-4-12-B (диастереомер В)		569.1
S22-4-13-A (диастереомер А)		541.34	S22-4-14-A (диастереомер А)		569.35	S22-4-15-A (диастереомер А)		527.32
S22-4-16-A (диастереомер А)		553.37	S22-4-17-A		541.32	S22-4-18-A (диастереомер А)		567.36
S22-4-19-A (диастереомер А)		541.33	S22-4-20-A (диастереомер А)		555.35	S22-4-21-A (диастереомер А)		611.44
S22-4-22-A (диастереомер А)		607.38						

Схема 23

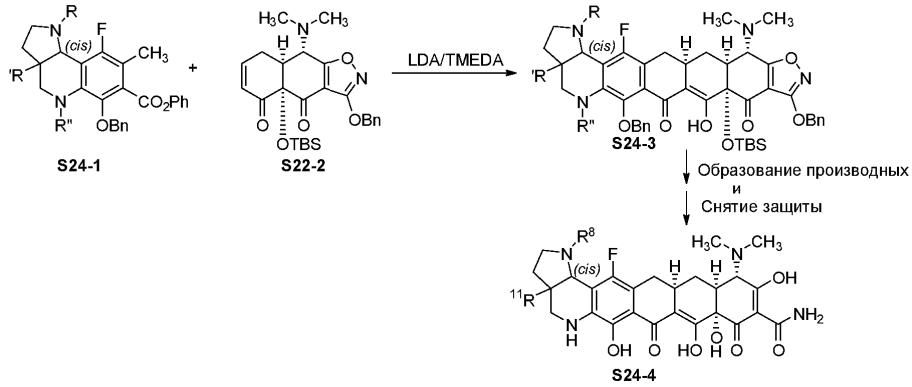


Соединения, представленные в табл. 2В, были синтезированы в соответствии со схемой 23 из диметиламинонона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного соединения S23-1. S23-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S5-8.

Таблица 2В

№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S23-4-1-A (диастереомер А) S23-4-1-B (диастереомер В)		539.15	S23-4-2-A (диастереомер А) S23-4-2-B (диастереомер В)		525.12	S23-4-3-B (диастереомер В)		553.17
S23-4-4-A (диастереомер А) S23-4-4-B (диастереомер В)		657.14	S23-4-5-B (диастереомер В)		553.11	S23-4-6-A (диастереомер А) S23-4-6-B (диастереомер В)		567.42 (А) 567.37 (В)
S23-4-7-A (диастереомер А) S23-4-7-B (диастереомер В)		553.42 (А) 553.26 (В)	S23-4-8-A (диастереомер А) S23-4-8-B (диастереомер В)		565.35			

Схема 24

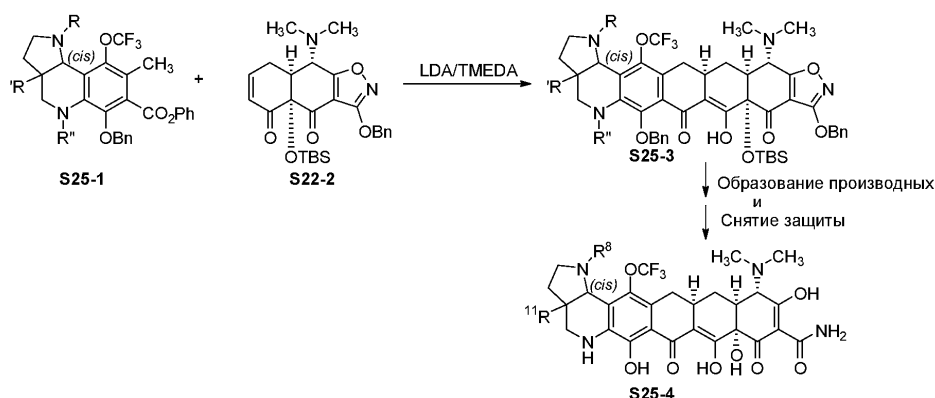


Соединения, представленные в табл. 2С, были синтезированы в соответствии со схемой 24 из диметиламинонона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного соединения S24-1. S24-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S3-5.

Таблица 2С

№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S24-4-1-A (диастереомер А) S24-4-1-B (диастереомер В)		543.07	S24-4-2-A (диастереомер А) S24-4-2-B (диастереомер В)		529.07	S24-4-3-A (диастереомер А) S24-4-3-B (диастереомер В)		557.15
S24-4-4-A (диастереомер А) S24-4-4-B (диастереомер В)		557.13 (А) 557.10 (В)	S24-4-5-A (диастереомер А) S24-4-5-B (диастереомер В)		543.14	S24-4-6-A (диастереомер А) S24-4-6-B (диастереомер В)		585.26
S24-4-7-A (диастереомер А) S24-4-7-B (диастереомер В)		571.2	S24-4-8-A (диастереомер А) S24-4-8-B (диастереомер В)		585.18	S24-4-9-A S24-4-9-B S24-4-9-C S24-4-9-D (диастереомер А, В, С, D)		603.1
S24-4-10-A (диастереомер А) S24-4-10-B (диастереомер В)		573.1	S24-4-11-A (диастереомер А) S24-4-11-B (диастереомер В)		615.1	S24-4-12-A (диастереомер А) S24-4-12-B (диастереомер В)		600.1
S24-4-13-B (диастереомер В)		642.2	S24-4-14-A (диастереомер А) S24-4-14-B (диастереомер В)		636.2	S24-4-15		628.1

Схема 25

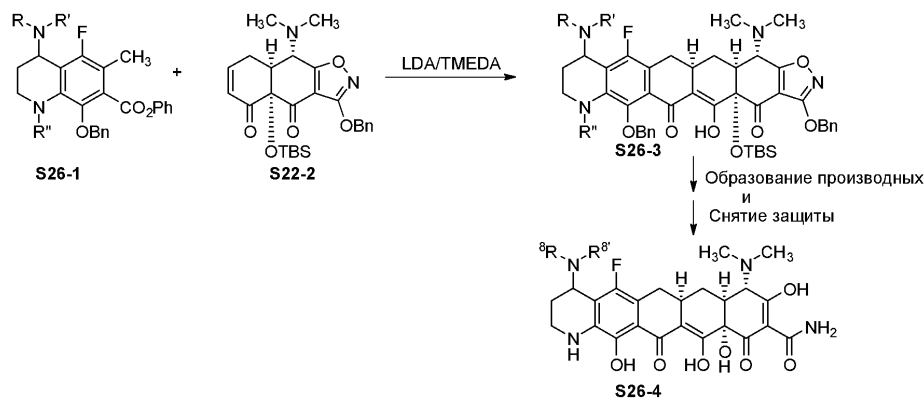


Соединения, представленные в табл. 2D, были синтезированы в соответствии со схемой 25 из диметиламиноенона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного соединения S25-1. S25-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S12-6.

Таблица 2D

№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S25-4-1-A (диастереомер A) S25-4-1-B (диастереомер B)		609.3	S25-4-2-A (диастереомер A) S25-4-2-B (диастереомер B)		623.1 (A) 623.4 (B)	S25-4-3-A (диастереомер A) S25-4-3-B (диастереомер B)		635.1
S25-4-4-A (диастереомер A) S25-4-4-B (диастереомер B)		649.1	S25-4-5-A (диастереомер A) S25-4-5-B (диастереомер B)		651.1	S25-4-6		595.2

Схема 26

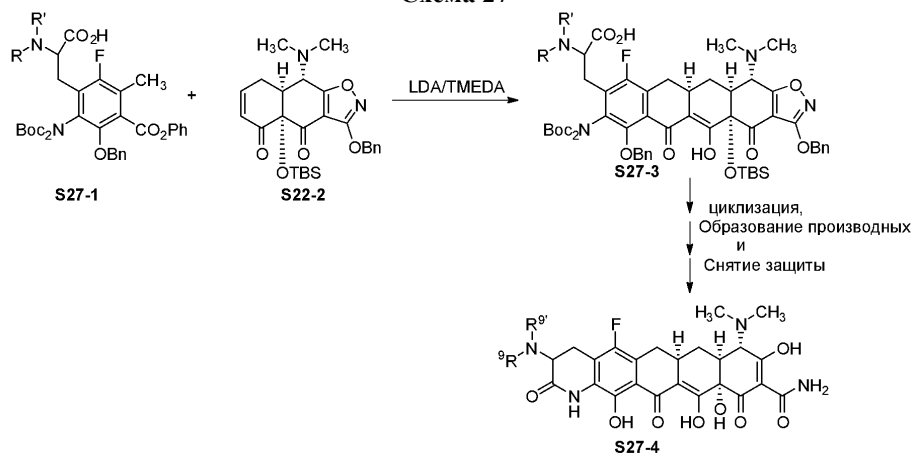


Соединения, представленные в табл. 2E, были синтезированы в соответствии со схемой 26 из диметиламиноенона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного соединения S26-1. S26-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S16-5-1.

Таблица 2E

№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S26-4-1-A (диастереомер A) S26-4-1-B (диастереомер B)		531.25	S26-4-2-A (диастереомер A)		517.27	S26-4-3-A (диастереомер A)		545.30
S26-4-4-A (диастереомер A)		539.36	S26-4-5-A (диастереомер A)		557.19			

Схема 27



Соединения, представленные в табл. 2F, были синтезированы в соответствии со схемой 27 из диметиламиноенона S22-2 и соответственно замещенного и защищенного D-кольцевого промежуточного соединения S27-1. S27-1 получали с помощью методики, аналогичной той, которая использовалась для получения S15-8.

Таблица 2F

№ соединения	Структура Соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура Соединения	MS (ESI) m/z (M+H)	№ соединения	Структура Соединения	MS (ESI) m/z (M+H)
S27-4-1-A (диастереомер A)		599.2	S27-4-2		601.1	S27-4-3		517.1
S27-4-1-B (диастереомер B)		599.2	S27-4-5		599.3	S27-4-6		573.1
S27-4-4		545.1	S27-4-8-B (диастереомер B)		545.3	S27-4-9-B (диастереомер B)		573.3
S27-4-7		531.1	S27-4-11-B (диастереомер B)		571.3	S27-4-12-B (диастереомер B)		559.3
S27-4-10-B (диастереомер B)		573.3	S27-4-14-B (диастереомер B)		570.3			
S27-4-13-A (диастереомер A)		573.3						
S27-4-13-B (диастереомер B)		573.3						

Антибактериальная активность.

Антибактериальные активности для соединений по настоящему изобретению были изучены в соответствии со следующими протоколами.

Исследование минимальной ингибирующей концентрации (МИС).

МИС определяли в соответствии с руководствами института по клиническим и лабораторным стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) (например, CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information supplement. CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2009). Вкратце, замороженные бактериальные штаммы размораживали и субкультивировали в среде Мюллера-Хинтона (МНВ) или другой подходящей среде (для Streptococcus требуется кровь, а для Haemophilus требуется гемин и NAD). После инкубирования в течение ночи штаммы субкультивировали на агаре Мюллера-Хинтона и снова ингибировали в течение ночи. Колонии осматривали на предмет соответствующей морфологии колоний и отсутствие загрязнения. Выделенные колонии выбирали для получения исходного инокулята, эквивалентного 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Исходный инокулят разбавляли 1:125 (это рабочий инокулят), используя МНВ для дальнейшего использования. Тестируемые соединения получали путем разбавления в стерильной воде до конечной концентрации 5,128 мг/мл. Антибиотики (хранятся замороженными, размораживают и используют в течение 3 ч размораживания) и соединения дополнительно разбавляли до желаемых рабочих концентраций.

Исследования проводили следующим образом. 50 мкл МНВ добавляли в лунки 2-12 в 96-луночном планшете. Сто мкл соответствующим образом разбавленных антибиотиков добавляли в лунку 1. 50 мкл антибиотиков удаляли из лунки 1 и добавляли в лунку 2 и содержимое лунки 2 перемешивали пипетированием пять раз. 50 мкл смеси в лунке 2 удаляли и добавляли в лунку 3 и перемешивали, как указано выше. Несколько разведений продолжали тем же образом до лунки 12. 50 мкл удаляли из лунки 12, таким образом, чтобы во всех содержалось 50 мкл. 50 мкл рабочего инокулята затем добавляли во все тестируемые лунки. Лунку с контролем роста готовили путем добавления 50 мкл рабочего инокулята и 50 мкл МНВ в пустую лунку. Планшеты затем инкубировали при 37°C в течение ночи, удаляли из термостата и каждую лунку считывали на зеркальном устройстве с инвертированной оптикой. Регистрирова-

лась наименьшая концентрация (МИС) тестируемого соединения, которая ингибировала рост бактерий.

Пример:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
Рост	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[Abt] = концентрация антибиотика в лунке в мкг/мл;

Рост = рост бактерий (мутность).

Анализ результатов: МИС = 2 мкг/мл.

Протокол для определения концентрации инокулята (количества жизнеспособных микроорганизмов).

50 мкл инокулята переносили пипеткой в лунку 1. 90 мкл стерильного 0,9% NaCl переносили пипеткой в лунки 2-6 в 96-луночном микротитровальном планшете. 10 мкл удаляли из лунки 1 и добавляли в лунку 2 с последующим перемешиванием. 10 мкл удаляли из лунки два и перемешивали с содержимым лунки 3 и так далее, создавая серийные разведения до лунки 6. 10 мкл удаляли из каждой лунки и наносили на соответствующую чашку с агаром. Эту чашку помещали в термостат на ночь. Колонии в зонах, которые содержали различимые колонии, подсчитывали. Количество жизнеспособных микроорганизмов вычисляли, умножая число колоний на коэффициент разведения.

Зона из лунки	1	2	3	4	5	6
Коэффициент разведения	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Бактериальные штаммы.

Следующие бактериальные штаммы, перечисленные ниже, были проверены в исследованиях минимальной ингибирующей концентрации (МИС).

ОРГАНИЗМ	ОБОЗНАЧЕНИЕ ШТАММА	ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA100	ATCC 13709, MSSA, штамм Смита
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA101	ATCC 29213, CLSI штамм контроля качества MSSA
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA191	HA-MRSA, резистентный к тетрациклину, изолят модели легочной инфекции
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA161	HA-MRSA, резистентный к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Staphylococcus aureus aaaaureusaureus</i>	SA158	Резистентный к тетрациклину <i>tet(K)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SE164	ATCC 12228, CLSI штамм контроля качества, резистентный к тетрациклину
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF103	ATCC 29212, <i>tet-I/R</i> , контрольный штамм
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF159	Резистентный к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF327	Изолят раны (US) <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	EF404	Изолят крови (US) <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP106	ATCC 49619, CLSI штамм контроля качества
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP160	Резистентный к тетрациклину, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP312	2009 клинический изолят, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP193	<i>S. pyogenes</i> для эффективности моделей; <i>tetS</i> ; чувствительный к сульфонидам
<i>Haemophilus influenzae</i>	HI262	Резистентный к тетрациклину, резистентный к ампицилину
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MC205	ATCC 8176, CLSI штамм контроля качества
<i>Escherichia coli</i>	EC107	ATCC 25922, CLSI штамм контроля качества
<i>Escherichia coli</i>	EC155	Резистентный к тетрациклину, <i>tet(A)</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC108	ATCC 13047, дикий

<i>Enterobacter cloacae</i>	EC603	Мочевой изолят (Испания)
<i>Escherichia coli</i>	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP109	ATCC 13883, дикий тип
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP153	Резистентный к тетрациклину, <i>tet(A)</i> , MDR, ESBL ⁺
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP457	2009 ESBL ⁺ , CTX-M, OXA
<i>Proteus mirabilis</i>	PM112	ATCC 35659
<i>Proteus mirabilis</i>	PM385	Мочевая ESBL ⁺ изолят
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA111	ATCC 27853, дикий тип, контрольный штамм
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA169	Дикий тип, родительский для PA170-173
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA173	PA170 $\Delta mexX$; MexXY- (отсутствующий функциональный эффлюксный насос)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA555	ATCC BAA-47, штамм дикого типа PAO1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA556	Штамм с нуль-мутацией Multiple-Mex эффлюксного насоса
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA673	2009 мочевой изолят из катетера у лиц мужского пола из северо-восточных центральных штатов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA669	2009 клинический изолят из аспирата трахеи
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA693	2009 изолят из соскоба роговицы лиц женского пола из тихоокеанских штатов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA1145	Штамм, используемый в модели пневмонии у мышей
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB110	ATCC 19606, дикий тип
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB250	изолят кистозного фиброза, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SM256	изолят кистозного фиброза, MDR
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	BC240	изолят кистозного фиброза, MDR

* MDR, множественная лекарственная резистентность; MRSA, резистентный к метициллину *S. aureus*; MSSA, чувствительный к метициллину *S. aureus*; HA-MRSA, госпитальный штамм MRSA; *tet(K)*, основной грам-положительный механизм эффлюкса тетрациклина; *tet(M)*, основной грам-положительный рибосомный механизм защиты от тетрациклина; ESBL⁺, β -лактамаза расширенного спектра.

Результаты.

Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) для тестируемых соединений по изобретению представлены в табл. 3, 4, 5, 6, 7 и 8. В табл. 3-8, A = ниже или равно наиболее низкой MIC среди трех контрольных соединений; B = больше, чем наиболее низкая MIC среди трех контрольных соединений, но ниже или равно наиболее высокой MIC среди трех контрольных соединений; C = больше, чем MIC всех трех контрольных соединений; ND = не определена. Значения MIC для санциклина, миноциклина и тигециклина представлены в мкг/мл.

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению
с санциклином, миноциклином и тигециклином

№ соединения	МИС (мкг/мл)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	292 13	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	2592 2	tetA	tolC	CTX-M- 15		BAA- 47						tetA				
S6-6-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S6-6-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S6-6-3	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C
S5-10-1-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S5-10-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
S5-10-2-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S5-10-2-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C
S5-10-3-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C	C
S5-10-3-B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C
S5-10-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	C	C	C	B	A	C	C	C
S5-10-4-B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S4-14-1	C	C	B	B	C	B	B	C	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
S4-14-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	C
S4-14-3	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A
S4-14-4	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B	C
S4-14-5-A	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-5-B	B	C	A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-7	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-8	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-9	C	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S4-14-10	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	C	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A
S4-14-11	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-12	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	A	C	C
S4-14-13	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	B	C	C
S4-14-14-A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-14-B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-16	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S4-14-17	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C
S4-14-18	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B	C
S8-4-1	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	A	A
S7-14-1-A	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C	C	C
S7-14-1-B	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	C
S21-5-1	C	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S8-4-2	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	B	B
S7-14-2-	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	B	B	C	C	C

A																				
S21-5-2	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S8-4-3	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	B
S7-14-3-A	A	B	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S21-5-4	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	B
S21-5-3	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S14-8-3-A	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	A	B	A	B	C	C
S14-8-3-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	A	A	A	A	B	A	C
S14-8-1	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S14-8-2	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S19-7-1-B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C
S19-7-3-A	C	C	B	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S19-7-3-B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S19-7-2	C	C	B	C	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S19-7-4-A	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
S19-7-4-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C
S19-7-5-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C
S19-7-5-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C
S19-7-7	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C
A																				
S19-7-7-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C
S19-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	C
S9-5-4	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C
S9-5-5	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B	C
S9-5-6	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A
S20-4-1	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	B	C
S20-4-4	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C
S20-4-2	C	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	B	C
S20-4-3	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	B
S10-3-1	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C
S10-3-2	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	C
S10-3-3	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B
S3-7-3-A	C	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C
S3-7-3-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C
S3-7-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	A	B	C	C
S3-7-6-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C
S3-7-6-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A	C	C
S3-7-1-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S3-7-1-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C
S3-7-7-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S3-7-7-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C
S3-7-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	C
S3-7-8-B	C	B	B	B	B	B	B	A	C	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	C
S3-7-9-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	C
S3-7-9-B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S3-7-5	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	C
S3-7-10-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	C
S3-7-10-B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	B	B	A	B	A	A	A	B
S3-7-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C
S3-7-11	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S3-7-12	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S3-7-13-A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S3-7-13-B	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C
S12-8-6-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C
S12-8-6-B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C

S12-8-1-A	B	B	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	
S12-8-1-B	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	C	C	C	
S12-8-2-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C		
S12-8-7-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C		
S12-8-3-A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B	
S12-8-3-B	C	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S12-8-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S12-8-5-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	B	
S12-8-8-A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	
S11-3-1	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	B	A	C	A	A	A	A	B	C	C	B	
S11-3-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	B
S11-3-3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	B	B
S16-7-1	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	
S16-7-4	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A	A	B	C	C	C	
S16-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	B	C	C	C	
S16-7-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	
S16-7-5	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	A	A	A	C	C	
S16-7-3	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B	
S17-3-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S17-3-2	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C	
S17-3-3	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S17-3-10	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	B	C	B	
S17-3-7	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S17-3-6	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S17-3-4	B	C	B	B	C	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	A	A	
S17-3-5	B	C	B	B	C	C	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	
S17-3-8	B	C	B	B	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	
S17-3-9	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	
S15-10-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	B	C	C	C	
S15-10-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S15-10-3-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
S15-10-3-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
санциклин	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4	
миноциклин	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	8	16	16	0,13	32	33	33	33	33	8	0,5	8	
тигециклин	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	1	4	16	0,25	16	32	32	33	2	8	1	16	

Таблица 4

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению с санциклином, Миноциклином и тигециклином

Соединение No.	МИС (мкг/мл)															
	SA 101	SA 100	SA 161	SA 158	EF 103	EF 159	SP 106	SP 160	EC107	EC155	AB110	PA111	EC1108	KP109	KP153	
	29213	13709	MRSA tetM	tetK	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA	
S13-5-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	
S13-5-2	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C	
S17-3-11	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	C	
S9-4-1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
S9-5-2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	
S9-5-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	A	B	B	
S9-5-3	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A	
S18-5-1-1	C	C	C	B	B	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B	
S18-5-2-1	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	
S18-5-1-2	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B	
S18-5-2-2	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	
Санциклин	0,5	1	2	4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	33	8	8	32	
Миноциклин	0,063	0,063	8	0,031	1	16	0,015	2	0,5	8	0,063	16	2	1	8	
Тигециклин	0,063	0,063	0,125	0,063	0,031	0,063	0,016	0,016	0,031	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1	

Таблица 5

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению с санциклином, миноциклином и тигециклином

№ соед.	МИС (мкг/мл)																				
	SA 101	SA 191	SA 161	SA 158	SE 164	EF 159	SP 106	SP 160	SP 312	HI 262	MC 205	EC 107	EC 155	KP 153	KP 194	PM 112	PA 555	PA 556	AB 250	SM 256	BC 240
	29213		tetM	tetK	12228	tetM	49619	tetM		33929	8176	25922	tetA	tetA	7E+05	35659					
S22-4-5-A	C	C	C	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	A	C	C
S22-4-6-B	C	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	A	C	C
S22-4-5-B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	A	B	B	B	A	B	C
санциклин	0,5	8	2	4	4	8	0,25	8	4	0,5	0,13	8	32	32	32	4	32	1	16	1	4
миноциклин	0,0625	8	8	0,03	0,125	16	0,015	2	16	1	0,02	0,5	8	8	32	8	16	0,125	8	0,5	8
тигециклин	0,0625	0,5	0,13	0,06	0,125	0,06	0,016	0,02	0,02	1	0,02	0,03	0,5	1	8	1	16	0,25	8	1	16

Таблица 6

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению с санциклином, миноциклином и тигециклином

№ соед.	МИС (мкг/мл)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	SP 312	EC 107	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457	PM 385	PA 555	PA 884	PA 689	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	ipxC	imp	CTX-M-15		BAA-47		35151		tetA			
S22-4-1-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C
S22-4-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	C	C	C
S22-4-2-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C
S22-4-2-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C
S22-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	A	B	B	A	B	C	C	C	C
S22-4-3-A	C	B	C	C	B	B	B	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S22-4-8-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	C	C	B	C
S22-4-9-A	C	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	C
Санциклин	0,5	2	4	4	4	8	4	8	32	1	0,25	0,25	8	8	32	1	4	16	32	16	1	4
Миноциклин	0,063	8	0,03	32	8	2	16	0,5	8	0,25	0,015	0,015	8	16	16	0,125	1	8	33	8	0,5	8
Тигециклин	0,063	0,125	0,063	0,063	0,031	0,015	0,015	0,03	0,5	0,031	0,015	0,015	1	4	16	0,25	0,063	1	2	8	1	16

Таблица 7

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению с санциклином, миноциклином и тигециклином

№ соед.	МИС (мкг/мл)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 07	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	ipxC	imp	CTX-M-15		BAA-47		Vivisource	tetA				
S23-4-1-A	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S23-4-1-B	C	B	C	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	B	A	C	C
S23-4-2-A	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C
S23-4-2-B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C
санциклин	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	0,25	0,25	8	8	32	1		32	16	1	4	
миноциклин	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	0,02	0,02	8	16	16	0,13		33	8	0,5	8	
тигециклин	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	0,02	0,02	1	4	16	0,25	16	2	8	1	16	

Значения МИС для соединений по изобретению по сравнению
с санциклином, миноциклином и тигециклином

№ соед.	МИС (мкг/мл)																				BC 240
	SA 101 2921 3	SA 161 tetM	SA 158 tetK	EF 327 tetM	EF 404 tetM	SP 160 tetM	EC 107 2592 2	EC 155 tetA	EC 878 tolC	KP 457 CTX- M-15	PM 385	PA 555 BAA- 47	PA 556	PA 1145 Vvisour ce	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603 tetA	AB 250	SM 256	
S22-4-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C
S22-4-4-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B
S22-4-7	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	B	C
S22-4-10-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	B	C
S22-4-10-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	B
S22-4-11-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S22-4-11-B	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S22-4-12-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S22-4-12-B	A	B	A	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	C
S22-4-15-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C
S22-4-17-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	A	B
S22-4-13-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B
S22-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B
S22-4-20A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A
S22-4-	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
21-A																					
S22-4-16-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S22-4-18-A	A	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	A	A	A
S22-4-22-A	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S22-4-19-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B
S23-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	B	B
S23-4-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S23-4-4-B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	B
S23-4-5-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C
S23-4-6-A	C	C	B	C	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-6-B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B
S23-4-7-A	C	C	B	B	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-8-A	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-2-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C

S24-4-2-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-1-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C
S24-4-1-B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S24-4-3-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	
S24-4-3-B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S24-4-9-A	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-9-B	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-9-C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-9-D	C	C	B	C	C	B	C	B	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-11-A	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-11-B	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-10-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-10-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-12-A	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-12-B	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-5-13-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	C	C	
S24-4-14-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-15	C	C	B	C	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-5-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-5-B	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-4-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C	
S24-4-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-7-A	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	C	C	
S24-4-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-6-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	
S24-4-6-B	C	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S24-4-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C
S24-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	
S25-4-3-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S25-4-3-B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C	C
S25-4-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S25-4-4-B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	B	B
S25-4-5-A	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S25-4-5-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S25-4-2-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-2-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-1-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-1-B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S25-4-6	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	B	A	B	C	C	C	C
S26-4-1-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S26-4-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	C	C
S26-4-2-A	C	C	B	B	B	B	B	C	C	B	A	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S26-4-3-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S26-4-4-A	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B
S26-4-5-A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S27-4-3	C	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S27-4-7	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S27-4-8	A	B	B	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C

B																						
S27-4-1-A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	A
S27-4-1-B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S27-4-9-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A
S27-4-10-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A
S27-4-11-B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S27-4-5	B	B	A	A	A	A	B	B	A	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	C	
S27-4-4	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C	
S27-4-12-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	
S27-4-6	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C	
S27-4-13-A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B	
S27-4-13-B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B	
S27-4-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	
S27-4-14-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B	
санциклин	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4	
миоциклин	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	8	16	16	0,13	32	33	33	33	33	8	0,5	8	
тигециклин	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	1	4	16	0,25	16	32	32	33	2	8	1	16	

Исследование пневмонии у мышей.

Организм: *K. pneumoniae* UNT023-1 (КРС продуцирующий штамм).

Животные: самки мышей CD-1 (22 ± 2 г) (Harlan laboratories).

Предварительная обработка: цитоксан 150 мг/кг внутривентриально в день -4 для частичной нейтропении (исходя из предыдущих изучений вирулентности).

Методики инфицирования: мышей анестезировали путем внутривентриальной инъекции 0,15 мл смеси кетамин НС1 (40 мг/кг массы тела) + ксилазин (6 мг/кг массы тела). Интраназально (IN) инокулировали анестезированным мышам 0,05 мл желаемого инокулята (конечная инфекционная доза приблизительно 6-7 log₁₀ КОЕ/мышь). Для интраназальной инокуляции помещали капли на наружную поверхность ноздрей и ждали вдыхания. После инокуляции помещали каждую мышь обратно в свою клетку и контролировали выздоровление.

Лечение: введение дозы начинали через 2 ч после заражения с введением второй дозы через 12 ч после заражения для каждой группы дозирования.

Конечные критерии оценки: 24-часовой подсчет КОЕ в легких. Животных подвергали эвтаназии путем вдыхания CO₂, их легкие асептически удаляли, гомогенизировали, разводили и помещали в чашки для определения КОЕ.

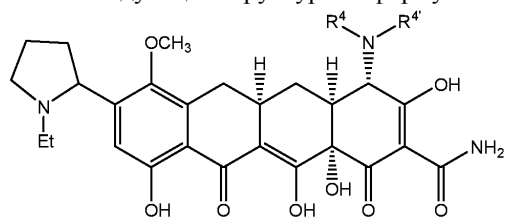
Результаты: результаты суммированы в табл. 9.

Таблица 9

Группа	Тестируемое вещество	МИС (мкг/мл)	мг/кг/доза	Путь/Доза Режим (ч после заражения)	Сред. log ₁₀ КОЕ/пар. легких	Стандарт. отклонение	Log ₁₀ Изм. После 24 ч контроля	Log ₁₀ Изм. после 2 ч контроля	
1	S4-14-14-A	0,0625	40	IV, BID @ 2 и 12 ч	6,32	0,19	-3,18	-1,22	
2			15		6,71	0,61	-2,79	-0,83	
3			5		9,16	0,29	-0,33	1,63	
4			40		6,69	0,45	-2,81	-0,85	
5	S4-14-5-A	0,0625	15		7,51	0,32	-1,99	-0,03	
6			5		9,11	0,14	-0,38	1,58	
7			40		6,28	0,18	-3,21	-1,26	
8	S5-10-3-B	0,125	15		6,92	0,20	-2,58	-0,62	
9			5		7,62	0,28	-1,88	0,08	
10			80		8,27	0,22	-1,23	0,73	
11	носитель, 24 ч контроля					9,50	0,21		1,96
12	2 ч контроль инфекции					7,54	0,19	-1,96	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



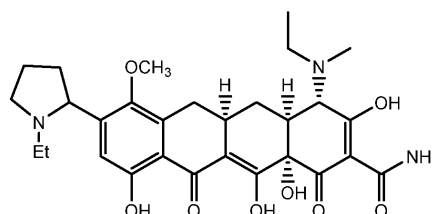
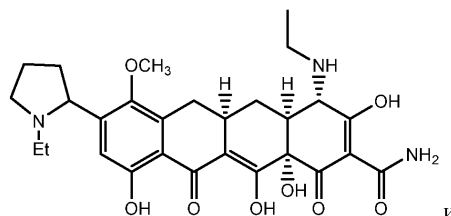
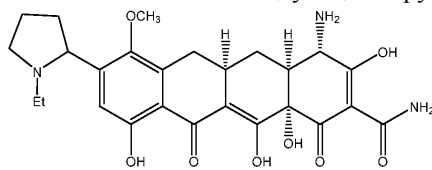
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 выбран из H или $-(C_1-C_6\text{-алкила})$ и

R^4 представляет собой H или $-(C_2-C_6\text{-алкил})$.

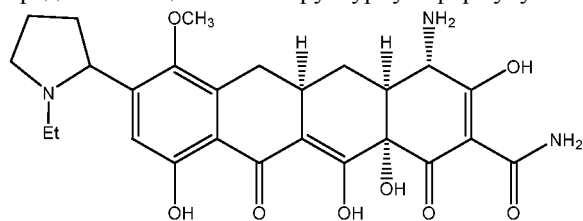
2. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой H, метил, этил или пропил и R^4 выбран из H, этила или пропила.

3. Соединение по п.1, представленное любой из следующих структурных формул:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой структурную формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и соединение по любому из пп.1-4.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2