

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038122**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.07.09**

(51) Int. Cl. **C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/5365** (2006.01)  
**A61P 31/20** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201992082**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.03.09**

---

(54) **ИНГИБИТОР ПОВЕРХНОСТНОГО АНТИГЕНА ВИРУСА ГЕПАТИТА В**

---

(31) **201710138275.5**

(56) **WO-A1-2016128335**  
**CN-A-103450184**  
**CN-A-107759585**

(32) **2017.03.09**

(33) **CN**

(43) **2020.02.29**

(86) **PCT/CN2018/078581**

(87) **WO 2018/161960 2018.09.13**

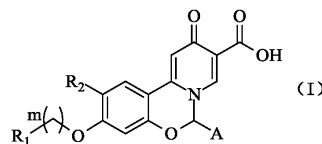
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФУЦЗЯНЬ КОСАНТЕР**  
**ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:  
**Сунь Фэй, Ду Цзиньхуа, Ху Яньбинь,**  
**Чжоу Лили, Дин Чарлз З., Чэнь**  
**Шухуэй (CN)**

(74) Представитель:  
**Носырева Е.Л. (RU)**

---

(57) Производные 10-оксо-6,1-дигидробензо[e]пиридо[1,2-с][1,3]оксазин-9-карбоновой кислоты формулы (I) в качестве ингибиторов поверхностного антигена гепатита В или их фармацевтически приемлемые соли, пути применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтические композиции на их основе в получении лекарственных препаратов для лечения вирусного гепатита В.



**B1**

**038122**

**038122**  
**B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение заявляет приоритет заявки на патент Китая № CN201710138275.5, поданной 9 марта 2017 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому производному 10-оксо-6,10-дигидробензо[e]-пиридо[1,2-с][1,3]оксазин-9-карбоновой кислоты, осуществляющему функции ингибитора поверхностного антигена вируса гепатита В, конкретно, относится к соединению, представленному формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли и к применению соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтической композиции на его основе в лечении вирусного гепатита В.

### Уровень техники

Вирусный гепатит В, сокращенно гепатит В, представляет собой заболевание, обусловленное инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) в организме. Вирус гепатита В представляет собой гепаднавирус, который в основном присутствует в гепатоцитах и повреждает гепатоциты, вызывая воспаление, некроз и фиброз гепатоцитов. Вирусный гепатит В разделяют на два типа: острый гепатит В и хронический гепатит В. Большинство взрослых людей с острым гепатитом В могут сами излечиться посредством функционирования их врожденного иммунитета. Однако хронический гепатит В (CHB) стал большой проблемой для всемирного здравоохранения и основной причиной хронического заболевания печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) (Edward J.G., et al., The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* (2015); 63:320-328). Согласно оценкам, 2 млрд людей во всем мире инфицированы вирусом хронического гепатита В и у более 350 млн людей наблюдается прогрессирование до гепатита В. Практически 600000 людей умирают каждый год от осложнений хронического гепатита В (Edward J.G., et al., The oral toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* (2015)). Китай является страной с высоким показателем распространения гепатита В и в нем проживает много пациентов с гепатитом В, что является серьезной проблемой. В соответствии с данными в Китае проживают приблизительно 93 млн людей, инфицированных вирусом гепатита В, и приблизительно у 20 млн из них диагностирован хронический гепатит В, среди них у 10-20% может наблюдаться прогрессирование до цирроза и у 1-5% может наблюдаться прогрессирование до HCC. (Zhang Chunhong, Application of Interferon in the Treatment of Hepatitis B. *Chinese Medicine Guide* (2013); 11: 475-476.)

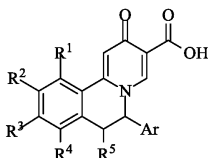
Особенно важным для функционального излечения гепатита В является очистка от HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В) и образование поверхностных антител. Количественное определение HBsAg является очень важным биологическим показателем. У хронически инфицированных пациентов снижение уровня HBsAg и сероконверсию наблюдают редко, что является конечной точкой в существующем на данный момент лечении.

Поверхностный антигенный белок вируса гепатита В (HBV) отыгрывает очень важную роль в процессе проникновения HBV в клетки печени и является очень важным для предупреждения и лечения вызванной HBV инфекции. Поверхностные антигенные белки включают большие (L), средние (M) и небольшие (S) поверхностные антигенные белки, которые имеют общий С-концевой S-участок. Они экспрессируются посредством кодирования в открытой рамке считывания, различные значения длины которой определены тремя стартовыми кодонами AUG рамки считывания. Такие три поверхностных антигенных белка включают pre-S1/pre-S2/S-, pre-S2/S- и S-домены. Поверхностный антигенный белок HBV интегрирован в мембрану эндоплазматического ретикулума (ER) и иницируется N-концевой сигнальной последовательностью (Eble et al., 1987, 1990; Schmitt et al., 2004). Они не только составляют основную структуру вирионов, но также образуют глобулярные и филаментные субвирусные частицы (SVP, HBsAg), агрегированные в ER, ER хозяина и аппарате пре-Гольджи (Huovila et al., 1992), SVP содержит в основном поверхностный антигенный белок S (Chisari et al., 1986). Белок L (Bruss, 1997, 2004) является критично важным в аспектах морфогенеза вируса и взаимодействия нуклеокапсида, но является необязательным для образования SVP. (Lunsdorf et al., 2011). Из-за отсутствия нуклеокапсидов SVP являются неинфекционными. SVP активно вовлечены в прогрессирование заболевания, особенно в иммунный ответ на вирус гепатита В, в крови инфицированных людей содержание SVP по меньшей мере в 10000 раз превышает число вирусов (Bruns et al., 1998; Ganem and Prince, 2004), и они захватывают иммунную систему и ослабляют иммунный ответ организма на вирус гепатита В. HBsAg также подавляет врожденный иммунитет человека, подавляет продуцирование цитокинов, индуцированных полисахаридами (LPS) и IL-2 (Vanlandschoot et al., 2002), подавляет функцию DC дендритных клеток и подавляет индуцированную активность LPS посредством противодействия активности киназы -1/2 пути ERK-1/2 и киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun в моноцитах (Op den Brouw et al., 2009). Следует отметить, что прогрессирование заболевания, представляющего собой цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, также в большой степени связано с постоянной секрецией HBsAg (Chisari et al., 1989; Wang et al., 2004; Yang et al., 2009; Wu et al., 2014). Данные исследования указывают на то, что HBsAg отыгрывает важную роль в прогрессировании хронического гепатита.

Одобрённые на данный момент лекарственные средства против HBV в основном представляют собой иммуномодуляторы (интерферон- $\alpha$  и пегилированный интерферон- $\alpha$ -2 $\alpha$ ) и противовирусные терапевтические лекарственные средства (ламивудин, адефовир дипивоксил, энтекавир, телбивудин, тенофовир, клевудин и т.д.). Среди них противовирусные терапевтические лекарственные средства, которые относятся к нуклеотидам, и их механизм действия заключается в ингибировании синтеза ДНК HBV вместо непосредственного снижения уровней HBsAg. В качестве длительного средства лечения нуклеотидные лекарственные средства продемонстрировали почечный клиренс HBsAg, который подобен естественному клиренсу при наблюдении (Janssen et al. Lancet (2005), 365, 123-129; Marcellin et al. N. Engl. J. Med. (2004), 351, 1206-1217; Buster et al. Hepatology (2007), 46, 388-394).

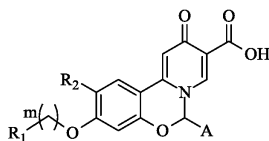
Клинически доступные виды терапии проявляют низкую эффективность в снижении уровня HBsAg, следовательно, в настоящее время необходима разработка низкомолекулярных ингибиторов для перорального применения, которые могут эффективно снизить уровень HBsAg, для клинического применения.

Несмотря на то, что в WO 2016/128335A1 раскрыт ряд производных 2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хиноксалин-3-карбоновой кислоты для лечения или предупреждения инфекции, вызванной вирусом гепатита В (общая структура показана далее), данный ряд соединений с конденсированными кольцами все еще имеет проблемы, связанные с сильной молекулярной жесткостью, недостаточной растворимостью и легкой ароматизацией. Следовательно, для вариантов клинического применения все еще существует необходимость в лекарственных средствах с лучшей возможностью применения в качестве лекарственного средства.



### Содержание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены соединения, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



(I)

где  $R_1$  выбран из H, OH, CN,  $NH_2$  или выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-5}$ гетероалкила,  $C_{2-5}$ алкинила,  $C_{3-6}$ алкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

$R_2$  выбран из H, галогена или выбран из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{1-3}$ гетероалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

$m$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

A выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

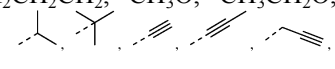
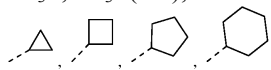
R выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, CN,  $NH_2$ , =O,  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  и  $CH_2F$ ;

"гетеро" в  $C_{1-5}$ гетероалкиле, 3-6-членном гетероциклоалкиле,  $C_{1-3}$ гетероалкиле, 5-6-членном гетероариле независимо выбран из группы, состоящей из N, -O-, =O, -S-, -NH-, -(C=O)-, -(S=O)- и -(S=O) $_2$ ;

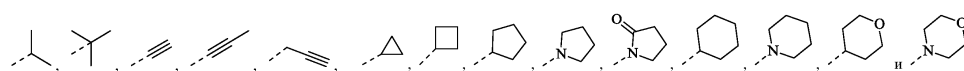
в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо выбрано из 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, OH,  $CH_3$ ,  $CH_3O$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  и  $CH_2F$ .

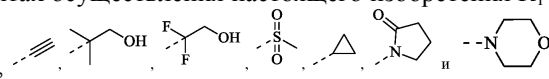
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  выбран из H, OH, CN,  $NH_2$  или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,


$CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,  $CH_3NH$ , ,  пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила, морфолинила, 2-пирролидонила и 3-пирролидонила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  выбран из H, OH, CN,  $NH_2$  или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,  $CH_3NH$ ,

 , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из

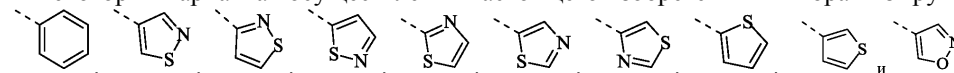
H, OH, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>O, 

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>2</sub> выбран из H, F, Cl, Br или выбран из группы, состоящей из CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O и  , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

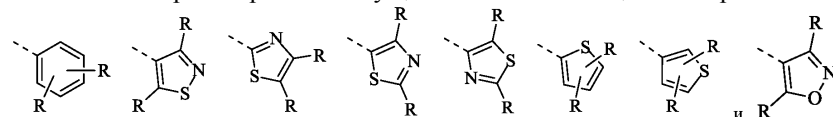
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из Cl и CH<sub>3</sub>O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила и изоксазолила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

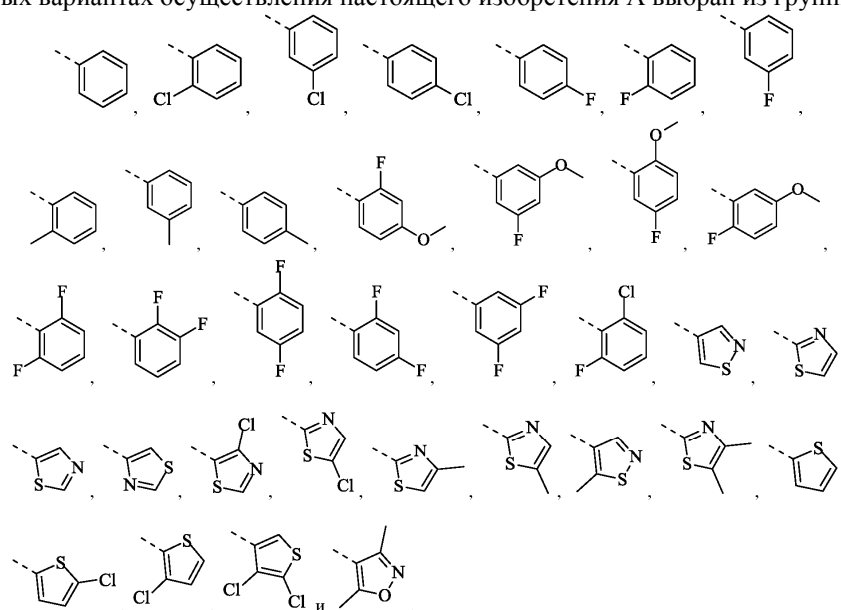
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из

 , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равняется 3.

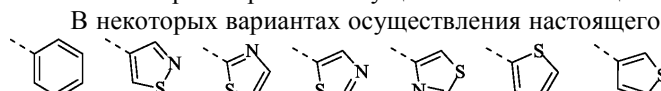
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из Cl и CH<sub>3</sub>O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>O.

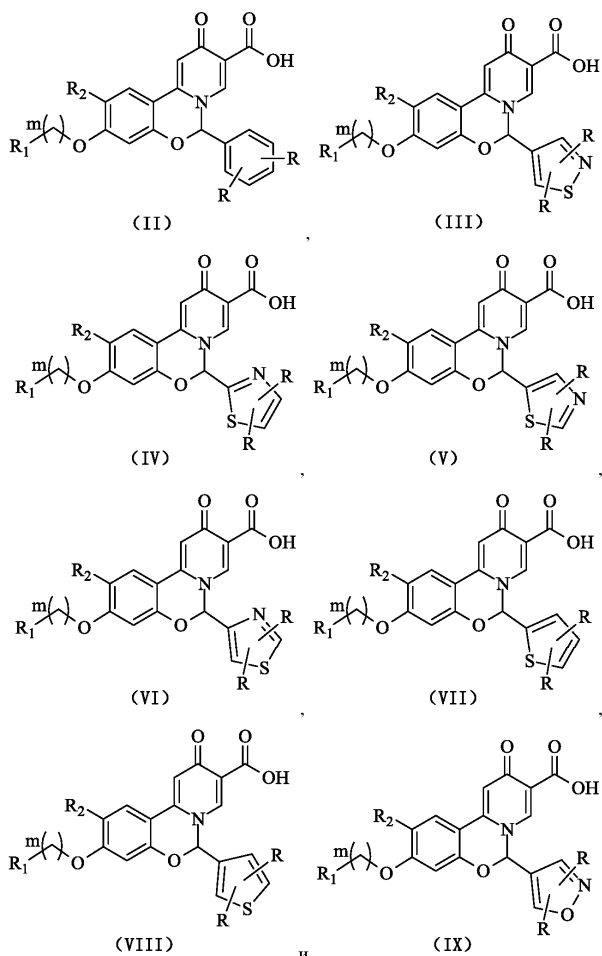
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения m равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>2</sub> представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> представляет собой .

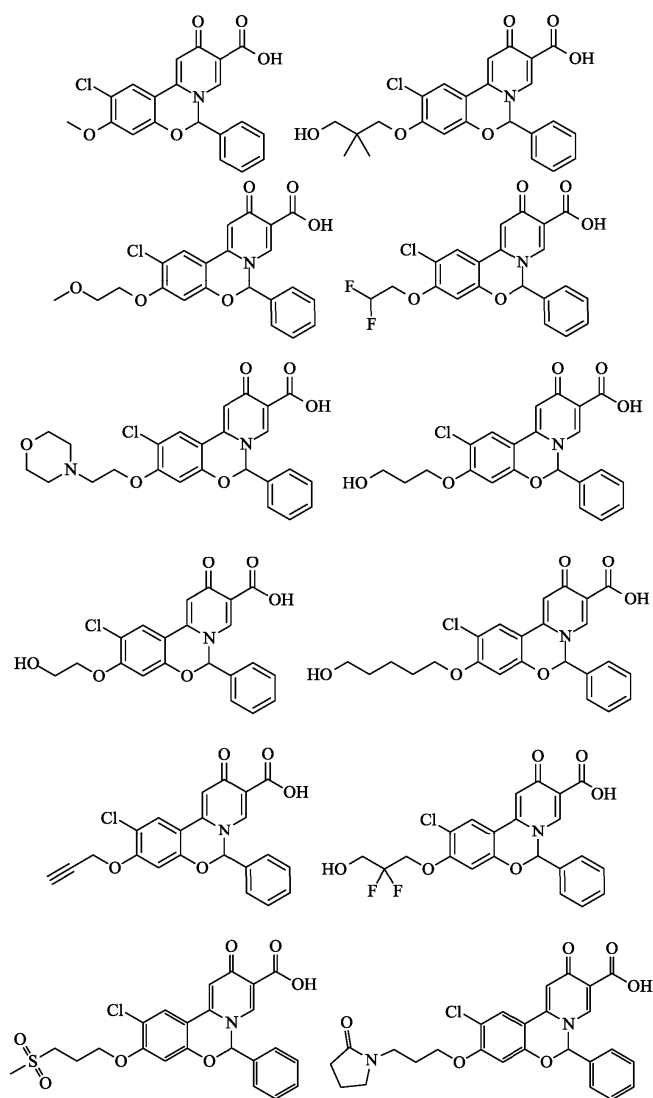
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения A выбран из группы, состоящей из  , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

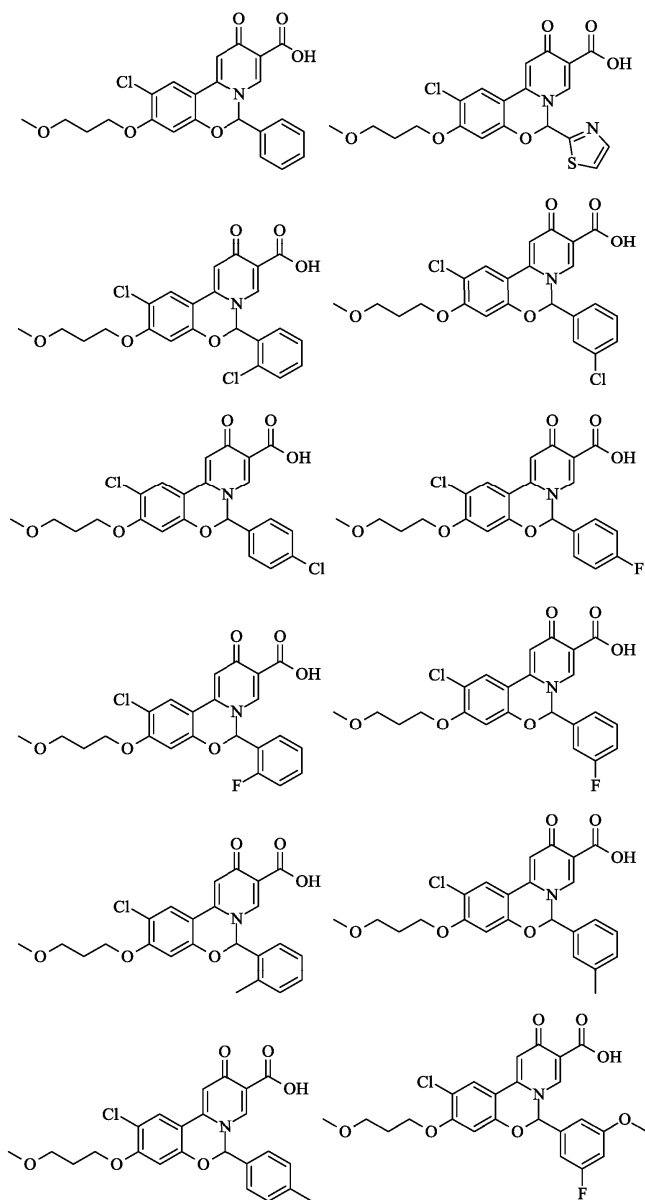
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из

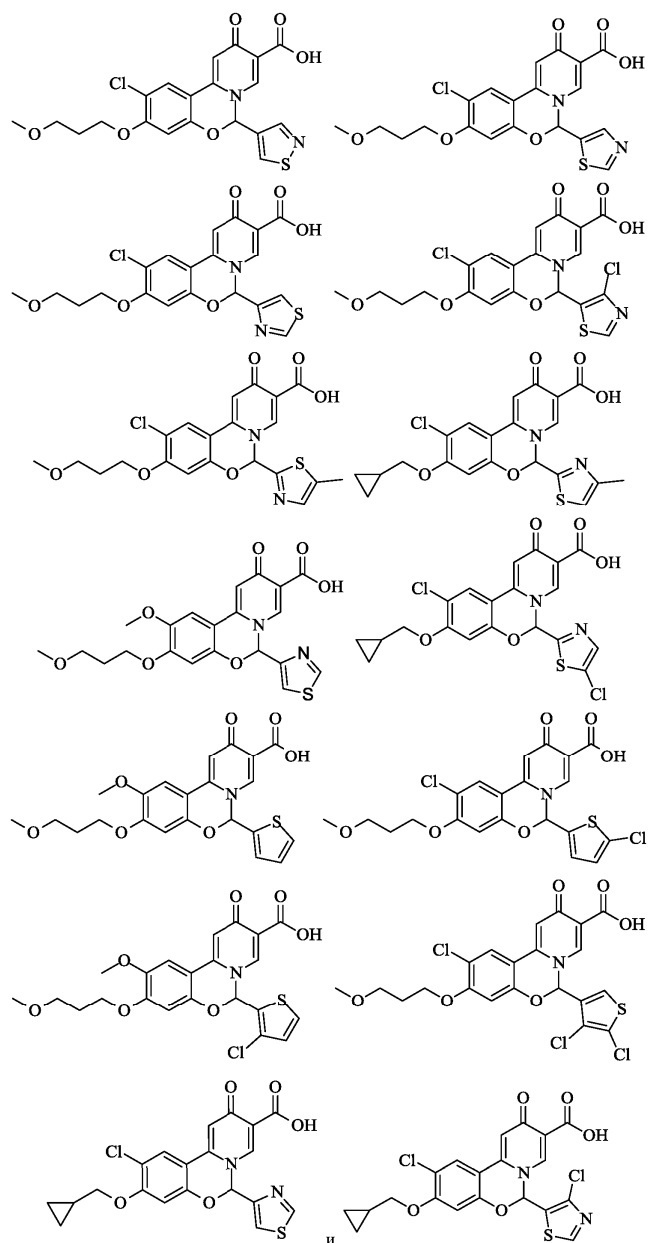


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, R и m определены выше.

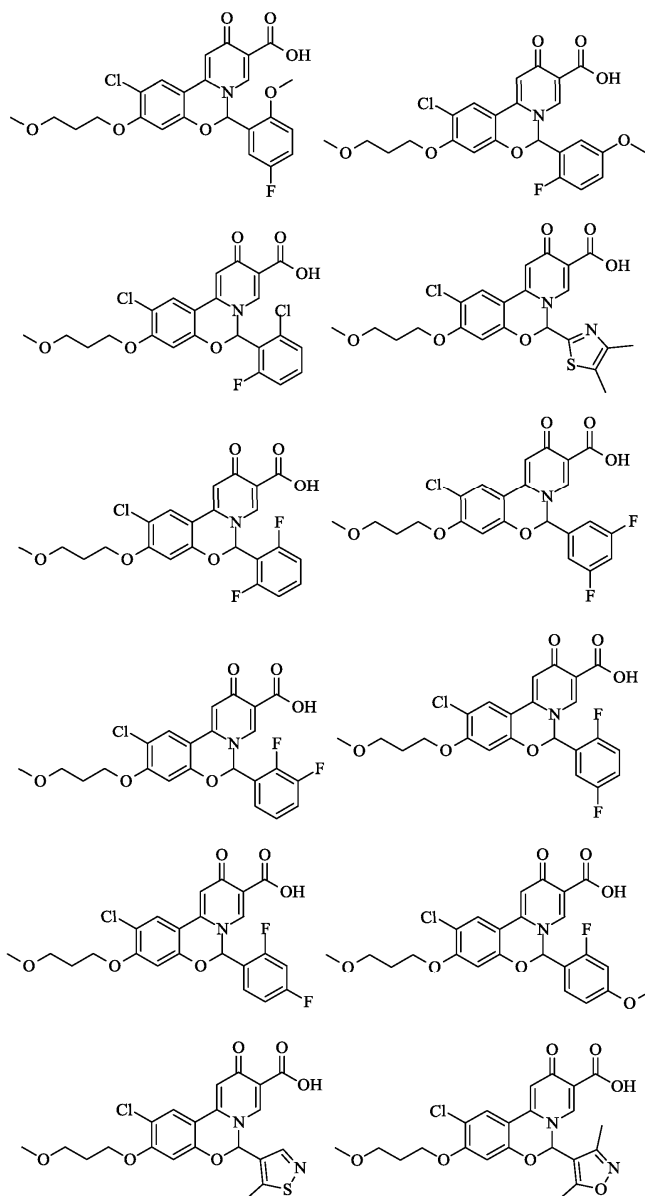
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:



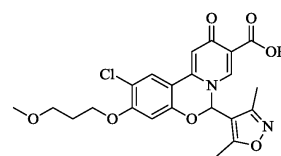
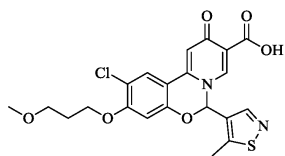
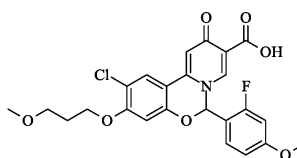
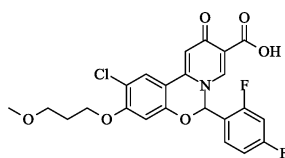
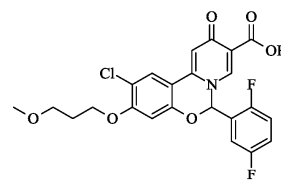
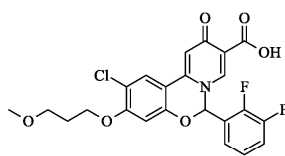
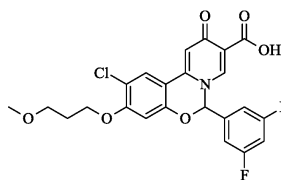
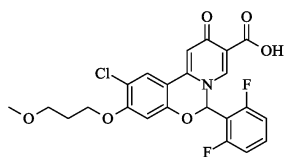
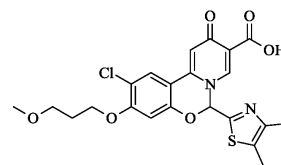
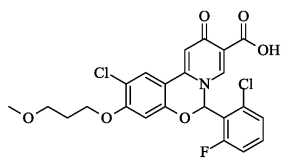
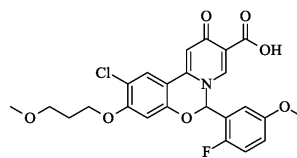
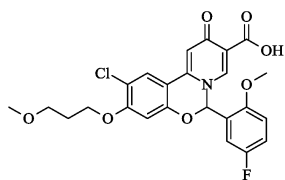




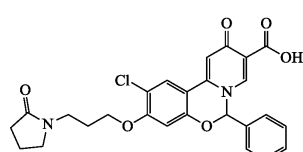
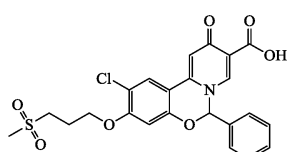
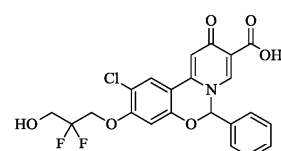
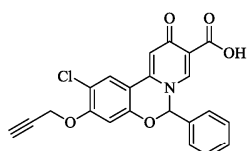
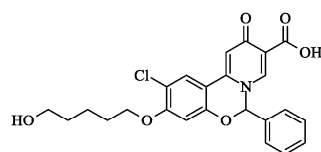
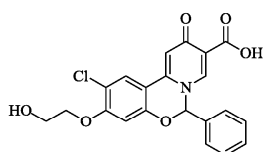
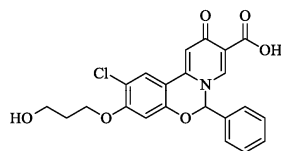
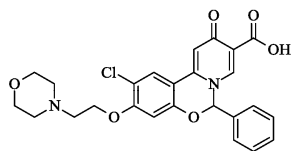
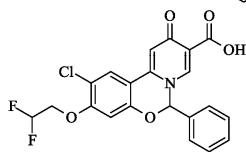
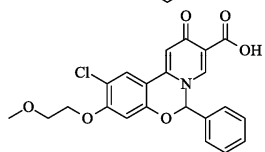
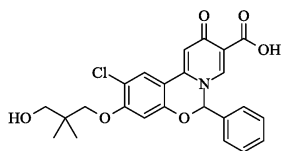
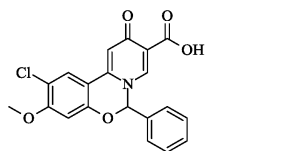


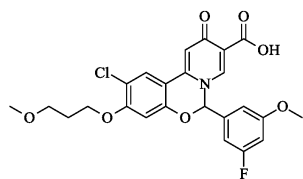
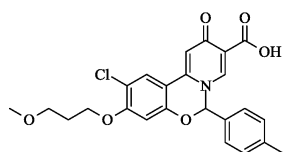
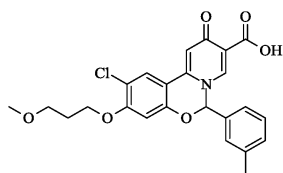
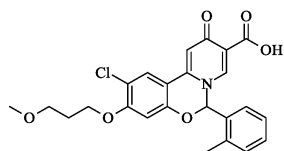
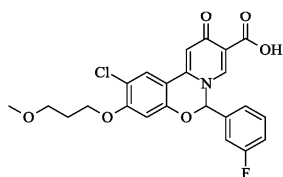
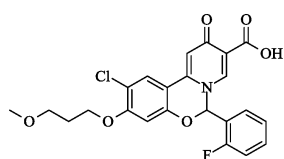
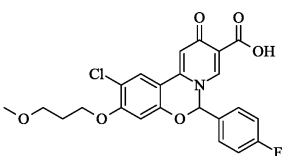
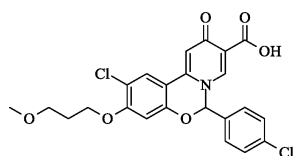
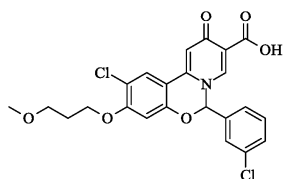
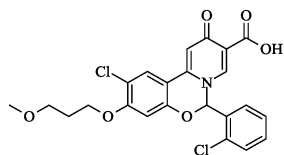
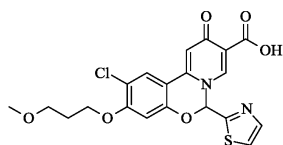
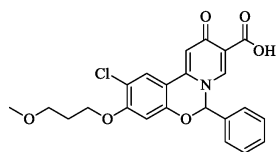


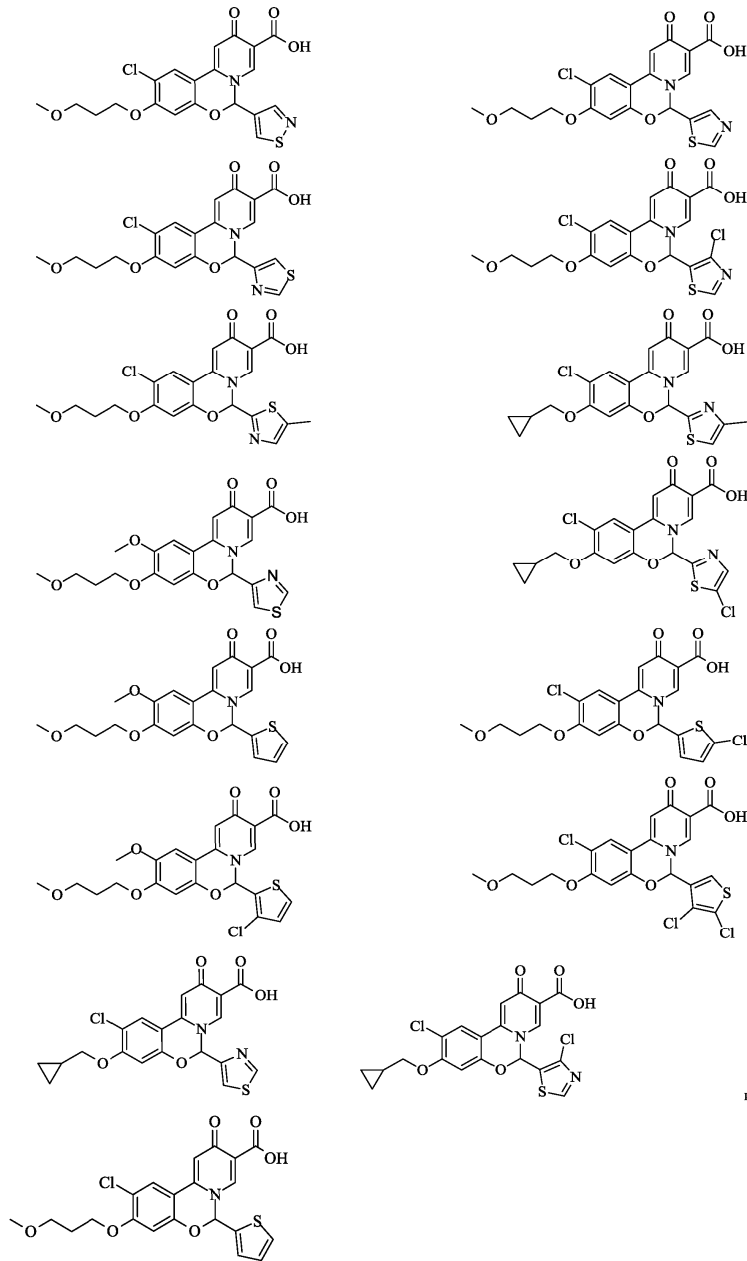
В настоящем изобретении также предусмотрены соединения или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:



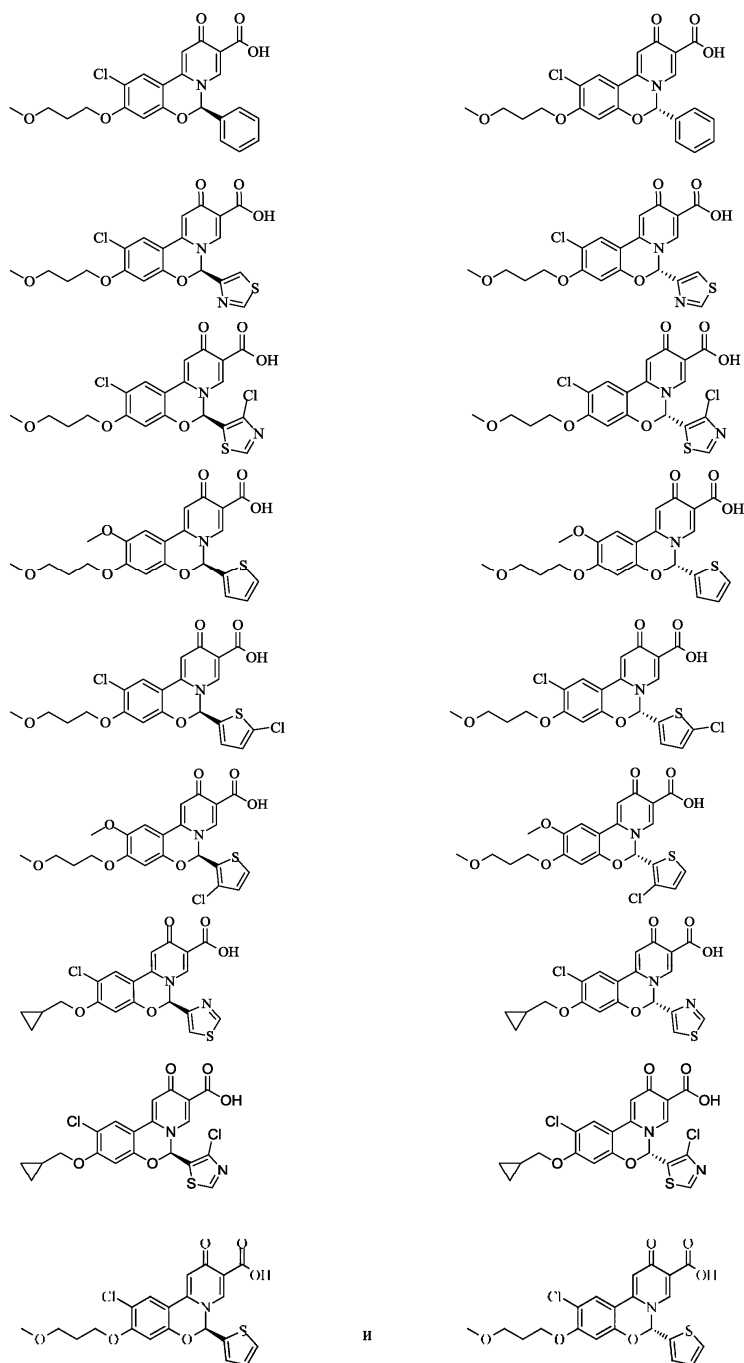
038122







В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:



В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно формуле изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция в изготовлении лекарственного препарата для лечения гепатита В.

Некоторые из других вариантов осуществления настоящего изобретения произвольным образом объединены из указанных выше вариантов.

#### Технические эффекты

В настоящем изобретении изобретателем разработан и синтезирован новый ряд соединений с нитроксидным производным ацеталя, содержащим 6-членное кольцо, в качестве структуры остова. В соединениях по настоящему изобретению посредством оригинального дизайна преодолены недостатки, заключающиеся в том, что структура остова с нитроксидным производным ацеталя, содержащим 6-членное кольцо, может быть неустойчивой и легко поддаваться гидролизу в кислотной среде организма. Посредством соответствующих экспериментов было подтверждено, что соединение по настоящему изобретению обладает хорошей стабильностью в определенном диапазоне температуры и диапазоне кислотности. Кроме того, после изобретательной замены атома углерода атомом кислорода активность ря-

да соединений по настоящему изобретению может хорошо сохраняться по сравнению с предшествующим уровнем техники. Это подтверждали в эксперименте *in vitro* подавления активности поверхностного антигена гепатита В. В то же время принцип замены атома углерода атомом кислорода предотвращает дегидрогенизацию и ароматизацию исходного остова в результате присутствия атома углерода, и при этом растворимость в воде соединения по настоящему изобретению была улучшена, так что можно получить лучшие свойства в отношении возможности применения в качестве лекарственного средства.

#### Определения и описания

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в данном документе, предполагают следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии точного определения не следует считать неопределенным или неясным, а следует понимать в соответствии с традиционным значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

Термин "фармацевтически приемлемый" используют в данном документе применительно к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках объективного врачебного мнения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, имеющего конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соль неорганической кислоты, где неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т.п.; и соль органической кислоты, где органическая кислота включает, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и метансульфоновую кислоту и т.п.; и соль аминокислоты (такой как аргинин и т.п.) и соль органической кислоты, такой как глюконовая кислота и т.п. (см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1977)). Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы и могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты предпочтительно посредством приведения соли в контакт с основанием или кислотой традиционным способом, а затем отделения исходного соединения, таким образом, восстанавливают нейтральную форму соединения. Отличие между исходной формой соединения и его различными солевыми формами заключается в конкретных физических свойствах, как, например, различная растворимость в полярном растворителе.

"Фармацевтически приемлемая соль", используемая в данном документе, относится к производному соединения по настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем образования соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают, без ограничения, соль неорганической кислоты или органической кислоты с основным фрагментом, как, например, амин, соль щелочного металла или органическую соль с кислотным фрагментом, как, например, карбоновая кислота, и т.п. Фармацевтически приемлемая соль включает традиционную нетоксичную соль или соль четвертичного аммония исходного соединения, такую как соль, образованная с помощью нетоксичной неорганической кислоты или органической кислоты. Традиционная нетоксичная соль включает, без ограничения, соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты, где неорганическая кислота или органическая кислота выбраны из группы, состоящей из 2-ацетоксибензойной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, бикарбоната, угольной кислоты, лимонной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюконового сахара, глюконового сахара, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, гидройодида, гидроксила, гидроксинафталина, изотионовой кислоты, молочной кислоты, лактозы, додецилсульфоновой кислоты, малеиновой ки-





слоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памоевой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фосфорной кислоты, полигалактуроновой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, надуксусной кислоты, янтарной кислоты, сульфаминовой кислоты, сульфаниловой кислоты, серной кислоты, танина, винной кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получать из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такая соль может быть получена путем осуществления реакции свободных кислотной или основной форм соединения со стехиометрическим количеством соответствующих оснований или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными.

В дополнение к солевой форме, соединение, предусмотренное в настоящем изобретении, также находится в форме пролекарства. Пролекарство соединения, описанного в данном документе, представляет собой соединение, которое легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях с превращением в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарство можно превращать в соединение по настоящему изобретению посредством химического или биохимического способа в условиях *in vivo*.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут находиться в несольватированной или сольватированной форме, в том числе в гидратированной форме. Как правило, сольватированная форма является эквивалентной несольватированной форме, и обе формы включены в объем настоящего изобретения.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрический атом углерода (оптический центр) или двойную связь. Все из рацемата, диастереомера, геометрического изомера и отдельного изомера включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, то обозначенная клиновидной линией связь и обозначенная пунктирной линией связь ( ) применяются для указания абсолютной конфигурации стереоцентра,  и  применяются для указания относительной конфигурации стереоцентра. Если соединение, описанное в данном документе, содержит олефиновую двойную связь или другие геометрические асимметрические центры, то геометрические E- и Z-изомеры включены, если не указано иное. Подобным образом, в объем настоящего изобретения включены все таутомерные формы.

Соединение по настоящему изобретению может находиться в форме конкретного геометрического изомера или стереоизомера. В настоящем изобретении подразумеваются все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомер, (-)- и (+)-энантиомер, (R)- и (S)-энантиомер, диастереоизомер, (D)-изомер, (L)-изомер, и рацемическая смесь, и другие смеси, например энантиомерно или диастереоизомерно обогащенная смесь, все из которых включены в объем настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может иметь дополнительный асимметрический атом углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры или D- и L-изомеры могут быть получены с применением хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если требуется получение одного типа энантиомера конкретного соединения по настоящему изобретению, чистый необходимый энантиомер может быть получен путем асимметрического синтеза или дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества с последующим разделением полученной диастереомерной смеси и отщеплением вспомогательной группы. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение вступает в реакцию с подходящими оптически активными кислотой или основанием с образованием соли диастереомерного изомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством традиционного способа из уровня техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют посредством хроматографии, которую проводят с использованием хиральной неподвижной фазы и необязательно объединяют с методом химической дериватизации (например, карбамат, образованный из амина).

Соединение по настоящему изобретению может содержать неприродное соотношение атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом, таким как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или C-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от радиоактивности, включены в объем настоящего изобретения.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что последующее событие или условие может реализовываться, но не является необходимым и что термин включает случаи, в которых событие или условие реализуется, и случаи, в которых событие или условие не реализуется.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе дейтерием и вариантами водорода, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной и замещенное соединение является стабильным. Если заместитель





представляет собой кетогруппу (т.е. =O), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетогруппой. Термин "необязательно замещенный" означает, что атом может быть замещенным или не быть замещенным заместителем, если не указано иное, причем вид и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

Если любая переменная (такая как R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то данная группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта является допустимой, только если такая комбинация приводит к стабильному соединению.

Если число линкерных групп равняется 0, как, например,  $-(CRR)_0-$ , это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

Если одна из переменных представляет собой одинарную связь, это означает, что две группы, соединенные одинарной связью, соединены непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

Если заместитель не указан, это означает, что заместитель отсутствует. Например, если X не указан в A-X, то структура A-X фактически представляет собой A. Если связь заместителя может обеспечивать сшивку с двумя атомами в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если для перечисленного заместителя не указано, посредством какого атома он присоединен к соединению, включенному в общую химическую формулу, но конкретно не указанному, то такой заместитель может быть связан посредством любого из его атомов. Комбинация заместителей и/или их вариантов является допустимой, только если такая комбинация может приводить к стабильному соединению. Например, структурное звено  или  означает, что оно может быть замещено в любом положении в циклогексиле или циклогексадиене.

Если не указано иное, термин "гетеро" представляет собой гетероатом или содержащую гетероатом группу (например, радикал, содержащий гетероатом), в том числе атом, отличный от углерода (C) и водорода (H), и радикал, содержащий вышеуказанный гетероатом, например, в том числе кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>-, и группу, состоящую из -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)- и -S(=O)N(H)-, каждый из которых необязательно замещен.

Если не указано иное, термин "кольцо" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Так называемое кольцо включает одно кольцо, сборку колец, спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Число атомов в кольце обычно определено как число членов в кольце, например "5-7-членное кольцо" означает, что 5-7 атомов объединены в кольцо. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1-3 гетероатома. Следовательно, "5-7-членное кольцо" включает, например, фенил, пиридинил и пиперидинил; с другой стороны, термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин "кольцо" также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, где каждое кольцо независимо соответствует вышеуказанному определению.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему гетероатом или содержащую гетероатом группу, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным (ароматическим), и может содержать атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, где любой из вышеуказанного гетероцикла может быть конденсирован с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)<sub>p</sub>, причем p равняется 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероцикл может быть присоединен к боковой группе посредством любого гетероатома или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если полученное соединение является устойчивым, гетероцикл, описанный в данном документе, может быть замещен в положениях, соответствующих атому углерода или азота. Атом азота в гетероцикле необязательно является кватернизированным. В предпочтительном варианте осуществления, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то гетероатомы не являются смежными друг с другом. В другом предпочтительном варианте осуществления общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышает 1.

Как используется в данном документе, термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к стабильному 5-, 6- или 7-членному моноциклическому или бициклическому или 7-, 8-, 9- или 10-членному бициклическому гетероциклическому ароматическому кольцу, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Атом азота

может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, уже определенные в данном документе). Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окислены (т.е. NO и S(O)<sub>p</sub>, причем p равняется 1 или 2). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает одного. Кольцо с мостиковой связью также включено в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковой связью образуется, если один или более атомов (т.е. C, O, N или S) соединяют два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительное кольцо с мостиковой связью включает, без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с мостиковой связью заместитель в кольце также может присутствовать при мостиковой связи.

Примеры гетероциклического соединения включают, без ограничения, акридинил, азокинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензомеркаптофуранил, бензомеркаптофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензоимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроксииндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназин, фенотиазин, бензоксантинил, фенолоксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-гиадиазинил, 1,2,3-гиадиазолил, 1,2,4-гиадиазолил, 1,2,5-гиадиазолил, 1,3,4-гиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолитиенил, тиенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Соединения, представляющие собой конденсированные кольца, и спиросоединения также включены.

Если не указано иное, термин "гидрокарбил" или его гипонимы (например, алкил, алкенил, алкинил и арил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, относятся к линейной, разветвленной цепи, или циклическому углеводородному радикалу, или любой их комбинации. Они могут быть полностью насыщенными (например, алкил), моно- или полиненасыщенными (например, алкенил, алкинил и арил), могут быть моно-, ди- или полизамещенными, могут быть одновалентными (например, метил), двухвалентными (например, метилен) или многовалентными (например, метенил), могут также включать двухвалентную или многовалентную группу, имеют конкретное число атомов углерода (например, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> означает 1-12 атомов углерода, причем C<sub>1-12</sub> выбран из C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> и C<sub>12</sub>; C<sub>3-12</sub> выбран из C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> и C<sub>12</sub>).

Термин "гидрокарбил" включает, без ограничения, алифатический гидрокарбил и ароматический гидрокарбил. Алифатический гидрокарбил включает линейный и циклический гидрокарбил, в частности включает, без ограничения, алкил, алкенил и алкинил. Ароматический гидрокарбил включает, без ограничения, 6-12-членный ароматический гидрокарбил, такой как фенил, нафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления термин "гидрокарбил" относится к линейной или разветвленной группе или их комбинации, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать двухвалентную или многовалентную группу. Примеры насыщенной гидрокарбильной группы включают, без ограничения, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и гомолог или изомер n-амила, n-гексила, n-гептила, n-октила и других радикалов. Ненасыщенный гидрокарбил содержит одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенного алкила включают, без ограничения, винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и более высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или его гипонимы (такие как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил и гетероарил и т.д.), сами по себе или в качестве части другого заместителя, относятся к устойчивой линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе или любой их комбинации, которая содержит конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах осуществления термин "гетероалкил", сам по себе или в комбинации с другим термином, относится к стабильной линейной цепи, разветвленному углеводородному радикалу или их комбинации, которые содержат конкретное число атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В конкретном варианте осуществления гетероатом выбран из B, O, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероатом или содержащая гетероатом группа могут находиться в любом внутреннем положении гетерогидрокарбила, включая положение, в котором гидрокарбил присоединяется к остальной части молекулы. Но термины "алкокси", "алкиламино"

и "алкилтио" (или тиоалкил) применяются в их обычном значении и относятся к алкильной группе, соединенной с остальной частью молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы соответственно. Примеры включают, без ограничения,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . Могут присутствовать не более двух смежных гетероатомов, как, например,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ .

Если не указано иное, термин "циклогидрокарбил", "гетероциклогидрокарбил" или их гипонимы (такие как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.д.), применяемые сами по себе или в комбинации с другим термином, относятся к циклизированному "гидрокарбилу" или "гетерогидрокарбилу". Кроме того, в случае гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (таких как гетероалкил и гетероциклоалкил) один гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединяется к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиофен-2-ил, тетрагидротиофен-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин "алкил" относится к линейной цепи или разветвленной насыщенной углеводородной группе, которая может быть монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ) или полизамещенной (например,  $-\text{CF}_3$ ), может быть одновалентной (например, метил), двухвалентной (например, метилен) или многовалентной (например, метенил). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как n-пропил и изопропил), бутил (такой как n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как n-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Если не указано иное, термин "алкинил" относится к алкильной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей в любом положении в цепи, которая может быть монозамещенной или полизамещенной и может быть одновалентной, двухвалентной или многовалентной. Примеры алкинила включают этинил, пропирил, бутирил, пентинил и т.п.

Если не указано иное, циклоалкил включает любой устойчивый циклический или полициклический гидрокарбил, и при этом любой атом углерода является насыщенным, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопропил, норборнанил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодеканил и т.п.

Если не указано иное, термин "галогено" или "галоген", сам по себе или как часть другого заместителя, обозначает атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин "галоген( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )алкил" включает, без ограничения, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Если не указано иное, примеры галогеналкила включают, без ограничения, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил.

Термин "алкокси" представляет собой любой алкил, определенный выше, характеризующийся конкретным числом атомов углерода, присоединенный с помощью кислородного мостика. Если не указано иное,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси включает  $\text{C}_1$ -,  $\text{C}_2$ -,  $\text{C}_3$ -,  $\text{C}_4$ -,  $\text{C}_5$ - и  $\text{C}_6$ алкокси. Примеры алкокси включают, без ограничения, метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, n-пентилокси и S-пентокси.

Если не указано иное, термин "арил" означает полиненасыщенный ароматический заместитель, который может быть моно-, ди- или полизамещенным, может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным, может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от одного до трех колец; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые являются конденсированными совместно или соединенными ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арилу (или кольцу), содержащему от одного до четырех гетероатомов. В иллюстративном примере гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероарил может присоединяться к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арила или гетероарила включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил,

2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуририл, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители любой описанной выше арильной и гетероарильной кольцевой системы выбраны из приемлемых заместителей, описанных ниже.

Если не указано иное, в случае объединения с другими терминами (как, например, арилокси, арилтио, ариллакил), арил включает арильное и гетероарильное кольцо, как определено выше. Таким образом, подразумевается, что термин "арилалкил" включает группы (например, бензил, фенэтил, пиридил-

метил и т.д.), где арил присоединен к алкилу, в том числе к алкилу, где атом углерода (например, метилен) был заменен таким атомом, как кислород, например, феноксиметил, 2-пиридилокси, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.

Термин "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, которые могут быть заменены другой функциональной группой или атомом посредством реакции замещения (такой как реакция замещения по аффинности). Например, иллюстративные уходящие группы включают хлор, бром; сульфонатную группу, такую как мезилат и тозилат.

Термин "защитная группа" включает, без ограничения, "защитную группу для аминогруппы", "защитную группу для гидроксигруппы".

Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к защитной группе, подходящей для блокирования побочных реакций с участием гидроксигруппы. Иллюстративные защитные группы для гидроксигруппы включают, без ограничения, алкил, такой как метил; ацил, такой как бензил (Bn), и т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно получать посредством различных способов синтеза, хорошо известными специалистам в данной области техники, в том числе следующий перечисленный вариант осуществления, вариант осуществления, образованный следующим перечисленным вариантом осуществления в комбинации с другими способами химического синтеза и эквивалентными заменами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Предпочтительный вариант осуществления включает, без ограничения, вариант осуществления настоящего изобретения.

Все растворители, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении применяются следующие сокращения:

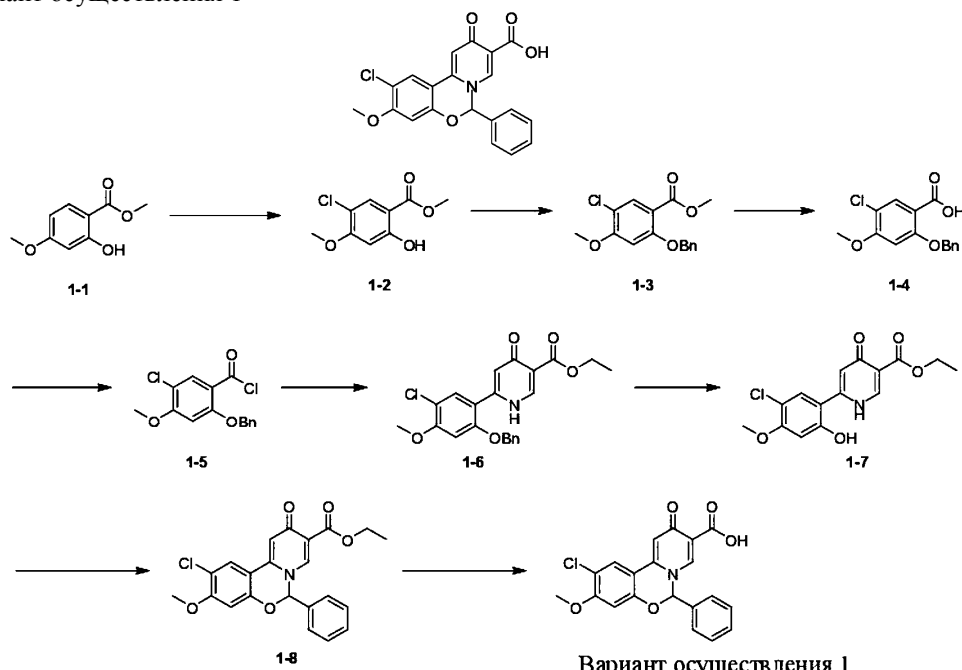
НАТУ представляет собой гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония.

Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используются названия в соответствии с каталогом их поставщика.

#### Подробное описание предпочтительного варианта осуществления

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, однако настоящее изобретение ими не ограничивается. Настоящее изобретение было подробно описано в данном документе, его конкретные варианты осуществления также раскрыты в данном документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что можно осуществлять различные модификации и улучшение по отношению к вариантам осуществления настоящего изобретения без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1



Стадия А.

1-1 (50,00 г, 274,47 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл), затем добавляли сульфонилхлорид (44,45 г, 329,36 ммоль) при перемешивании, контролировали температуру в пределах 25-30°C. Систему перемешивали при 25-30°C в течение 48 ч. После завершения реакции систему выливали в 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, затем экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл×3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (40 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент: PE/EtOAc = 10/1-2/1) с получением 1-2.

#### Стадия В.

1-2 (20,00 г, 92,33 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (60 мл), затем добавляли бензилбромид (14,26 мл, 120,03 ммоль) и карбонат калия (33,18 г, 240,06 ммоль) при перемешивании, контролировали температуру в пределах 25-30°C. Систему перемешивали при 25-30°C в течение 48 ч. После завершения реакции к полученному добавляли EtOAc (200 мл) и воду (500 мл), затем разделяли с получением органической фазы. Органическую фазу промывали водой (50 мл×2) и солевым раствором (60 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-3.

#### Стадия С.

1-3 (36 г, 117,36 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (40 мл), затем добавляли моногидрат гидроксида лития (29,55 г, 704,18 ммоль). Систему перемешивали при 30°C в течение 48 ч. После завершения реакции к полученному добавляли воду (200 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Водную фазу регулировали до pH 1-2 и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-4.

#### Стадия D.

1-4 (15 г, 51,25 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл), добавляли оксалилхлорид (9,76 г, 76,88 ммоль) и N,N-диметилформамид (394,26 мкл, 5,13 ммоль) в атмосфере азота. Систему перемешивали при 25°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением 1-5.

#### Стадия E.

Добавляли по каплям гексаметилдисилазид лития (1 моль/л, 101,06 мл) к 1-5 (15,72 г, 50,53 ммоль) и этил-2-ацетил-3-диметиламиноакрилату (7,8 г, 42,11 ммоль) в растворе тетрагидрофурана (93 мл) при -70°C. Баню с сухим льдом и ацетоном удаляли и в систему добавляли уксусную кислоту (84,22 мл, 1,47 моль) и ацетат аммония (4,22 г, 54,74 ммоль), тетрагидрофуран удаляли посредством концентрирования при пониженном давлении, затем перемешивали при 60-65°C в течение 1,5 ч. После концентрирования при пониженном давлении и выпаривания до сухого состояния остаток промывали метил-трет-бутиловым эфиром (150 мл) и PE (200 мл), затем фильтровали, осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 1-6.

#### Стадия F.

1-6 (5 г, 12,08 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,25 л), добавляли палладий на угле (10%, 500 мг) в атмосфере азота, после загрузки несколько раз в систему водорода систему перемешивали при 25°C в течение 15 мин в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Затем после фильтрации остаток растворяли в смеси дихлорметан/метанол = 10/1 (1500 мл), затем фильтровали с удалением палладия на угле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-7.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,23 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H).

#### Стадия G.

1-7 (3 г, 9,27 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (60 мл), затем добавляли карбонат калия (10,25 г, 74,16 ммоль) и дибромтолуол (6,59 г, 27,81 ммоль), систему перемешивали при 100°C в течение 32 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл×2). Органические фазы объединяли и промывали водой (300 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент: PE/EtOAc = 10:1-1:0) с получением 1-8.

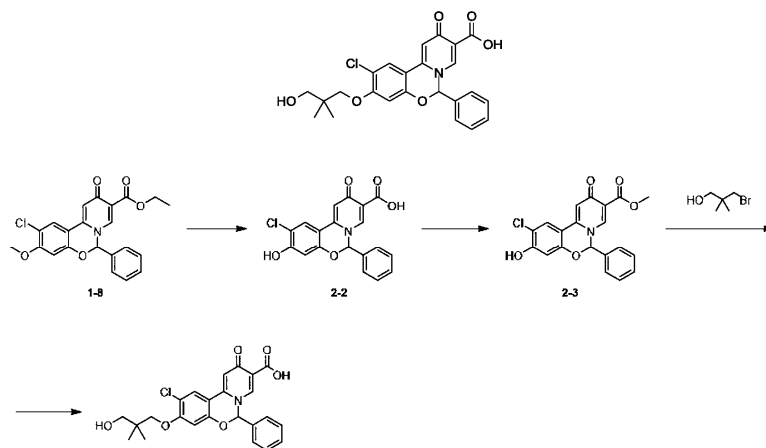
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,34 (dd, J=1,9, 7,5 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,31 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H).

#### Стадия H.

1-8 (100,00 мг, 242,81 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл) и воде (1 мл), затем добавляли гидроксид натрия (19,42 мг, 485,62 мкмоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь регулировали с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты до pH 3 и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Органические фазы объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали с помощью PE/EtOAc = 5/1, фильтровали с получением осадка на фильтре, который высушивали при пониженном давлении с получением варианта осуществления 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 16,12 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,27 (dd, J=2,6, 6,4 Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

## Вариант осуществления 2



Вариант осуществления 2

## Стадия А.

1-8 (1,60 г, 3,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (160 мл), добавляли по каплям трибромид бора (2,25 мл, 23,34 ммоль) при 70°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили метанолом (60 мл) при 0°C, после концентрирования при пониженном давлении и выпаривания до сухого состояния добавляли воду (50 мл) и дихлорметан (30 мл), затем фильтровали с получением твердого вещества, которое затем высушивали при пониженном давлении с получением 2-2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 5H), 7,21 (dt, J=2,4, 3,5 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H).

## Стадия В.

2-2 (1,20 г, 3,25 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), добавляли тионилхлорид (2,36 мл, 32,50 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Систему концентрировали при пониженном давлении и выпаривали до сухого состояния, твердое вещество промывали с помощью PE/EtOAc = 3/1 (12 мл) и фильтровали с получением осадка на фильтре, который высушивали при пониженном давлении с получением 2-3.

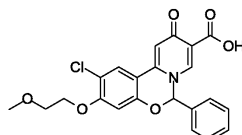
## Стадия С.

2-3 (100,00 мг, 260,57 мкмоль), 3-бром-2,2-диметил-1-пропанол (65,29 мг, 390,86 мкмоль), йодид натрия (7,81 мг, 52,11 мкмоль), карбонат калия смешивали в N,N-диметилформамиде (2 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь регулировали с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты до pH 3-4, затем экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2), органические фазы объединяли и промывали водой (20 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью HPLC (колонка: Boston Green ODS 150×30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; градиент элюирования: 35-65%, 12 мин) с получением варианта осуществления 2 (20,90 мг, 44,24 ммоль, 16,98%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (br d, J=0,7 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,21 (br s, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

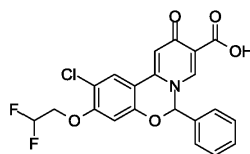
Варианты осуществления 3-9 получали в соответствии с таким же способом, что и вариант осуществления 2.

## Вариант осуществления 3



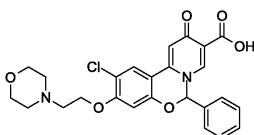
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,33 (dd, J=1,3, 7,9 Гц, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,22 (d, J=4,6 Гц, 2H), 3,91-3,73 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

## Вариант осуществления 4



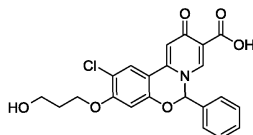
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,33 (br d, J=6,5 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (s, 0,25H), 6,19 (s, 0,45H), 6,05 (s, 0,3H), 4,29 (dt, J=3,8, 12,6 Гц, 2H).

## Вариант осуществления 5



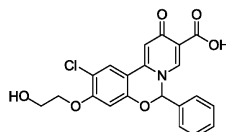
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46-7,43 (m, 4H), 7,24 (br s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,13-7,13 (m, 1H), 4,25 (br t,  $J=5,3$  Гц, 3H), 3,61-3,53 (m, 6H), 2,73 (t,  $J=5,6$  Гц, 3H).

## Вариант осуществления 6



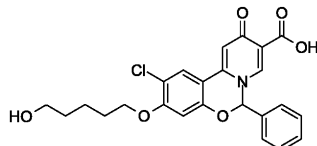
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,51 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,49 (br s, 3H), 7,37 (br s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (br t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,79 (t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 2,05 (br t,  $J=6,1$  Гц, 3H).

## Вариант осуществления 7



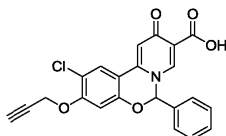
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,55-8,41 (m, 2H), 7,98 (br s, 1H), 7,48 (br s, 3H), 7,37 (br s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 6,97 (br s, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H).

## Вариант осуществления 8



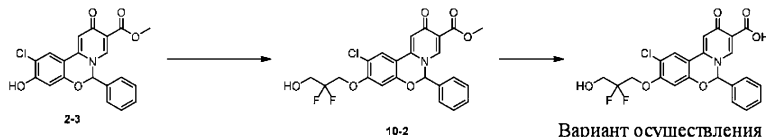
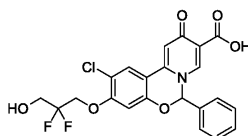
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,50 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,54-7,32 (m, 6H), 7,22 (br s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,60 (br t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 1,88 (br s, 2H), 1,61 (br s, 5H).

## Вариант осуществления 9



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,37 (d,  $J=6,5$  Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,85 (t,  $J=2,4$  Гц, 2H), 2,63 (t,  $J=2,4$  Гц, 1H).

## Вариант осуществления 10



## Стадия А.

2-3 (50,00 мг, 130,28 мкмоль) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли карбонат калия (36,01 мг, 260,56 мкмоль), (2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-4-п-толуолсульфоновую кислоту (34,69 мг, 130,28 мкмоль), систему перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь регулировали с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты до pH 3-4 и экстрагировали дихлорметаном (15 мл $\times$ 2), органические фазы объединяли и промывали водой (20 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью пластины с силикагелем (диоксид кремния, дихлорметан:метанол = 15:1) с получением 10-2.

## Стадия В.

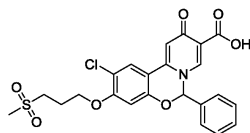
10-2 (40,00 мг, 26,79 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл),

добавляли моногидрат гидроксида лития (1,12 мг, 26,79 мкмоль), систему перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь регулировали до pH 3-4, затем очищали с помощью HPLC (колонка: Boston Green ODS 150×30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ацетонитрил]; градиент элюирования: 30-54%, 10 мин) с получением варианта осуществления 10.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (br d, J=3,3 Гц, 3H), 7,38 (br d, J=4,4 Гц, 2H), 7,24 (brd, J=18,3 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,45 (br t, J=11,4 Гц, 2H), 3,91 (t, J=13,1 Гц, 2H).

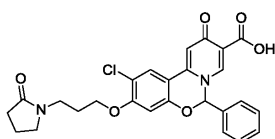
Варианты осуществления 11, 12 получали в соответствии с таким же способом, что и вариант осуществления 10.

Вариант осуществления 11



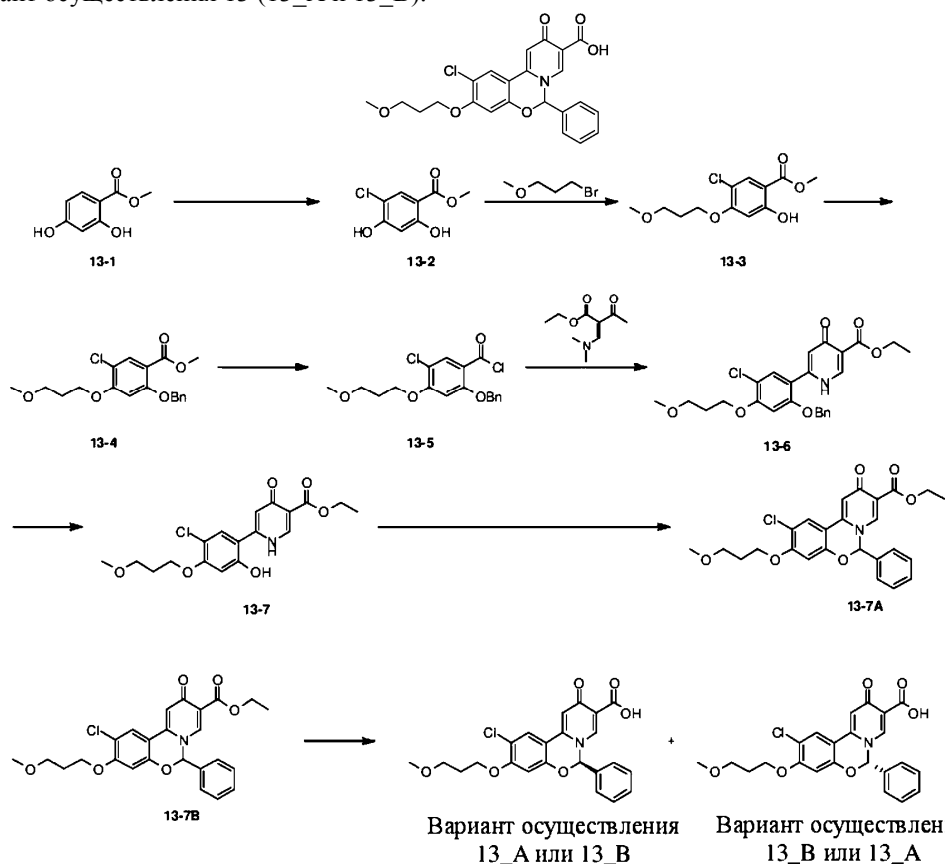
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,26 (dd, J=2,6, 6,5 Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,26 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H).

Вариант осуществления 12



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (br s, 3H), 7,27 (br s, 2H), 7,09 (br d, J=17,0 Гц, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,45-3,37 (m, 5H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H)

Вариант осуществления 13 (13\_A и 13\_B).



Стадия А.

13-1 (10,00 г, 59,5 моль) растворяли при 0°C в дихлорметане (500 мл), затем добавляли сульфонилхлорид (10,77 г, 79,77 ммоль, 7,98 мл) Смесь перемешивали при 35°C в течение 38 ч. Затем раствор добавляли к 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и перемешивали Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл×3), объединенную органическую фазу затем промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×3) и высушивали над безводным сульфатом натрия, перегоняли при пониженном давлении с получением белого остатка Затем белый остаток очищали с помощью хроматографии



на силикагеле (элюент PE/EtOAc = 30/1-20/1) с получением соединения 13-2 в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,85 (s, 3H)

Стадия В.

13-2 (8,00 г, 39,49 ммоль), 1-бром-3-метоксипропан (7,25 г, 47,39 ммоль) растворяли в DMF (100,00 мл), охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли карбонат калия (10,92 г, 78,98 ммоль) Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 10 ч. Затем к раствору добавляли EtOAc (300 мл) и воду (50 мл) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×3) и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтой жидкости. Желтую жидкость очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 30/1-20/1) с получением соединения 13-3 в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 (t, J=6,0 Гц, 2H).

Стадия С.

Карбонат калия (4,76 г, 34,45 ммоль) добавляли к 13-3 (3,64 г, 13,25 ммоль), бензилхлориду (2,18 г, 17,23 ммоль, 1,98 мл) в DMF (10,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. К раствору добавляли EtOAc (150 мл) и воду (30 мл), раствор перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и промывали водой (30 мл×2) и насыщенным соевым раствором (30 мл×2), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13-4 в виде желтой жидкости.

Стадия D.

13-4 (2,00 г, 5,48 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (1,38 г, 32,89 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 10-20°C в течение 10 ч. Затем раствор промывали с помощью EtOAc/PE 1/1 (5 мл×3). Водную фазу регулировали до pH 1-2. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3), органическую фазу объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2-бензилокси-5-хлор-4-(3-метоксипропан)бензойной кислоты (1,30 г, 3,71 ммоль, 67,63%) в виде белого твердого вещества. Тионилхлорид (508,60 мг, 4,28 ммоль, 310,12 мкл) добавляли к 2-бензилокси-5-хлор-4-(3-метоксипропан)бензойной кислоте (1,00 г, 2,85 ммоль) в дихлорметане (10,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток растворяли в толуоле, а затем дополнительно концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток 13-5 выдерживали в атмосфере азота.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,87-12,22 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (br d, J=7,2 Гц, 2H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,98 (t, J=6,4 Гц, 2H).

Стадия E.

13-5 (2,94 г, 7,96 ммоль) и этил-2-(диметиламинометил)-3-оксобутаноат (1,62 г, 8,6 ммоль, 1,10 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин к гексаметилдисилазиду лития (1 моль/л, 23,88 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) при -70°C. Затем охлаждающую баню удаляли и смесь непрерывно перемешивали в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли ацетат аммония (3,23 г, 41,95 ммоль) и уксусную кислоту (67,85 г, 1,13 ммоль) и большую часть тетрагидрофурана удаляли с помощью роторного испарителя при 60°C. Затем остаток нагревали до 60-65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и к ней добавляли воду (40 мл) и дихлорметан (200 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем разделяли, органическую фазу промывали водой (10мл×3) и раствором дикарбоната натрия, высушивали и затем концентрировали с получением желтого остатка. Затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 10/1) с получением соединения 13-6.

Стадия F.

Влажный палладий на активированном угле (500 мг) добавляли к 13-6 (3,00 г, 6,36 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 2 ч. Затем коричневую суспензию фильтровали с получением желтой жидкости, затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтого остатка. Желтый остаток дважды растирали в PE/EtOAc (4/1) и затем фильтровали с получением соединения 13-7 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия G.

13-7 (800,00 мг, 2,10 ммоль), карбонат калия (580,48 мг, 4,20 ммоль) и раствор дибромтолуола (551,10 мг, 2,21 ммоль) в DMF (20,00 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Затем к реакционной смеси добавляли EtOAc (60 мл) и воду (10 мл), затем органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл×3), все органические фазы объединяли и промывали водой (10 мл×3) и насыщенным соевым раствором (10 мл×3), затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтой жидкости. Желтую жидкость очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент:

PE/EtOAc = 10/1-5/1) с получением белого твердого вещества. Затем твердое вещество отделяли с помощью колонки для хиральной хроматографии (колонка: AD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-МеОН]; градиент элюирования: 50-50%, 5,9 мин; 800 мин) с получением варианта осуществления 13-7А (t=3,831 мин) и варианта осуществления 13-7В (t=4,552 мин).

Стадия Н.

Моногидрат гидроксида лития (107,15 мг, 2,55 ммоль) добавляли к 13-7А (240,00 мг, 510,74 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (3 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 19 ч. Затем смесь промывали с помощью EtOAc/PE (1/4) (5 мл) и регулировали с помощью разбавленного раствора хлористоводородной кислоты (1 моль/л) до pH 2-3. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желтой жидкости. Желтую жидкость очищали с помощью HPLC (колонка: Agela ASB 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; градиент элюирования: 42-72%, 10 мин) с получением варианта осуществления 13\_А.

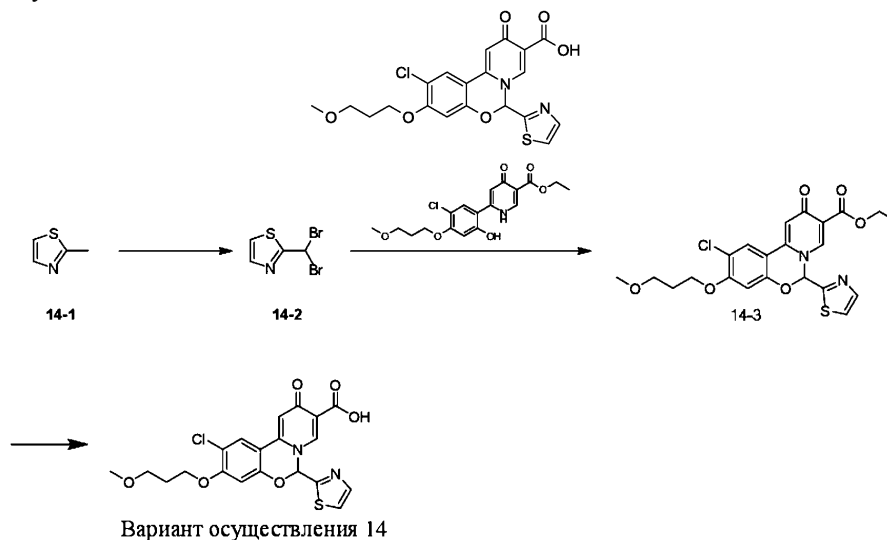
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,46 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,24 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,67 (br s, 3H), 4,08 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,51 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,08-1,93 (m, 2H).

Стадия I.

Моногидрат гидроксида лития (129,48 мг, 3,09 ммоль) добавляли к 13-7В (290,00 мг, 617,14 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (3 мл). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 19 ч. Затем смесь промывали с помощью EtOAc/PE (1/4) (5 мл) и регулировали с помощью раствора хлористоводородной кислоты (1 моль/л) до pH 2-3. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл×3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением жидкости. Желтую жидкость очищали с помощью HPLC (колонка: Agela ASB 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; градиент элюирования: 42-72%, CO<sub>2</sub>, 11 мин) с получением варианта осуществления 13\_В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,24 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,08 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,51 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,04 (t, J=6,1 Гц, 2H).

Вариант осуществления 14



Стадия А.

Бензоилпероксид (122,21 мг, 504,50 ммоль) добавляли к 14-1 (1,00 г, 10,09 ммоль) и бромсукцинимиду (3,77 г, 21,19 ммоль) в тетрахлорметане (10,00 мл), полученную смесь облучали при 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель из смеси удаляли, затем смесь растворяли в 60 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3), органические фазы объединяли и промывали с помощью 60 мл насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 1/0-10/1) с получением соединения 14-2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, J=8,0 Гц 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц 1H), 6,66 (s, 1H).

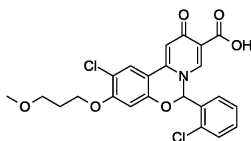
Вариант осуществления 14 получали в соответствии со способом, описанным для стадий В, С в варианте осуществления 13.

Вариант осуществления 14: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,44 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,76 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (br d, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,19 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 3,60 (br t, J=5,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H).

Варианты осуществления 15-24 можно получить в соответствии со способом, описанным в варианте

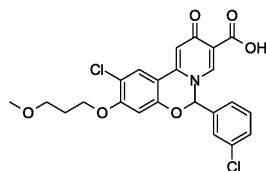
осуществления 14.

Вариант осуществления 15



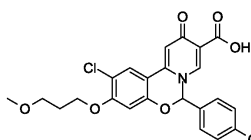
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,16 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,39-3,31 (m, 3H), 2,12 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 16



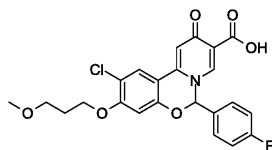
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,46 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (br d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,73-6,62 (m, 2H), 4,16 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 17



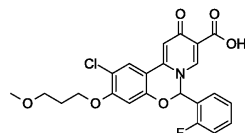
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,49 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (br d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,23 (br d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,75-6,58 (m, 2H), 4,15 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,12 (br t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 18



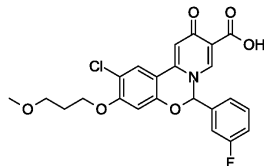
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,16 (br t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H).

Вариант осуществления 19



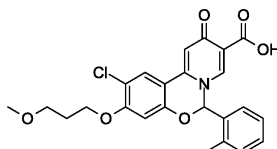
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,46 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,15 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 20



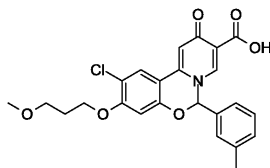
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,46 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,05 (br d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 2H), 4,16 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (квин.,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 21



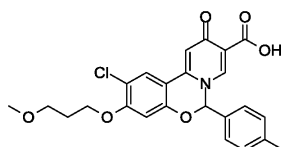
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,55 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (t,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,33 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68-6,61 (m, 2H), 4,15 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 22



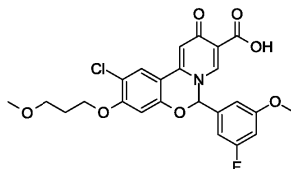
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,58 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,15 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 23



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,59 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,15 (br t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H).

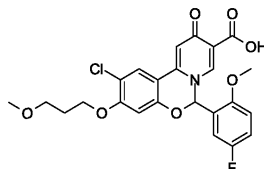
Вариант осуществления 24



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,49 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,77-6,67 (m, 2H), 6,65-6,56 (m, 3H), 4,18 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,14 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

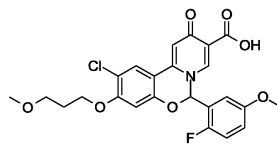
Варианты осуществления 25-34 можно получать в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 35.

Вариант осуществления 25



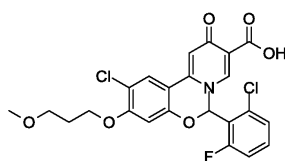
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,59 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (dd,  $J=4,0, 9,0$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,19 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 26



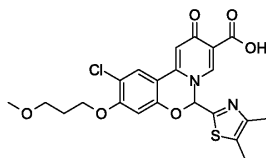
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,59 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (dd,  $J=4,0, 9,0$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,19 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 27



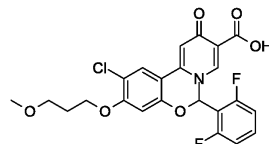
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (dt,  $J=5,9, 8,3$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,51 (t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (квин.,  $J=6,0$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 28



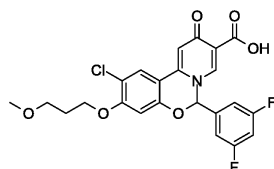
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,51 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 29



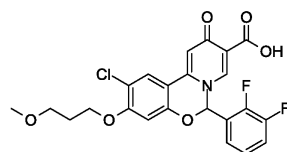
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,16 (t,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,60 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 30



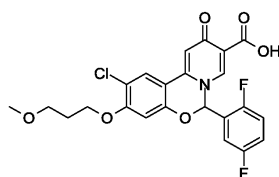
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,38 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (br t,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,79 (br d,  $J=5,0$  Гц, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,19 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,61 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 31



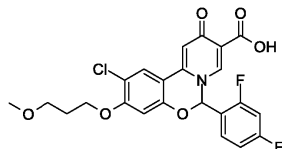
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,37 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (br t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (t,  $J=6,1$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 32



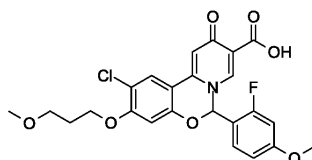
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,38 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,09-6,93 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,17 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 33



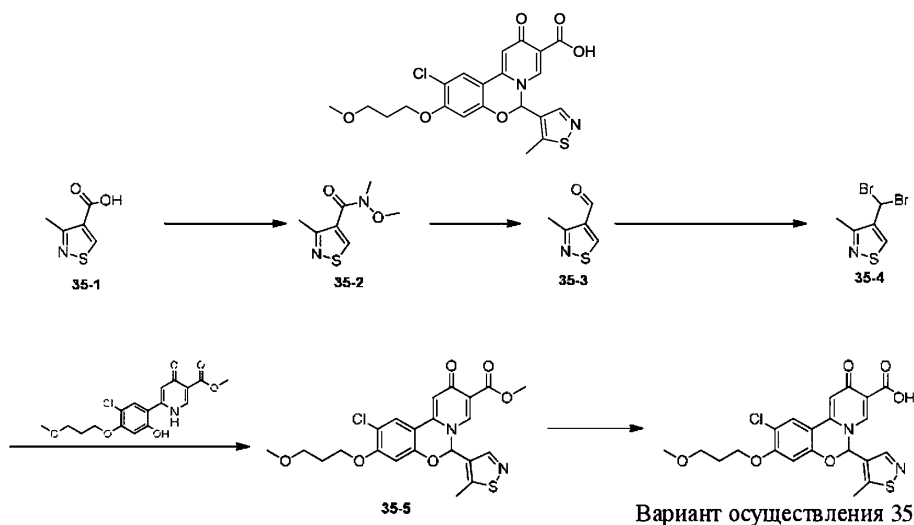
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,41 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30 (br d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,13 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 34



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,51 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,10 (td,  $J=3,8, 8,8$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J=3,1, 5,3$  Гц, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,73 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 4,18 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 35



Стадия А.

Смесь 35-1 (20,00 г, 139,7 ммоль) и НАТУ (79,68 г, 209,55 ммоль) растворяли в дихлорметане (250,00 мл), затем добавляли триэтиламин (49,48 г, 488,95 ммоль, 67,78 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид N-метоксиметиламина (27,25 г, 279,40 ммоль). После добавления в реакционную систему 3 раза загружали азот, затем перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл $\times$ 3). Органическую фазу затем промывали водой (250 мл $\times$ 3) и насыщенным соевым раствором (200 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 1/0-1/1) с получением соединения 35-2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Стадия В.

35-2 (1,70 г, 9,13 ммоль) растворяли в дихлорметане (20,00 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям DIBAL-H (1 моль, 27,39 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь гасили путем добавления по каплям метанола (2,2 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 10 мин и баню с сухим льдом и ацетоном удаляли. К смеси добавляли воду (1,2 мл), гидроксид натрия (4 моль, 1,2 мл) и воду (3 мл). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 35-3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,05 (s, 1H), 9,18-9,28 (m, 1H), 2,67 (s, 3H).

Стадия С.

Раствор трифенилфосфита (2,93 г, 9,44 ммоль, 2,48 мл) растворяли в дихлорметане (20,00 мл), к системе добавляли жидкий бром (1,51 г) и триэтиламин (1,00 г, 9,91 ммоль, 1,37 мл) при -60°C. Затем добавляли 35-3 (600,00 мг, 4,72 моль) при -60°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 5 мл насыщенного раствора гипосульфита натрия при 25°C, а затем экстрагировали с помощью 60 мл EtOAc (20 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли и промывали с помощью 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия (30 мл $\times$ 3) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 1/0) с получением соединения 35-4.

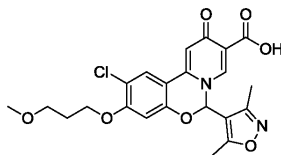
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 2,58-2,68 (m, 3H).

Вариант осуществления 35 получали в соответствии со способом, описанным для стадий D, E в варианте осуществления 13.

Вариант осуществления 35:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,45 (br s, 1H), 8,20-8,54 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,16 (t,  $J=6,15$  Гц, 2H), 3,59 (t,  $J=5,90$  Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,67 (br s, 3H), 2,13 (квин.,  $J=5,99$  Гц, 2H).

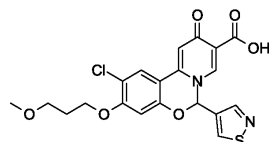
Варианты осуществления 36-40 получали в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 35.

## Вариант осуществления 36



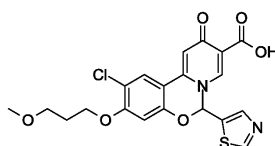
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,32-2,35 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (t,  $J=6,24$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 37



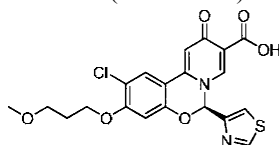
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,36 (br s, 1H), 8,60-8,41 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,18 (br t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 3,60 (br t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H).

## Вариант осуществления 38

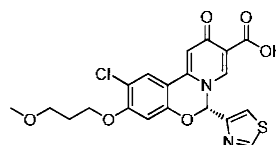


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,34 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,16 (br t,  $J=5,77$  Гц, 2H), 3,58 (br t,  $J=5,83$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 2H).

## Вариант осуществления 39 (39А и 39В)



Вариант осуществления  
39\_А или 39\_В



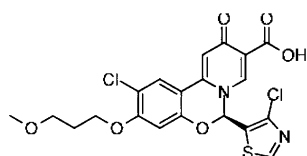
Вариант осуществления  
39\_В или 39\_А

Подлежащее гидролизу соединение из варианта осуществления 39 разделяли с помощью колонки для хиральной HPLC (колонка: AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH]; градиент элюирования: 60-60%, 4,12 мин; 220 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями, которые подвергали гидролизу с получением варианта осуществления 39А ( $t=1,594$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%, и варианта осуществления 39В ( $t=2,593$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 98%. Способ SFC (сверхкритическая флюидная хроматография): AD-3S\_4\_40\_3ML. Колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% изопропанол (0,05% DEA) в  $\text{CO}_2$  Скорость потока: 3 мл/мин. Длина волны: 220 нм.

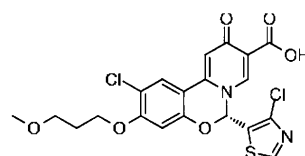
Вариант осуществления 39\_А:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,48 (s, 1H), 8,82 (d,  $J=1,88$  Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d,  $J=1,63$  Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,17 (t,  $J=6,21$  Гц, 2H), 3,59 (dt,  $J=2,20, 5,87$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (квин.,  $J=6,05$  Гц, 2H).

Вариант осуществления 39\_В:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,50 (br s, 1H), 8,81 (d,  $J=1,51$  Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,17 (br t,  $J=6,21$  Гц, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (квин.,  $J=5,99$  Гц, 2H).

## Вариант осуществления 40 (40\_А и 40\_В)



Вариант осуществления  
40\_А или 40\_В



Вариант осуществления  
40\_В или 40\_А

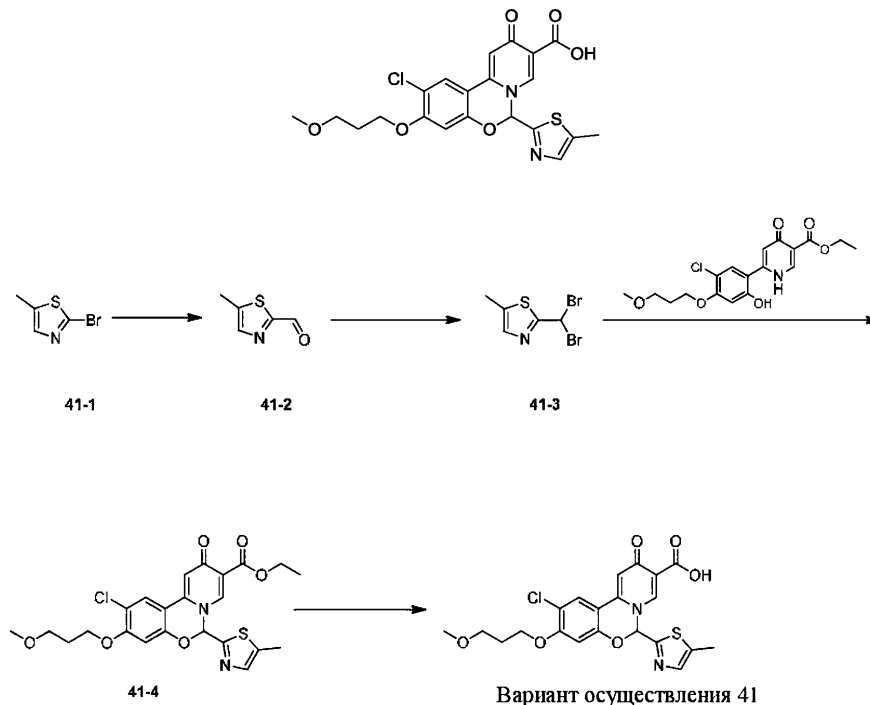
Вариант осуществления 40 разделяли с помощью HPLC (колонка: AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA]: 45-45% в  $\text{CO}_2$ , 2 мин; 1000 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями: варианта осуществления 40\_А ( $t=1,540$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 96,4%, и варианта осуществления 4\_В ( $t=2,067$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 93,5%.

Вариант осуществления 40\_А:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H),

8,08 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,21 (br t, J=5,9 Гц, 2H), 3,61 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H).

Вариант осуществления 40 В:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CD}_2$ )  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,21 (br t, J=6,2 Гц, 2H), 3,61 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,10 (br t, J=6,1 Гц, 2H).

Вариант осуществления 41



Стадия А.

41-1 (2,00 г, 11,23 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (120 мл), затем охлаждали до  $-60^\circ\text{C}$ . Медленно добавляли по каплям  $n$ -бутиллитий (2,5 моль/л, 4,72 мл) при  $-60^\circ\text{C}$ , а затем добавляли  $N,N$ -диметилформамид (1,30 мл, 16,85 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем нагревали до  $25^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (35 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 41-2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,49 (d, J=1,0 Гц, 3H).

Стадия В.

Трифенилфосфит (52,22 г, 168,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (300 мл) и затем охлаждали до  $-60^\circ\text{C}$ . Медленно добавляли по каплям бром (8,67 мл, 168,3 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , затем к реакционной смеси последовательно добавляли триэтиламин (18,73 г, 185,13 ммоль, 25,66 мл) и 41-2 (10,7 г, 84,15 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем охлаждающую баню удаляли, реакционную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (500 мл $\times$ 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (350 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, PE:EtOAc = 100:0) с получением соединения 41-3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Стадия С.

41-3 (3,52 г, 9,23 ммоль) и 41-3 (5,00 г, 18,45 ммоль) растворяли в  $N,N$ -диметилформамиде (15 мл), затем добавляли карбонат калия (7,01 г, 50,74 ммоль). Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали дихлорметаном (50,00 мл $\times$ 3), органическую фазу промывали солевым раствором (35,00 мл $\times$ 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, PE:EtOAc = 0:100) с получением соединения 41-4.

Стадия D.

41-4 (300,00 мг, 611,05 мкмоль) растворяли в метаноле (6,00 мл), затем добавляли раствор гидроксида натрия (4,00 моль/л, 611,05 мкл), смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли  $N,N$ -диметилформамид (2,00 мл) и регулировали с помощью муравьиной кислоты до pH 3-4, полученную смесь очищали с помощью препаративной HPLC

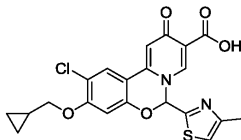


с получением варианта осуществления 41.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,45 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,16 (квин.,  $J=6,1$  Гц, 2H).

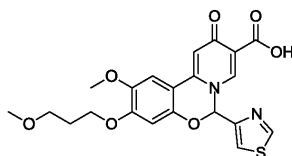
Варианты осуществления 42 и 43 можно получать в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 41.

Вариант осуществления 42



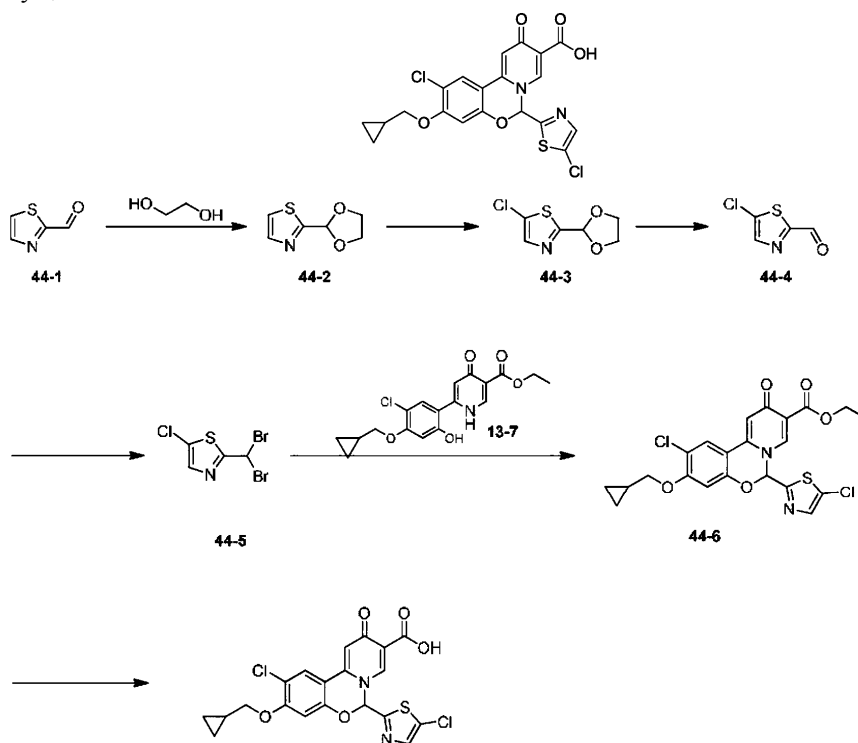
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,46 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,97 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,41-1,30 (m, 1H), 0,77-0,71 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H).

Вариант осуществления 43



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,62 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,16 (br s, 2H), 3,88 (br s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 3,35 (brs, 3H), 2,13 (brs, 2H).

Вариант осуществления 44



Вариант осуществления 44

Стадия А.

44-1 (25,00 г, 220,97 ммоль) растворяли в толуоле (250,00 мл), затем добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (12,61 г, 66,29 ммоль) и гликоль (41,15 г, 662,91 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч с применением водоотделителя. Затем применяли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 450 мл (150 мл $\times$ 3) метил-трет-бутилового эфира. Органическую фазу промывали с помощью 300 мл насыщенного солевого раствора (100 мл $\times$ 3), высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 44-2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,31 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,11-4,00 (m, 4H).

Стадия В. 44-2 (24,60 г, 156,50 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (615,00 мл) и охлаждали до -78°C, к раствору медленно добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,5 моль, 75,12 мл), затем перемешивали в течение 30 мин после добавления и затем добавляли тетрахлорметан (75,40 мл), реакционную смесь

перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью 100 мл воды и 600 мл EtOAc (200 мл×3), высушивали над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/ЕЮАс = 1/0-10/1) с получением

44-3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H).

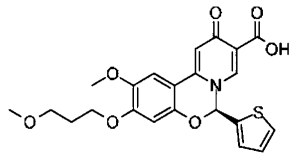
Стадия С.

44-3 (13,30 г, 69,40 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (37,00 мл), к полученному добавляли хлористоводородную кислоту (1 моль, 36,78 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 75°C. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью насыщенного раствора дикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 50 мл воды и 600 мл EtOAc (200 мл×3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 30/1-20/1) с получением 44-4.

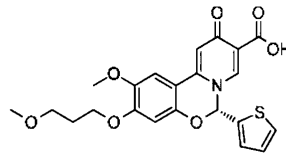
Вариант осуществления 44 получали в соответствии со способом, описанным для стадий D, E, F в варианте осуществления 13.

Вариант осуществления 44: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,04 (br dd, J=7,2, 11,6 Гц, 2H), 1,25 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 0,61 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 0,38 (br s, 2H).

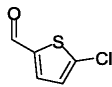
Вариант осуществления 45 (45А и 45В)



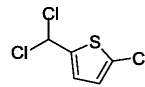
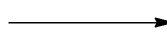
Вариант осуществления  
45\_А или 45\_В



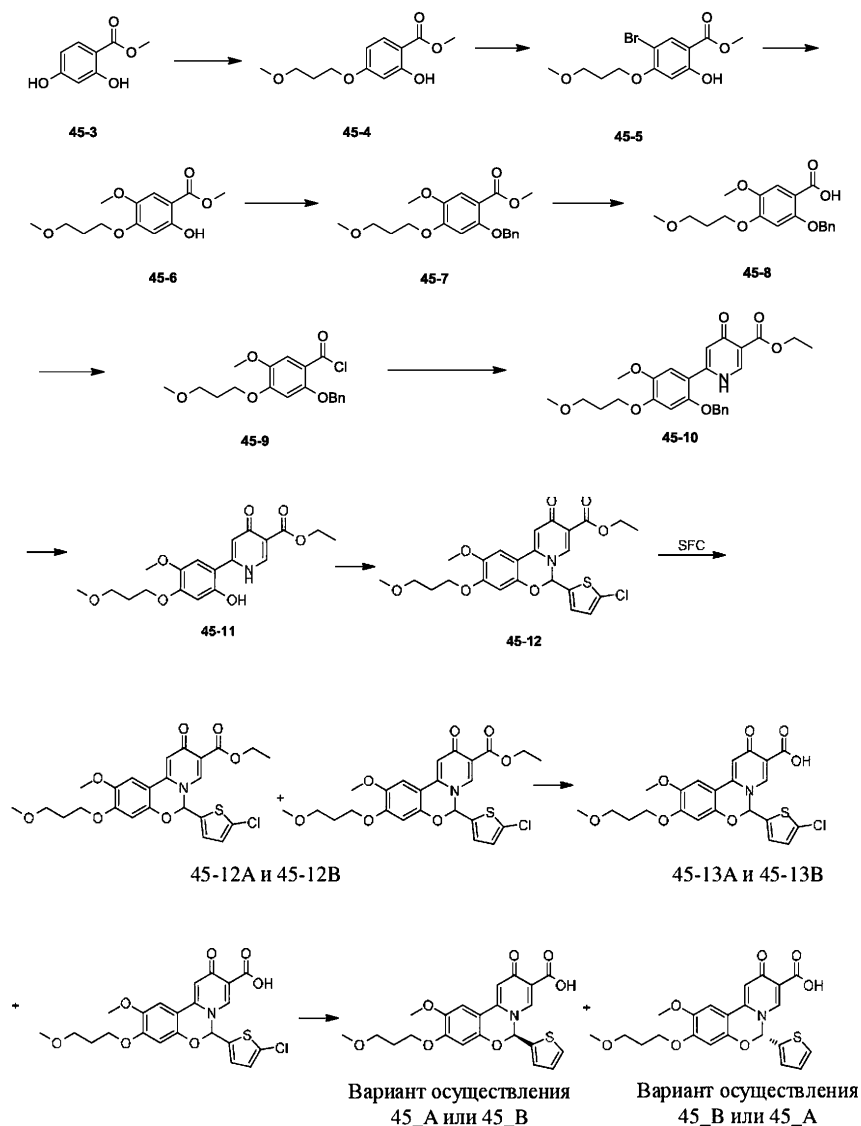
Вариант осуществления  
45\_В или 45\_А



45-1



45-2



## Стадия А.

45-1 (18,12 мл, 170,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (425,00 мл), затем добавляли пиридин (2,76 мл, 34,11 ммоль) при  $-10^{\circ}\text{C}$  и затем добавляли за один раз пентахлорид фосфора (35,51 г, 170,53 ммоль) Реакционную смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и затем добавляли дикарбонат натрия (42,98 г, 511,59 ммоль) Смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 0,25 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении и выпаривали до сухого состояния с получением 45-2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H).

## Стадия В.

45-3 (50,00 г, 297,35 ммоль), карбонат калия (41,10 г, 297,35 ммоль) растворяли в  $N,N$ -диметилформамиде (250,00 мл), 1-бром-3-метоксипропан (45,50 г, 297,35 ммоль) растворяли в  $N,N$ -диметилформамиде (150,00 мл) и добавляли по каплям к вышеуказанной системе при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение одного ч. Реакционную смесь перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляли воду (500 мл), затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (500 мл $\times$ 2), органические фазы объединяли и промывали водой (1000 мл $\times$ 3) и соевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент:  $\text{PE/EtOAc} = 1/0$ ) с получением 45-4.

## Стадия С.

Жидкий бром (9,44 мл, 183,14 ммоль) растворяли в хлороформе (150 мл) и добавляли по каплям к 45-4 (40,00 г, 166,49 ммоль) в растворе хлороформа (570 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ , систему перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. После концентрирования при пониженном давлении и выпаривания до сухого состояния остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент:  $\text{PE/EtOAc} = 1/0-50/1$ ) с получением 45-5.

## Стадия D.

Металлический натрий в виде стружек (10,50 г, 456,84 ммоль) порциями добавляли в атмосфере азота к безводному метанолу (250,00 мл), систему перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Систему за

один раз добавляли к системе из 45-5 (45,00 г, 114,21 ммоль) и хлорида меди (7,68 г, 57,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (225,00 мл) при 25°C, реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью 6 моль/л хлористоводородной кислоты (180 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×2), органические фазы объединяли, промывали водой (500 мл×2) и солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент: PE/EtOAc = 50/1-10/1) с получением 45-6.

Стадия Е.

45-6 (17,00 г, 62,90 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (100,00 мл), добавляли карбонат калия (13,04 г, 94,35 ммоль) и бензилбромид (11,83 г, 69,19 ммоль, 8,22 мл). Систему перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем добавляли воду (200 мл×3) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл×2), органические фазы объединяли и промывали водой (200 мл×2) и солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 45-7.

Стадия F.

45-7 (22,79 г, 63,24 ммоль) растворяли в метаноле (60,00 мл) и тетрагидрофуране (60,00 мл), добавляли раствор гидроксида калия (6 моль/л, 61,55 мл), затем перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь регулировали с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты до pH 3-4, суспензию фильтровали с получением остатка. В отношении остатка применяли PE/EtOAc = 10/1 (50 мл), затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и высушивали с получением 45-8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,85 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 (квин., J=6,2 Гц, 2H).

Стадия G.

45-8 (20,00 г, 57,74 ммоль) растворяли в дихлорметане (200,00 мл), затем добавляли оксалилхлорид (7,58 мл, 86,61 ммоль) и N,N-диметилформамид (4,44 мкл, 57,74 мкмоль). Систему перемешивали при 25°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали до сухого состояния с получением соединения 45-9.

Стадия H.

45-9 (21,06 г, 57,73 ммоль) и этил-2-ацетил-3-диметиламиноакрилат (13,90 г, 75,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200,00 мл) и смесь добавляли по каплям к гексаметилдисулазиду лития (1 моль/л, 150,09 мл) при от -70 до -60°C. После добавления добавляли уксусную кислоту (115,55 мл, 2,02 моль/л) и ацетат аммония (5,78 г, 75,05 ммоль). Систему перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (1000 мл), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл), органическую фазу промывали водой (200 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток промывали с помощью MTBE (50 мл) и фильтровали с получением соединения 45-10.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,14 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,11 (квин., J=6,3 Гц, 2H), 1,46 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия I.

45-10 (20,00 г, 42,78 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (250,00 мл) и добавляли палладий на угле (10%, 1 г) в атмосфере азота, в систему 3 раза загружали водород в вакууме, затем перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 45-11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,24 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,49 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,17 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (квин., J=6,3 Гц, 2H), 1,47 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия J.

45-11 (5,00 г, 13,25 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (50,00 мл), затем добавляли карбонат цезия (17,27 г, 53,00 ммоль) и 2-хлор-5-(дихлорметил)тиофен (13,35 г, 66,25 ммоль). Систему перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл×2) и насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюент: PE/EtOAc = от 10/1-1/1 до дихлорметан/этанол = 100/1-30/1) с получением соединения 45-12.

Стадия K.

45-12 (200,00 мг, 395,28 мкмоль) очищали с помощью хиральной HPLC (колонка: OJ (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O MeOH]; градиент элюирования: 30-30%, 2,3 мин; 90 мин) с получением варианта осуществления 45-12A (t=2,194 мин) и 45-12B (t=2,544 мин).

## Стадия L.

Вариант осуществления 45-12A (71,00 мг, 140,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2,00 мл) и метаноле (2,00 мл), затем добавляли раствор гидроксида натрия (4 моль/л, 1,00 мл), систему перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь регулировали с помощью 1 моль/л хлористоводородной кислоты до pH 3 и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×2), органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением варианта осуществления 45\_13A.

## Стадия M.

Вариант осуществления 45\_13A (65,00 мг, 136,01 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15,00 мл), добавляли палладий на угле (10%, 30 мг) в атмосфере азота, в суспензию несколько раз загружали водород, систему перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, остаток очищали с помощью пластины с силикагелем (диоксид кремния, дихлорметан/метанол = 15:1) с получением варианта осуществления 45\_A (t=1,941 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%.

Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): OD-3S\_3\_40\_3ML, колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм.

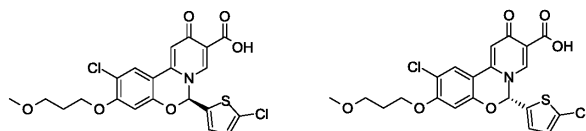
Вариант осуществления 45\_B (t=3,040 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%.

Вариант осуществления 45\_A: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,66 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 7,48 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (квин., J=6,2 Гц, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H).

Вариант осуществления 45\_B: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,63 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,49 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,06 (br s, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,15 (квин., J=6,2 Гц, 2H).

Вариант осуществления 46-вариант осуществления 48 можно получить в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 45.

Вариант осуществления 46 (46\_A и 46\_B)

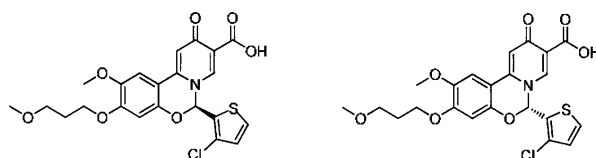


Подлежащее гидролизу соединение из варианта осуществления 46 разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: OJ (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O-МеОН]; градиент элюирования: 30-30%, 3 мин; 40 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями, t=2,592 мин и t=2,829 мин. После гидролиза соответственно получали вариант осуществления 46\_A (t=2,396 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 95,7%, и вариант осуществления 46\_B (t=2, 887 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%. Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): OD-3S\_3\_40\_3ML, колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>. Скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм.

Вариант осуществления 46\_A: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,42 (br s, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,10 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 3,52 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,06 (квин., J=6,0 Гц, 2H).

Вариант осуществления 46\_B: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,44 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,70 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,52 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,06 (квин., J=6,1 Гц, 2H).

Вариант осуществления 47 (47\_A и 47\_B)



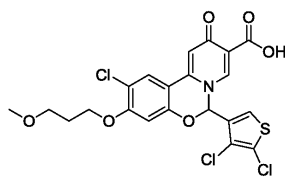
Вариант осуществления 47\_A или 47\_B

Вариант осуществления 47\_B или 47\_A

Подлежащее гидролизу соединение из варианта осуществления 47 разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: AS (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O-МеОН]; градиент элюирования: 45-45%, 2,3 мин; 90 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями, (t=2,110 мин) и (t=2,574 мин), после гидролиза соответственно получали вариант осуществления 47\_A (t=2,705 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 99%, и вариант осуществления 47\_B (t=1,818 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%. Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): OD-3S\_3\_40\_3ML, колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05%

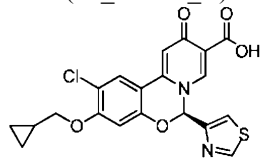
DEA) в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм.

Вариант осуществления 48

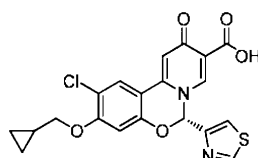


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (br s, 1H), 8,29 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,15 (br t, J=6,1 Гц, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,96 (квин., J=6,2 Гц, 2H).

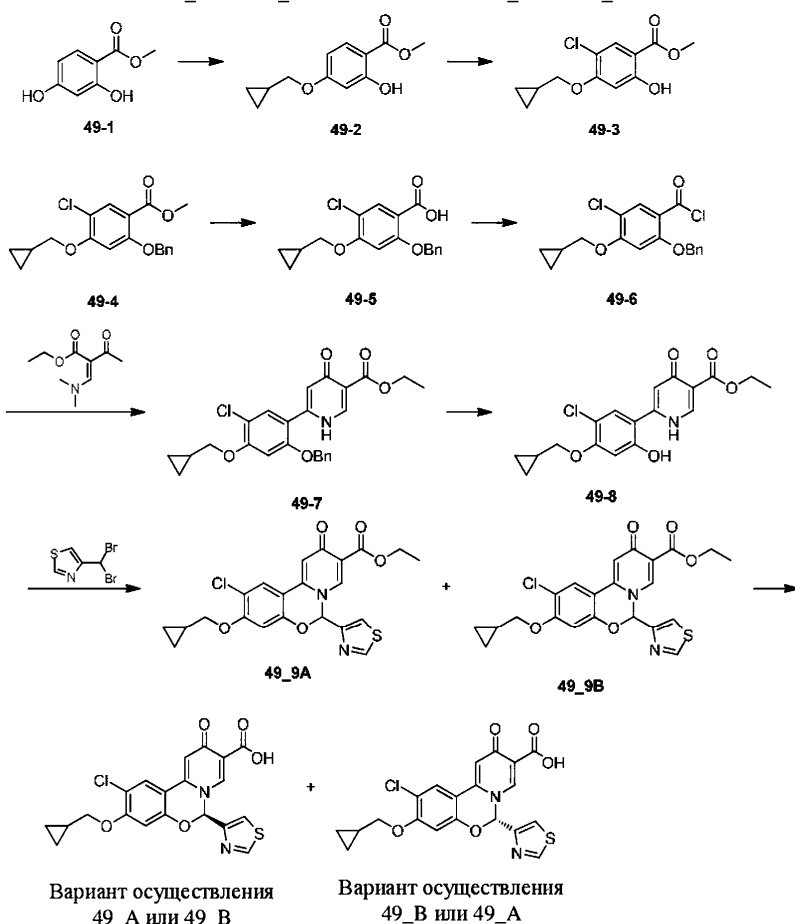
Вариант осуществления 49 (49\_A и 49\_B)



Вариант осуществления  
49\_A или 49\_B



Вариант осуществления  
49\_B или 49\_A



Стадия А.

49-1 (50,01 г, 297,41 ммоль) растворяли в DMF (300 мл), затем охлаждали до 0°C и добавляли карбонат калия (41,10 г, 297,41 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и затем добавляли по каплям бромметилциклопропан (40,15 г, 297,41 ммоль) в течение приблизительно 1 ч, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем раствор добавляли в 200 мл воды с последующей экстракцией с помощью EtOAc (400 мл×3), органическую фазу собирали и промывали водой (150 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл×3), затем концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 30/1-20/1) с получением соединения 49-2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,87 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40-6,34 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,28 (q, J=5,0 Гц, 2H).

Стадия В.

49-2 (47,00 г, 211,48 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200,00 мл) и охлаждали до 0°C, затем до-

бавляли N-хлорсукцинимид (28,52 г, 213,59 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого остатка, и полученный желтый остаток растворяли в EtOAc (400 мл), затем к полученному добавляли воду (300 мл), раствор перемешивали при 25°C в течение 2 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×3), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, растирали с PE/дихлорметаном (30/1) с получением соединения 49-3.

Стадия С.

Карбонат калия (62,78 г, 454,26 ммоль) добавляли к 49-3 (53,00 г, 206,48 ммоль) и раствору бензил-бромид (38,85 г, 227,13 ммоль) в DMF (400,00 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. EtOAc (800 мл) и воду (150 мл) добавляли в раствор, который затем перемешивали при 20°C в течение 10 мин, органическую фазу отделяли и промывали водой (130 мл×2) и насыщенным соевым раствором (130 мл×2), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и высушивали при пониженном давлении с получением соединения 49-4.

Стадия D.

Гидроксид калия (74,07 г, 1,32 моль) добавляли к смеси 49-4 (60,00 г, 173,01 ммоль) в метаноле (300,00 мл) и воде (100,00 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении до объема 100 мл, затем промывали с помощью EtOAc/PE (4/1 100 мл). Водную фазу отделяли, затем регулировали с помощью 1 моль/л разбавленной хлористоводородной кислоты до pH 3-4 с получением суспензии. Суспензию фильтровали и получали твердое вещество. Полученное твердое вещество растирали с водой (100 мл), и фильтровали, и затем перекристаллизовывали в смеси n-гептан/EtOAc с получением соединения 49-5.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18-8,16 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,29 (br s, 1H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

Стадия E.

Оксалилхлорид (19,83 г, 156,26 ммоль) добавляли по каплям к раствору 49-5 (26,00 г, 78,13 ммоль) при пониженном давлении с получением соединения 49-6.

Стадия F.

Раствор соединения 49-6 (27,00 г, 76,87 ммоль) и (2Z)-2-(диметиламиноэтилен)-3-этилоксобутирата (14,50 г, 78,30 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли по каплям к раствору гексаметилдисилазида лития (1 моль/л, 195,75 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) (более 5 мин) при -70°C. После добавления охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин. К смеси добавляли ацетат аммония (9,05 г, 117,45 ммоль) и уксусную кислоту (164,09 г, 2,73 моль) и большую часть тетрагидрофурана удаляли с помощью роторного испарителя и остаток перемешивали в течение 1,5 ч при 60-65°C. После охлаждения реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и EtOAc (300 мл). Затем смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин и затем разделяли. Органическую фазу промывали водой (100 мл×3) и насыщенным раствором дикарбоната натрия (100 мл), затем высушивали и концентрировали с получением желтого остатка. Желтый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EtOAc = 10/1) с получением соединения 49-7.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,06 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 2H), 4,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,87 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,46 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,41-0,35 (m, 2H).

Стадия G.

Палладий на угле (1,00 г, 10%) добавляли к раствору 49-7 (26,00 г, 57,28 ммоль) в тетрагидрофуране (500,00 мл) (в реакционную систему предварительно загружали N<sub>2</sub>). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере водорода (30 фунтов/кв. дюйм). Коричневую суспензию фильтровали с получением желтой жидкости. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении с получением желтого остатка, затем дважды растирали с PE/EtOAc (4/1 60 мл), фильтровали с получением соединения 49-8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,48 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,40 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,35-1,20 (m, 1H), 0,64-0,54 (m, 2H), 0,37-0,31 (m, 2H).

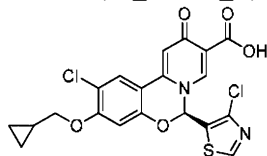
Стадии H, I можно осуществлять в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 13.

Подлежащее гидролизу соединение из варианта осуществления 49 разделяли с помощью колонки для хиральной HPLC (колонка: AS (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-МеОН]; градиент элюирования: 30-30%, 4,4 мин; 600 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями (49-9A и 49-9B), затем соответственно получали вариант осуществления 49\_A (t=3,885 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%, и вариант осуществления 49\_B (t=4,831 мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%. Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): AD-3S\_3\_40\_3ML\_8 MIN, колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>, скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм.

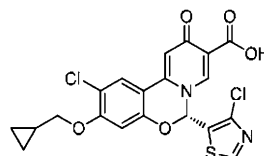
Вариант осуществления 49\_A:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,16 (s, 1H), 9,08 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=0,86$  Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,95-4,08 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 1H), 0,58-0,65 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H).

Вариант осуществления 49\_B:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,14 (br s, 1H), 9,07 (d,  $J=1,83$  Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (br d,  $J=15,89$  Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 1H), 0,58-0,68 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H).

Вариант осуществления 50 (50\_A и 50\_B)



Вариант осуществления  
50\_A или 50\_B



Вариант осуществления  
50\_B или 50\_A

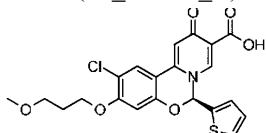
Вариант осуществления 50 получали в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 13.

Подлежащее гидролизу соединение из варианта осуществления 50 разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: OJ (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH]; градиент элюирования: 40-40%, 3 мин; 700 мин) с получением изомеров с двумя конфигурациями,  $t=3,277$  мин и  $t=3,598$  мин, соответственно получали вариант осуществления 50\_A ( $t=4,408$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 95,5%, и вариант осуществления 50\_B ( $t=4,145$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 84,9%. Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): OD-3S\_3\_5\_40\_3 ML, колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% DEA) в  $\text{CO}_2$  от 5 до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

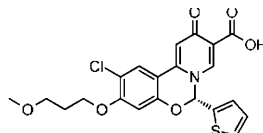
Вариант осуществления 50\_A:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 2H).

Вариант осуществления 50\_B:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  15,86 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 1,24 (br t,  $J=7,0$  Гц, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,63-0,56 (m, 1H), 0,38-0,33 (m, 2H).

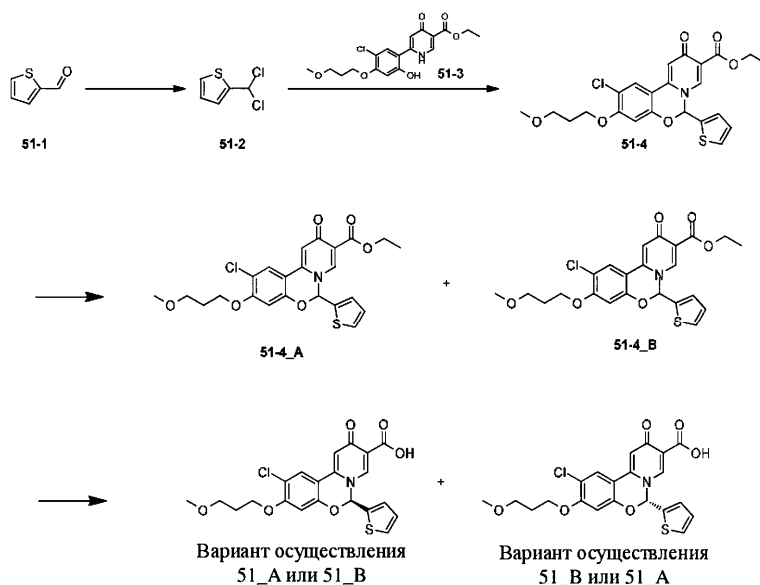
Вариант осуществления 51 (51\_A и 51\_B)



Вариант осуществления  
51\_A или 51\_B



Вариант осуществления  
51\_B или 51\_A



Стадия А.

Пиридин (2,82 г, 35,67 ммоль) добавляли к 51-1 (20,00 г, 178,33 ммоль) в DCM (150,00 мл) при  $-10^\circ\text{C}$ , затем к полученному добавляли  $\text{PCl}_5$  (37,14 г, 178,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали в



течение 0,5 ч при  $-10^{\circ}\text{C}$ . После завершения реакции к полученному добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (44,94 г, 534,99 ммоль), смесь перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч и фильтровали через диатомовую землю, промывали с помощью DCM (20 мл $\times$ 3), фильтрат концентрировали с получением остатка 51-2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (d,  $J=3,91$  Гц, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,22 (d,  $J=3,67$  Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (s, 2H).

Стадия В.

Раствор 51-3 (10,00 г, 26,19 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (38,40 г, 117,86 ммоль) и 51-2 (21,88 г, 130,95 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (100,00 мл) перемешивали в течение 16 ч. при  $100^{\circ}\text{C}$ . После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл), затем разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (100 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (100 мл $\times$ 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{DCM}/\text{EtOH}$  = от 100/1 до 8/1) с получением соединения 51-4. Затем полученное твердое вещество разделяли с помощью хиральной HPLC (колонка: AS (250 $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$ ]; градиент элюирования: 40%-40%, 4,3 мин; 120 мин) с получением 51-4\_A ( $t=2,516$  мин) и 51-4\_B ( $t=5,098$  мин).

Стадия С.

Гидролиз осуществляли в соответствии со способом, описанным в варианте осуществления 13.

Соединение 51\_A получали посредством гидролиза 51-4\_A. ( $t=3,842$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%; и 51-4\_B получали посредством гидролиза соединения 51\_B ( $t=2,682$  мин), значение ее (энантиомерный избыток): 100%. Способ определения значения ее (энантиомерный избыток): OD-3S\_3\_40\_3ML, колонка: Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4,6 мм I.D., 3 мкм, подвижная фаза: 40% MeOH (0,05% DEA) в  $\text{CO}_2$ , скорость потока: 3 мл/мин., длина волны: 220 нм.

Соединение 51\_A:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (dd,  $J=1,28, 4,83$  Гц, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (t,  $J=6,24$  Гц, 2H), 3,51 (t,  $J=5,87$  Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (квин.,  $J=6,08$  Гц, 2H).

Соединение 51\_B:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J=1,47, 4,89$  Гц, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (t,  $J=6,24$  Гц, 2H), 3,58 (t,  $J=5,93$  Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (квин.,  $J=6,05$  Гц, 2H).

Эксперимент 1. Тест в отношении HBV in vitro 1.

Цель эксперимента.

Содержание ДНК HBV в надосадочной жидкости культуры клеток HepG2.2.15 определяли с помощью количественного анализа qPCR в режиме реального времени (qPCR в режиме реального времени) и определяли содержание поверхностного антигена HBV с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), значение  $\text{EC}_{50}$  для соединения применяли в качестве показателя для оценки ингибирующего эффекта соединения в отношении HBV.

2. Материалы для эксперимента.

2.1. Клеточная линия: клетки HepG2.2.15.

Культуральная среда для клеток HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330032; 10% сыворотка, Invitrogen-10099141; 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, Hyclone-SV30010; 1% заменимых аминокислот, Invitrogen-11140050; 2 mM L-глутамин, Invitrogen-25030081; 300 мкг/мл генетицина, Invitrogen-10131027)

2.2. Реагенты.

Трипсин (Invitrogen-25300062).

DPBS (Corning-21031CVR).

DMSO (Sigma-D2650-100ML).

Набор для очистки ДНК с высокой пропускной способностью (QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162).

Универсальный реагент для зонда FastStart для количественного определения (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001).

Набор для количественного обнаружения поверхностного антигена гепатита В (Antu Bio, CL 0310).

2.3. Расходуемые материалы и оборудование.

96-луночный планшет для культивирования клеток (Corning-3599).

$\text{CO}_2$ -инкубатор (HERA-CELL-240).

Оптически прозрачная герметизирующая пленка (ABI-4311971).

96-луночный планшет для количественной ПЦР (Applied Biosystems-4306737).

Устройство для количественной ПЦР с флуоресцентной детекцией (Applied Biosystems-7500 Real Time PCR System).

3. Экспериментальные процедуры и способы.

3.1. Клетки HepG2.2.15 ( $4 \times 10^4$  клеток/лунока) высевали в 96-луночный планшет и культивировали в течение ночи при  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ .

3.2. На следующий день соединение разбавляли до 8 концентраций, 3-кратное градиентное разбав-

ление. Соединение с различными градиентными концентрациями добавляли в лунки с культурой, при этом лунки представляли собой две повторности. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5% в культуральной среде. 10 мкМ ETV применяли в качестве контроля со 100% ингибированием; 0,5% DMSO применяли в качестве контроля с 0% ингибированием.

3.3. На пятый день культуральную среду заменяли свежей культуральной средой, содержащей соединение.

3.4. На восьмой день культуральную среду в лунке с культурой собирали и измеряли содержание S антигена вируса гепатита В с помощью ELISA в нескольких образцах; и остальные несколько образцов подвергали экстракции ДНК с применением набора для очистки ДНК с высокой пропускной способностью (Qiagen-51162).

3.5. Получение реакционного раствора для ПЦР показано в табл. 1.

Таблица 1

Получение реакционного раствора для ПЦР

Вещество	Объем, необходимый для 1 лунки (мкл)	Объем, необходимый для 80 лунок (мкл)
Универсальный реагент для зонда FastStart для количественного определения	12,5	1000
Прямой праймер (10 мкл)	1	80
Обратный праймер (10 мкл)	1	80
Зонд (10 мкл)	0,5	40

Последовательность прямого праймера: GTGCTGCGGCGTTTTATCA.

Последовательность обратного праймера: GACAAACGGGCAACATACCTT.

Последовательность зонда: 5' + FAM + CCTCTKCATCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA - 3'.

3.6. 15 мкл реакционной смеси добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета для ПЦР, затем в каждую лунку добавляли 10 мкл образца с ДНК или стандартного продукта с ДНК HBV.

3.7. Планшет для qPCR закрывали с помощью оптически прозрачной герметизирующей пленки, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 2 мин и затем число копий HBV в каждом образце количественно обнаруживали с помощью количественной qPCR с флуоресцентной детекцией. Порядок осуществления операций qPCR следующий.

Температура (°C)	Денатурация	Циклы	Режим обнаружения
95	0:10:00	1	Отсутствует
95	0:00:15	40	Отсутствует
60	0:01:00		Один раз

3.8. Анализ данных.

Расчет процента ингибирования.

% инг. =  $(1 - \text{значение в образце} / \text{значение в группе с контролем DMSO}) \times 100\%$ .

Кривые доза-ответ строили по точкам с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и рассчитывали 50% значение ингибирующей концентрации EC<sub>50</sub> для соединения в отношении HBV.

3.9. Определение содержания антигена S вируса гепатита В, измеренного с помощью ELISA.

Для конкретных стадий необходимо обратиться к руководству по использованию продукта, и краткое описание стадий представлено далее.

50 мкл образца и стандартного образца отбирали и соответственно добавляли в реакционный планшет, затем в каждую из лунок добавляли 50 мкл конъюгата фермента, хорошо встряхивали смесь, затем выдерживали на теплой бане при 37°C в течение 60 мин и содержимое планшета 5 раз промывали промывающим раствором, в каждую лунку добавляли 50 мкл люминесцентного субстрата, хорошо смешивали и обеспечивали протекание реакции при к. т. в течение 10 мин в темноте, интенсивность хемилюминесценции, наконец, выявляли с помощью ELISA. Процент ингибирования для каждого соединения рассчитывали с помощью следующей формулы:

степень ингибирования (%) =  $(1 - \text{значение в образце} / \text{значение в группе с контролем DMSO}) \times 100\%$ .

Кривые доза-ответ строили по точкам с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и рассчитывали 50% значение ингибирующей концентрации EC<sub>50</sub> для соединения в отношении HBV.

4. Результаты экспериментов представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

## Результаты экспериментов в отношении ДНК HBV

Тестируемое соединение	EC <sub>50</sub> (нМ)	Тестируемое соединение	EC <sub>50</sub> (нМ)
1	11,82	30	18,52
2	34,5	31	90,54
3	27,61	32	35,22
4	14,98	33	12,64
5	15,05	34	21,27
6	6,04	35	25,15
7	211,2	37	10,59
8	20,84	38	20,35
9	74,06	39_A	3,51
10	50,96	39_B	764,9
11	40,8	40_A	15,18
12	78,06	40_B	>1000
13_A	300	41	17,76
13_B	7,33	42	2,19
14	6,88	43	19,36
15	8,2	44	128,9
16	45,29	45_A	77,10
17	254,1	45_B	0,22
18	40,82	46_A	79,66
19	3,88	46_B	43,01
20	11,02	47_A	0,44
21	7,12	47_B	26,88
22	20,65	48	>1000
23	85,88	49_A	2,54
24	59,32	49_B	333,9
25	18,71	50_A	0,69
26	152,2	50_B	2,82
27	23,57	51_A	1,13
28	277,7	51_B	147,2
29	4,113		

Заключение: иллюстративное соединение по настоящему изобретению может эффективно снизить содержание ДНК HBV, при этом демонстрируя значительный ингибирующий эффект в отношении HBV.

Таблица 3

## Результаты экспериментов в отношении HBsAg

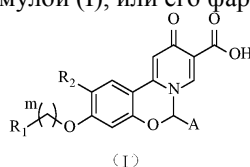
Тестируемое соединение	EC <sub>50</sub> (нМ)	Тестируемое соединение	EC <sub>50</sub> (нМ)
1	27,65	30	28,2
2	55,78	31	202,7
3	47,62	32	71,05
4	31,88	33	10,25
5	49,95	34	29,63
6	20,33	35	11,03
7	299,3	37	26,58
8	66,22	38	12,32
9	137,5	39_A	6,75
10	102,4	39_B	>1000
11	73,89	40_A	1,45
12	212,7	40_B	10,08
13_A	300	41	57,97
13_B	7,33	42	7,88

14	6,88	43	15,42
15	8,2	44	212,2
16	45,29	45_A	104,6
17	254,1	45_B	1,09
18	73,7	46_A	122,9
19	20,9	46_B	73,96
20	22,47	47_A	0,84
21	16,27	47_B	46,01
22	38,23	48	103,3
23	127	49_A	4,62
24	35,5	49_B	965,9
25	35,92	50_A	1,31
26	101,3	50_B	3,62
27	39,15	51_A	1,54
28	152,5	51_B	349,7
29	12,19		

Заключение: соединение по настоящему изобретению может эффективно снижать содержание поверхностного антигена HBV (HBsAg), при этом демонстрируя значительный ингибирующий эффект в отношении HBV.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где  $R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-5}$ гетероалкила,  $C_{2-5}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

$R_2$  выбран из H, галогена или  $C_{1-3}$ гетероалкила;

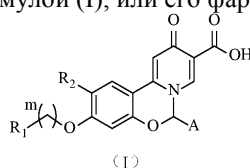
$m$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

A выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила

"гетеро" в  $C_{1-5}$ гетероалкиле, 3-6-членном гетероциклоалкиле,  $C_{1-3}$ гетероалкиле и 5-6-членном гетероариле независимо выбран из группы, состоящей из N, -O-, =O, -S-, -(S=O)- и -S(=O)<sub>2</sub>-;

в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо выбрано из 1, 2 или 3.

2. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где  $R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-5}$ гетероалкила,  $C_{2-5}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

$R_2$  выбран из H, галогена или  $C_{1-3}$ гетероалкила;

$m$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

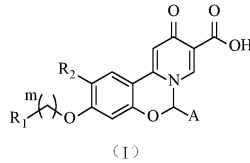
A выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила;

R выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>O;

"гетеро" в  $C_{1-5}$ гетероалкиле, 3-6-членном гетероциклоалкиле,  $C_{1-3}$ гетероалкиле и 5-6-членном гетероариле независимо выбран из группы, состоящей из N, -O-, =O, -S-, -(S=O)- и -S(=O)<sub>2</sub>-;

в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо выбрано из 1, 2 или 3.

3. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где  $R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-5}$ гетероалкила,  $C_{2-5}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

$R_2$  выбран из H, галогена или  $C_{1-3}$ гетероалкила;

$m$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

A выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых замещен 1, 2 или 3 R;

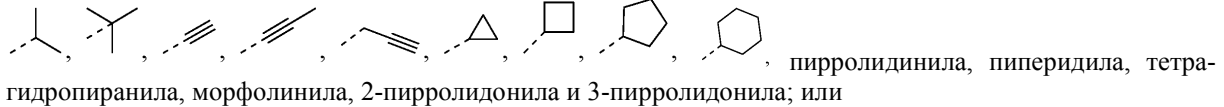
R выбран из группы, состоящей из галогена, OH,  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$  и  $CH_3O$ ;

"гетеро" в  $C_{1-5}$ гетероалкиле, 3-6-членном гетероциклоалкиле,  $C_{1-3}$ гетероалкиле и 5-6-членном гетероариале независимо выбран из группы, состоящей из N, -O-, =O, -S-, -(S=O)- и -S(=O)<sub>2</sub>-;

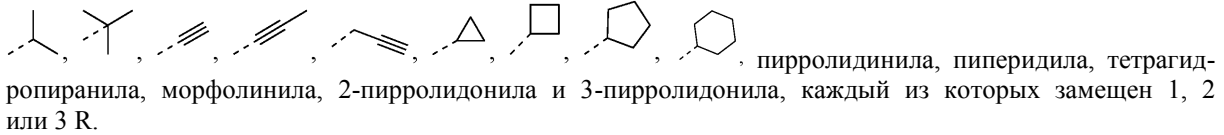
в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или содержащих гетероатом групп независимо выбрано из 1, 2 или 3.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, OH,  $CH_3$  и  $CH_3O$ .

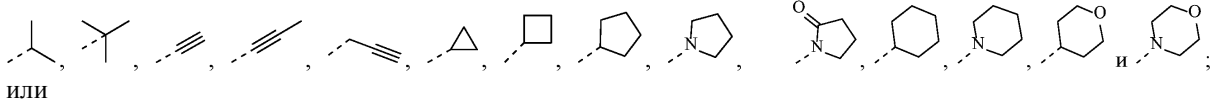
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где  $R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,



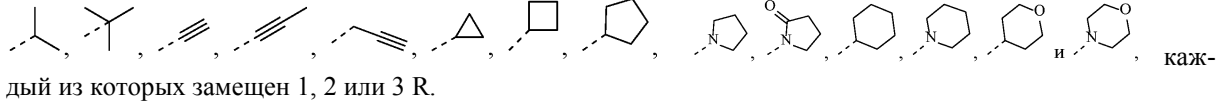
$R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,



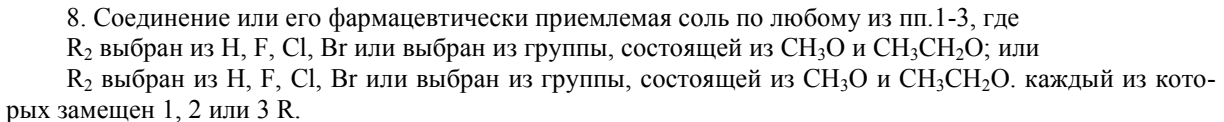
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, где  $R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,



$R_1$  выбран из H, OH или выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CH_3CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3O$ ,  $CH_3CH_2O$ ,  $CH_3S$ ,  $CH_3S(=O)$ ,  $CH_3S(=O)_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_3CH_2S$ ,



7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, где  $R_1$  выбран из группы, состоящей из H, OH,  $CH_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_3O$ ,



8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где

$R_2$  выбран из H, F, Cl, Br или выбран из группы, состоящей из  $CH_3O$  и  $CH_3CH_2O$ ; или

$R_2$  выбран из H, F, Cl, Br или выбран из группы, состоящей из  $CH_3O$  и  $CH_3CH_2O$ . каждый из которых замещен 1, 2 или 3 R.

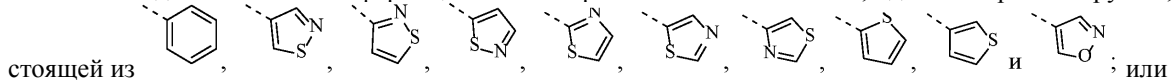
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где  $R_2$  выбран из группы, состоящей из Cl и  $CH_3O$ .

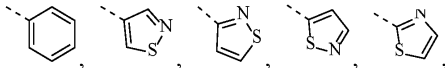
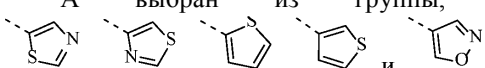
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где

A выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила и изоксазолила; или

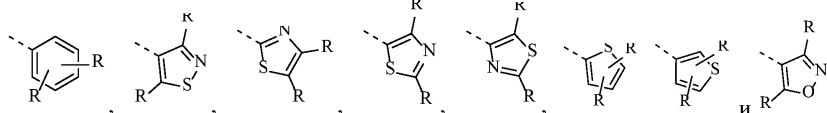
A выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила и изоксазолила, каждый из которых замещен 1, 2 или 3 R.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.10, где A выбран из группы, со-

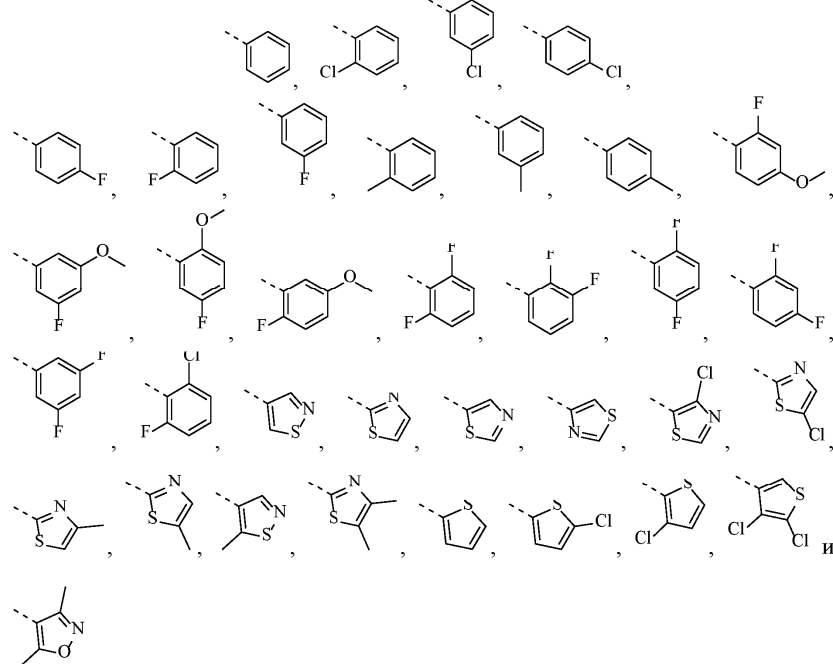


А выбран из группы, состоящей из , , каждый из которых замещен 1, 2 или 3R.


12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где А выбран из группы, со-

стоящей из 

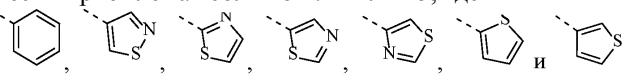
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.12, где А выбран из группы, со-

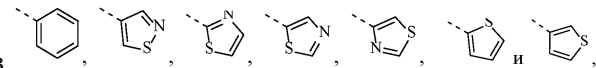
стоящей из: 

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где m равняется 3, и/или R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из Cl и CH<sub>3</sub>O, и/или R<sub>1</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>O.

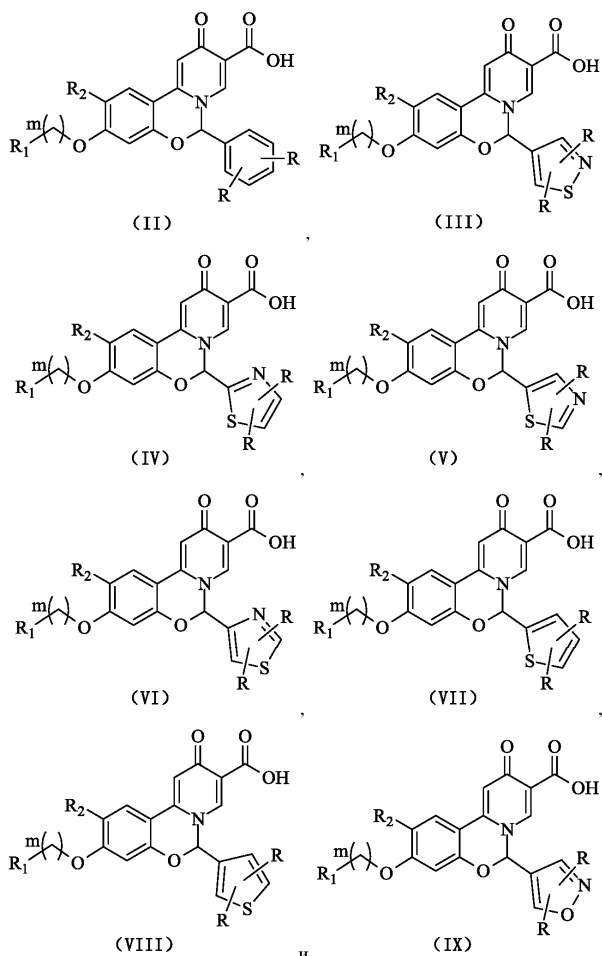
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где m равняется 1, и/или R<sub>2</sub> представляет собой Cl, и/или R<sub>1</sub> представляет собой .

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.14 или 15, где

А выбран из группы, состоящей из ; или

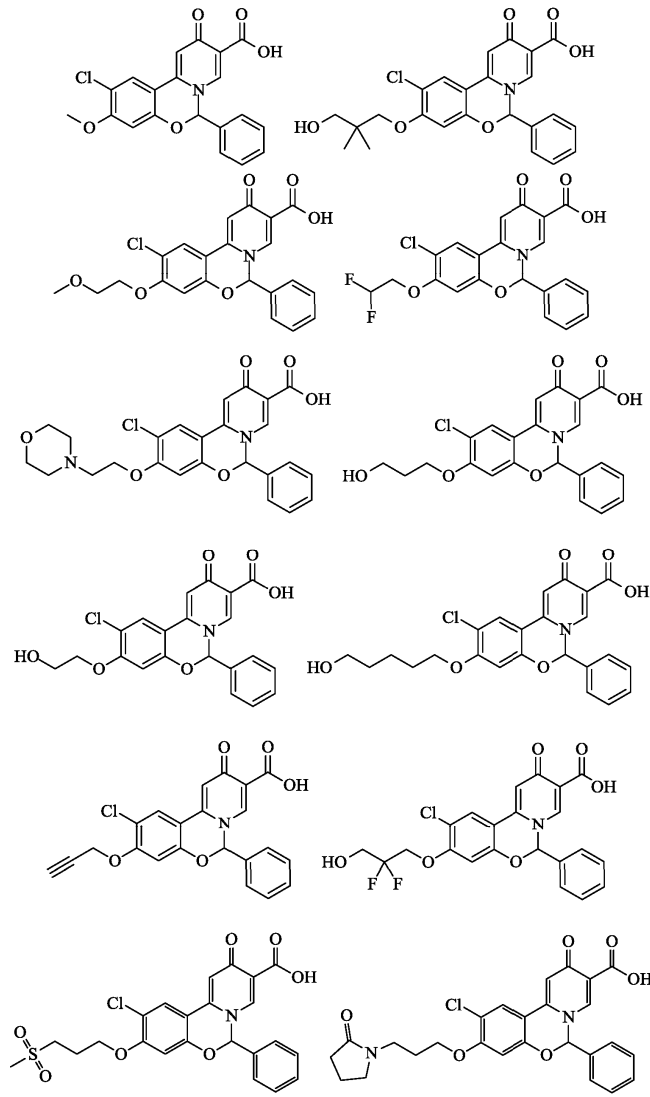
А выбран из группы, состоящей из , каждый из которых замещен 1, 2 или 3 R.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-16, которые выбраны из группы, состоящей из:

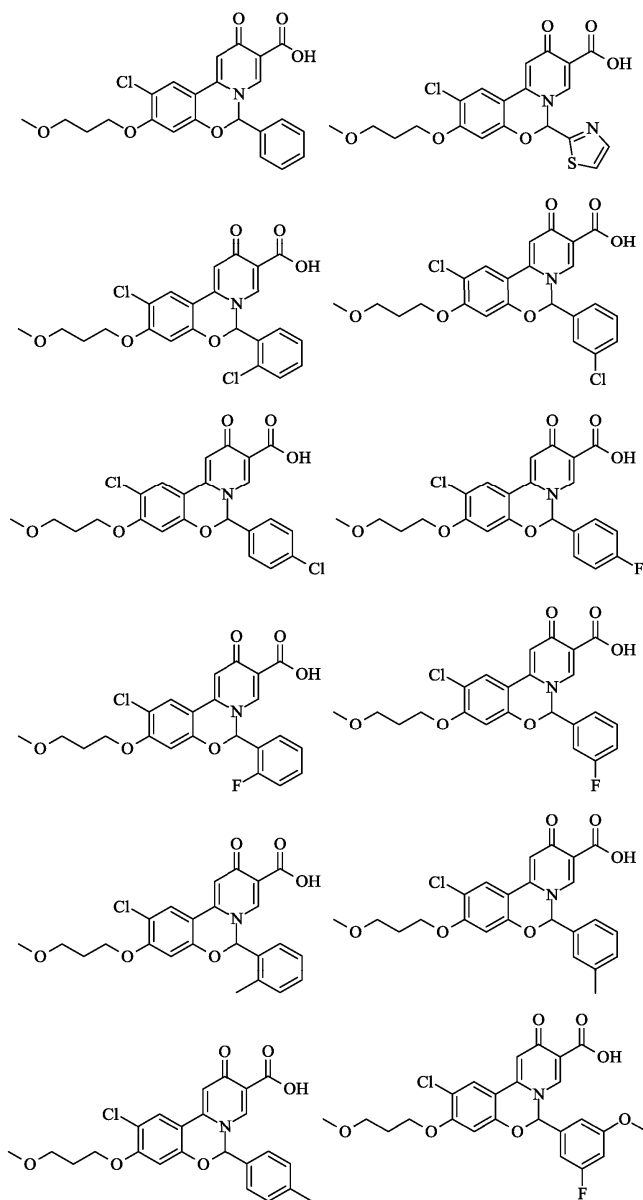


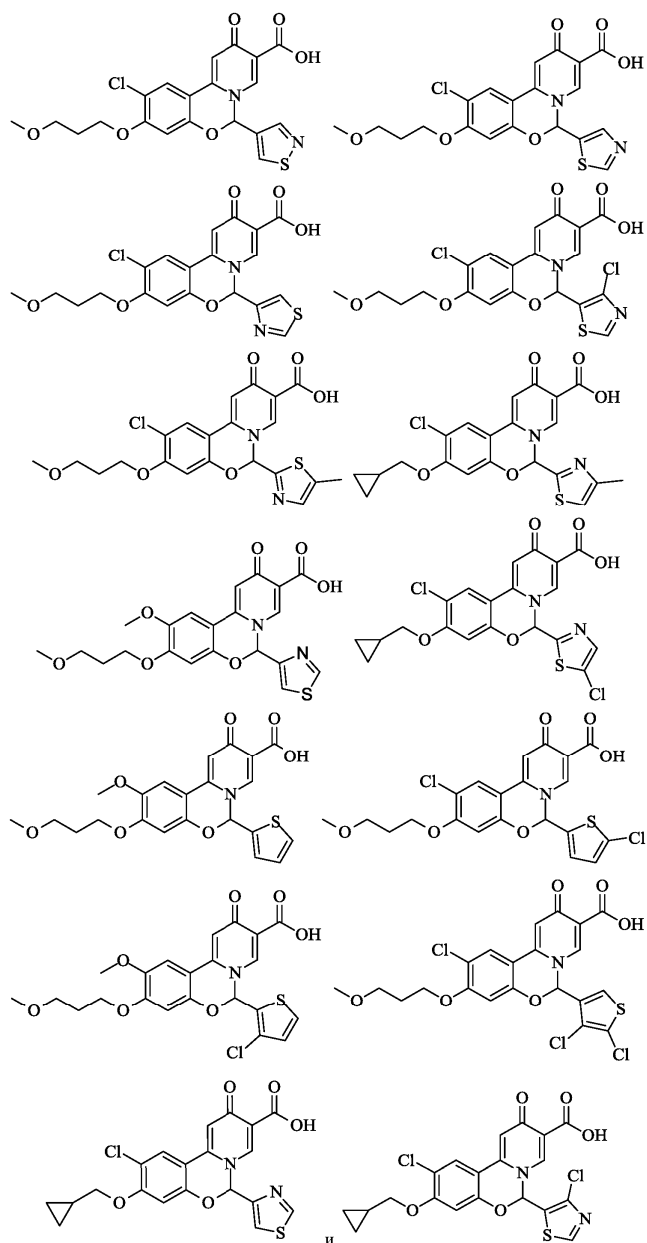
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R$  и  $m$  определены в любом из пп. 1-6.

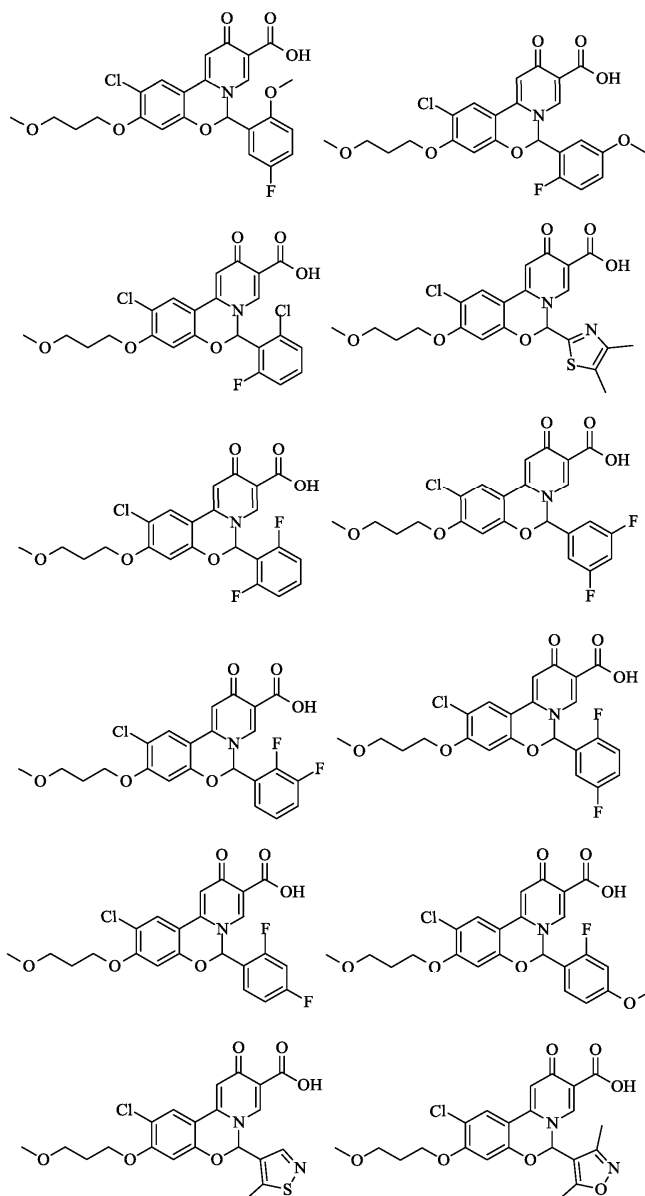
18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из группы, состоящей из:



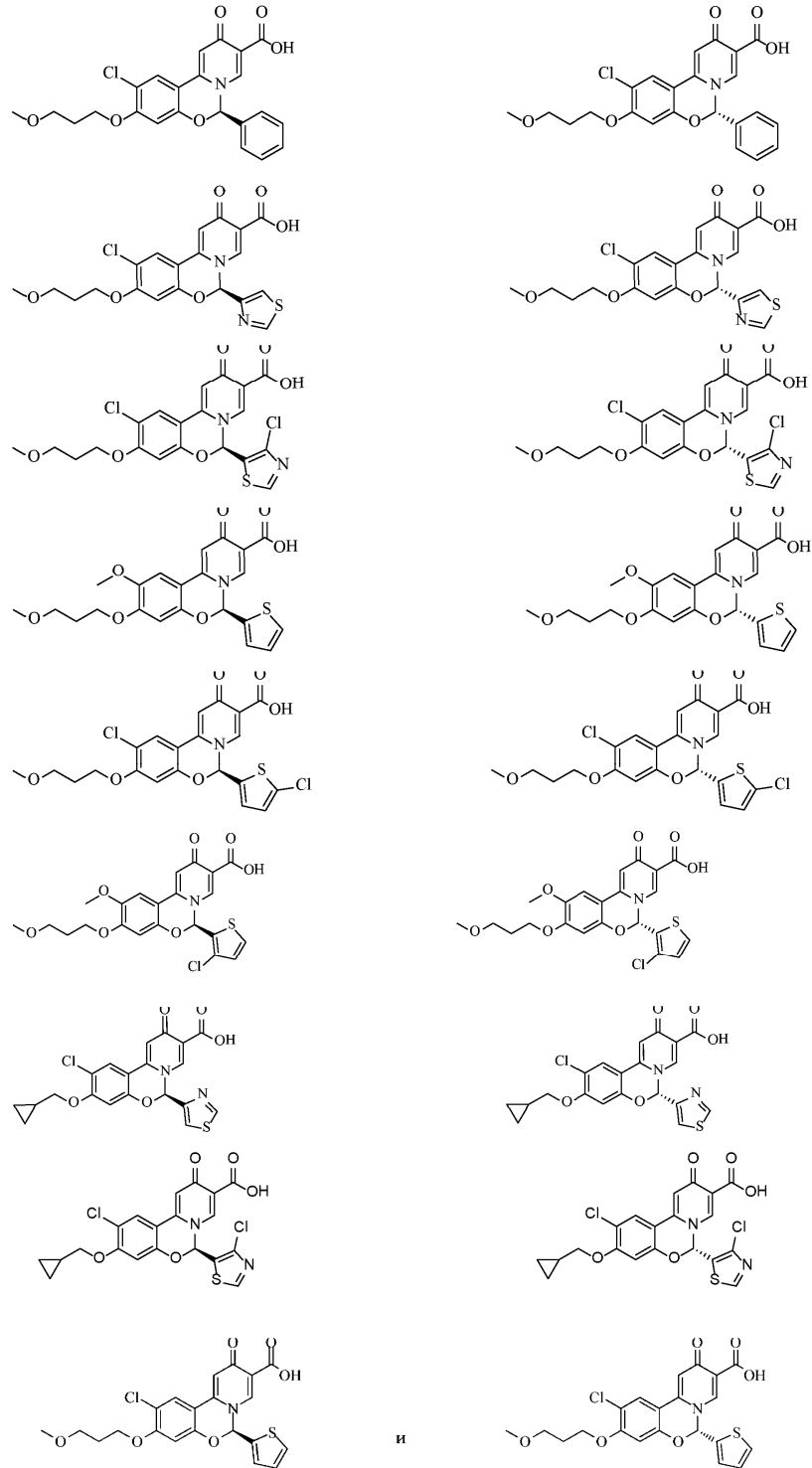








19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.17, которые выбраны из группы, состоящей из:



20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 в изготовлении лекарственного препарата для лечения гепатита В.

22. Применение фармацевтической композиции по п.20 в изготовлении лекарственного препарата для лечения гепатита В.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2