

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390695 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29(22) Дата подачи заявки
2022.04.18

(51) Int. Cl. C07D 487/06 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ КОРОТКИЙ ПЕПТИД НА ОСНОВЕ ПРОЛИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ КОЛЬЦОМ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110413867.X; 202110517743.6; 202110637580.5;
202110659242.1; 202110879570.2; 202111040878.4;
202111088812.2; 202111307043.0; 202111343012.0;
202111433962.2; 202111567163.4; 202210029887.1;
202210170046.2

(32) 2021.04.16; 2021.05.12; 2021.06.08; 2021.06.11;
2021.07.30; 2021.09.06; 2021.09.16; 2021.11.05;
2021.11.12; 2021.11.29; 2021.12.20; 2022.01.12;
2022.02.23

(33) CN

(86) PCT/CN2022/087511

(87) WO 2022/218442 2022.10.20

(71) Заявитель:

ФУЦЗЯНЬ АКЕЙЛИНК
БИОТЕХНОЛОДЖИ КО., ЛТД. (CN)

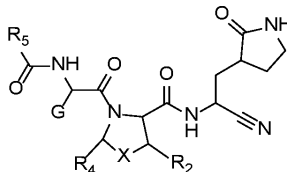
(72) Изобретатель:

Чэнь Шухуэй, Ян Ясюнь, Чжан
Цзяньчэнь, Ли Пэн, Хэ Хайин, Ван
Чжэн, Ли Цзянь (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыты соединение, представляющее собой короткий пептид на основе пролина с модифицированным кольцом, и его применение, и конкретно раскрыто соединение, представленное формулой (X), или его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202390695

202390695

A1

F0105027RU

**СОЕДИНЕНИЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ КОРОТКИЙ ПЕПТИД НА
ОСНОВЕ ПРОЛИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ КОЛЬЦОМ, И ЕГО
ПРИМЕНЕНИЕ**

[0001] Настоящей заявкой испрашивается приоритет следующих заявок:

CN202110413867X, поданной 16 апреля 2021 года;

CN2021105177436, поданной 12 мая 2021 года;

CN2021106375805, поданной 8 июня 2021 года;

CN2021106592421, поданной 11 июня 2021 года;

CN2021108795702, поданной 30 июля 2021 года;

CN2021110408784, поданной 6 сентября 2021 года;

CN2021110888122, поданной 16 сентября 2021 года;

CN2021113070430, поданной 5 ноября 2021;

CN2021113430120, поданной 12 ноября 2021;

CN2021114339622, поданной 29 ноября 2021;

CN2021115671634, поданной 20 декабря 2021;

CN2022100298871, поданной 12 января 2022;

CN2022101700462, поданной 23 февраля 2022.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

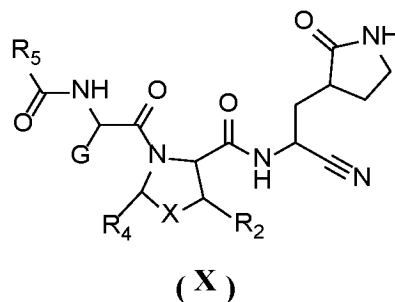
[0002] Настоящее изобретение относится к области техники медицинской химии, в частности, соединению, представляющему собой короткий пептид на основе пролина с модифицированным кольцом, и его применению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящее время существует семь разновидностей коронавирусов, которые могут заражать людей, а именно HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI, SARS-CoV (SARS), MERS-CoV (MERS) и COVID-19, который впервые обнаружен в декабре 2019 года, и COVID-19 изменяется от Альфа, Бета до Дельта... и затем до Омикрона и все еще быстро распространяется и постоянно изменяется. В 2022 человечество провозгласило третий год пандемии COVID-19 с общим числом подтвержденных случаев, превышающих 500 миллионов, и общим числом смертельных случаев, превышающих 6 миллионов, при этом число подтвержденных случаев COVID-19, превышающих 1 миллион, наблюдается в приблизительно 50 странах. Эпидемиологический путь передачи, общее направление распространения и уровень пандемии намного превышают таковые для гриппа А, H1N1, в 2009 году. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной нитью и характеризуется высокой гомологией с SARS-CoV и MERS-CoV. После того как вирус инфицирует и попадает в клетку-хозяина, с помощью клетки-хозяина генетический материал РНК вначале обеспечивает трансляцию и экспрессию двух полипротеиновых предшественников (pp1a и pp1ab), и полипротеиновые предшественники претерпевают внутримолекулярное расщепление под действием протеазы 3CL и протеазы PL с получением множества неструктурированных белков. Поскольку протеаза 3CL ответственна за расщепление по меньшей мере 11 участков, протеазу 3CL также называют главной протеазой (Mpro). Неструктурированные белки вовлечены в продуцирование субгеномной РНК и четырех структурных белков (белок Е, белок М, белок S и белок N) вируса, завершая таким образом размножение и высвобождение вирусного потомства; протеаза 3CL относится к цистеиновым протеазам, и активная форма протеазы 3CL представляет собой гомодимер. Протеаза 3CL у коронавируса является относительно консервативной, и субстраты протеазы 3CL из разных коронавирусов имеют общие характеристики. Поскольку не существует протеазы, гомологичной протеазе 3CL, в организме человека, протеаза 3CL стала одной из идеальных мишеней против коронавируса.

СОДЕРЖАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой (X), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0005] где



[0007] кольцо A выбрано из C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила;

[0008] каждый R₁ независимо выбран из галогена, OR₁₁, CN, CH₃S(O)_m-, -NH(R₁₂), C₁-залкила и C₁₋₃галогеналкила;

[0009] R₁₁ выбран из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, CH₃(OCH₂CH₂)_p- и H(OCH₂CH₂)_q-;

[0010] R₁₂ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, CH₃CO- и CH₃SO₂-;

[0011] m выбран из 0, 1 и 2;

[0012] p и q выбраны из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

[0013] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

[0014] X выбран из -CH(R₃)-, -CH₂CH₂-, O, S, Se, SO₂ и -N(R₃)-, и -CH₂CH₂-необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R;

[0015] каждый R независимо выбран из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила;

[0016] каждый R_3 независимо выбран из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} -арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{31} ;

[0017] каждый из R_2 и R_4 независимо выбран из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} -арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{21} ;

[0018] или

[0019] R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{5-8} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил, и C_{5-8} -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно и независимо замещены 1 или 2 R_a ;

[0020] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, C_{3-6} -циклоалкила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{3-6} -циклоалкил, C_{6-10} -арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{41} ;

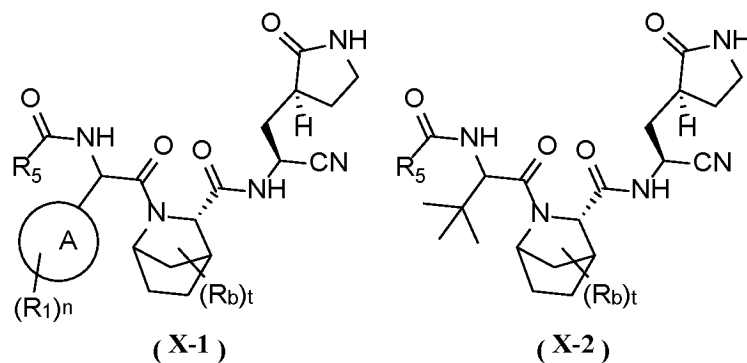
[0021] каждый из R_{21} , R_{31} и R_{41} независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила и C_{1-3} -галогеналкокси;

[0022] R_5 выбран из C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, - CH_2-R_6 и - CH_2-O-R_6 ;

[0023] R_6 выбран из фенила, и фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{61} ;

[0024] R_{61} выбран из галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -галогеналкокси.

[0025] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, представленное формулами (X-1) и (X-2), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0026] где

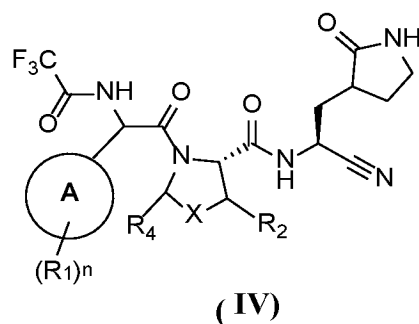
[0027] каждый R_b независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси и C_{3-6} циклоалкила;

[0028] или два R_b при смежных атомах углерода или при одном и том же атоме углерода вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил или циклобутил;

[0029] t выбран из 1 и 2;

[0030] R_1 , R_5 , n и кольцо A определены в данном документе.

[0031] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение, представленное формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0032] где

[0033] кольцо A выбрано из C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

[0034] каждый R_1 независимо выбран из галогена, OR_{11} , CN, $CH_3S(O)_m$ -, $-NH(R_{12})$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

[0035] R_{11} выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, $CH_3(OCH_2CH_2)_p-$ и $H(OCH_2CH_2)_q-$;

[0036] R_{12} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, CH_3CO- и CH_3SO_2- ;

[0037] m выбран из 0, 1 и 2;

[0038] p и q выбраны из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

[0039] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

[0040] X выбран из $-CH(R_3)-$, $-CH_2CH_2-$, O, S, Se, SO_2 и $-N(R_3)-$, и $-CH_2CH_2-$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R;

[0041] каждый R независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

[0042] каждый R_3 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{31} ;

[0043] каждый из R_2 и R_4 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{21} ;

[0044] или

[0045] R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{5-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил, и C_{5-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещены 1 или 2 R_a ;

[0046] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{41} ;

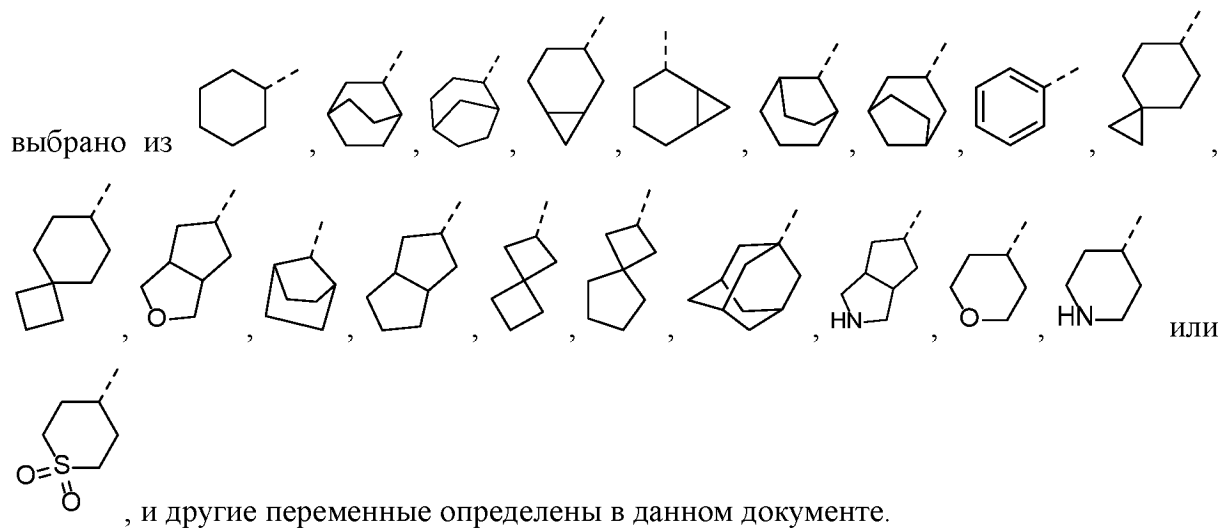
[0047] каждый из R_{21} , R_{31} и R_{41} независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} галогеналкокси;

[0048] «гетероциклоалкил», «гетероциклоалкенил» и «гетероарил» содержат 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранных из O, S, SO₂, N, P и Se.

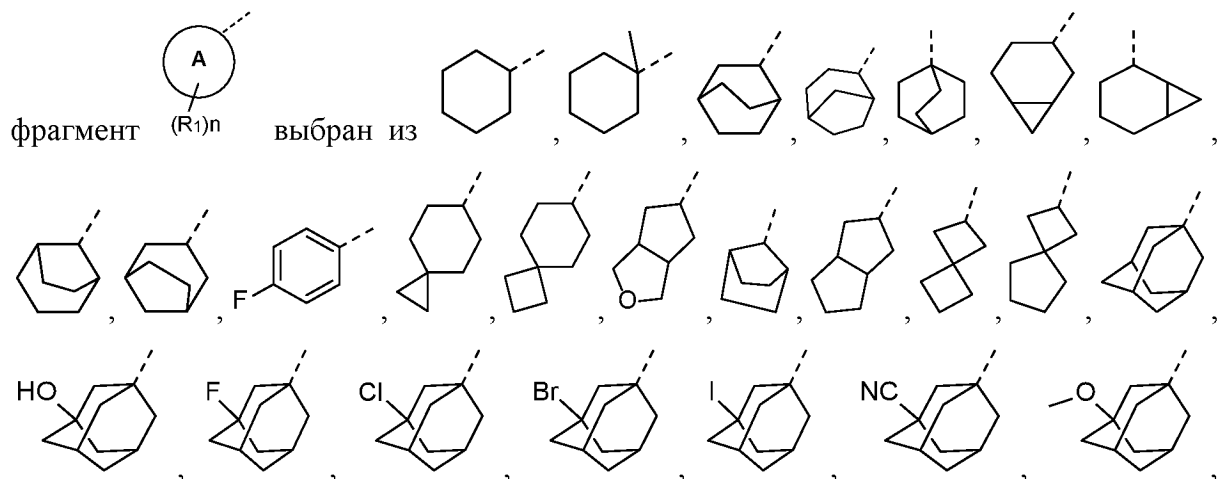
[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁ выбран из F, Cl, Br, I, метила, OH, CN, CH₃O-, CH₃S-, CH₃S(O)-, CH₃SO₂-, CH₃NH-, CH₃CONH-, CH₃SO₂NH-, CH₃OCH₂CH₂O-, CH₃(OCH₂CH₂)₂O-, CH₃(OCH₂CH₂)₄O-, HOCH₂CH₂O-, H(OCH₂CH₂)₂O- и H(OCH₂CH₂)₄O-, и другие переменные определены в данном документе.

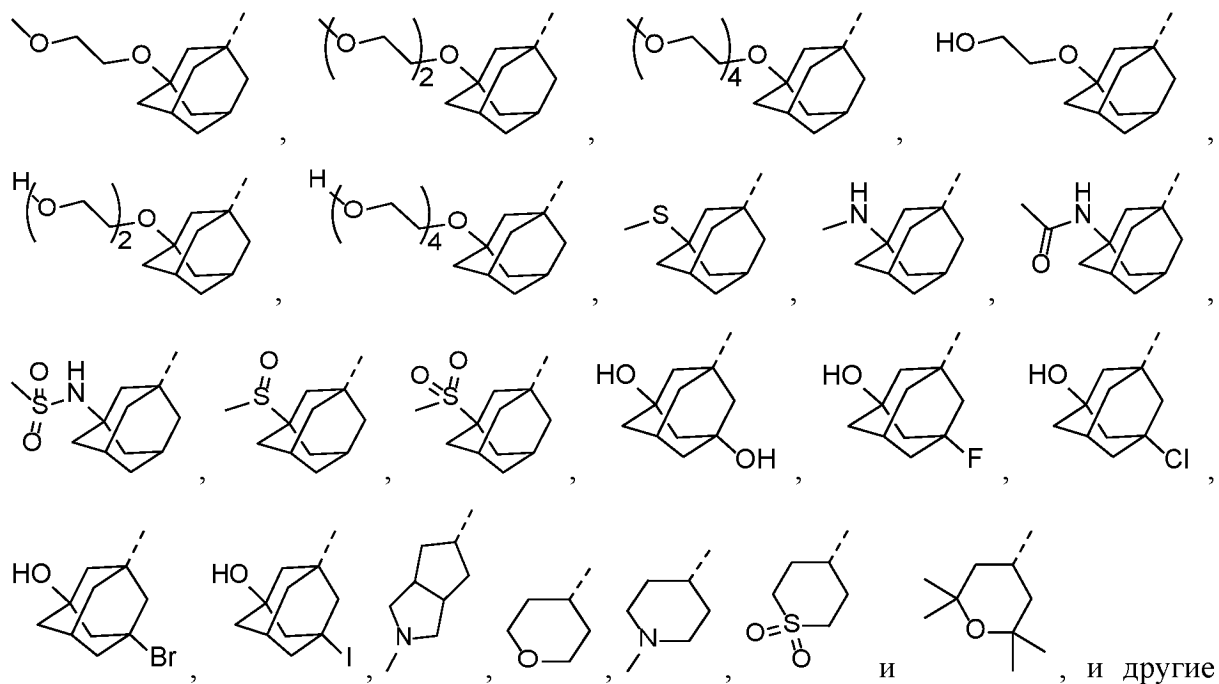
[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из C₅₋₉-циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, адмантила и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0051] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A



[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

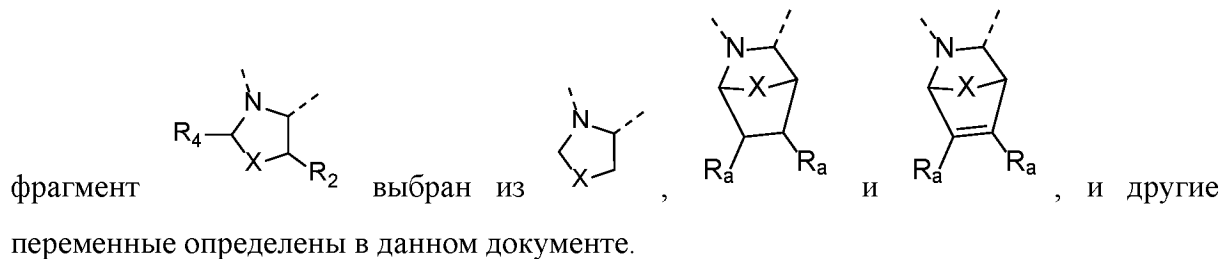




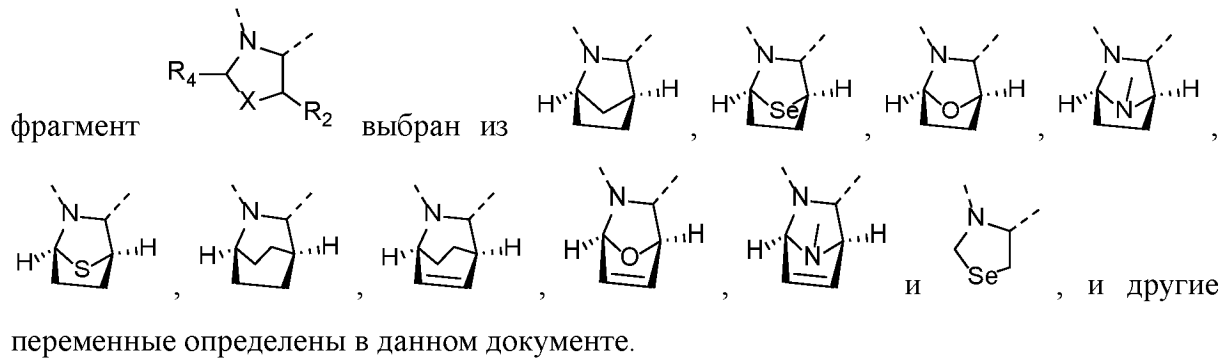
переменные определены в данном документе.

[0053] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a выбран из H и метила, и другие переменные определены в данном документе.

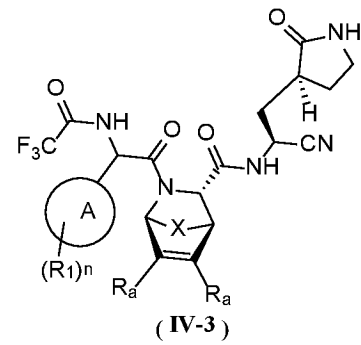
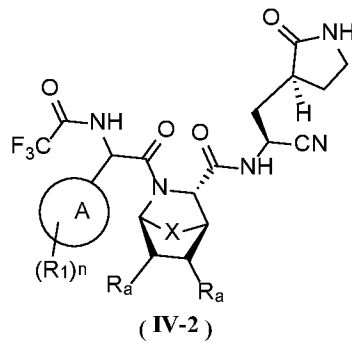
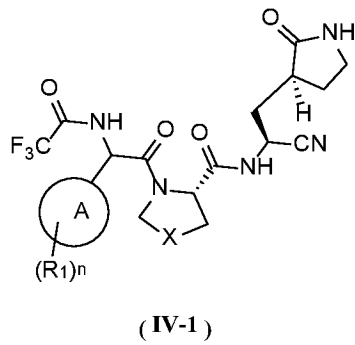
[0054] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

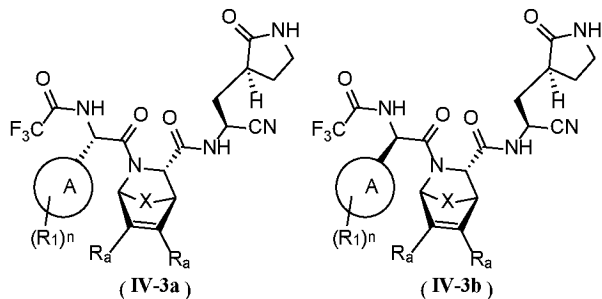
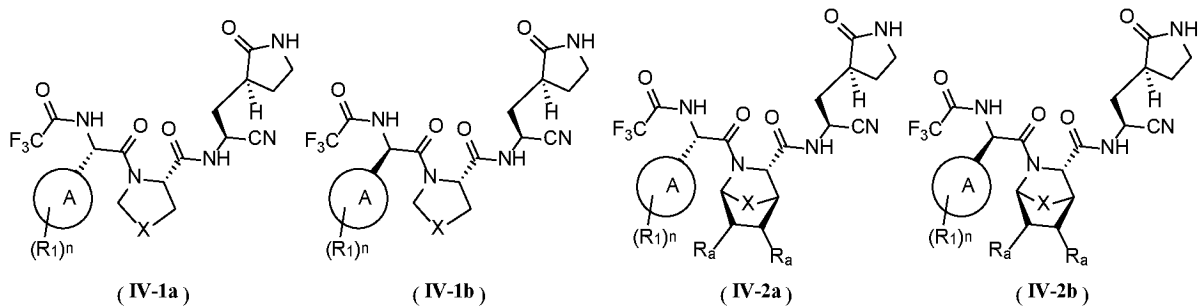


[0056] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из



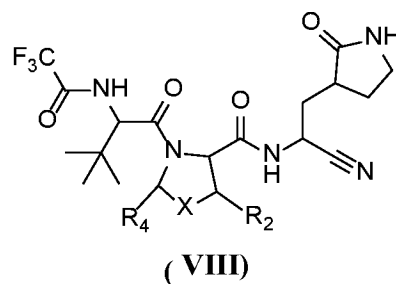
[0057] где R_1 , R_a , n , X и кольцо A определены в данном документе.

[0058] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из



[0059] где R_1 , R_a , n , X и кольцо A определены в данном документе.

[0060] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой (VIII), или его фармацевтически приемлемая соль,



[0061] где

[0062] X выбран из $-\text{CH}(\text{R}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, O, S, Se, SO_2 и $-\text{N}(\text{R}_3)-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R;

[0063] каждый R независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

[0064] каждый R_3 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{31} ;

[0065] каждый из R_2 и R_4 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{21} ;

[0066] или

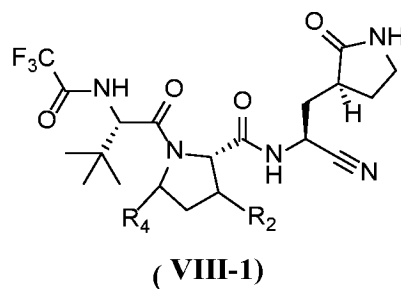
[0067] R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5 -8циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил, и C_5 -8циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно и независимо замещены 1 или 2 R_a ;

[0068] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{41} ;

[0069] каждый из R_{21} , R_{31} и R_{41} независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} галогеналкокси;

[0070] «гетероциклоалкил», «гетероциклоалкенил» и «гетероарил» содержат 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранных из O, S, SO_2 , N, P и Se.

[0071] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из структуры, представленной формулой (VIII-1),



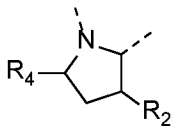
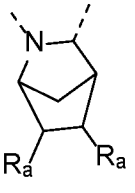
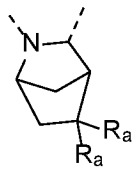
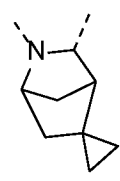
[0072] где

[0073] R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5 -циклоалкил, и C_5 -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a ;

[0074] R_a определен в данном документе.

[0075] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_a независимо выбран из H, F и CH_3 , и другие переменные определены в данном документе.

[0076] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

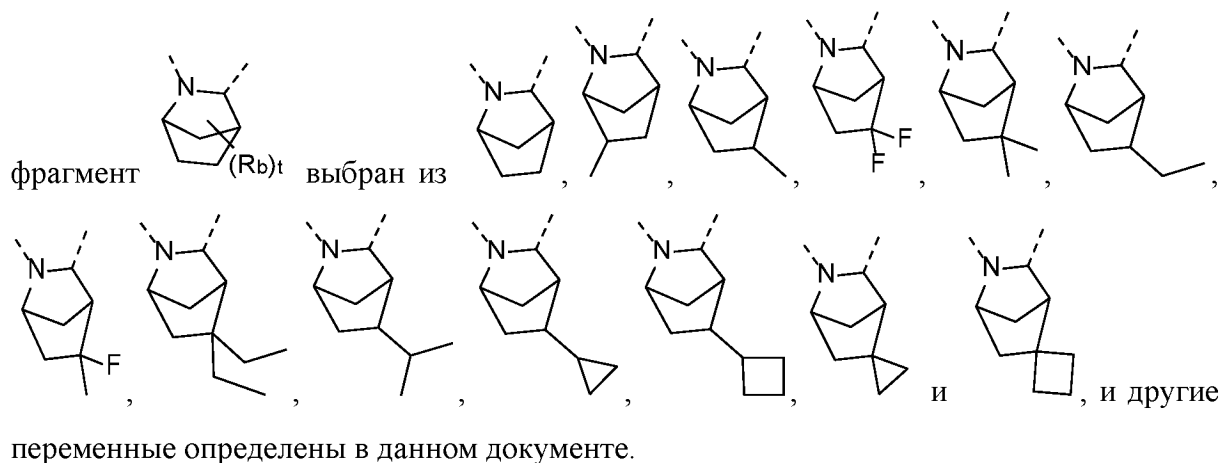
фрагмент  выбран из , , и , и другие переменные определены в данном документе.

[0077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

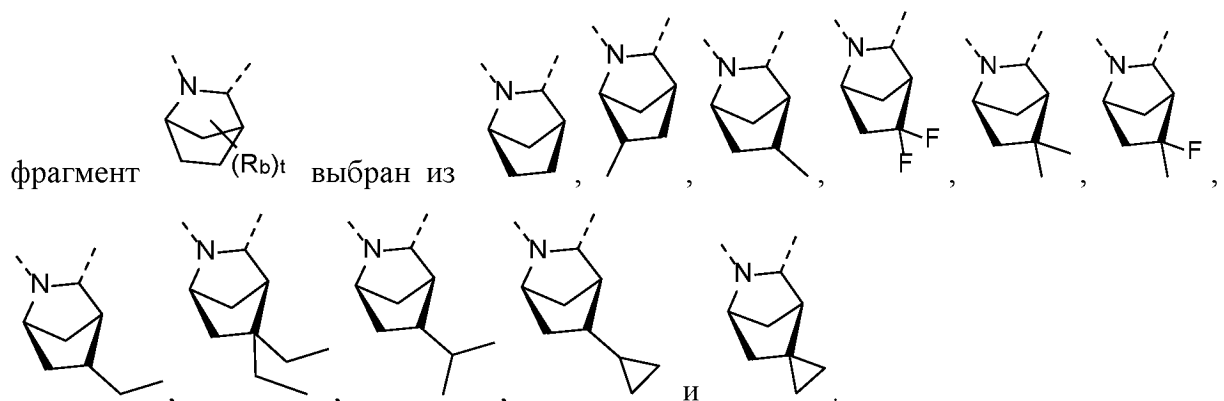
фрагмент  выбран из , , , , и , и другие переменные определены в данном документе.

[0078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_b независимо выбран из H, F, метила, этила, изопропила, циклопропила и циклобутила, и другие переменные определены в данном документе.

[0079] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



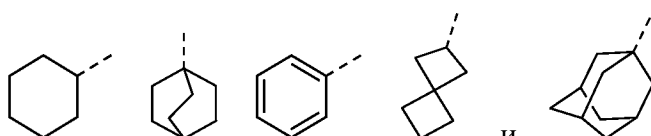
[0081] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из галогена, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкила и C_1 -галогеналкокси, и другие переменные определены в данном документе.

[0082] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R_1 независимо выбран из F, Cl и метила, и другие переменные определены в данном документе.

[0083] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из C_5 -10-циклоалкила и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

[0084] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из циклогексила, спиро[3.3]гептила, бицикло[2.2.2]октила, адамантила и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

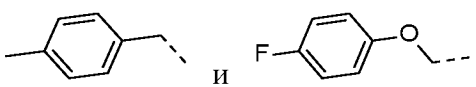
[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А

выбрано из , и другие переменные определены в данном документе.

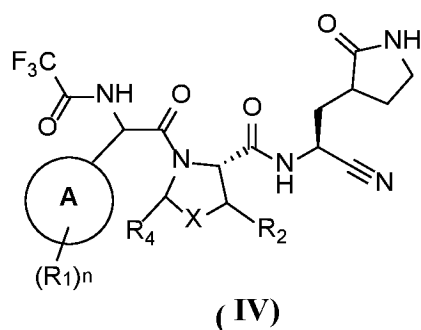
[0086] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  (R₁)ⁿ выбран из , и другие переменные определены в данном документе.

[0087] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₅ выбран из -

CF₃, -OCH₃, , и другие переменные определены в данном документе.

[0088] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из



[0089] где

[0090] кольцо А выбрано из C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила;

[0091] каждый R_1 независимо выбран из галогена, OR_{11} , CN, $CH_3S(O)_m-$, $-NH(R_{12})$, C_1 -алкила и C_{1-3} галогеналкила;

[0092] R_{11} выбран из H, C_1 -алкила, C_{1-3} галогеналкила, $CH_3(OCH_2CH_2)_p-$ и $H(OCH_2CH_2)_q-$;

[0093] R_{12} выбран из C_1 -алкила, C_{1-3} галогеналкила, CH_3CO- и CH_3SO_2- ;

[0094] m выбран из 0, 1 и 2;

[0095] p и q выбраны из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

[0096] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

[0097] X выбран из $-CH(R_3)-$, $-CH_2CH_2-$, O, S, Se, SO_2 и $-N(R_3)-$, и $-CH_2CH_2-$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R;

[0098] каждый R независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_1 -алкила и C_{1-3} галогеналкила;

[0099] каждый R_3 независимо выбран из H, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{31} ;

[0100] каждый из R_2 и R_4 независимо выбран из H, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{21} ;

[0101] или

[0102] R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5 -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил, и C_5 -циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно замещены 1 или 2 R_a ;

[0103] каждый R_a независимо выбран из H, галогена, C_1 -алкила, C_1 -алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{41} ;

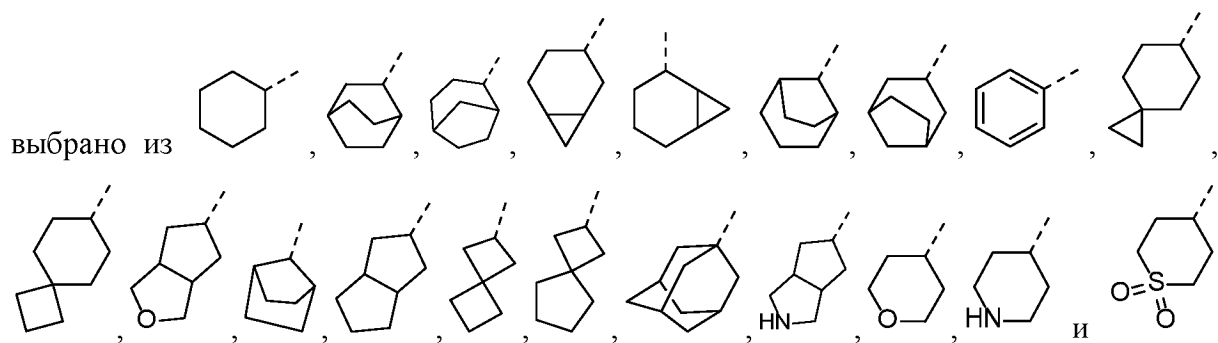
[0104] каждый из R_{21} , R_{31} и R_{41} независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила и C_{1-3} -галогеналкокси;

[0105] «гетероциклоалкил», «гетероциклоалкенил» и «гетероарил» содержат 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранных из O, S, SO_2 , N, P и Se.

[0106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из F, Cl, Br, I, метила, OH, CN, CH_3O- , CH_3S- , $CH_3S(O)-$, CH_3SO_2- , CH_3NH- , CH_3CONH- , CH_3SO_2NH- , $CH_3OCH_2CH_2O-$, $CH_3(OCH_2CH_2)_2O-$, $CH_3(OCH_2CH_2)_4O-$, $HOCH_2CH_2O-$, $H(OCH_2CH_2)_2O-$ и $H(OCH_2CH_2)_4O-$, и другие переменные определены в данном документе.

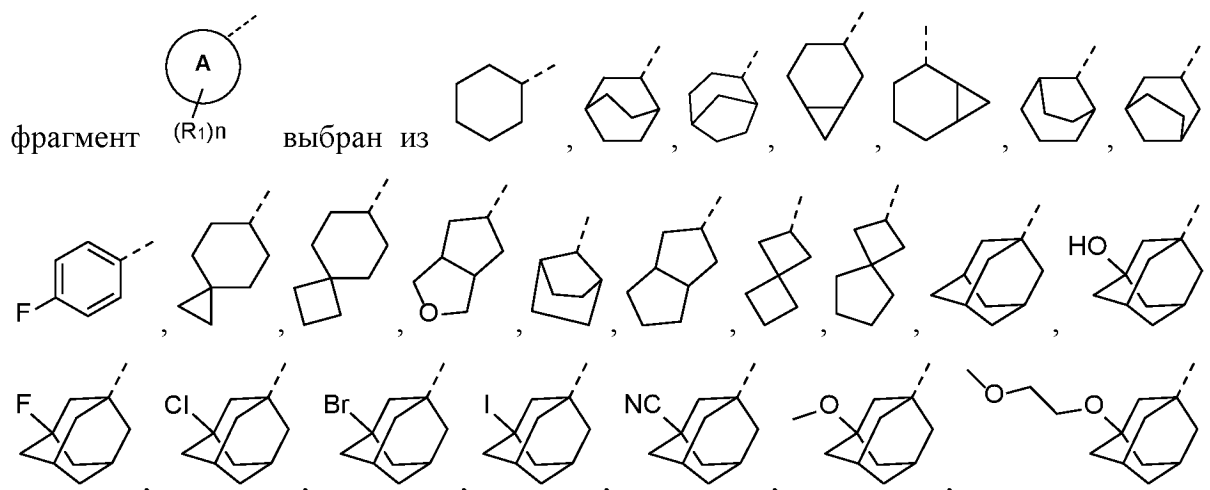
[0107] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из C_{5-9} -циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, адамантила и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

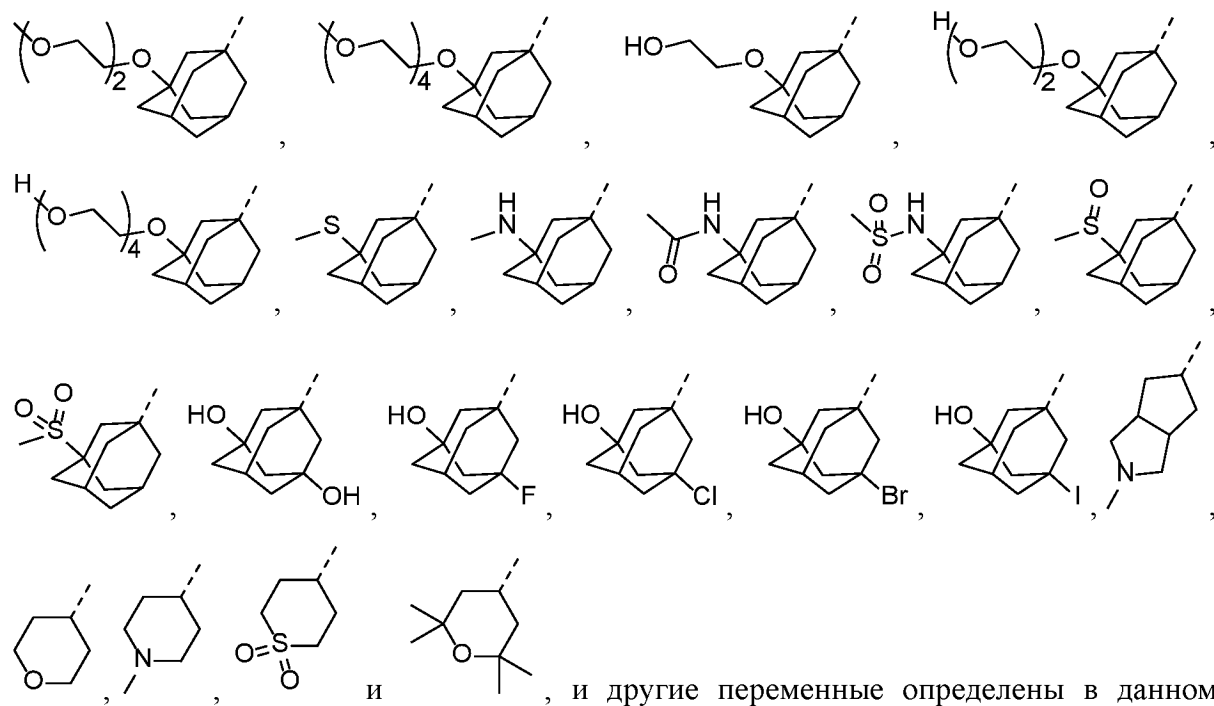
[0108] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A



и другие переменные определены в данном документе.

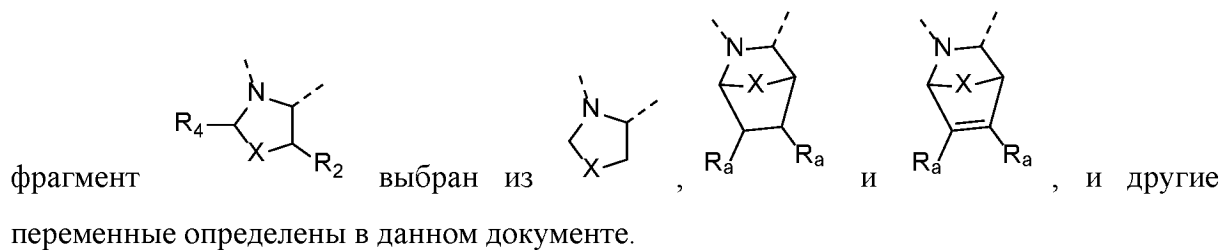
[0109] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



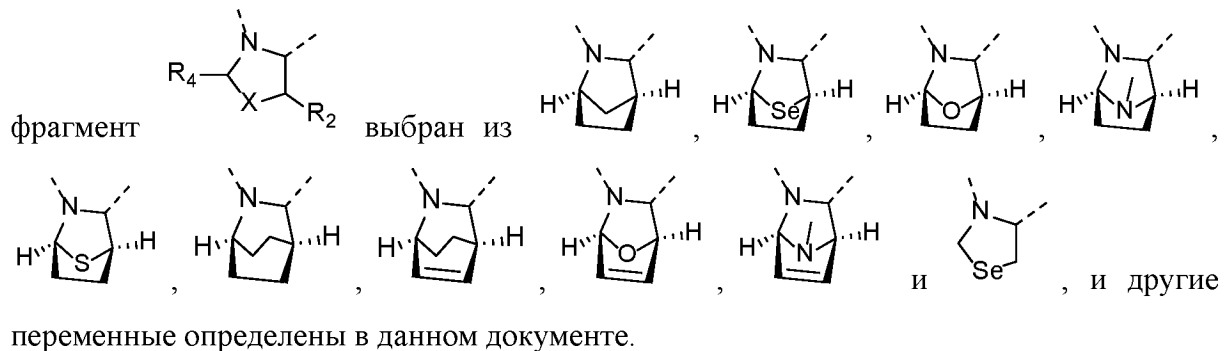


[0110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a выбран из H и метила, и другие переменные определены в данном документе.

[0111] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

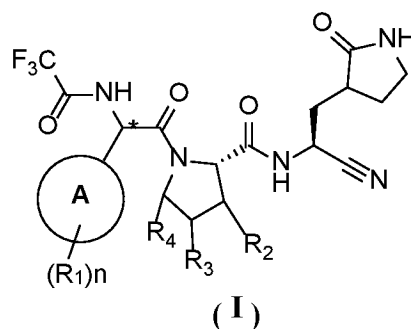


[0112] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0113] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение

выбрано из



[0114] где

[0115] кольцо A выбрано из C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и фенила;

[0116] каждый R₁ независимо выбран из галогена и C₁₋₃алкила, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 F;

[0117] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

[0118] R₂ представляет собой H, R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a;

[0119] или

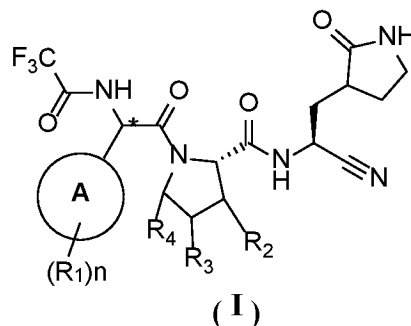
[0120] R₃ представляет собой H, R₂ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₅₋₈циклоалкил, и C₅₋₈циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a;

[0121] каждый R_a независимо выбран из H и C₁₋₃алкила;

[0122] «гетероциклоалкил» содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S, N, P и Se;

[0123] атом углерода со «*» представляет собой хиральный атом углерода, который определяет существование формы единственного (*R*) или (*S*) энантиомера или формы, богатой единственным энантиомером.

[0124] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из



[0125] где

[0126] кольцо A выбрано из C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и фенила;

[0127] каждый R₁ независимо выбран из галогена, OR₁₁, CN, CH₃S(O)_m-, NHR₁₂ и C₁₋₃алкила, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 F;

[0128] R₁₁ выбран из H, C₁₋₃алкила, CH₃(OCH₂CH₂)_p- и H(OCH₂CH₂)_q-, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0129] R₁₂ выбран из C₁₋₃алкила, CH₃CO- и CH₃SO₂-, и C₁₋₃алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена;

[0130] m выбран из 0, 1 и 2;

[0131] p и q выбраны из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

[0132] n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

[0133] R₂ представляет собой H, R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a;

[0134] или

[0135] R_3 представляет собой H, R_2 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{5-8} -циклоалкил, и C_{5-8} -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a ;

[0136] каждый R_a независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила;

[0137] «гетероциклоалкил» содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранных из O, S, SO_2 , N, P и Se;

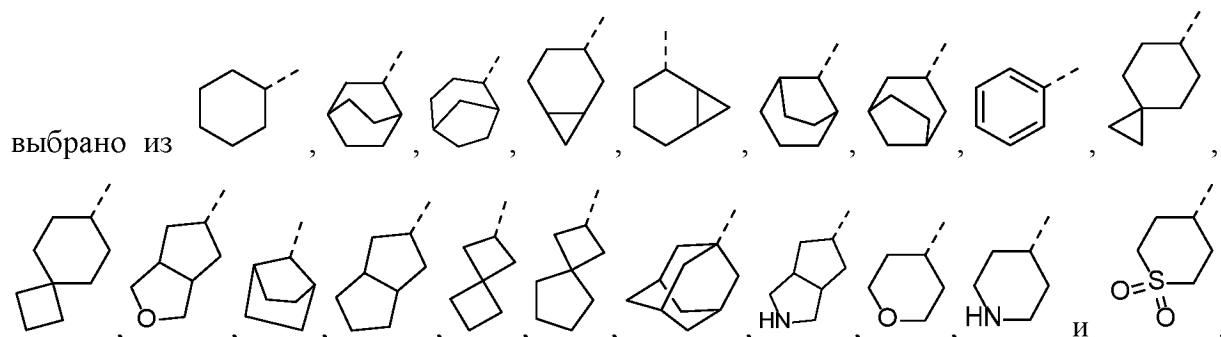
[0138] атом углерода со «*» представляет собой хиральный атом углерода, который определяет существование формы единственного (*R*) или (*S*) энантиомера или формы, богатой единственным энантиомером.

[0139] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из F, Cl, Br, I, метила, OH, CN, CH_3O- , CH_3S- , $CH_3S(O)-$, CH_3SO_2- , CH_3NH- , CH_3CONH- , CH_3SO_2NH- , $CH_3OCH_2CH_2O-$, $CH_3(OCH_2CH_2)_2O-$, $CH_3(OCH_2CH_2)_4O-$, $HOCH_2CH_2O-$, $H(OCH_2CH_2)_2O-$ и $H(OCH_2CH_2)_4O-$, и другие переменные определены в данном документе.

[0140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 выбран из F и метила, и другие переменные определены в данном документе.

[0141] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из C_{5-9} -циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, адамантила и фенила, и другие переменные определены в данном документе.

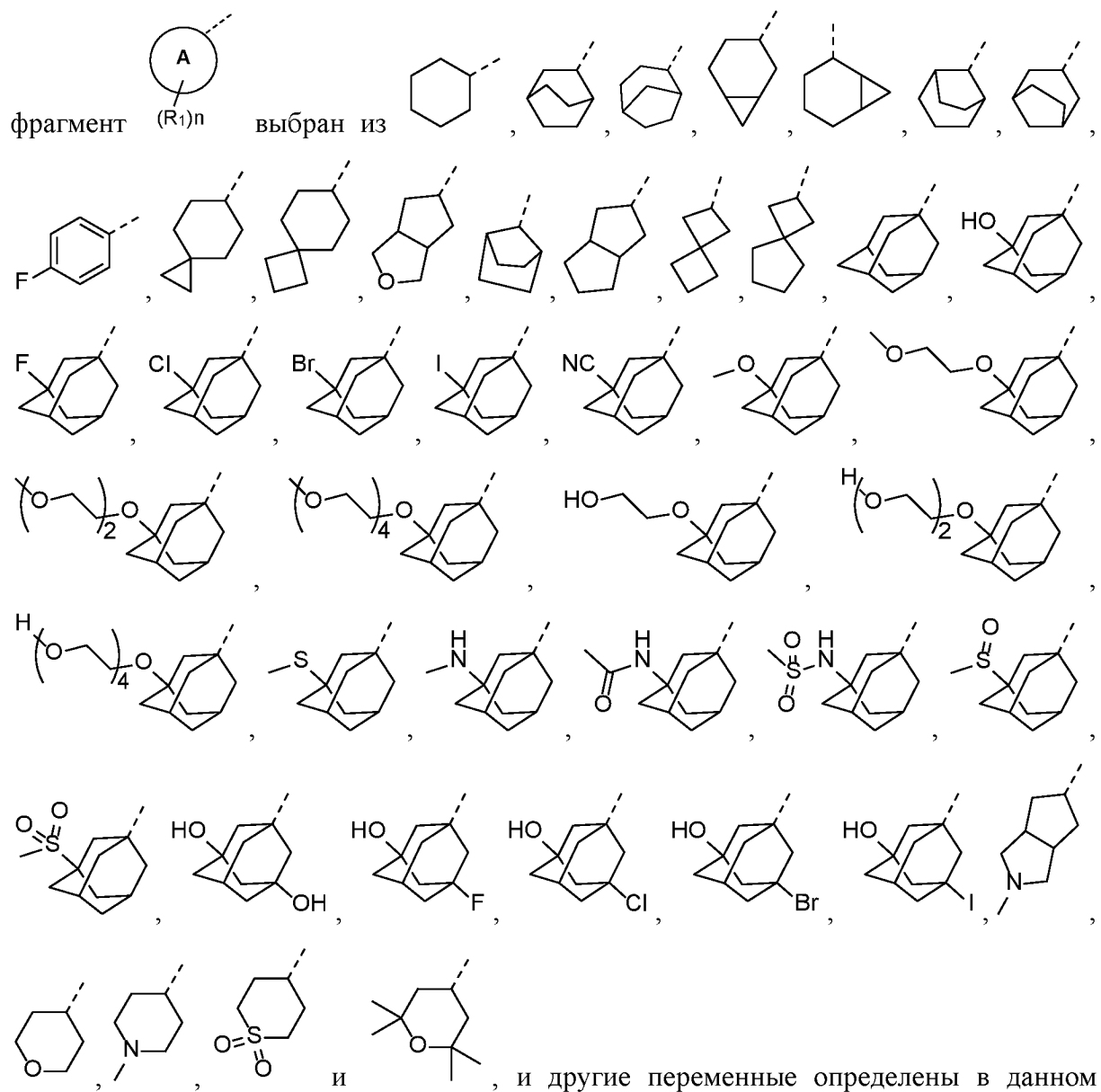
[0142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A



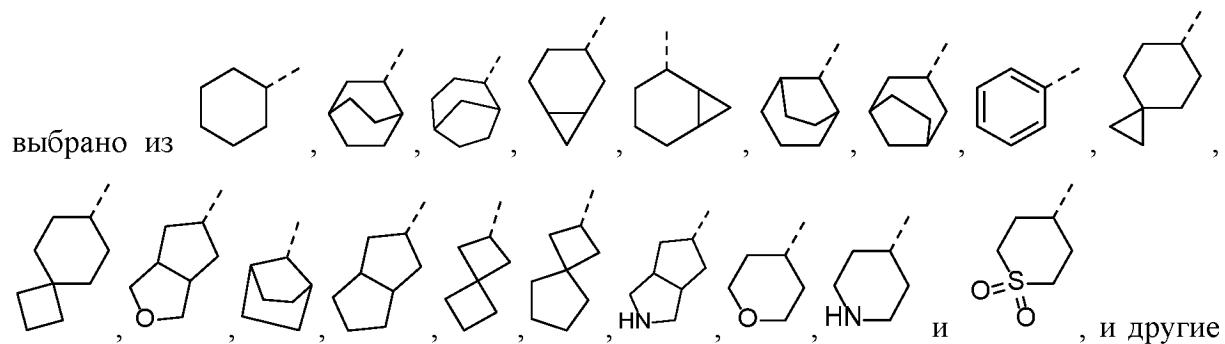
[0143] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из C_{5-9} -циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила и фенила, и другие

переменные определены в данном документе.

[0144] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0145] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А



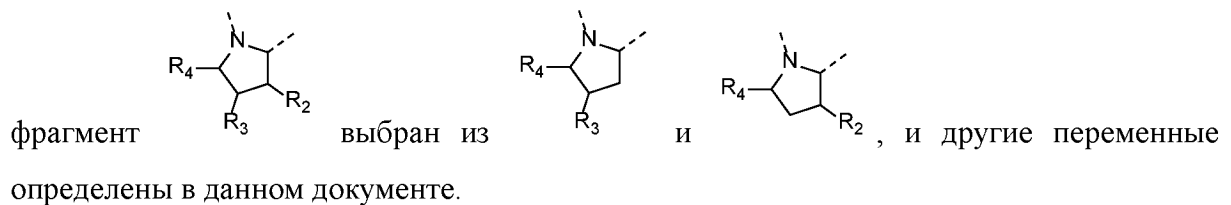
переменные определены в данном документе.

[0146] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

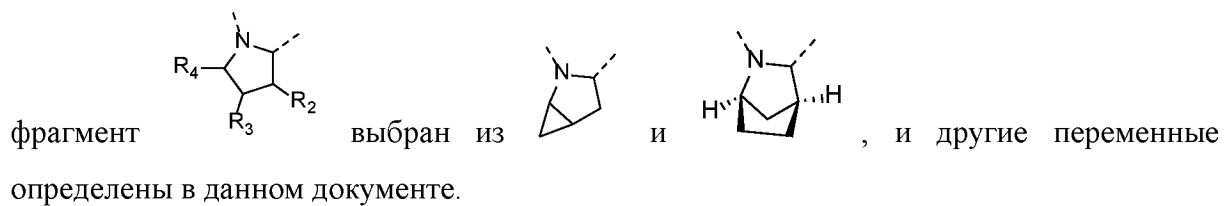


[0147] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a выбран из H и метила, и другие переменные определены в данном документе.

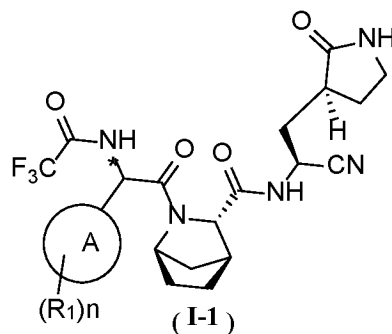
[0148] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0149] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

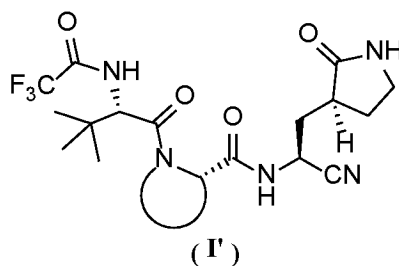


[0150] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из

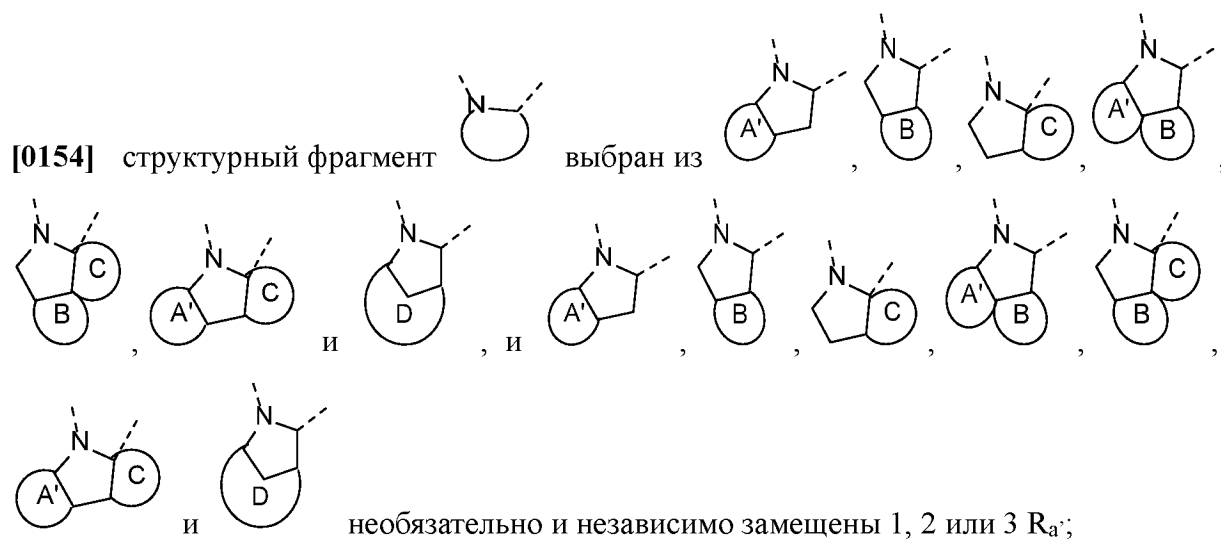


[0151] где R_1 , n и кольцо A определены в данном документе.

[0152] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из



[0153] где



[0155] кольцо A' выбрано из C_{3-6} -циклоалкила, и C_{3-6} -циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 $R_{a'}$;

[0156] кольцо В выбрано из C₄-8циклоалкила, C₅-8циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила и 5-8-членного гетероциклоалкенила, и C₄-8циклоалкил, C₅-8циклоалкенил, 3-8-членный гетероциклоалкил и 5-8-членный гетероциклоалкенил необязательно замещены 1 или 2 R_a';

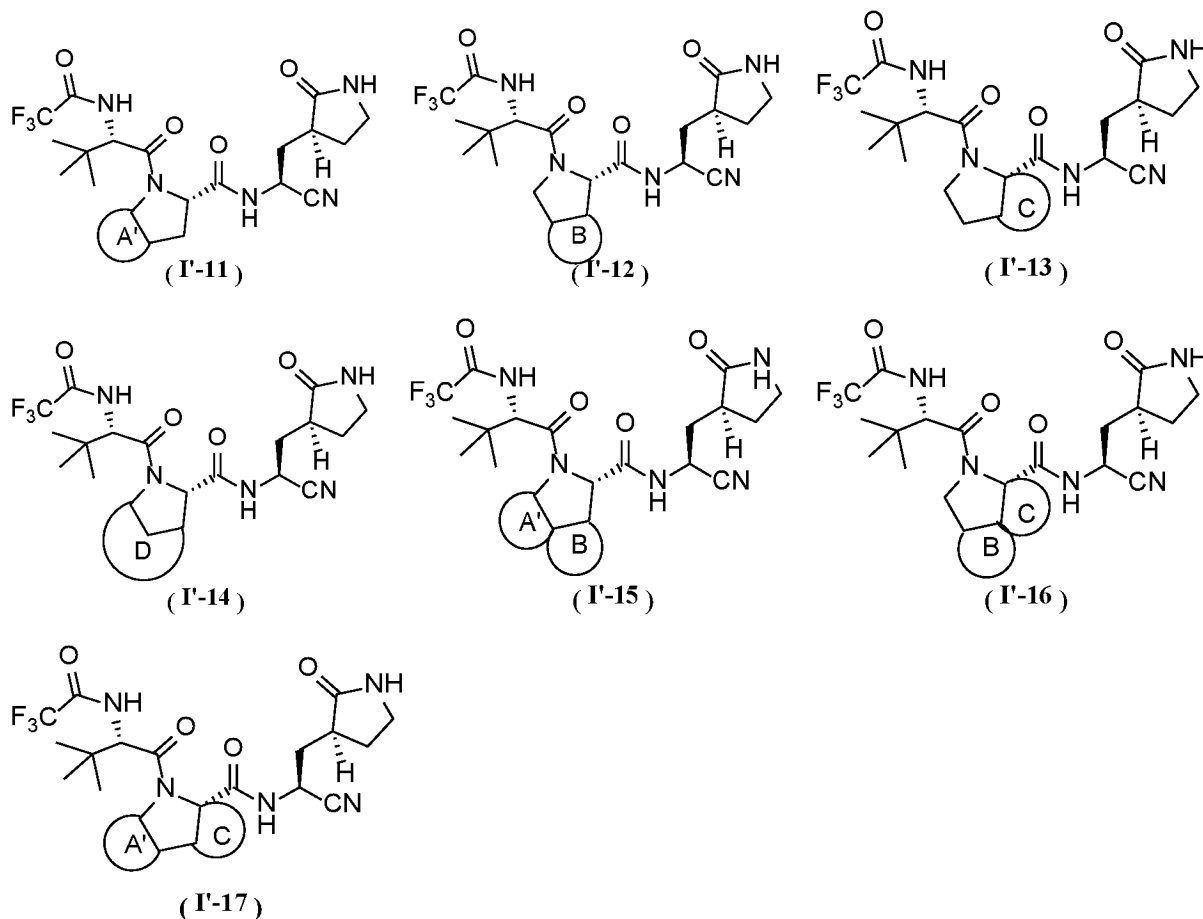
[0157] кольцо С выбрано из  ;

[0158] кольцо D выбрано из C₄-8циклоалкила, C₅-8циклоалкенила и 5-8-членного гетероциклоалкила, и C₃-6циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R_a';

[0159] каждый R_a' независимо выбран из F и метила;

[0160] гетероциклоалкил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы гетероатомов, независимо выбранных из O, S, N и NH.

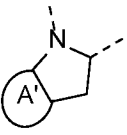
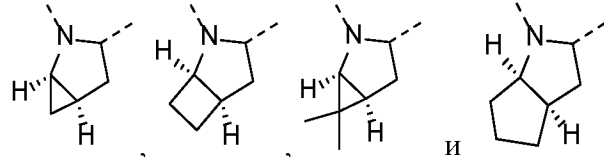
[0161] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из формул (I'-11), (I'-12), (I'-13), (I'-14), (I'-15), (I'-16) и (I'-17),



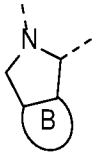
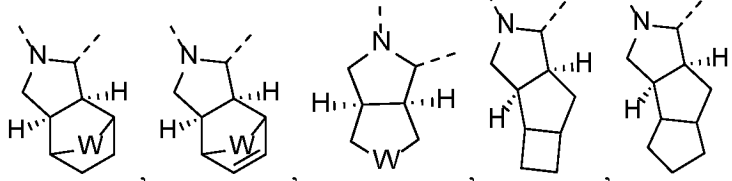
[0162] где

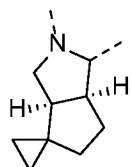
[0163] кольца A', B, C и D определены в данном документе.

[0164] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , и другие переменные определены в данном документе.

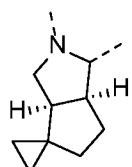
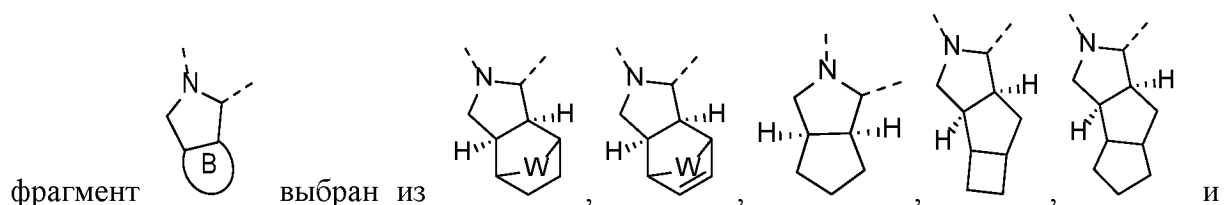
[0165] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

фрагмент  выбран из , и



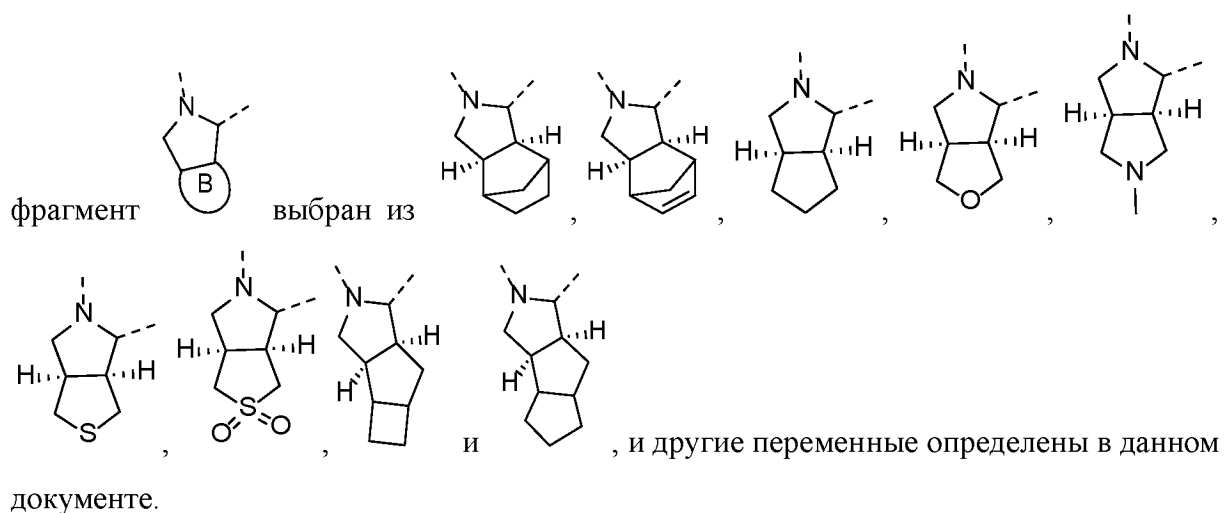
, где W выбран из CH_2 , NH , $\text{N}(\text{CH}_3)$, O , S и SO_2 , и другие переменные определены в данном документе.

[0166] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

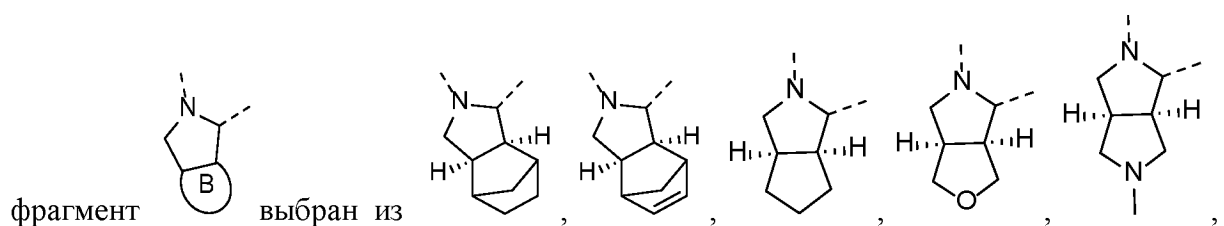


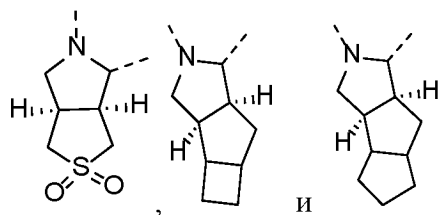
, где W выбран из CH_2 , NH , O и S , и другие переменные определены в данном документе.

[0167] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



[0168] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный



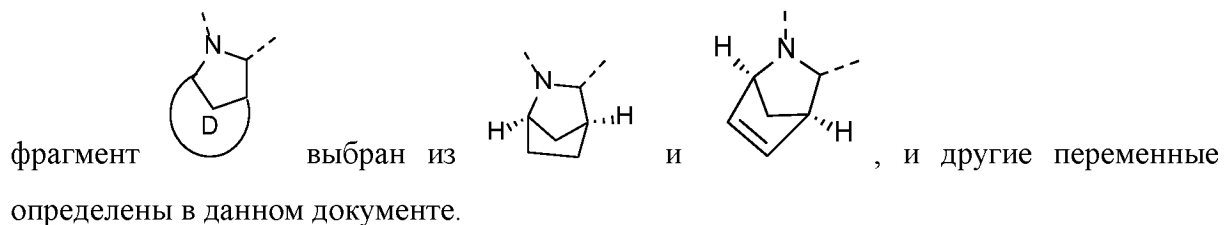


, и другие переменные определены в данном документе.

[0169] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

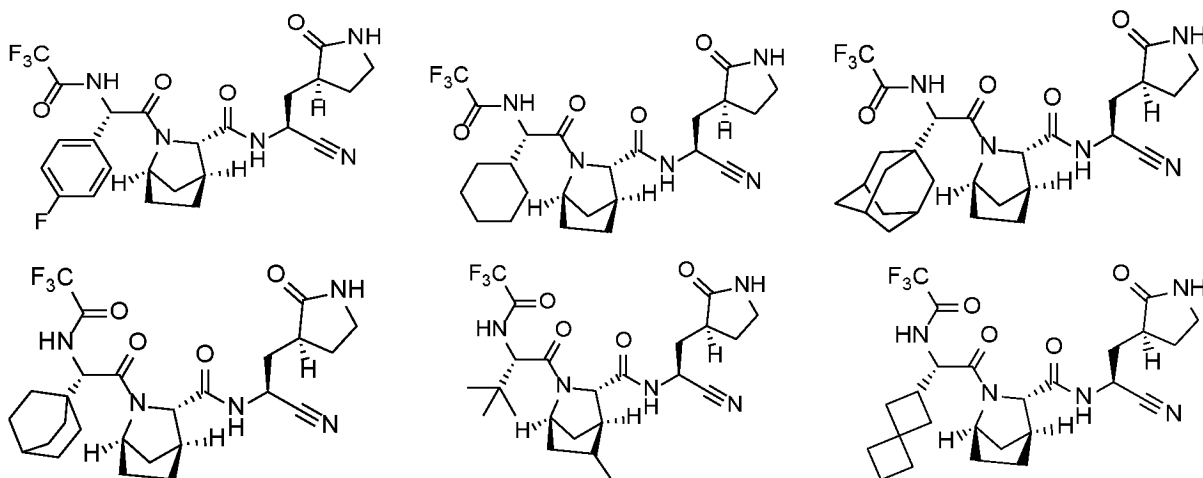


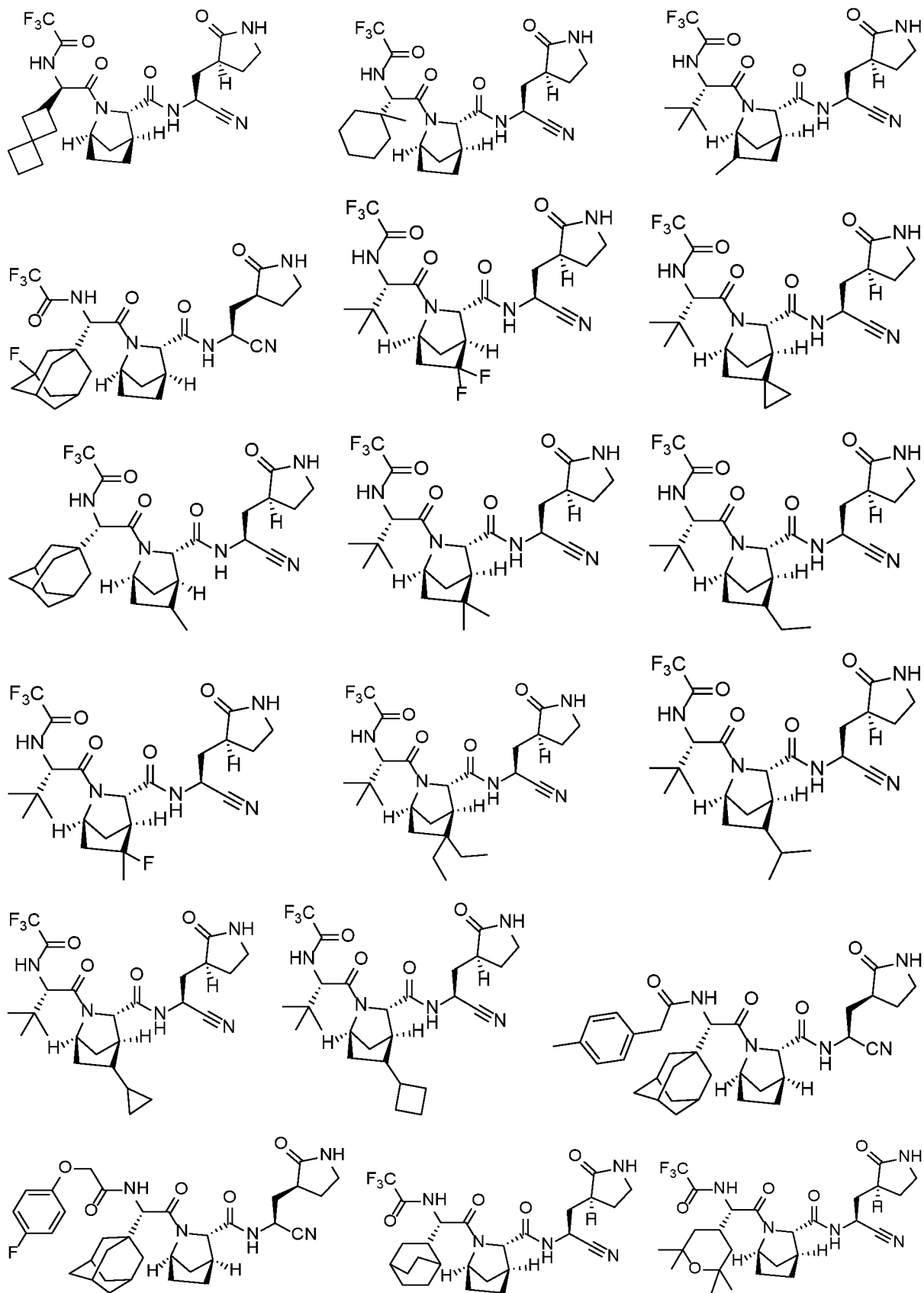
[0170] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения структурный

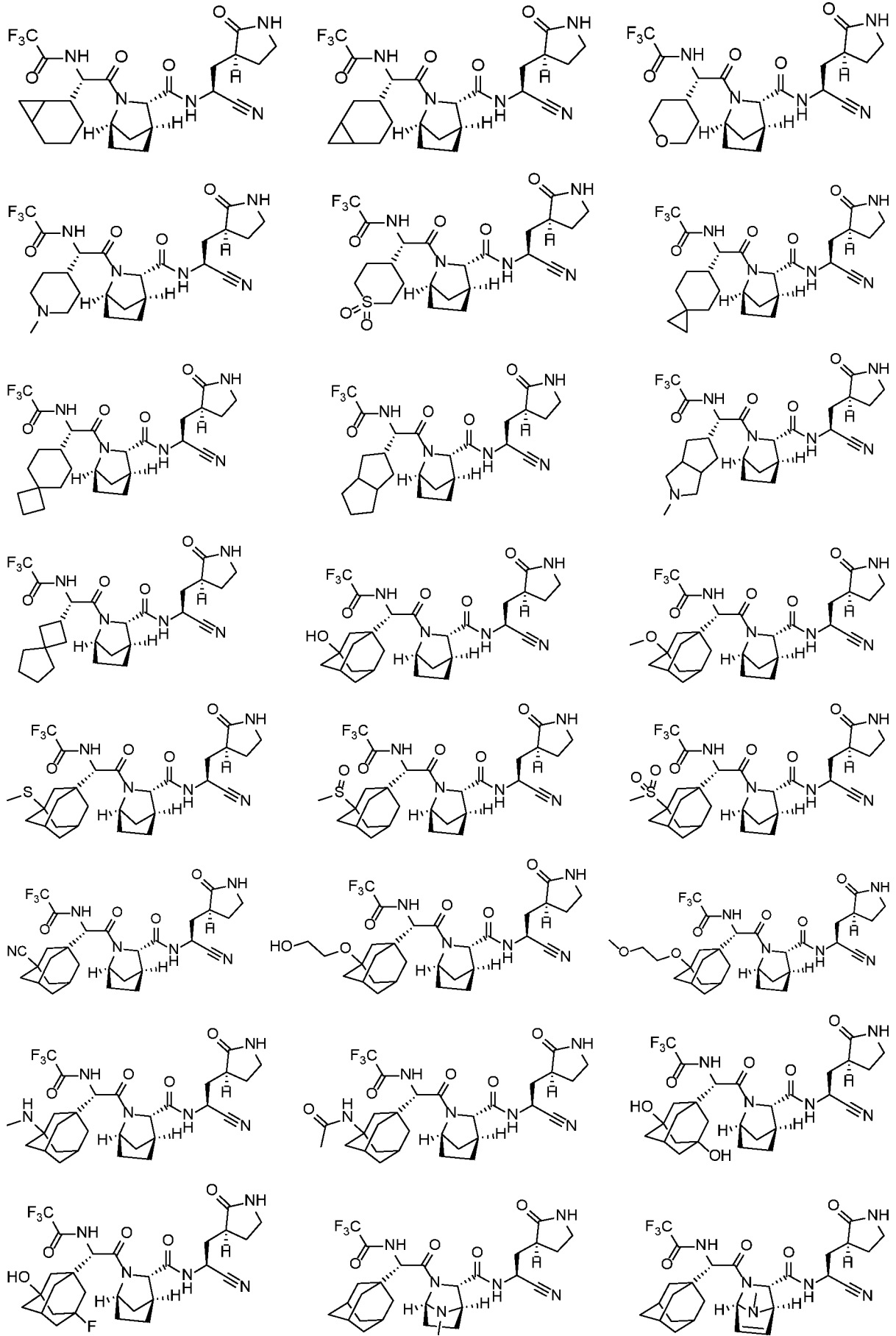


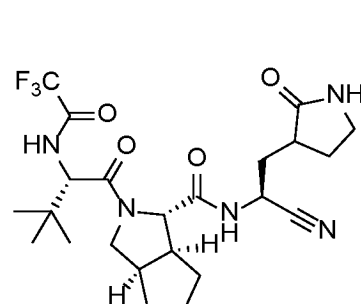
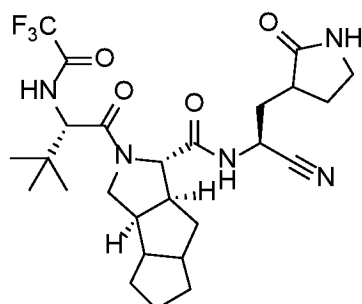
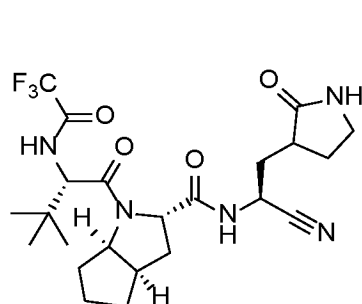
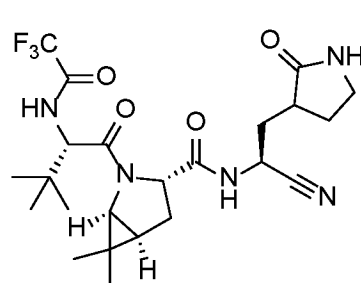
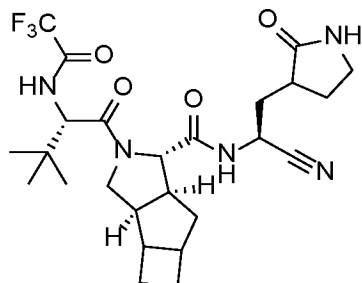
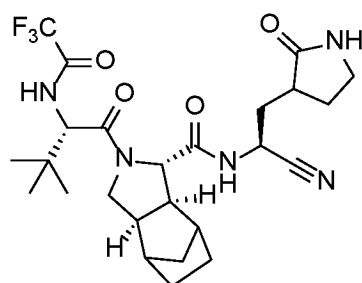
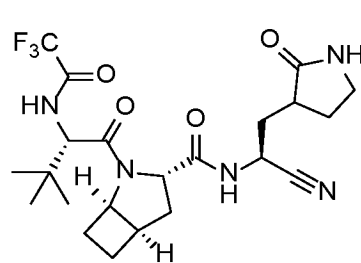
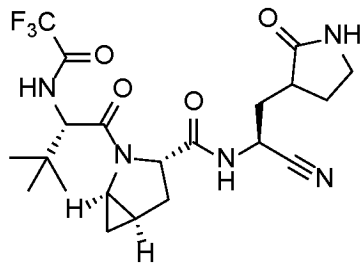
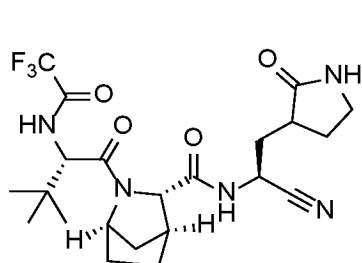
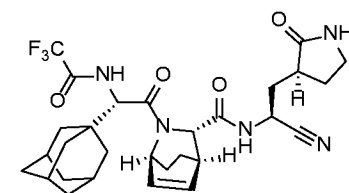
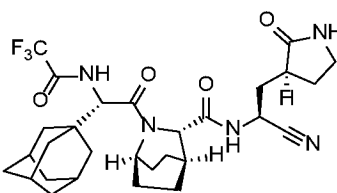
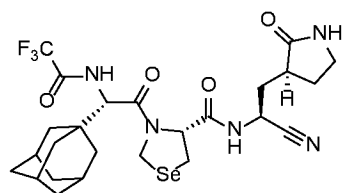
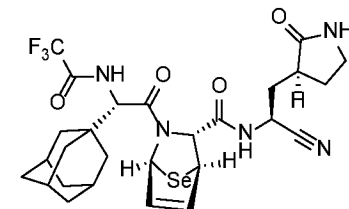
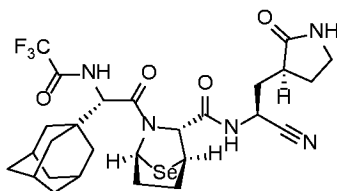
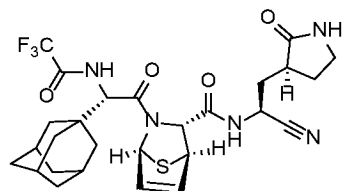
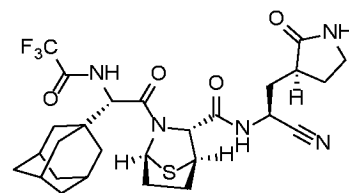
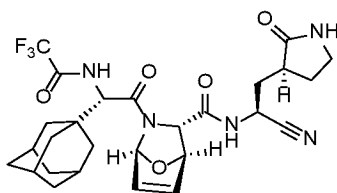
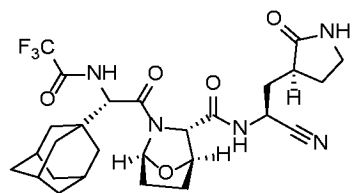
[0171] Другие варианты осуществления настоящего изобретения получены из любой комбинации указанных выше переменных.

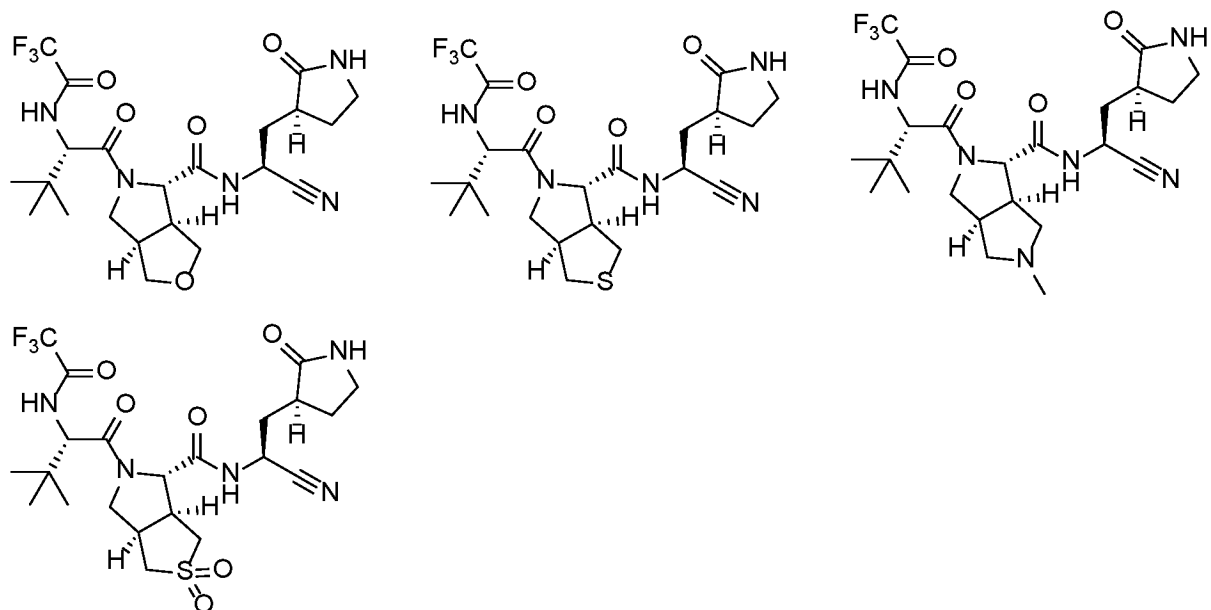
[0172] В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, и соединение выбрано из











[0173] В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Дополнительно фармацевтическая композиция также может содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0174] В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с протеазой 3CL.

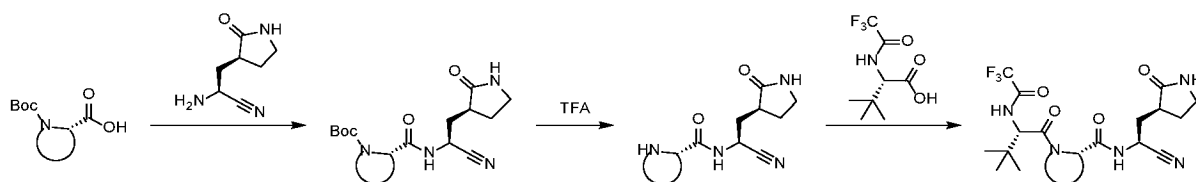
[0175] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание, связанное с протеазой 3CL, представляет собой коронавирусную инфекцию.

[0176] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию COVID-19.

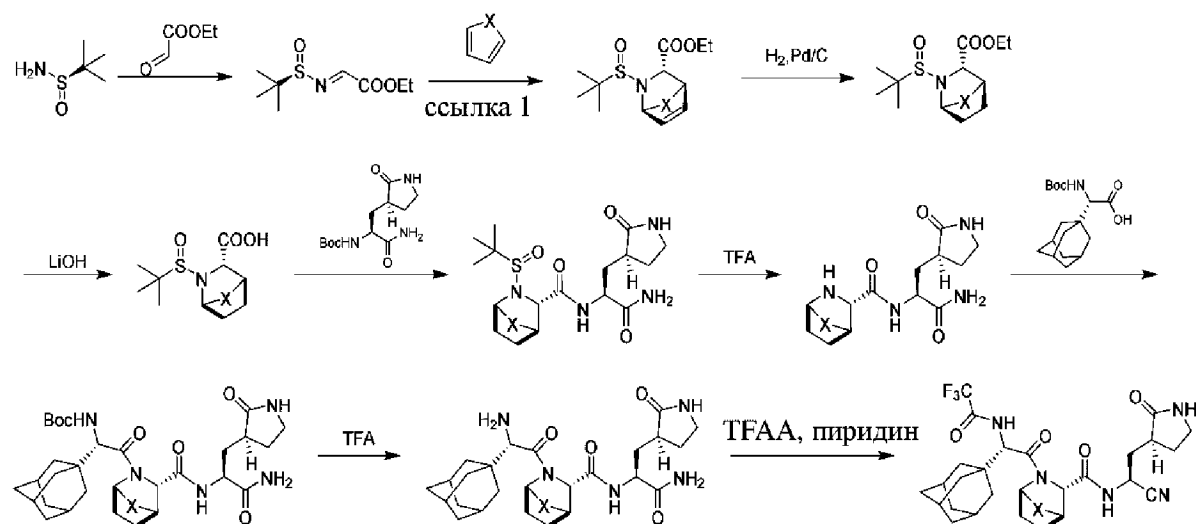
[0177] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения коронавирусной инфекции, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции нуждающемуся в этом индивидууму.

[0178] В настоящем изобретении также предусмотрены следующие пути синтеза.

[0179] Путь 1:

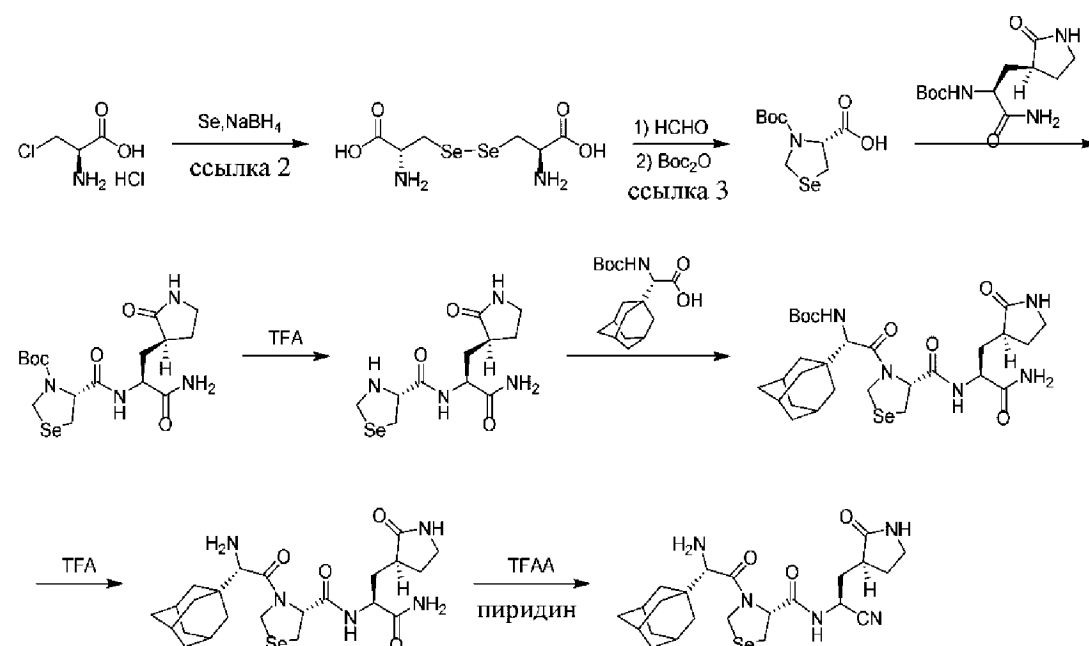


[0180] Путь 2:



[0181] Ссылка 1: реакция циклоприсоединения аза-Дильса-Альдера относится к способу, описанному в Tetrahedron, 2009, vol. 65, №14, p. 2806 – 2817.

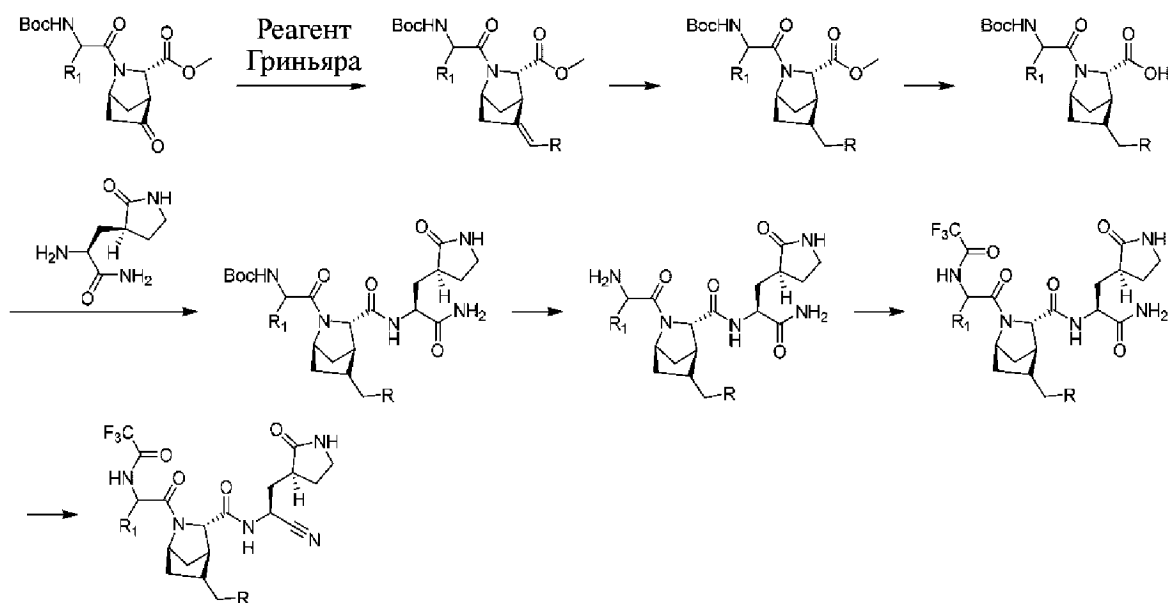
[0182] Путь 3:



[0183] Ссылка 2: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, №22, p. 2911 – 2915;

[0184] Ссылка 3: Organic Letters, 2020, vol. 22, №17, p. 6863 – 6867.

[0185] Путь 4:



[0186] В настоящем изобретении также предусмотрен следующий способ исследования.

[0187] 1. Оценка противовирусной активности и цитотоксичности соединений в исследовании *in vitro* с применением новой системы репликона коронавируса

[0188] Соединение разбавляют в два раза и добавляют 0,3 мкл на лунку в 384-луночный планшет с микролунками. Репликон РНК SARS-CoV-2 путем электропорации вводят в клетки Huh7 и затем инокулируют 60 мкл смеси в планшете с микролунками, содержащем двойное разведение соединения, при плотности 4000/лунка. В то же время получают контроль ZPE (клетки, электропорированные репликоном SARS-CoV-2 без обработки соединением) и контроль НРЕ (контроль, представляющий собой культуральную среду), и конечная концентрация DMSO в культуральной среде составляет 0,5%, а клетки культивируют в инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C в течение 1 дня. Определяют число клеток, экспрессирующих GFP, в каждой лунке с применением прибора Asimen, а данные используют для анализа противовирусной активности. Условия эксперимента в отношении цитотоксичности те же, что и для эксперимента в отношении противовирусной активности. После инкубации соединения с клетками в

течение 1 дня добавляют реагент CellTiter Glo в темноте для выявления жизнеспособности клеток, и жизнеспособность клеток в каждой лунке определяют с применением ридера для микропланшетов BioTek, а данные используют для анализа цитотоксичности образца. Противовирусную активность и жизнеспособность клеток образцов анализируют с применением нелинейной аппроксимации с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и рассчитывают полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) и полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC_{50}) образцов.

[0189] 2. Исследование *in vitro* активности и токсичности в отношении нового коронавируса

[0190] Ядерные вирусы получают из клеток почки африканской зеленой мартышки (Vero) из Американской коллекции типовых культур (ATCC), кат. № CCL-81. Клетки культивируют в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM, WelGene), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Gibco) и 1% раствором двойного антитела (Gibco). Среду DMEM, дополненную 2% фетальной бычьей сывороткой (Gibco) и 1% раствором двойного антитела (Gibco), используют в качестве экспериментальной культуральной среды.

[0191] Новый штамм β CoV/KOR/KCDC03/2020 коронавируса предоставлен Корейским центром контроля и предупреждения заболеваний (KCDC), серийный № NCCP43326.

[0192] Посев клеток

[0193] После расщепления клеток Vero трипсином клетки Vero разбавляют до 480 000 клеток на мл с помощью экспериментальной культуральной среды. Разбавленные клетки добавляют в 384-луночный планшет для исследования при 25 мкл и 12 000 клеток на лунку с использованием автоматического дозатора. Клетки культивируют в течение ночи в инкубаторе при 5% CO_2 и 37°C.

[0194] Обработка с помощью соединения и вирусная инфекция

[0195] В день два соединение и CP-100356 разбавляют DMSO и добавляют разбавленное соединение в лунки с клетками для исследования с применением автоматической станции дозирования жидкостей. Затем 25 мкл раствора вируса SARS-CoV-2, разбавленного с помощью экспериментальной культуральной среды, добавляют

в каждую лунку при $MOI=0,0125$. Вводят клеточный контроль (клетки без обработки соединением или вирусной инфекции), и контроль без обработки соединением (клетки, инфицированные вирусом без обработки соединением с 0,5% DMSO), и контроль CP-100356 (клетки, инфицированные вирусом, обработанные 2 мкМ CP-100356). Конечный объем среды для культивирования клеток в каждой лунке составляет 50 мкл. Клетки культивируют в инкубаторе при 5% CO_2 и 37°C в течение 24 часов.

[0196] Иммунофлуоресцентное окрашивание

[0197] (1) Через 24 часа после инфицирования вирусом в каждую лунку добавляют 17 мкл 16% параформальдегида. Затем образцы с вирусом оставляют при комнатной температуре в течение 30 минут.

[0198] (2) Супернатант аспирируют и дважды промывают планшет с помощью DPBS.

[0199] (3) В каждую лунку добавляют 25 мкл 0,25% TritonX-100 и оставляют при комнатной температуре в течение 20 минут.

[0200] (4) Аспирируют 0,25% TritonX-100 и дважды промывают планшет с помощью DPBS.

[0201] (5) В каждую лунку добавляют 25 мкл разбавленного первичного антитела (разбавление 1:3000) и инкубируют при 37°C в течение 1 часа.

[0202] (6) Раствор первичного антитела аспирируют и дважды промывают планшет с помощью DPBS.

[0203] (7) В каждую лунку добавляют 25 мкл разбавленного вторичного антитела овцы к IgG кролика, меченного Alexa Fluor 488 (разбавление 1:2000), и 2,5 мкг/мл Hoechst 33342 (разбавление 1:4000) и инкубируют в течение 1 часа при 37°C.

[0204] (8) Раствор вторичного антитела и Hoechst аспирируют и дважды промывают планшет с помощью DPBS.

[0205] (9) Применяют многопараметрический анализатор изображений Operetta для считывания планшетов и устанавливают прибор при: возбуждение при 488/405, объектив 20×, 5 полей зрения на лунку.

[0206] 3. Анализ данных

[0207] Программное обеспечение Columbus используют для количественного анализа общего числа клеток (числа клеток, окрашенных Hoechst) и числа клеток, инфицированных новым коронавирусом (числа клеток, меченных Alexa Fluor 488) на изображениях, полученных с помощью считывания многопараметрическим анализатором изображений. Долю инфицированных клеток и общего числа клеток применяют для анализа противовирусной активности и цитотоксичности соединений. Формула расчета представляет собой следующее:

Степень ингибирования (%) = 100 - (доля инфицированных клеток в испытываемых лунках - средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем) / (средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем без обработки соединением - средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем) x 100

Жизнеспособность клеток (%) = общее число клеток в испытываемых лунках / среднее общее число клеток в лунках с контролем без обработки соединением x 100

[0208] Программное обеспечение Xlfit 4 применяют для анализа с помощью нелинейной аппроксимации влияния соединений в отношении ингибирующей активности и жизнеспособности клеток и рассчитывают значения IC₅₀ и CC₅₀ соединений. Способ аппроксимации представляет собой сигмоидальную зависимость доза-ответ. Формула расчета IC₅₀ и CC₅₀ представляет собой следующее: $Y = \text{нижняя точка} + (\text{верхняя точка}) / (1 + (IC_{50}/X)^{\text{угловой коэффициент Хилла}})$.

[0209] 3. Фармакокинетическое исследование *in vitro***[0210] 3.1 Исследование метаболической стабильности гепатоцитов (HMS)**

[0211] Смешивают 1 мкМ соединения с гепатоцитами мышей линии CD-1, крыс линии SD, собак породы бигль, яванских макак и человека при 37°C и инкубируют в различные моменты времени (обычно до 90 мин.), а в качестве положительного контроля используют 7-этоксикумарин (7-EC, 30 мкМ) для оценки фазы I и фазы II метаболической активности в системе инкубации гепатоцитов. Инкубационный раствор удаляют по достижении каждого момента времени и реакцию останавливают путем осаждения белка органической фазой. Отбирают супернатант и применяют LC/MS-MS для выявления оставшегося количества соединения в каждый момент времени.

[0212] 3.2 Исследование стабильности в отношении микросом печени (MMS)

[0213] Испытуемые соединения инкубируют с микросомами печени мышей линии CD-1, крыс линии SD, собак породы бигль, яванских макак и человека для оценки стабильности соединений. Испытуемые соединения разбавляют с получением образцов с концентрацией 10 мкМ, предварительно инкубируют с микросомами печени пяти видов в течение 10 минут, а затем добавляют рабочий раствор системы регенерации NADPH в планшет для инкубации в каждый момент времени для инициации реакции. Наконец, через 0, 5, 10, 20, 30 и 60 минут в реакционный планшет добавляют останавливающий раствор для остановки реакции. Испытуемые соединения и контрольные соединения выявляют посредством способа LC-MS/MS.

[0214] 3.3 Исследование уровня связывания с белками плазмы крови (PPB)

[0215] Уровни связывания с белками испытуемых соединений в плазме крови мышей линии CD-1, крыс линии Спрег-Доули, собак породы бигль, яванских макак и человека определяют посредством способа равновесного диализа. Способ. Образцы плазмы крови с концентрациями 0,2, 2 и 25 мкМ получают из плазмы крови указанных выше пяти видов и помещают в 96-луночное устройство для равновесного диализа, и подвергают диализу с применением фосфатно-буферного солевого раствора при температуре $37\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 4 часов. В качестве контрольного соединения в данном эксперименте применяют варфарин. Концентрации испытуемых и контрольных соединений в образцах определяют с применением жидкостной хроматографии совместно с масс-спектрометрией (LC/MS/MS). Время удерживания аналита и внутреннего стандарта, сбор хроматограмм и интеграцию хроматограмм обрабатывают с помощью программного обеспечения Analyst (ABSCIEX, Фреймингем, Массачусетс, США).

[0216] 3.4. Исследование в отношении ингибирования фермента CYP (межлекарственное взаимодействие)

[0217] Объединенные микросомы печени человека (HLM) используют в качестве источника ферментов CYP, и инкубируют маркерные субстраты пяти изоферментов CYP с разными концентрациями испытуемых соединений в присутствии кофактора NADPH, и определяют концентрации метаболитов маркерных субстратов в системе инкубирования. Согласно полученной в итоге кривой «доза-ответ» рассчитывают значения IC_{50} испытуемых соединений в зависимости от специфической реакции

маркерных субстратов, катализируемой изоферментами CYP.

[0218] 4. Исследование в отношении физико-химических свойств

[0219] 4.1 Исследование в отношении проницаемости мембраны

[0220] Проницаемость мембраны для испытуемых соединений оценивают в клетках MDR1-MDCK II. Испытуемые соединения разбавляют в транспортном буфере с получением образца с конечной концентрацией 2 мкМ и вводят в обоих направлениях (А-В и В-А). После введения планшеты с клетками инкубируют при 37°C в инкубаторе, содержащем 5% CO₂, и при насыщающей влажности в течение 150 минут. Через 150 минут инкубации образцы собирают и используют способ LC/MS/MS для полуколичественного определения концентраций испытуемых соединений и контрольных соединений в транспортных образцах.

[0221] 4.2 Исследование в отношении растворимости

[0222] Кинетическую растворимость (KS) измеряют путем способа встряхивания колбы.

[0223] Кинетическая растворимость представляет собой максимальную концентрацию, которая достигается соединением после установления равновесия в буфере в условиях солюбилизации DMSO. Кинетическую растворимость при способе встряхивания колбы определяют посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии-ультрафиолетовой спектрофотометрии. Концентрация исходного раствора соединения, чья кинетическая растворимость подлежит измерению, составляет 10 мМ раствора в диметилсульфоксиде, а раствор образца с 2% содержанием диметилсульфоксида получают путем разбавления с буфером, при этом теоретическая концентрация составляет 200 мкМ. Смесь встряхивают при комнатной температуре в течение 24 часов для достижения состояния равновесия и равновесный раствор фильтруют через аспирационную фильтровальную пластину. Фильтрат анализируют посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением площади пика поглощения в ультрафиолетовой области, а результаты рассчитывают с применением метода внешнего стандарта в комбинации с коэффициентом разведения.

[0224] 5. Исследование в отношении фармакокинетики (PK) *in vivo*

[0225] Фармакокинетическое исследование проводят с использованием мышей, крыс, собак породы бигль или яванских макак. Для РК исследования однократного введения соединения испытуемое соединение вводят посредством внутривенной инъекции или посредством внутрижелудочного введения однократно согласно определенной дозе. Для кассетного исследования РК испытуемое соединение вводят посредством внутривенной инъекции или внутрижелудочного введения в определенной дозе в отношении одного соединения. Плазму крови собирают перед введением (0) и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часов после введения (момент времени отбора образцов может быть скорректирован в соответствии со свойствами каждого соединения). Значения концентрации в плазме крови обрабатывают с применением непараметрической модели фармакокинетического программного обеспечения и рассчитывают фармакокинетические параметры с применением линейного логарифмического метода трапеций.

[0226] 6. Эффективность ОС43 *in vivo*

[0227] Модель коронавирусной (COV) инфекции у мышей (возрастом 10 дней) применяют для оценки противовирусной эффективности испытуемых соединений *in vivo* посредством наблюдения уровня выживаемости. Описание конкретного способа. Мышам инокулируют вирус посредством назальной капельницы и непрерывно вводят испытуемое соединение на протяжении 7 дней от дня 0 до дня 6 путем интраперитонеальной инъекции один раз в день, а первое введение по времени осуществляют за 2 часа перед инокуляцией вируса. За животными непрерывно наблюдают от дня 0 до дня 14 и регистрируют их вес, состояние здоровья и выживаемость.

[0228] Технический эффект

[0229] Соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей активностью *in vitro* в отношении протеазы Mpro нового коронавируса, надлежащей активностью *in vitro* в отношении коронавируса на клеточном уровне, а также характеризуются отсутствием цитотоксичности и обладают надлежащими фармакокинетическими свойствами. После применения соединения по настоящему изобретению в комбинации с ритонавиром воздействие превышает в примерно 20 раз воздействие лекарственного средства по отдельности, и наблюдается более высокое

воздействие в легких крыс.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0230] Фигура 1. Способ связывания соединения 15 с белком 6WTT.

[0231] Фигура 2. Способ связывания соединения 16 с белком 6WTT.

[0232] Фигура 3. Способ связывания соединения 17 с белком 6WTT.

[0233] Фигура 4. Способ связывания соединения 18 с белком 6WTT.

[0234] Фигура 5. Способ связывания соединения 19 с белком 6WTT.

[0235] Фигура 6. Способ связывания соединения 20 с белком 6WTT.

[0236] Фигура 7. Способ связывания соединения 21 с белком 6WTT.

[0237] Фигура 8. Способ связывания соединения 22 с белком 6WTT.

[0238] Фигура 9. Способ связывания соединения 23 с белком 6WTT.

[0239] Фигура 10. Способ связывания соединения 24 с белком 6WTT.

[0240] Фигура 11. Способ связывания соединения 25 с белком 6WTT.

[0241] Фигура 12. Способ связывания соединения 26 с белком 6WTT.

[0242] Фигура 13. Способ связывания соединения 27 с белком 6WTT.

[0243] **Определение и описание**

[0244] Если не указано иное, предполагается, что следующие термины и выражения, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретные термин или выражение при отсутствии точного определения не следует считать неопределенным или неясным, а следует понимать в соответствии с обычным значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

[0245] Термин «фармацевтически приемлемый» используют в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм,

которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения по отношению к тканям людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

[0246] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему изобретению, которую получают путем осуществления реакции соединения, содержащего конкретный заместитель по настоящему изобретению, с относительно нетоксичной кислотой или основанием. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена путем приведения соединения в нейтральной форме в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения соединения в нейтральной форме 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, *n*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту и т. п.; и соли аминокислоты (такой как аргинин и т. п.), и соль органической кислоты, такой как глюкоуроновая кислота и т. п. Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, таким образом, они могут быть превращены в любую соль присоединения основания или соль присоединения кислоты.

[0247] Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может быть синтезирована из исходного соединения, которое содержит кислотный или основной фрагмент, посредством обычного химического способа. Как правило, такая соль может быть получена путем осуществления реакции соединения в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси.

[0248] Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к инертным веществам, которые вводятся вместе с активным ингредиентом и обеспечивают пользу для введения активного ингредиента, включая без ограничения любое вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель вкуса и запаха, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, разрыхлитель, суспендирующее средство и стабилизатор, которые являются приемлемыми для человека или животных (таких как домашний скот) и лицензированными Государственным управлением по контролю качества медикаментов и продуктов питания.

[0249] Используемые в данном документе и знакомые из уровня техники термины «лечение» или «осуществление лечения» представляют собой способ получения полезных или желаемых результатов, включающих клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать без ограничения уменьшение прогрессирования опухоли, уменьшение размера опухоли, уменьшение скорости роста опухоли, уменьшение инвазии опухоли и потенциала метастазирования, облегчение или снижение интенсивности одного или более симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабильность (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, предупреждение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или общую), выявляемые или невыявляемые. «Лечение» или «осуществление лечения» также могут означать пролонгированное выживание по сравнению с ожидаемым выживанием при отсутствии получаемого лечения.

[0250] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси одного или более соединений по настоящему изобретению или их солей и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Целью фармацевтической композиции является облегчение

введения соединения по настоящему изобретению в организм.

[0251] Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может быть определена согласно, например, конкретному применению лечения, пути введения соединения, состоянию здоровья и положению пациента и решению лечащего врача. Соотношение или концентрация соединений по настоящему изобретению в фармацевтической композиции могут быть не фиксированными, в зависимости от различных факторов, включающих дозу, химические свойства (например, гидрофобность) и путь введения.

[0252] Термин «лечение» означает введение соединения или состава, описанных в данном документе, с целью облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включает:

[0253] (i) подавление заболевания или болезненного состояния, другими словами, остановку его развития;

[0254] (ii) облегчение заболевания или болезненного состояния, даже если заболевание или болезненное состояние ослабло.

[0255] Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) обеспечивает лечение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) облегчает, снижает интенсивность или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предупреждает или задерживает возникновение одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе. Количество соединения по настоящему изобретению, которое составляет «терапевтически эффективное количество», изменяется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, пути введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть обычным образом определено специалистом в данной области техники в соответствии с его собственными знаниями и настоящим изобретением.

[0256] Если иное не требуется в настоящем изобретении, по всему описанию и последующей формуле изобретения слово «содержат» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий» следует трактовать в открытом и охватывающем смысле,

другими словами, «включают без ограничения».

[0257] Отсылки по настоящему описанию к фразе «в некоторых вариантах осуществления», или «в одном варианте осуществления», или «в другом варианте осуществления», или «в определенных вариантах осуществления» означают, что конкретные упомянутые элементы, структуры или признаки, связанные с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления. Таким образом, случаи появления фразы «в некоторых вариантах осуществления», или «в одном варианте осуществления», или «в другом варианте осуществления», или «в определенных вариантах осуществления» в разных местах в описании не всегда обязательно ссылаются на один и тот же вариант осуществления. Кроме того, конкретные элементы, структуры или признаки могут быть объединены в один или более вариантов осуществления любым подходящим способом.

[0258] Если не указано иное, то предполагается, что термин «изомер» включает геометрические изомеры, *цис-транс*-изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, оптические изомеры, диастереомеры и таутомеры.

[0259] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде конкретных геометрических или стереоизомерных форм. В настоящем изобретении рассматриваются все такие соединения, в том числе *цис*- и *транс*-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, а также рацемические и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. В заместителях, таких как алкил, могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.











[0260] Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые представляют собой зеркальное отражение друг друга.

[0261] Если не указано иное, термин «*цис-транс*-изомер» или «геометрический изомер» обусловлен неспособностью к свободному вращению двойных связей или одинарных связей при образующих кольцо атомах углерода.

[0262] Если не указано иное, термин «диастереомер» относится к стереоизомеру, у которого молекула содержит два или более хиральных центров и молекулы не

соотносятся друг с другом как зеркальные отражения.

[0263] Если не указано иное, «(+))» относится к правостороннему вращению, «(-))» относится к левостороннему вращению и/или «(±))» относится к рацемизации.

[0264] Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью (), а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью (), волнистую линию () применяют для представления клиновидной сплошной связи () или клиновидной пунктирной связи () или волнистую линию () применяют для представления прямой сплошной связи () или прямой пунктирной связи ().

[0265] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что последующее событие или условие может быть реализовано, но не обязательно, так что термин включает случай, при котором событие или условие реализуется, и случай, при котором событие или условие не реализуется.

[0266] 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 атом кислорода (т. е. = O), то это означает, что два атома водорода являются замещенными. Положения в ароматическом кольце не могут быть замещены кетоном. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть замещен или не замещен заместителем, если не указано иное, причем тип и число заместителей могут быть произвольными при условии, что это химически достижимо.

[0267] Если любая переменная (такая как R) встречается в строении или структуре соединения более одного раза, то определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена с помощью 0-2 R, то данная группа может быть необязательно замещена с помощью не более двух R, при этом определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его переменной является допустимой, только если данная комбинация приводит к образованию стабильного соединения.

[0268] Если число линкерной группы равняется 0, как например $-(CRR)_0-$, то это означает, что линкерная группа представляет собой одинарную связь.

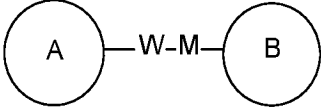
[0269] Если одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, соединенные одинарной связью, связаны непосредственно. Например, если L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, то структура A-L-Z фактически представляет собой A-Z.

[0270] Когда заместитель вакантен, это означает, что заместитель не существует, например, когда X вакантен в A-X, структура A-X фактически представляет собой A. Когда перечисленный заместитель не указывает, каким атомом он связан с группой, которую необходимо замещать, такой заместитель может быть связан посредством любого его атома. Например, если пиридил выполняет функцию заместителя, он может быть присоединен к замещаемой группе посредством любого атома углерода в пиридиновом кольце.

[0271] Если в перечисленной линкерной группе не указано направление связывания, то направление связывания является произвольным; например, если линкерная группа L,

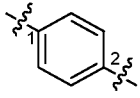
содержащаяся в , представляет собой $-M-W-$, то $-M-W-$ может

связывать кольцо A и кольцо B с образованием  в направлении, соответствующем порядку чтения слева направо, и с образованием

 в направлении, противоположном порядку чтения слева направо. Комбинация линкерных групп, заместителей и/или их переменных является допустимой, только если такая комбинация может приводить к образованию стабильного соединения.

[0272] Если не указано иное, при содержании в группе одного или более соединяемых сайтов любой один или более сайтов группы могут быть соединены с другими группами посредством химических связей. Если тип соединения химической связи не установлен, и в присоединяемом сайте присутствует атом H, то число атомов H в указанном сайте будет соответственно уменьшаться на число присоединяемых химических связей, при

этом в случае присоединения химической связи группа становится соответствующей валентности. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть представлена прямой сплошной связью (—), прямой пунктирной связью (---) или волнистой линией (~~~~). Например, прямая сплошная связь в $-\text{OCH}_3$ означает, что группа присоединяется к другим группам посредством атома кислорода в группе; прямые пунктирные связи в $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ означают, что группа присоединяется к другим группам с

двух концов от атома азота в группе; волнистые линии в  означают, что фенильная группа присоединяется к другим группам посредством атомов углерода в положении 1 и положении 2.

[0273] Если не указано иное, термины «обогащенный одним изомером», «обогащенный изомерами», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомерами» относятся к содержанию одного из изомеров или энантиомеров, составляющему менее 100%, и содержанию изомера или энантиомера, превышающему или равному 60%, или превышающему или равному 70%, или превышающему или равному 80%, или превышающему или равному 90%, или превышающему или равному 95%, или превышающему или равному 96%, или превышающему или равному 97%, или превышающему или равному 98%, или превышающему или равному 99%, или превышающему или равному 99,5%, или превышающему или равному 99,6%, или превышающему или равному 99,7%, или превышающему или равному 99,8%, или превышающему или равному 99,9%.

[0274] Если не указано иное, термин «избыток изомера» или «энантиомерный избыток» относится к разности значений относительного процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то избыток изомера или энантиомера (значение ее) составляет 80%.

[0275] Если не указано иное, термин «C₁-залкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 3 атомов углерода. C₁-залкил включает C₁₋₂- и C₂-залкил и т. п.; он может быть одновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или поливалентным (таким как метин). Примеры C₁-залкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), пропи

(включая *n*-пропил и изопропил) и т. п.

[0276] Если не указано иное, термин «C₁₋₃галогеналкил» относится к моногалогеналкилу и полигалогеналкилу, содержащему от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃галогеналкил включает C₁₋₂-, C₂₋₃-, C₃-, C₂- и C₁галогеналкил и т. п. Примеры C₁₋₃галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, пentaфторэтил, пентахлорэтил, 3-бромпропил и т. п.

[0277] Если не указано иное, термин «C₁₋₃алкокси» относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 3 атомов углерода, которые присоединены к остальной части молекулы посредством атома кислорода. C₁₋₃алкокси включает C₁₋₂-, C₂₋₃-, C₃-, C₂алкокси и т. п. Примеры C₁₋₃алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (в том числе *n*-пропокси и изопропокси) и т. п.

[0278] Если не указано иное, термин «C₁₋₃галогеналкокси» относится к моногалогеналкокси и полигалогеналкокси, содержащим от 1 до 3 атомов углерода. C₁₋₃галогеналкил включает C₁₋₂-, C₂₋₃-, C₃-, C₂- и C₁галогеналкокси и т. п. Примеры C₁₋₃галогеналкила включают без ограничения трифторметокси, трихлорметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пentaфторэтокси, пентахлорэтокси, 3-бромпропокси и т. п.

[0279] Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца, например, «5-7-членное кольцо» относится к «кольцу», в котором 5-7 атомов расположены по кругу.

[0280] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} включает любой конкретный случай от *n* до *n+m* атомов углерода, например, C₁₋₁₂ включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂, и любой диапазон от *n* до *n+m* также включен, например, C₁₋₁₂ включает C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂ и C₉₋₁₂ и т. п.; аналогично, от *n*-членный до *n+m*-членный означает, что число атомов в кольце составляет от *n* до *n+m*, например, 3-12-членное кольцо включает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, и любой диапазон от *n* до *n+m* также включен, например, 3-12-членное кольцо включает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо и т. п.

[0281] Если не указано иное, «С₃₋₁₀циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 3-10 атомов углерода, включая моноциклические, бициклические и трициклические системы, где бициклические и трициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. С₃₋₁₀циклоалкил включает С₃₋₈-, С₃₋₆-, С₃₋₅-, С₄₋₁₀-, С₄₋₈-, С₄₋₆-, С₄₋₅-, С₅₋₈- или С₅₋₆циклоалкил и т. п.; он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₃₋₁₀циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, [2.2.2]дициклооктил и т. п.

[0282] Если не указано иное, «С₅₋₈циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 5-8 атомов углерода, включая моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. С₅₋₈циклоалкил включает С₅₋₆-, С₅₋₇-, С₅₋₈-, С₆₋₈циклоалкил и т. п. Он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₅₋₈циклоалкила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, [2.2.2]дициклооктил и т. п.

[0283] Если не указано иное, «С₄₋₈циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 4-8 атомов углерода, включая моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. С₄₋₈циклоалкил включает С₄₋₇-, С₄₋₆-, С₄₋₅-, С₅₋₈- или С₅₋₆циклоалкил и т. п. Он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₄₋₈циклоалкила включают без ограничения циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, [2.2.2]дициклооктил и т. п.

[0284] Если не указано иное, «С₃₋₆циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 3-6 атомов углерода, которая представляет собой моноциклическую и бициклическую систему, и С₃₋₆циклоалкил включает С₃₋₅-, С₄₋₅- и С₅₋₆циклоалкил и т. п.; он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры С₃₋₆циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

[0285] Если не указано иное, «C₅₋₈-циклоалкенил» относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 5-8 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо, и любое кольцо в данной системе является неароматическим. C₅₋₈-циклоалкенил включает C₅₋₆-, C₅₋₇-, C₆₋₈- или C₇₋₈-циклоалкенил и т. п. Он может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры C₅₋₈-циклоалкенила включают без ограничения циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и т. п.

[0286] Если не указано иное, термин «3-10-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 3-10 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические, бициклические и трициклические системы, где бициклические и трициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. Кроме того, в отношении «3-10-членного гетероциклоалкила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкил с остальной частью молекулы. 3-10-Членный гетероциклоалкил включает 3-8-членный, 3-6-членный, 3-5-членный, 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 3-10-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксинил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксациклогептил и т. п.

[0287] Если не указано иное, термин «3-8-членный гетероциклоалкил» сам по себе или

в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 3-8 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. Кроме того, в отношении «3-8-членного гетероциклоалкила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкил с остальной частью молекулы. 3-8-Членный гетероциклоалкил включает 3-6-членный, 3-5-членный, 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 3-8-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксинил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксациклогептил и т. п.

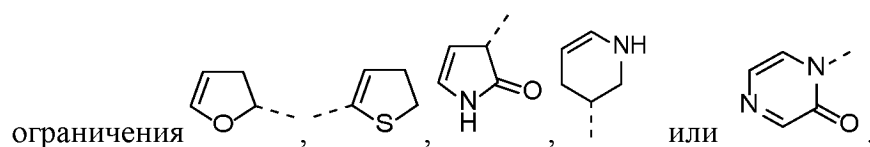
[0288] Если не указано иное, термин «5-8-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 5-8 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. Кроме того, в отношении «5-8-членного гетероциклоалкила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкил с остальной частью молекулы. 5-8-Членный гетероциклоалкил включает 5-6-членный, 5-7-членный, 6-8-членный и 7-8-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 5-8-членного гетероциклоалкила включают без ограничения пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил

(включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксинил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксациклогептил и т. п.

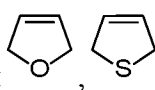

[0289] Если не указано иное, термин «5-6-членный гетероциклоалкил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 5-6 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S, N, P и Se, и остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота, серы и фосфора могут быть необязательно окисленными (т. е. NO, S(O)_p и P(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо. Кроме того, в отношении «5-6-членного гетероциклоалкила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкил с остальной частью молекулы. 5-6-Членный гетероциклоалкил включает 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 5-6-членного гетероциклоалкила включают без ограничения пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксинил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил или гексагидропиридазинил и т. п.

[0290] Если не указано иное, термин «5-8-членный гетероциклоалкенил» сам по себе или в комбинации с другими терминами соответственно означает частично ненасыщенную циклическую группу, состоящую из 5-8 атомов кольца, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остальные

представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические, бициклические и трициклические системы, где бициклические и трициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо, и любое кольцо в системах является неароматическим. Кроме того, в отношении «5-8-членного гетероциклоалкенила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкенил с остальной частью молекулы. 5-8-Членный гетероциклоалкенил включает 5-7-членный, 5-6-членный, 4-5-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкенил и т. п. Примеры 5-8-членного гетероциклоалкенила включают без



[0291] Если не указано иное, термин «5-6-членный гетероциклоалкенил» сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к частично ненасыщенной циклической группе, состоящей из 5-6 атомов кольца, где 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S, N, P или Se, и остальные представляют собой атомы углерода, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота, серы и фосфора могут быть необязательно окисленными (т. е. NO, S(O)_p и P(O)_p, p равняется 1 или 2). Он включает моноциклические и бициклические системы, где бициклические системы включают спирокольцо, конденсированное кольцо и соединенное мостиковой связью кольцо, и любое из колец в данной системе является неароматическим. Кроме того, в отношении «5-6-членного гетероциклоалкенила» гетероатом может занимать положение, связывающее гетероциклоалкенил с остальной частью молекулы. 5-6-Членный гетероциклоалкенил включает 5-членный и 6-членный гетероциклоалкенил и т. п.

Примеры 5-6-членного гетероциклоалкенила включают без ограничения  или  и т. п.

[0292] Если не указано иное, термины «ароматическое C₆₋₁₀кольцо» и «C₆₋₁₀арил» в настоящем изобретении могут использоваться взаимозаменяемо, и термин «ароматическое C₆₋₁₀кольцо» или «C₆₋₁₀арил» означает циклическую углеводородную

группу с сопряженной π -электронной системой, состоящую из 6-10 атомов углерода, которая может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую систему, где каждое кольцо является ароматическим. Она может быть одновалентной, двухвалентной или поливалентной, и C_{6-10} арил включает C_{6-9} -, C_9 -, C_{10} - и C_6 арил и т. п. Примеры C_{6-10} арила включают без ограничения фенил, нафтил (включая 1-нафтил и 2-нафтил и т. п.).

[0293] Если не указано иное, термины «5-10-членное гетероароматическое кольцо» и «5-10-членный гетероарил» могут использоваться взаимозаменяемо в настоящем изобретении, и термин «5-10-членный гетероарил» означает циклическую группу с сопряженной π -электронной системой, состоящую из 5-10 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S, N, P или Se, и остальные представляют собой атомы углерода. Она может представлять собой моноциклическую, конденсированную бициклическую или конденсированную трициклическую систему, где каждое из колец является ароматическим, где атомы азота необязательно кватернизированы, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т. е. NO, S(O)_p и P(O)_p, p равняется 1 или 2). 5-10-Членный гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-10-Членный гетероарил включает 5-8-членный, 5-7-членный, 5-6-членный, 5-членный и 6-членный гетероарил и т. п. Примеры 5-10-членного гетероарила включают без ограничения пирролил (включая *N*-пирролил, 2-пирролил и 3-пирролил и т. п.), пиразолил (включая 2-пиразолил и 3-пиразолил и т. п.), имидазолил (включая *N*-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т. п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. п.), триазолил (1*H*-1,2,3-триазолил, 2*H*-1,2,3-триазолил, 1*H*-1,2,4-триазолил и 4*H*-1,2,4-триазолил и т. п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. п.), фурил (включая 2-фурил и 3-фурил и т. п.), тиенил (включая 2-тиенил и 3-тиенил и т. п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т. п.), пиразинил, пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т. п.), бензотиазолил (включая 5-бензотиазолил и т. п.), пуринил, бензимидазолил (включая 2-бензимидазолил и т. п.), бензоксазолил, индолил (включая 5-индолил и т. п.), изохинолил (включая 1-изохинолил и 5-изохинолинил и т. п.), хиноксалинил (включая 2-хиноксалинил и 5-хиноксалинил и т. п.) или хинолил (включая 3-хинолил и 6-хинолил и т. п.).

[0294] Если не указано иное, термин «галогено» или «галоген», сам по себе или в качестве части другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

[0295] 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 подлежит получению один вид энантиомера определенного соединения по настоящему изобретению, чистый необходимый энантиомер может быть получен путем асимметричного синтеза или путем получения производных хиральными вспомогательными веществами с последующим разделением полученной смеси диастереоизомеров и расщеплением вспомогательной группы. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как амино) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), соединение вступает в реакцию с соответствующими оптически активными кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которую затем подвергают диастереомерному разделению посредством общепринятого способа, известного из уровня техники, с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяют путем хроматографии, которая использует хиральную стационарную фазу и необязательно объединяется с методом химических производных (например, карбамат, полученный из амина).

[0296] Соединение по настоящему изобретению может содержать не встречающуюся в природе долю атомного изотопа одного или более атомов, которые составляют соединение. Например, соединение может быть меченым радиоактивным изотопом с применением радиоактивного изотопа, такого как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В качестве другого примера, дейтерированные лекарственные средства могут быть образованы замещением водорода дейтерием, при этом связь, образованная дейтерием и углеродом, сильнее, чем связь обычного водорода и углерода, при этом по сравнению с не дейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают преимуществами, состоящими в снижении токсичности и побочных эффектов, повышении стабильности лекарственного средства, усилении эффективности и продлении периода полувыведения лекарственного средства и т. п. Все изотопные варианты соединения по настоящему изобретению, вне зависимости от того, радиоактивные они или нет, включены в объем настоящего изобретения.

[0297] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством

различных способов синтеза, известных специалистам в данной области, в том числе посредством конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже, вариантов осуществления, образованных путем их объединения с другими способами химического синтеза, и эквивалентных альтернатив, известных специалистам в данной области, при этом предпочтительные варианты реализации включают без ограничения варианты осуществления настоящего изобретения.

[0298] Структура соединений по настоящему изобретению может быть подтверждена общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, и если настоящее изобретение включает абсолютную конфигурацию соединения, то абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью средств общепринятых методик из данной области техники. Например, в случае рентгеновской дифракции монокристаллов (SXRD) абсолютная конфигурация может быть подтверждена путем сбора данных об интенсивности дифракции выращенного монокристалла с применением дифрактометра Bruker D8 Venture с источником излучения $\text{CuK}\alpha$ в качестве источника света и следующим режимом сканирования: сканирование ϕ/ω , и после сбора соответствующих данных структуру кристалла можно дополнительно анализировать прямым способом (Shelxs97).

[0299] Используемые в настоящем изобретении растворители являются коммерчески доступными.

[0300] В настоящем изобретении используют следующие сокращения:

[0301] ACN означает ацетонитрил; Boc означает *трет*-бутоксикарбонил; PE означает петролейный эфир; EA или EtOAc означает этилацетат; Pre-HPLC означает препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию; °C означает градус Цельсия; DCM означает дихлорметан; реагент ТЕВВЕ означает гидрокарбилтитаноцен, бис(циклопентадиенил)- μ -хлор(диметилалюминия)- μ -метилентитана, CAS: 67719-69-1.

[0302] Соединения по настоящему изобретению названы в соответствии с традиционными принципами номенклатуры в данной области техники или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступных соединений используют названия согласно каталогу поставщика.

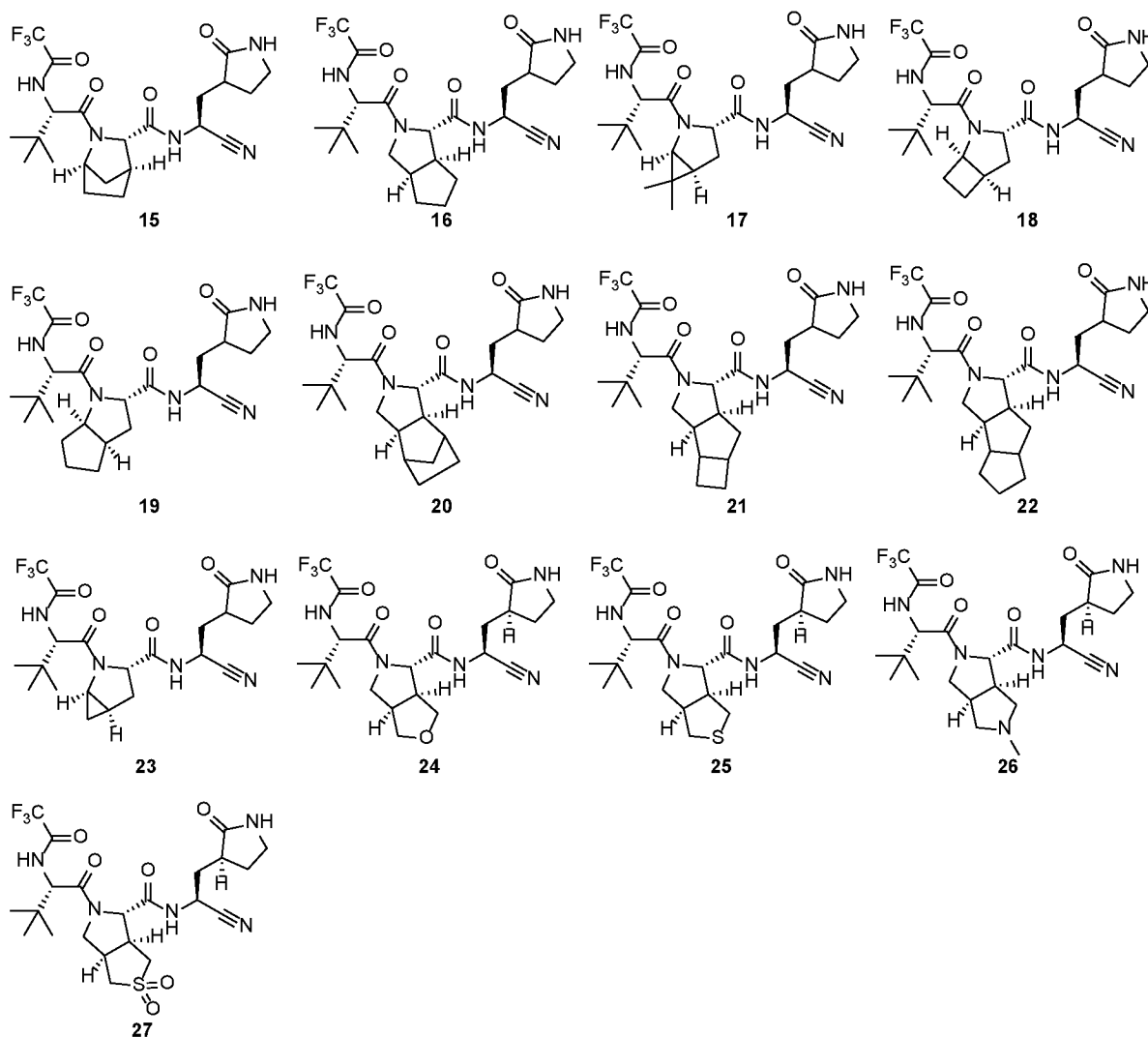
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА

ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0303] Настоящее изобретение описано подробно с помощью вариантов осуществления, представленных ниже, но это не означает, что есть какие-либо противоположные ограничения в отношении настоящего изобретения. В данном документе подробно описано настоящее изобретение, а также раскрыты его конкретные варианты осуществления; для специалиста в данной области техники очевидно, что осуществление модификаций и улучшений по отношению к вариантам осуществления настоящего изобретения происходит без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

[0304] Расчетный вариант осуществления 1

[0305] Моделирование способа связывания соединений 15-27 и белка:



[0306] Способ молекулярного докинга осуществляли с применением GlideSP^[1] в

Maestro (версия Schrödinger 2017-2) и с настройками по умолчанию. Сокристаллическую структуру с кодом ID PDB 6 WTT выбрали в качестве матрицы для докинга. Для получения белка добавляли атомы водорода с использованием модуля Protein Preparation Wizard от Maestro^[2] и применяли силовое поле OPLS3. Для получения лигандов обеспечивали генерацию 3D-структур, а расчет минимизации энергии проводили с применением LigPrep^[3]. Сетку 30 Å для докинга получали с применением центроидов лигандов из кристаллической структуры 7BV2. Затем лиганды удаляли и размещали соединения варианта осуществления в ходе молекулярного докинга. Анализировали тип взаимодействия между белковым рецептором и лигандом и затем выбирали подходящую конформацию для докинга и сохраняли согласно рассчитанным параметрам докинга и значениям Global Strain. Результаты моделирования связывания соединений 15-27 и белка 6WTT показаны на фигурах 1-13.

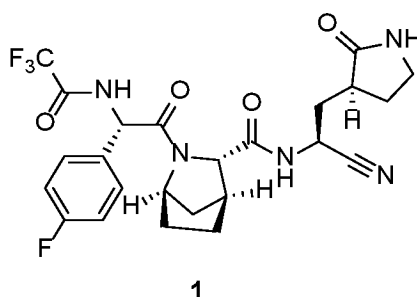
[0307] [1] Glide, Schrödinger, LLC, штат Нью-Йорк, NY, 2017.

[0308] [2] Maestro, Schrödinger, LLC, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 2017.

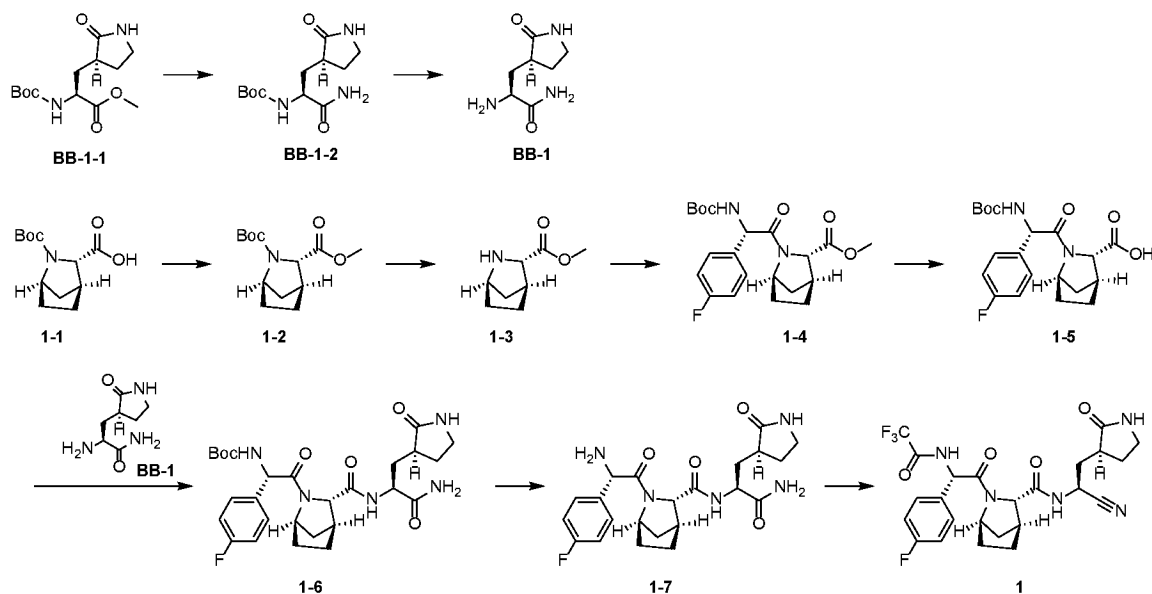
[0309] [3] LigPrep, Schrödinger, LLC, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 2017.

[0310] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей сочетаемостью с белком 6WTT.

[0311] Вариант осуществления 1



[0312] Путь синтеза:



[0313] Стадия 1. Синтез соединения **BB-1-2**

[0314] Соединение **BB-1-1** (11 г, 38,42 ммоль) добавляли к раствору аммиака в метаноле (7 М, 54,88 мл) и пробирку герметично закрывали, а затем реакционную смесь постепенно нагревали до 50°C и непрерывно перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в подходящем количестве DCM, затем снова концентрировали. Остаток не подвергали очистке с получением соединения **BB-1-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,23-7,07 (m, 1H), 6,57-6,36 (m, 1H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,95-5,82 (m, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 9H).

[0315] Стадия 2. Синтез гидрохлоридной соли соединения **BB-1**

[0316] Соединение **BB-1-2** (2 г, 7,37 ммоль) добавляли к этилацетату (10 мл) и к полученному добавляли 4 М раствор хлороводорода в этилацетате (20 мл), а затем реакционную смесь непрерывно перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением белого твердого вещества, которое быстро переносили в колбу (высокая чувствительность к поглощению влаги) и концентрировали при пониженном давлении. Получали гидрохлоридную соль соединения **BB-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 4,06-3,99 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H).

[0317] Стадия 3. Синтез соединения **1-2**

[0318] При 0°C к раствору соединения **1-1** (400,00 мг, 1,66 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли толуол (4 мл), (триметилсилил)диазометан (2 М, 1,66 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением соединения **1-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,39-4,20 (m, 1H), 3,87-3,68 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 9H), 1,30-1,21 (m, 1H).

[0319] Стадия 4. Синтез гидрохлоридной соли соединения **1-3**

[0320] В реакционную колбу с соединением **1-2** (0,28 г, 1,10 ммоль) добавляли этилацетата гидрохлорид (4 М, 5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Получали гидрохлоридную соль соединения **1-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 4,21-4,07 (m, 2H), 3,94-3,79 (m, 3H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,04-2,03 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,73 (s, 2H).

[0321] Стадия 5. Синтез соединения **1-4**

[0322] При 0°C к раствору гидрохлоридной соли соединения **1-3** (427,06 мг, 2,23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторфенил)уксусную кислоту (0,5 г, 1,86 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (719,95 мг, 5,57 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (1,06 г, 2,79 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 5% раствор лимонной кислоты для разделения фаз, затем водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл×2) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением соединения **1-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,60-7,33 (m, 2H), 7,16-6,93 (m, 2H), 5,77 (br d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,50-5,36 (m, 1H), 3,87-3,68 (m, 3H), 2,81-2,59 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,48-1,39 (m, 9H), 1,34-1,19 (m, 4H).

[0323] Стадия 6. Синтез соединения **1-5**

[0324] Моногидрат гидроксида лития (148,66 мг, 3,54 ммоль) добавляли к раствору соединения **1-4** (0,72 г, 1,77 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 50 мл 5% водного раствора лимонной кислоты и добавляли 50 мл этилацетата для разделения фаз, затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Получали соединение **1-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,52-7,34 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 2H), 5,99 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,55-5,36 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 1H), 2,01-1,72 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 10H), 1,27 (br t, J = 7,1 Гц, 1H).

[0325] Стадия 7. Синтез соединения **1-6**

[0326] При 0°C к раствору соединения **1-5** (0,65 г, 1,66 ммоль) в бутаноне (10 мл) добавляли гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (412,75 мг, 1,99 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (642,23 мг, 4,97 ммоль, 865,54 мкл), 1-гидроксибензотриазол (268,58 мг, 1,99 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-ацетальдегида гидрохлорид (381,04 мг, 1,99 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды, и добавляли перемешанный раствор дихлорметана и метанола (при объемном соотношении 5:1) (50 мл×2) для экстрагирования, и промывали органическую фазу 5% раствором лимонной кислоты (50 мл×1), и промывали с помощью воды (50 мл×1), затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 15:1) с получением соединения **1-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,52-7,98 (m, 1H), 7,71-7,58 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,29-7,08 (m, 3H), 7,03 (br s, 1H), 5,46 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,50-4,18 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 5H), 2,37-1,84 (m, 3H), 1,82-1,49 (m, 5H), 1,45-1,28 (m, 9H), 1,25-1,16 (m, 1H).

[0327] Стадия 8. Синтез трифторацетатной соли соединения **1-7**

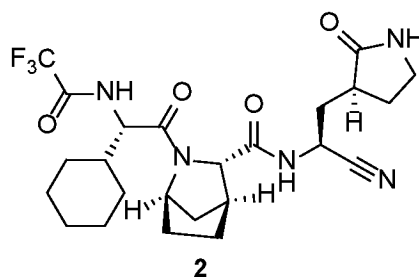
[0328] При 0°C к раствору соединения **1-6** (0,3 г, 515,41 мкмоль) в дихлорметане (3 мл)

добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Получали трифторацетатную соль соединения **1-7**.

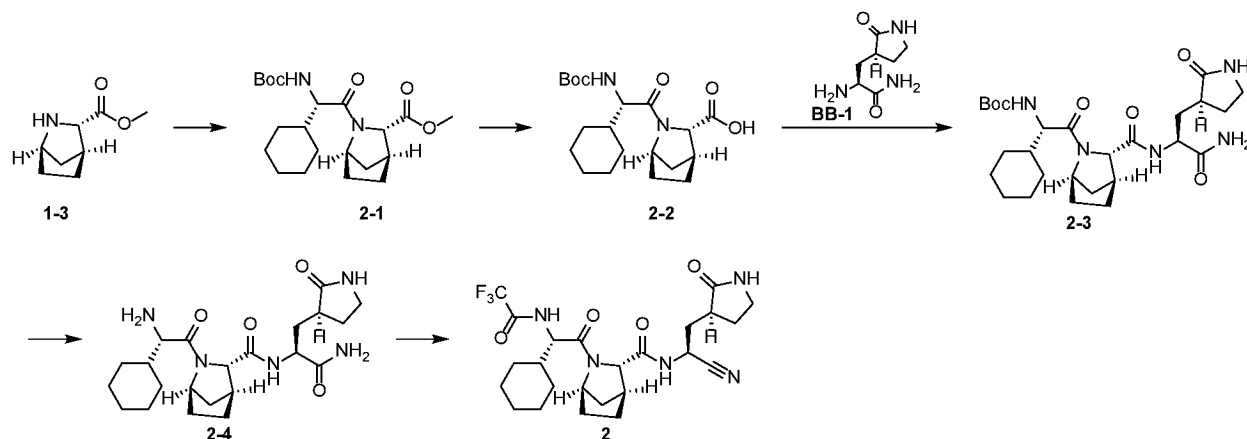
[0329] Стадия 9. Синтез соединения **1**

[0330] При 0°C к раствору трифторацетатной соли соединения **1-7** (0,25 г, 518,73 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли пиридин (492,38 мг, 6,22 ммоль, 502,43 мкл) и трифторуксусный ангидрид (272,37 мг, 1,30 ммоль, 180,38 мкл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл воды и добавляли этилацетат (20 мл × 2) для экстрагирования, затем органическую фазу промывали с помощью 5% лимонной кислоты (20 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Phenomenex C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 20% - 60%, 8 мин.) с получением соединения **1**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 9,42-9,07 (m, 1H), 8,33-7,97 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 1H), 6,78-6,61 (m, 2H), 6,46-6,34 (m, 2H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,28-4,02 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,40-2,16 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,41-1,16 (m, 2H), 1,04-0,81 (m, 6H), 0,64-0,47 (m, 1H), 0,41 (br d, *J* = 9,3 Гц, 1H).

[0331] Вариант осуществления **2**



[0332] Путь синтеза:



[0333] Стадия 1. Синтез соединения **2-1**

[0334] При 0°C к раствору гидрохлоридной соли соединения **1-3** (671,62 мг, 2,61 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли Вос-L-циклогексилглицин (0,5 г, 2,61 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,01 г, 7,83 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (1,49 г, 3,92 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 5% раствор лимонной кислоты для разделения фаз, затем водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл×2) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением соединения **2-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,16 (br d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 11H), 1,45-1,41 (m, 9H), 1,23-1,03 (m, 4H),

[0335] Стадия 2. Синтез соединения **2-2**

[0336] Моногидрат гидроксида лития (212,72 мг, 5,07 ммоль) добавляли к раствору соединения **2-1** (1 г, 2,53 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 50 мл 5% водного раствора лимонной кислоты и добавляли 50 мл этилацетата для разделения фаз, а органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Получали соединение **2-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,17 (br d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 1,96 (br d, *J* =

10,3 Гц, 1H), 1,87-1,53 (m, 11H), 1,44 (s, 9H), 1,19-0,95 (m, 4H).

[0337] Стадия 3. Синтез соединения **2-3**

[0338] При 0°C к раствору соединения **2-2** (0,65 г, 1,66 ммоль) в бутаноне (10 мл) добавляли гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (438,81 мг, 2,11 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (682,77 мг, 5,28 ммоль, 920,18 мкл), 1-гидроксибензотриазол (285,53 мг, 2,11 ммоль), гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-ацетальдегида (405,09 мг, 2,11 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали с помощью перемешанного раствора дихлорметана и метанола (дихлорметан: метанол = 10:1, 50 мл × 2), а органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **2-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,08 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,55 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 1H), 6,87-6,64 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,20 (ddd, *J* = 3,8, 8,2, 11,6 Гц, 1H), 4,11-4,00 (m, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,55 (br s, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 11H), 1,40-1,24 (m, 11H), 1,14-0,86 (m, 5H).

[0339] Стадия 4. Синтез трифторацетатной соли соединения **2-4**

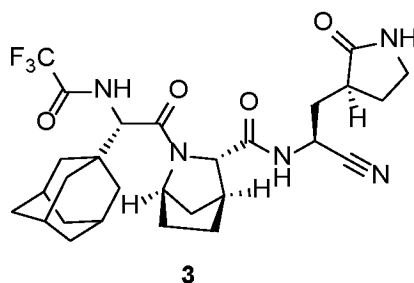
[0340] При 0°C к раствору соединения **2-3** (0,86 г, 1,61 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Получали трифторацетатную соль соединения **2-4**.

[0341] Стадия 5. Синтез соединения **2**

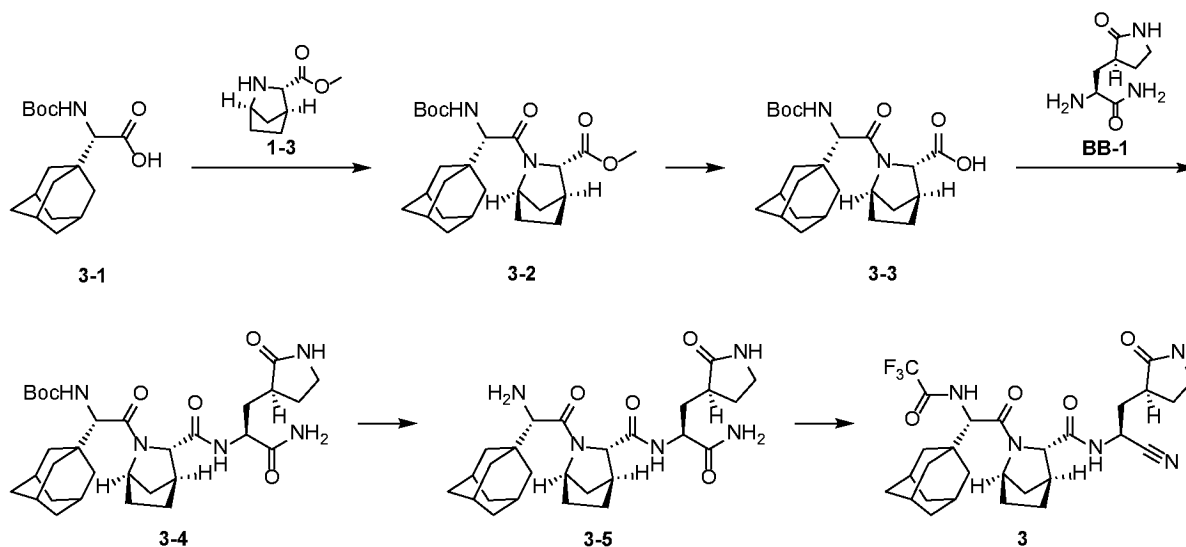
[0342] При 0°C к раствору трифторацетатной соли соединения **2-4** (0,7 г, 1,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли пиридин (1,41 г, 17,87 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (782,03 мг, 3,72 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли 20 мл воды для гашения и добавляли этилацетат (20 мл × 2) для экстрагирования, затем органическую

фазу промывали с помощью 5% лимонной кислоты (20 мл×1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Phenomenex C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 25% - 65%, 8 мин.) с получением соединения **2**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 9,67 (br d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,90-8,74 (m, 1H), 7,76-7,60 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,87-1,59 (m, 11H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,16-0,95 (m, 5H).

[0343] Вариант осуществления 3



[0344] Путь синтеза:



[0345] Стадия 1. Синтез соединения **3-2**

[0346] Соединение **3-1** (1 г, 3,23 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония

гексафторфосфат (1,84 г, 4,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем добавляли диизопропилэтиламин (2,09 г, 16,16 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **1-3** (601,92 мг, 3,88 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли этилацетат (50 мл) и добавляли 3% раствор лимонной кислоты (25 мл) и насыщенный солевой раствор (25 мл) с целью экстрагирования с отделением органической фазы, а органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 10:1) с получением соединения **3-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 6,27 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,19 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,74-3,68 (m, 3H), 2,71 (br s, 1H), 1,92-1,49 (m, 21H), 1,44 (s, 9H).

[0347] Стадия 2. Синтез соединения **3-3**

[0348] Соединение **3-2** (1,2 г, 2,69 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (9 мл) и воде (4 мл) и к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (225,52 мг, 5,37 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли этилацетат (60 мл) и 3% лимонную кислоту (30 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2) до достижения нейтрального значения, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали соединение **3-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 4,60 (br s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,05-1,94 (m, 6H), 1,87-1,61 (m, 15H), 1,46-1,40 (m, 9H).

[0349] Стадия 3. Синтез соединения **3-4**

[0350] Соединение **3-3** (1,1 г, 2,54 ммоль) растворяли в 2-бутаноне (12 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (343,62 мг, 2,54 ммоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (585,01 мг, 3,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем к полученному добавляли диизопропилэтиламин (1,64 г, 12,72 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (580,89 мг, 2,80 ммоль) и реакционную смесь непрерывно перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли дихлорметан (60 мл) и 3% лимонную кислоту (30 мл) для экстрагирования с отделением

органической фазы, и органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл×2) до достижения нейтрального значения с отделением органической фазы, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния посредством ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 10:1) с получением соединения **3-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 4,58$ (br s, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,22 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,97 (br s, 4H), 1,77-1,61 (m, 18H), 1,44 (s, 9H).

[0351] Стадия 4. Синтез трифторацетатной соли соединения **3-5**

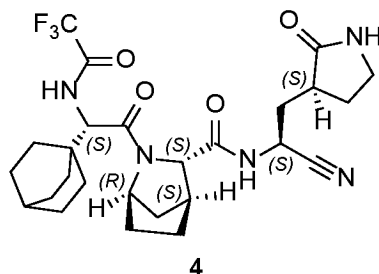
[0352] Соединение **3-4** (1,1 г, 1,88 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), и к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, и реакционную систему непосредственно выпаривали до сухого состояния с помощью масляного насоса, добавляли небольшое количество дихлорметана, и выпаривали посредством ротационного выпаривания, и указанные выше стадии повторяли до тех пор, пока форма продукта не принимала вид белой пены. Получали трифторацетатную соль соединения **3-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 4,55$ (s, 1H), 4,49 (dd, $J=3,6, 11,9$ Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,30-3,19 (m, 2H), 2,77 (br s, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,23 (br d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,04 (br s, 4H), 1,94-1,67 (m, 21H). $[\text{M}+1]^+ = 486,3$.

[0353] Стадия 5. Синтез соединения **3**

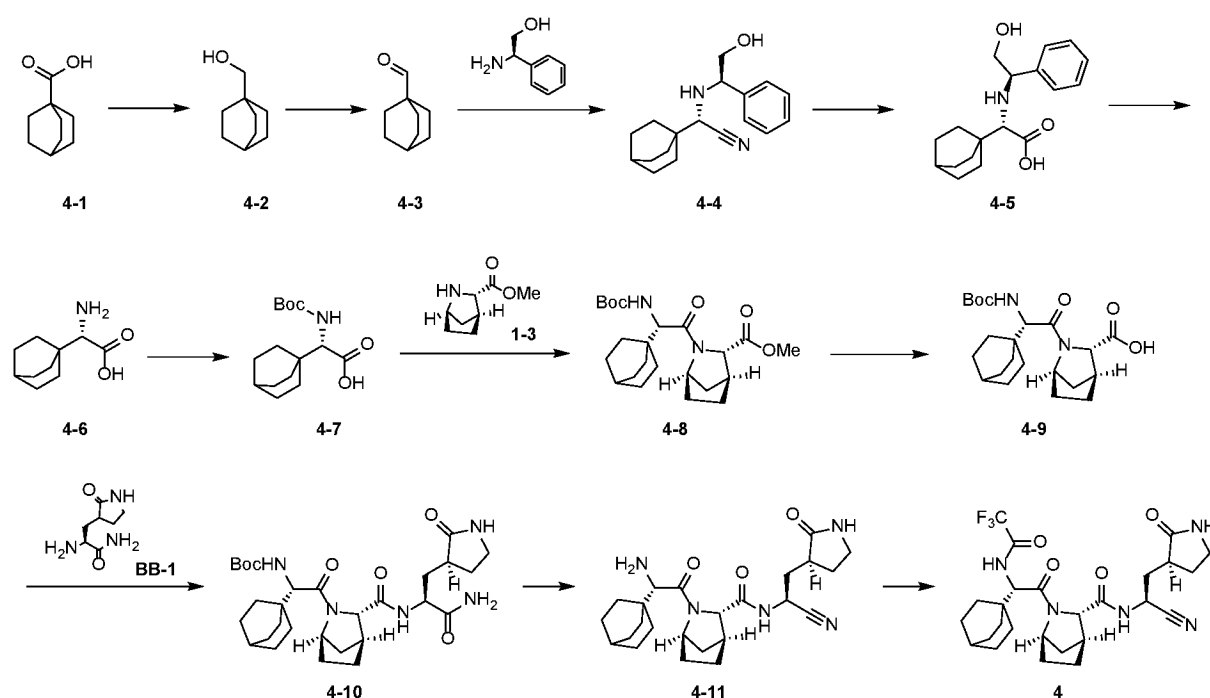
[0354] Трифторацетатную соль соединения **3-5** (900 мг, 1,85 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), затем к полученному при 0°C добавляли пиридин (1,47 г, 18,53 ммоль, 1,50 мл) и трифторуксусный ангидрид (973,13 мг, 4,63 ммоль, 644,46 мкл) и температуру медленно повышали до 20°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли дихлорметан (50 мл) и 3% лимонную кислоту (25 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и органическую фазу экстрагировали с помощью насыщенного солевого раствора (25 мл) с отделением органической фазы, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC с получением соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 5,06$

(dd, $J=4,7, 11,3$ Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,32-3,18 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,01 (br s, 4H), 1,84 (br s, 2H), 1,81 (br s, 2H), 1,77-1,65 (m, 11H), 1,63-1,41 (m, 3H).

[0355] Вариант осуществления 4



[0356] Путь синтеза:



[0357] Стадия 1. Синтез соединения 4-2

[0358] Соединение 4-1 (2,74 г, 17,76 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (27,4 мл) и реакционную систему продували азотом три раза, охлаждали до 0°C, затем к полученному медленно добавляли по каплям раствор борана в тетрагидрофуране (35,52 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, при 0°C добавляли раствор гидроксида натрия (80 мл, 1 М), экстрагировали дважды с помощью метил-*трет*-бутилового эфира (100 мл), и органические фазы объединяли, и промывали

с помощью 10% лимонной кислоты (80 мл×2) и насыщенного солевого раствора (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали соединение **4-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,19 (s, 2 H) 1,50-1,59 (m, 7 H) 1,29-1,38 (m, 6 H).

[0359] Стадия 2. Синтез соединения **4-3**

[0360] Соединение **4-2** (2,26 г, 16,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (67,8 мл) и в реакционную систему добавляли перйодинан Десса-Мартина (10,24 г, 24,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли тиосульфат натрия (50 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (70 мл) и экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали соединение **4-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 1,60 (s, 13 H),

[0361] Стадия 3. Синтез соединения **4-4**

[0362] Соединение **4-3** (1,97 г, 14,25 ммоль) растворяли в метаноле (137,9 мл), и в реакционную систему добавляли соединение, представляющее собой *R*-фенилглицинол (2,35 г, 17,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли триметилсилилцианид (9,90 г, 99,78 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения **4-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,28-7,39 (m, 5 H) 4,06 (dd, $J=9,10$, 4,06 Гц, 1 H) 3,80 (dd, $J=10,96$, 3,95 Гц, 1 H) 3,58 (t, $J=9,98$ Гц, 1 H) 2,89 (s, 1 H) 1,56-1,65 (m, 13 H).

[0363] Стадия 4. Синтез гидрохлоридной соли соединения **4-5**

[0364] Соединение **4-4** (1,42 г, 4,99 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (28,4 мл) и ледяной уксусной кислоте (7,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с осаждением твердого вещества и фильтровали. Получали гидрохлоридную соль соединения **4-5**. $[\text{M}+1]^+ = 303,2$.

[0365] Стадия 5. Синтез гидрохлоридной соли соединения **4-6**

[0366] Гидрохлоридную соль соединения **4-5** (2,24 г, 7,38 ммоль) растворяли в метаноле (112 мл) и ледяной уксусной кислоте (22,4 мл), затем к полученному добавляли 20% влажный гидроксид палладия (0,448 г, 638,02 мкмоль). В реакционную систему вводили 50 фунтов/кв. дюйм водорода, и реакционную смесь нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, и непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и получали взвесь с помощью метил-*трет*-бутилового эфира (40 мл), и фильтровали. Получали гидрохлоридную соль соединения **4-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,53 (s, 1 H) 1,47-1,71 (m, 13 H) 3,53 (s, 1 H),

[0367] Стадия 6. Синтез соединения **4-7**

[0368] Гидрохлоридную соль соединения **4-6** (50 мг, 272,86 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,375 мл) и воде (1 мл), затем к полученному добавляли безводный карбонат натрия (115,68 мг, 1,09 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (119,10 мг, 545,71 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и 5% лимонную кислоту (10 мл), и экстрагировали дважды с помощью этилацетата (20 мл), и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Получали соединение **4-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,98 (br d, *J*=8,63 Гц, 1 H) 3,97-4,05 (m, 1 H) 1,43-1,62 (m, 22 H).

[0369] Стадия 7. Синтез соединения **4-8**

[0370] Соединение **4-7** (250 мг, 882,26 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,5 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (357,64 мг, 2,65 ммоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (338,26 мг, 1,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (342,08 мг, 2,65 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **1-3** (136,92 мг, 882,26 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (20 мл), затем органические фазы объединяли, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (15 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (10 мл), затем высушивали над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 8:1) с получением соединения **4-8**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,20 (br d, $J=9,63$ Гц, 1 H) 4,48-4,54 (m, 1 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 4,02-4,11 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,76 (br s, 1 H) 2,05 (br d, $J=10,38$ Гц, 1 H) 1,68-1,84 (m, 4 H) 1,60 (s, 13 H) 1,46 (s, 9 H).

[0371] Стадия 8. Синтез соединения **4-9**

[0372] Соединение **4-8** (300 мг, 713,37 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (59,87 мг, 1,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и 5% лимонную кислоту (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (15 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение **4-9** получали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,07 – 5,17 (m, 1 H) 4,42 – 4,47 (m, 1 H) 4,26 (br d, $J=9,88$ Гц, 1 H) 4,17 (s, 1 H) 3,07 (br s, 1 H) 1,70 – 1,98 (m, 5 H) 1,46 – 1,67 (m, 13 H).

[0373] Стадия 9. Синтез соединения **4-10**

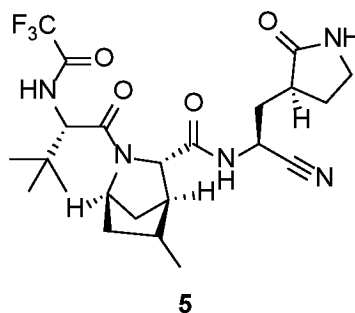
[0374] Соединение **4-9** (266 мг, 654,36 мкмоль) растворяли в 2-бутаноне, затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (88,42 мг, 654,34 мкмоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (150,53 мг, 785,21 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, и к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (338,28 мг, 2,62 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (134,42 мг, 785,21 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (20 мл), и органические фазы объединяли, и промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (15 мл), промывали дважды с помощью солевого раствора (10 мл), а затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол =20:1) с получением соединения **4-10**. $[\text{M}+1]^+ = 560,4$.

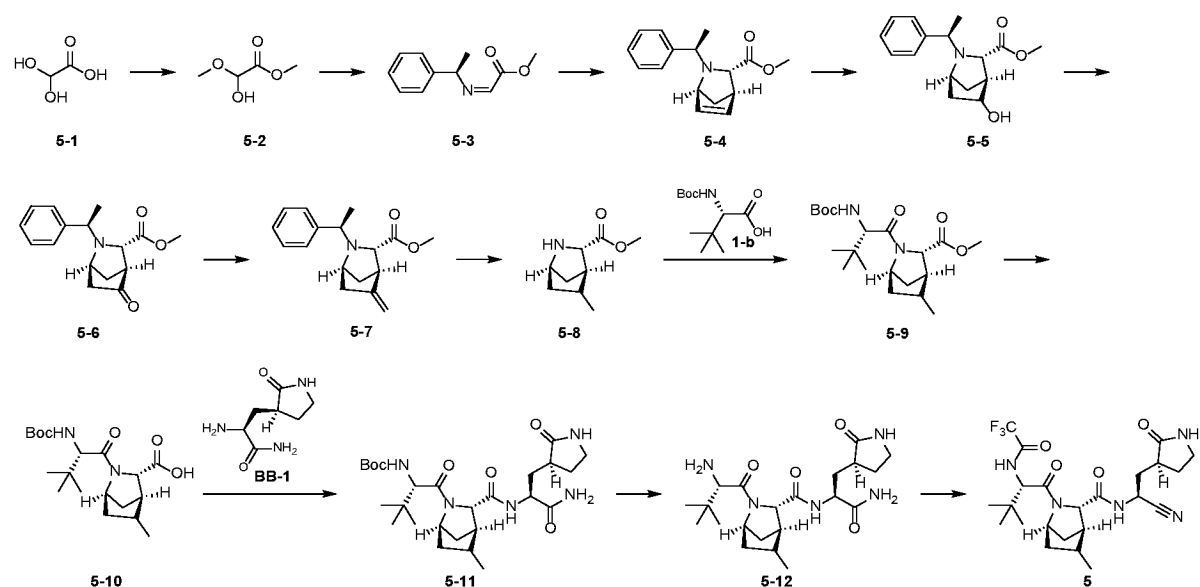
[0375] Стадия 10. Синтез трифторацетатной соли соединения 4-11

[0376] Соединение **4-10** (166 мг, 296,59 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1,8 мл) и трифторуксусной кислоте (0,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную систему непосредственно выпаривали до сухого состояния с помощью масляного насоса, добавляли небольшое количество дихлорметана, и выпаривали посредством ротационного выпаривания, и указанные выше стадии повторяли до тех пор, пока форма продукта не принимала вид светло-желтой пены. Получали трифторацетатную соль соединения **4-11**. $[M+1]^+ = 460,4$.

[0377] Стадия 11. Синтез соединения 4

[0378] Трифторацетатную соль соединения **4-11** (136 мг, 295,92 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,4 мл), охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли пиридин (79,10 мг, 2,07 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (210,03 мг, 1,18 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до комнатной температуры, составляющей 20°C, и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали дважды с помощью воды (10 мл), и экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (10 мл), и органические фазы объединяли, и промывали дважды с помощью 3% лимонной кислоты (10 мл), и промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18-2 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: $[H_2O(NH_4HCO_3)-ACN]$; ACN%: 30% - 50%, 20 мин.) с получением соединения **4**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta = 9,39-8,06$ (m, 1H), 7,14-6,89 (m, 1H), 6,10-5,81 (m, 1H), 4,99-4,69 (m, 1H), 4,63-4,39 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 1H), 3,48-3,26 (m, 2H), 2,98-2,79 (m, 1H), 2,61-1,17 (m, 25H).

[0379] Вариант осуществления 5

[0380] Путь синтеза:**[0381]** Стадия 1. Синтез соединения 5-2

[0382] Соединение 5-1 (5 г, 54,32 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение 48 часов. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта целевого продукта. Неочищенный продукт с высокой чистотой непосредственно использовали в следующей реакции с получением соединения 5-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,81 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

[0383] Стадия 2. Синтез соединения 5-3

[0384] Соединение 5-2 растворяли в толуоле (3 мл), охлаждали до 0°C, и к полученному медленно добавляли по каплям соединение (R)-(+)-фенэтиламин (1,5 г, 12,38 ммоль, 1,60 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. В реакционную систему добавляли этилацетат (60 мл) и насыщенный солевой раствор (30 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 5:1) с получением целевого соединения 5-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,95-7,56 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 5H), 4,71-4,40 (m, 1H), 3,95-3,71 (m, 3H), 1,67-1,51 (m, 3H).

[0385] Стадия 3. Синтез соединения 5-4

[0386] Соединение 5-3 (0,5 г, 2,61 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (5 мл) и к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (313,04 мг, 2,75 ммоль, 203,28 мкл), охлаждали до -10°C , перемешивали в течение 1 часа, и при этом температуру контролировали при -10°C , и к полученному медленно добавляли по каплям циклопентадиен (207,40 мг, 3,14 ммоль), и реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, затем к полученному добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (60 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл \times 2), перемешивали в течение 10 минут, экстрагировали с отделением органической фазы, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 5:1) с получением соединения 5-4. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,34-7,18 (m, 5H), 6,59-6,41 (m, 1H), 6,31 (dd, J = 1,6, 5,6 Гц, 1H), 4,35 (br d, J = 1,3 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,95 (br s, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,14 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 1,54-1,41 (m, 4H). $[\text{M}+1]^+ = 258,2$.

[0387] Стадия 4. Синтез соединения 5-5

[0388] Соединение 5-4 (100,00 мг, 388,61 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,25 мл), охлаждали до -70°C , и к полученному медленно добавляли по каплям комплекс борана и тетрагидрофурана (1 М, 427,47 мкл), и температуру реакционной смеси медленно повышали до 20°C , и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к полученному добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия (0,55 мл) и 30% раствор пероксида водорода (220,28 мг, 1,94 ммоль, 186,68 мкл), затем температуру медленно повышали до 20°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную систему добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (10 мл), и перемешивали в течение 10 минут с гашением реакции, и добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл) и этилацетат (60 мл \times 2) для экстрагирования с отделением органической фазы. Брали небольшое количество раствора образца и доводили pH с помощью 3% лимонной кислоты до достижения значения менее 8, и после того, как тест с применением йодокрахмальной бумаги показывал отрицательные результаты, смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при 30°C при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 5:1) с получением соединения **5-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,30-7,13$ (m, 5H), 3,93 (br d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,70-3,54 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,72 (br d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,46 (br d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 1,41-1,33 (m, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 276,1$.

[0389] Стадия 5. Синтез соединения **5-6**

[0390] Соединение **5-5** (800 мг, 2,91 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и к полученному добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (976,31 мг, 3,49 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 75°C в течение 1 часа. Реакционную систему высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (10 мл), и фильтраты объединяли и концентрировали с получением соединения **5-6**. $[\text{M}+1]^+ = 274,0$.

[0391] Стадия 6. Синтез соединения **5-7**

[0392] Соединение **5-6** растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), и охлаждали до 0°C , и в атмосфере азота к полученному медленно добавляли по каплям 0,5 М раствор бис(циклопентадиенил)- μ -хлор(диметилалюминий)- μ -метилентитана в толуоле (0,5 М, 4,02 мл), и температуру медленно повышали до 20°C , и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа. Температуру понижали до 0°C и в реакционную систему добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 мл) для гашения реакции, затем к полученному добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (10 мл), и добавляли безводный сульфат натрия для высушивания, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 10:1) с получением соединения **5-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,28-7,09$ (m, 5H), 4,92 (br s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,48 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,65 (br d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 2,21 (br d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 272,0$.

[0393] Стадия 7. Синтез гидрохлоридной соли соединения **5-8**

[0394] Соединение **5-7** (310 мг, 1,14 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), и к полученному добавляли 12 М хлористоводородную кислоту (285,61 мкл) и влажный

палладий на угле (1 г, содержание палладия 10%), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси в атмосфере водорода с применением баллона при 15 фунтов/кв. дюйм и при 20°C в течение 16 часов. Реакционную систему фильтровали через диатомит и выпаривали фильтрат до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением гидрохлоридной соли соединения **5-8**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 4,17-4,00$ (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 3H), 3,74-3,41 (m, 1H), 2,55-2,20 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,96-1,71 (m, 3H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,18-1,01 (m, 3H). $[\text{M}+1]^+ = 170,0$.

[0395] Стадия **8**. Синтез соединения **5-9**

[0396] Соединение **1-b** (311,63 мг, 1,35 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (640,38 мг, 1,68 ммоль) и диизопропилэтиламин (725,55 мг, 5,61 ммоль, 977,83 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем к полученному добавляли гидрохлоридную соль соединения **5-8** (190 мг, 1,12 ммоль) и реакционную смесь непрерывно перемешивали при 20°C в течение 2,5 часа. В реакционную систему добавляли этилацетат (60 мл) и 3% раствор лимонной кислоты (30 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и экстрагировали органическую фазу с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл) с отделением органической фазы, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA= от 1:0 до 10:1) с получением соединения **5-9**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 6,62-6,36$ (m, 1H), 5,26-5,12 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,50 (br s, 3H), 1,13-1,07 (m, 9H), 1,05 (br s, 9H). $[\text{M}+1]^+ = 383,3$.

[0397] Стадия **9**. Синтез соединения **5-10**

[0398] Соединение **5-9** (0,2 г, 522,89 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и воде (0,5 мл), и к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (43,88 мг, 1,05 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли дихлорметан (60 мл) и 3% лимонную кислоту (30 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и в органическую фазу добавляли насыщенный солевой раствор (30 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и органическую фазу высушивали над

безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-10**. $[M+1]^+ = 369,3$.

[0399] Стадия **10**. Синтез соединения **5-11**

[0400] Соединение **5-10** (190 мг, 515,65 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (69,67 мг, 515,65 мкмоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (118,62 мг, 618,78 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем к полученному добавляли диизопропилэтиламин (333,21 мг, 2,58 ммоль, 449,07 мкл) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (128,49 мг, 618,78 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли этилацетат (50 мл) и 3% лимонную кислоту (25 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и экстрагировали органическую фазу с помощью насыщенного солевого раствора (25 мл) с отделением органической фазы, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 30:1) с получением соединения **5-11**. $[M+1]^+ = 522,4$.

[0401] Стадия **11**. Синтез трифторацетатной соли соединения **5-12**

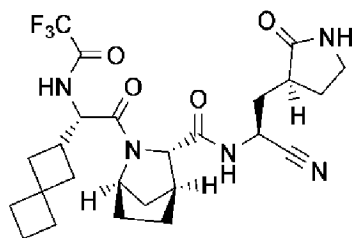
[0402] Соединение **5-11** растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 1 часа. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетатной соли соединения **5-12**. $[M+1]^+ = 422,3$.

[0403] Стадия **12**. Синтез соединения **5**

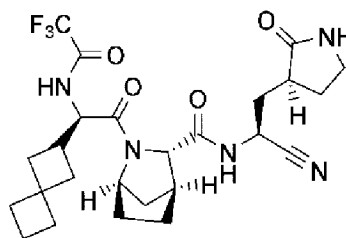
[0404] Трифторацетатную соль соединения **5-12** (80 мг) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем при 0°C к полученному добавляли пиридин (150,12 мг, 1,90 ммоль, 153,18 мкл) и трифторуксусный ангидрид (99,65 мг, 474,46 мкмоль, 65,99 мкл), и температуру реакционной смеси медленно повышали до 20°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли 3% раствор лимонной кислоты (30 мл) и дихлорметан (60 мл×2) для экстрагирования с отделением

органической фазы, и промывали органическую фазу с помощью насыщенного солевого раствора (60 мл) до достижения нейтрального значения, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=10:1) и затем очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (тип колонки: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (хлористоводородная кислота)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 20% - 40%, 8 мин.) с получением соединения **5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,55-8,15 (m, 1H), 7,21-7,02 (m, 1H), 6,63-5,95 (m, 1H), 4,66 (br d, J = 6,0 Гц, 5H), 3,72-3,31 (m, 2H), 2,33-1,33 (m, 9H), 1,19-1,02 (m, 12H). $[\text{M}+1]^+ = 500,3$.

[0405] Вариант осуществления 6



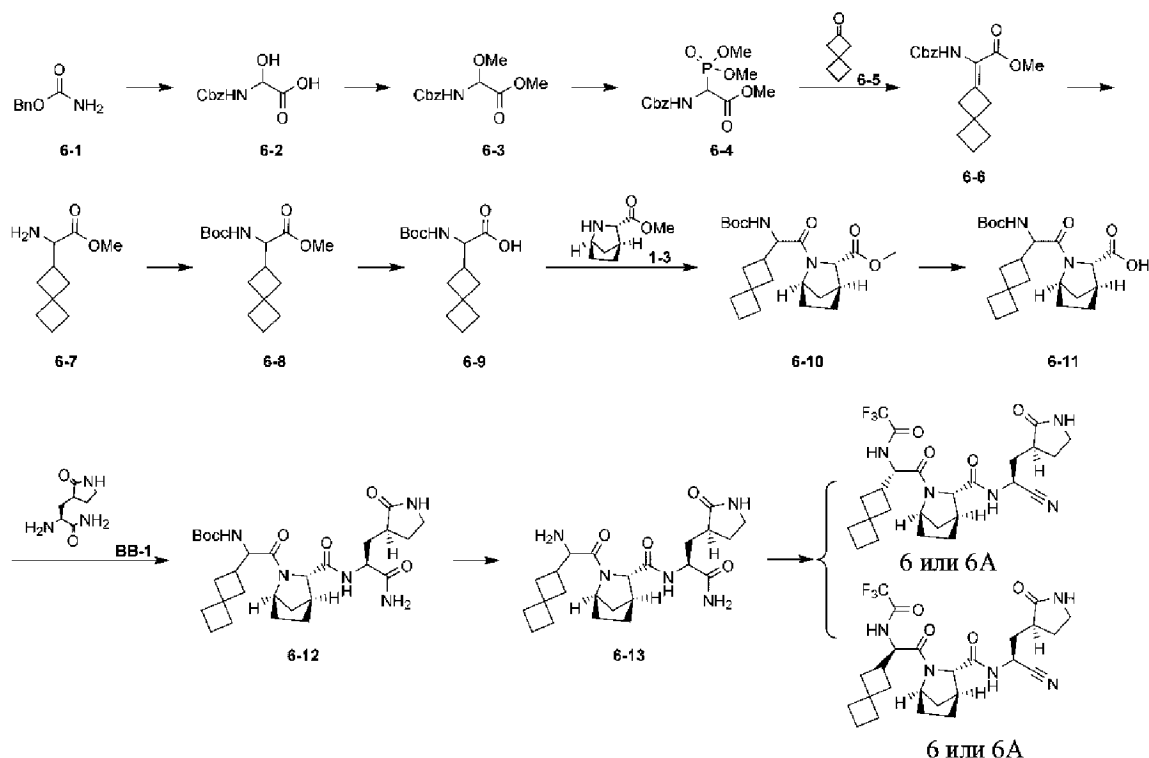
6 или 6A



6 или 6A

[0406] Путь синтеза:

[0407]



[0408] Стадия 1. Синтез соединения 6-2

[0409] Соединение 6-1 (30 г, 198,46 ммоль) и глиоксильную кислоту (18,27 г, 198,46 ммоль, 3,68 мл) растворяли в безводном толуоле (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения 6-2. $[M+1]^+ = 226,2$.

[0410] Стадия 2. Синтез соединения 6-3

[0411] Соединение 6-2 растворяли в безводном метаноле (420 мл), и к полученному добавляли серную кислоту (18,73 г, 190,94 ммоль, 10,18 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 48 часов. В реакционную смесь добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (300 мл) и воду (150 мл) для экстрагирования и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта целевого продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением соединения 6-3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) $\delta = 8,52-8,46$ (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 6H), 5,08 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,26 (s, 3H).

[0412] Стадия 3. Синтез соединения 6-4

[0413] Соединение 6-3 (26 г, 102,67 ммоль) растворяли в серной кислоте (10,07 г, 102,67 ммоль, 5,47 мл) и в смесь добавляли безводный толуол (260 мл), нагревали до 70°C. К полученному медленно добавляли по каплям трихлорид фосфора (49,35 мг, 359,33 мкмоль) и реакционную смесь непрерывно перемешивали при 75°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и добавляли безводный толуол (200 мл) для разбавления, и затем выпаривали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении, что повторяли три раза. Наконец, добавляли безводный толуол (200 мл), и при 75°C к концентрированному раствору медленно добавляли по каплям триметилфосфит (15,29 г, 123,20 ммоль, 14,56 мл), и затем нагревали до 90°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (360 мл) для гашения реакции, добавляли этилацетат (360 мл) с разделением фаз и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением соединения 6-4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7,41-7,30 (m, 5H), 5,09-5,07 (m, 2H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 9H).

[0414] Стадия 4. Синтез соединения 6-6

[0415] При 20°C соединение 6-4 (20 г, 60,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), и к полученному добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (11,03 г, 72,45 ммоль, 10,92 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа, затем к полученному добавляли раствор соединения 6-5 (6,65 г, 60,38 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат (40 мл) и воду (40 мл) с разделением фаз, и объединяли органические фазы, и выпаривали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением соединения 6-6. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,41-7,30 (m, 5H), 6,12 (br s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,10 (br s, 4H), 1,89-1,79 (m, 2H).

[0416] Стадия 5. Синтез гидрохлоридной соли соединения 6-7

[0417] Соединение 6-6 (11 г, 34,88 ммоль) растворяли в безводном метаноле (5 мл) и к полученному добавляли 10% влажный палладий/углерод (2,20 г, 7,33 ммоль), затем вводили водород при 15 фунтов/кв. дюйм и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт не очищали дополнительно. Получали гидрохлоридную соль соединения 6-7. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 3,60-3,57 (m, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 11H).

[0418] Стадия 6. Синтез соединения 6-8

[0419] Соединение 6-7 (6 г, 32,74 ммоль) добавляли к раствору воды (30 мл) и безводного тетрагидрофурана (30 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (13,58 г, 98,23 ммоль) и Вос-ангидрид (21,44 г, 98,23 ммоль, 22,57 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 5% лимонную кислоту (15 мл) и затем добавляли воду (40 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл) с разделением фаз. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл), затем органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения 6-8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 3,84-3,83 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 12H), 1,87-1,76 (m, 11H).

[0420] Стадия 7. Синтез соединения 6-9

[0421] Соединение 6-8 (0,8 г, 2,82 ммоль) растворяли в растворе безводного тетрагидрофурана (6 мл) и воды (2 мл) и в реакционную смесь добавляли моногидрат гидроксида лития (236,95 мг, 5,65 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат (5 мл), промывали с помощью воды (5 мл), затем в водную фазу добавляли 5% лимонную кислоту (15 мл), и затем добавляли воду (5 мл), и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный продукт не очищали дополнительно с получением соединения **6-9**. $[M+1]^+ = 270,34$.

[0422] Стадия **8**. Синтез соединения **6-10**

[0423] Соединение **6-9** (3 г, 11,14 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (30 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксibenзотриазол (6,02 г, 44,55 ммоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (5,80 г, 44,90 ммоль, 7,82 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,41 г, 33,42 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **1-3** (2,13 г, 13,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 часов. В реакционную смесь добавляли 5% лимонную кислоту (15 мл), затем добавляли воду (40 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл). Затем водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл) и объединяли органические фазы, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **6-10**. $[M+1]^+ = 406,25$.

[0424] Стадия **9**. Синтез соединения **6-11**

[0425] Соединение **6-10** (300,00 мг, 737,98 мкмоль) добавляли к смеси безводного тетрагидрофурана (2,5 мл) и воды (1 мл), и затем в реакционную систему добавляли моногидрат гидроксида лития (61,94 мг, 1,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат (10 мл), промывали с помощью воды (10 мл), затем в водную фазу добавляли 5% лимонную кислоту (2 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Соединение **6-11** получали из неочищенного продукта без дополнительной очистки. $[M+1]^+ = 392,23$.

[0426] Стадия **10**. Синтез соединения **6-12**

[0427] Соединение **6-11** (300,00 мг, 764,35 мкмоль) добавляли к 2-бутанону (6 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксibenзотриазол (103,28 мг, 764,35 мкмоль) и

гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (175,83 мг, 917,23 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. В реакционную систему добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (263,43 мг, 2,04 ммоль, 355,03 мкл) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (158,72 мг, 764,35 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 5% лимонную кислоту (5 мл), затем добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×2). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл) и объединяли органические фазы, промывали с применением насыщенного солевого раствора (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:безводный метанол =10:1) с получением соединения **6-12**. $[M+1]^+ = 545,32$.

[0428] Стадия 11. Синтез соединения **6-13**

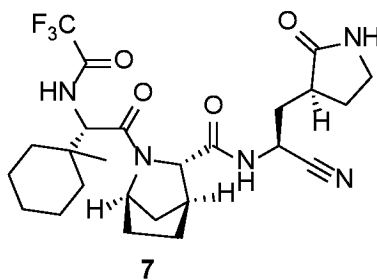
[0429] Соединение **6-12** (0,1 г, 183,26 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (41,79 мг, 366,52 мкмоль, 27,14 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, добавляли дихлорметан, и концентрировали при пониженном давлении, и указанные выше стадии повторяли три раза, затем концентрированное твердое вещество растворяли в безводном метаноле (5 мл). В реакционную систему добавляли метилтрифторацетат (1,44 г, 11,22 ммоль, 1,13 мл) и к полученному добавляли триэтиламин (681,33 мг, 6,73 ммоль, 937,17 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 38°C в течение 12 часов. Реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **6-13**. $[M+1]^+ = 541,25$.

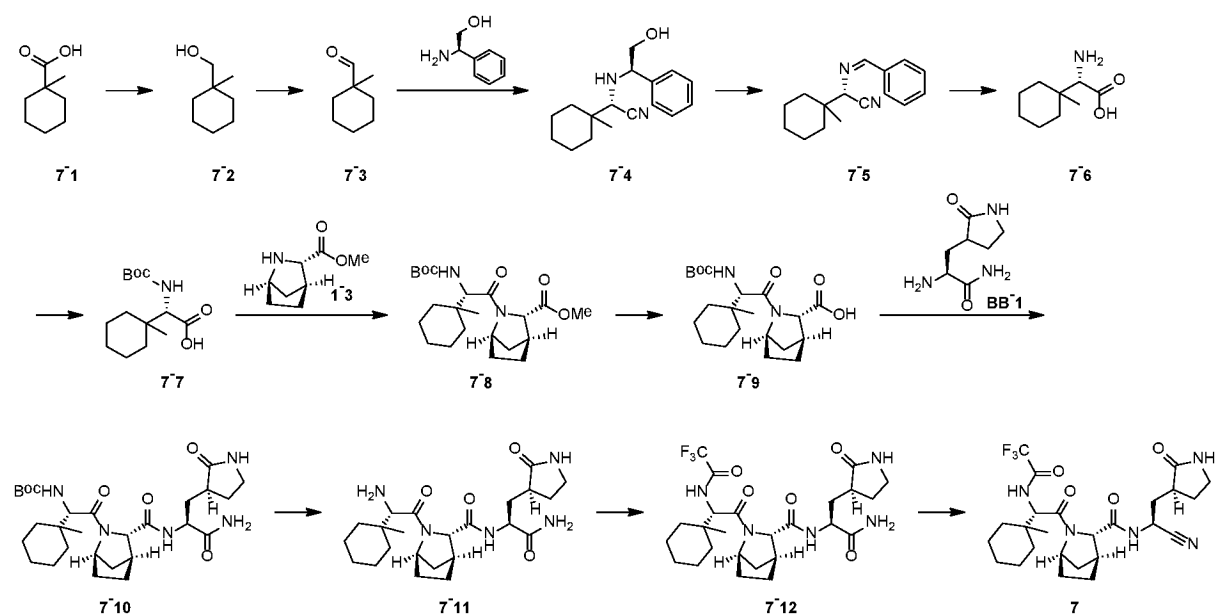
[0430] Стадия 12. Синтез соединения **6**

[0431] Соединение **6-13** (0,1 г, 184,65 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к полученному добавляли метил-*N*-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат (110,01 мг, 461,63 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, затем к реакционной смеси добавляли дихлорметан (10 мл), и к полученному добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) для экстрагирования с разделением фаз,

и в органическую фазу добавляли насыщенный солевой раствор (5 мл) с разделением фаз, и затем органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 40% - 60%, 8 мин.) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством аналитического способа SFC: тип колонки: Chiralpak AD-3, внутр. диам. 150×4,6 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: CO₂, В: EtOH (0,1% IPAm, об./об.), градиент: время А% В%, 0,0-0,5 мин., В% от 10% до 50%, удерживание в течение 4,5 мин., 4,5-5,0 мин., В% от 50% до 10%, скорость потока: 2,5 мл/мин., температура колонки: 35°C, АВРР: 2000 фунтов/кв. дюйм. Время удерживания соединения **6A** составляло 1,97 минуты, и время удерживания соединения **6** составляло 2,28 минуты. Неочищенный продукт разделяли посредством SFC (тип колонки: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O-EtOH]%; 16% - 16%, 10 мин.) с получением соединения **6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,22-7,17 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,53-3,32 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 3H), 2,04-1,74 (m, 16H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 3H).

[0432] Вариант осуществления 7





[0433] Стадия 1. Синтез соединения 7-2

[0434] Соединение 7-1 (5 г, 35,16 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и реакционную систему продували азотом три раза, охлаждали до 0°C, а к полученному медленно добавляли по каплям раствор борана в тетрагидрофуране (70,33 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Раствор гидроксида натрия (80 мл, 1 М) добавляли к реакционной смеси при 0°C, экстрагировали дважды с помощью метил-*трет*-бутилового эфира (100 мл), и объединяли органические фазы, и промывали с помощью 10% лимонной кислоты (80 мл×2) и насыщенного солевого раствора (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали соединение 7-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,28 (s, 2 H) 1,22-1,46 (m, 10 H) 0,85-0,87 (m, 3 H).

[0435] Стадия 2. Синтез соединения 7-3

[0436] Соединение 7-2 (4 г, 31,20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл) и в реакционную систему добавляли 2-йодбензойную кислоту (13,10 г, 46,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную систему фильтровали и использовали фильтрат непосредственно в следующей реакции без очистки с получением раствора соединения 7-3 в ацетонитриле.

[0437] Стадия 3. Синтез соединения 7-4

[0438] Раствор соединения 7-3 (4 г, 31,37 ммоль) в ацетонитриле растворяли в метаноле (60 мл) и в реакционную систему добавляли соединение, представляющее собой *R*-фенилглицинол (5,22 г, 38,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную систему охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли триметилсилилцианид (22,01 г, 221,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения 7-4. $[M+1]^+ = 273,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,42\text{-}7,29$ (m, 5H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,99-3,68 (m, 2H), 3,58-3,39 (m, 1H), 1,60-1,16 (m, 10H), 1,10-1,04 (m, 3H).

[0439] Стадия 4. Синтез соединения 7-5

[0440] Соединение 7-4 (5 г, 18,36 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и дихлорметане (50 мл), охлаждали до 0°C и к полученному добавляли тетраацетат свинца (13,56 г, 27,53 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (45 мл), экстрагировали три раза с помощью дихлорметана (45 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Получали соединение 7-5. $[M+1]^+ = 241,2$.

[0441] Стадия 5. Синтез гидрохлоридной соли соединения 7-6

[0442] Соединение 7-5 (3 г, 12,48 ммоль) растворяли в 6 М хлористоводородной кислоте (300 мл), нагревали до 100°C и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Реакционную систему экстрагировали три раза с помощью хлороформа (300 мл), и отбирали водную фазу, и концентрировали при пониженном давлении. Получали гидрохлоридную соль соединения 7-6. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 4,47$ (s, 1H), 1,66-1,42 (m, 10H), 1,22-1,14 (m, 3H).

[0443] Стадия 6. Синтез соединения 7-7

[0444] Гидрохлоридную соль соединения 7-6 (1 г, 5,84 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл), затем к полученному добавляли безводный карбонат калия (2,42 г, 17,52 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,55 г, 11,68 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. pH реакционной смеси доводили до 3 с применением 1 М KHSO₄ и экстрагировали смесь четыре раза с применением дихлорметана (40 мл), затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали соединение 7-7. [M-1]⁻ = 270,3.

[0445] Стадия 7. Синтез соединения 7-8

[0446] Соединение 7-7 (350 мг, 1,29 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) и к полученному добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (735,65 мг, 1,93 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. К полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (833,51 мг, 6,45 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения 1-3 (260,23 мг, 1,68 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (20 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (15 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения 7-8. [M+1]⁺ = 409,4.

[0447] Стадия 8. Синтез соединения 7-9

[0448] Соединение 7-8 (120 мг, 293,74 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл), метаноле (2 мл) и воде (2 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (36,98 мг, 881,21 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 3% лимонную кислоту (20 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (20 мл) и объединяли органические фазы, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением соединения 7-9. [M+1]⁺ = 391,3.

[0449] Стадия 9. Синтез соединения 7-10

[0450] Соединение 7-9 (30 мг, 76,04 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (10,28 мг, 76,04 мкмоль)

и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (17,49 мг, 91,25 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. К полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (39,31 мг, 304,18 мкмоль) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (19,53 мг, 114,07 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (20 мл), и объединяли органические фазы, и промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (15 мл), и промывали дважды с помощью солевого раствора (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол =20:1) с получением соединения **7-10**. $[M+1]^+ = 548,4$.

[0451] Стадия 10. Синтез трифторацетатной соли соединения **7-11**

[0452] Соединение **7-10** (150 мг, 273,88 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с помощью масляного насоса, добавляли дихлорметан и выпаривали путем ротационного выпаривания, а указанные выше стадии повторяли. Получали трифторацетатную соль соединения **7-11**.

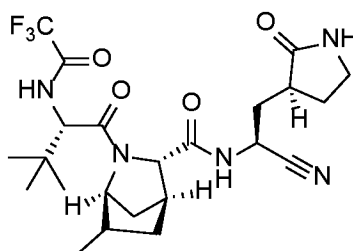
[0453] Стадия 11. Синтез соединения **7-12**

[0454] Трифторацетатную соль соединения **7-11** (120 мг, 268,11 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (162,78 мг, 1,61 ммоль) и метилтрифторацетат (343,32 мг, 2,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 38°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в воде (10 мл) и этилацетате (20 мл) и доводили значение pH до кислого с помощью 3% лимонной кислоты (10 мл), затем смесь экстрагировали три раза с применением этилацетата (20 мл) и затем промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получали соединение **7-12**. $[M+1]^+ = 544,3$.

[0455] Стадия 12. Синтез соединения **7**

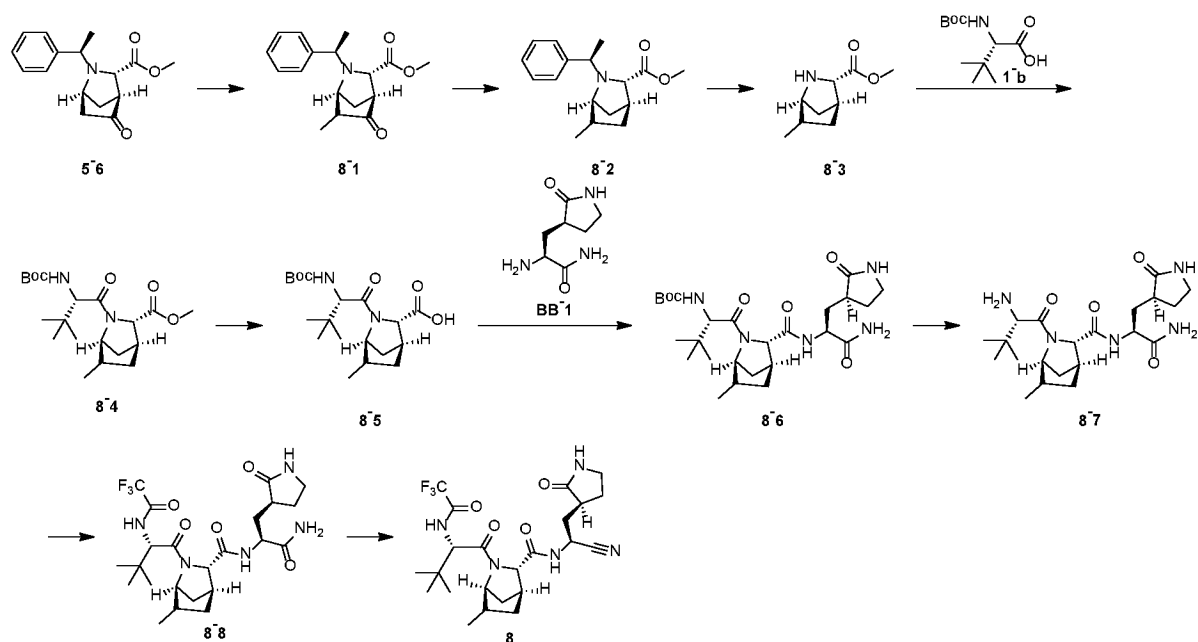
[0456] Соединение 7-12 (130 мг, 239,16 мкмоль) растворяли в дихлорметане (4 мл), затем к полученному добавляли тетрагидрофуран (0,4 мл) и реагент Бургесса (142,48 мг, 597,89 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли дихлорметан (10 мл), промывали с помощью насыщенного бикарбоната натрия (5 мл), и затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (5 мл) с получением органической фазы, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN %: 35% - 55%, 8 мин.) с получением соединения 7. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,92-4,81 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,50-3,34 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,30 (br s, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,33 (br d, *J* = 16,5 Гц, 10H), 1,30-1,17 (m, 1H), 1,16-0,96 (m, 3H).

[0457] Вариант осуществления 8



8

[0458] Путь синтеза:



[0459] Стадия 1. Синтез соединения **8-1**

[0460] Соединение **5-6** (2 г, 7,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и реакционную систему продували азотом три раза, охлаждали до -70°C , затем к полученному медленно добавляли по каплям диизопропиламид лития (2 М, 7,32 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси в течение 1 часа. Впоследствии при -70°C медленно добавляли по каплям метилиодид (2,60 г, 73,17 ммоль, 4,56 мл), медленно повышали температуру до 20°C и продолжали обеспечивать протекание реакции в течение 1 часа. В атмосфере азота в реакционную систему медленно добавляли по каплям насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) для гашения реакции, затем экстрагировали дважды с помощью этилацетата (200 мл) и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 10:1) с получением соединения **8-1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,34\text{--}7,27$ (m, 3H), $7,26\text{--}7,18$ (m, 2H), $3,87\text{--}3,77$ (m, 1H), $3,67\text{--}3,59$ (m, 1H), $3,25$ (s, 3H), $2,96$ (s, 1H), $2,67\text{--}2,64$ (m, 1H), $2,64\text{--}2,55$ (m, 2H), $1,94$ (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), $1,43$ (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), $1,14\text{--}1,09$ (m, 3H).

[0461] Стадия 2. Синтез соединения **8-2**

[0462] Соединение **8-1** (600 мг, 2,09 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (6 мл), затем к полученному добавляли *n*-толуолсульфонилгидразид (466,62 мг,

2,51 ммоль) и трифторметансульфовую кислоту (36,69 мг, 239,58 мкмоль, 21,58 мкл), нагревали до 100°C, затем добавляли цианоборгидрид натрия (393,65 мг, 6,26 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли этилацетат (60 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и насыщенного солевого раствора (30 мл) с целью отделения органической фазы и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 1:0 до 10:1) с получением соединения **8-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25 (br d, J = 7,1 Гц, 3H), 3,67-3,50 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,18-1,10 (m, 1H), 0,96 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

[0463] Стадия 3. Синтез гидрохлоридной соли соединения **8-3**

[0464] Соединение **8-2** (150 мг, 548,71 мкмоль) растворяли в этаноле (4 мл), затем к полученному добавляли 12 М хлористоводородную кислоту (137,18 мкл) и влажный палладий на угле (0,5 г, содержание палладия 10%) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси в атмосфере водорода с применением баллона при 15 фунтов/кв. дюйм и при 20°C в течение 16 часов. Реакционную систему фильтровали через диатомит и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением гидрохлоридной соли соединения **8-3**. [M+1]⁺=170,1.

[0465] Стадия 4. Синтез соединения **8-4**

[0466] Соединение **1-b** (114,81 мг, 496,39 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (235,93 мг, 620,49 мкмоль) и диизопропилэтиламин (267,31 мг, 2,07 ммоль, 360,26 мкл) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин., затем к полученному добавляли гидрохлоридную соль соединения **8-3** (70 мг) и реакционную смесь непрерывно перемешивали при 20°C в течение 2,5 часа. В реакционную систему добавляли этилацетат (40 мл), затем экстрагировали с помощью 3% раствора лимонной кислоты (30 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл) с целью отделения органической фазы, и экстрагировали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл) с отделением

органической фазы, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **8-4**. $[M+1]^+ = 383,3$.

[0467] Стадия 5. Синтез соединения **8-5**

[0468] Соединение **8-4** (125 мг, 326,80 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе из тетрагидрофурана (3 мл), воды (1 мл) и метанола (1 мл), и к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (41,14 мг, 980,41 мкмоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 30°C в течение 16 часов. В реакционную систему добавляли дихлорметан (40 мл) и 3% лимонную кислоту (20 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы. Затем добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **8-5**. $[M+1]^+ = 369,3$.

[0469] Стадия 6. Синтез соединения **8-6**

[0470] Соединение **8-5** (115 мг, 312,10 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (50,61 мг, 374,53 мкмоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (89,75 мг, 468,16 мкмоль), перемешивали в течение 30 мин., затем к полученному добавляли диизопропилэтиламин (161,35 мг, 1,25 ммоль, 217,45 мкл) и гидрохлоридную соль **ВВ-1** (64,12 мг, 374,53 мкмоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли этилацетат (50 мл) и 3% лимонную кислоту (25 мл) для экстрагирования с отделением органической фазы, и экстрагировали органическую фазу с помощью насыщенного солевого раствора (25 мл) с отделением органической фазы, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = от 1:0 до 30:1) с получением соединения **8-6**. $[M+1]^+ = 522,4$.

[0471] Стадия 7. Синтез трифторацетатной соли соединения **8-7**

[0472] Соединение **8-6** (240 мг, 460,08 мкмоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и обеспечивали

протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 1 часа. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетатной соли соединения **8-7**. $[M+1]^+ = 422,3$.

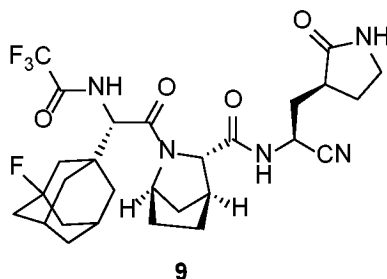
[0473] Стадия **8**. Синтез соединения **8-8**

[0474] Трифторацетатную соль соединения **8-7** (180 мг, 427,01 мкмоль) растворяли в метаноле (2 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (172,84 мг, 1,71 ммоль, 237,74 мкл) и метилтрифторацетат (546,79 мг, 4,27 ммоль, 430,54 мкл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси в течение 3 часов при 38°C. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в воде (10 мл) и этилацетате (30 мл×2). Значение pH доводили до кислого с помощью 3% лимонной кислоты (5 мл) и смесь экстрагировали с отделением органической фазы, а органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл), высушивали и концентрировали с получением соединения **8-8**. $[M+1]^+ = 518,3$.

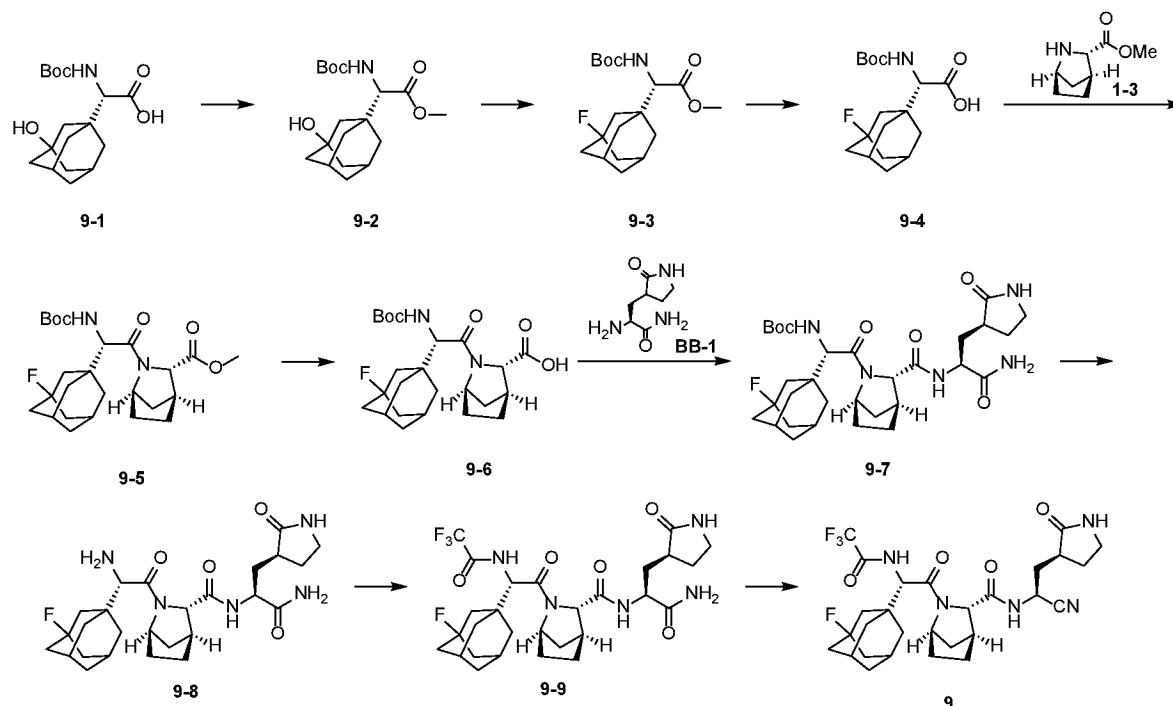
[0475] Стадия **9**. Синтез соединения **8**

[0476] Соединение **8-8** (200 мг, 386,44 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и к полученному добавляли реагент Бургесса (230,23 мг, 966,11 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) $\delta = 5,07-4,99$ (m, 2H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,15-1,04 (m, 9H), 0,99 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). $[M+1]^+ = 500,3$.

[0477] Вариант осуществления **9**



[0478] Путь синтеза:



[0479] Стадия 1. Синтез соединения **9-2**

[0480] Соединение **9-1** (2 г, 6,15 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл) и толуоле (24 мл) и охлаждали до 0°C, а к полученному медленно добавляли по каплям раствор (триметилсилил)дiazометана (6,15 мл, 2 М) в *n*-гексане. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и затем очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **9-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,15-5,07 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,25 (br s, 1H), 1,72-1,41 (m, 23H). [M-99]⁺ = 240,2.

[0481] Стадия 2. Синтез соединения **9-3**

[0482] Соединение **9-2** (100 мг, 294,62 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), охлаждали до 0°C и в реакционную систему добавляли трифторид диэтиламиносеры (94,98 мг, 589,23 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь при 0°C медленно добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (20 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **9-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,20-4,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,32 (br s, 1H), 1,88-1,43 (m, 23H). [M-55]⁺ = 286,1.

[0483] Стадия 3. Синтез соединения 9-4

[0484] Соединение 9-3 (700 мг, 2,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (7 мл), воде (2,3 мл) и метаноле (2,3 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (430,19 мг, 10,25 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и 5% лимонную кислоту (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (15 мл) и объединяли органические фазы, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение 9-4 получали без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,31 (s, 1H), 5,10 (br d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 2,34 (br s, 1H), 1,90-1,75 (m, 7H), 1,58 (br s, 5H), 1,46 (s, 9H). [M-55]⁺ = 272,2.

[0485] Стадия 4. Синтез соединения 9-5

[0486] Соединение 9-4 (776 мг, 2,37 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (8 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (960,83 мг, 7,11 ммоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (908,77 мг, 4,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. К полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (919,02 мг, 7,11 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения 1-3 (367,85 мг, 2,37 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (30 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 8:1) с получением соединения 9-5. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,32-5,21 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,32 (br d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,75 (br s, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,89-1,53 (m, 18H), 1,44 (s, 9H). [M+1]⁺ = 465,3.

[0487] Стадия 5. Синтез соединения 9-6

[0488] Соединение 9-5 (740 мг, 1,59 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (7,4 мл), воде (2,47 мл) и метаноле (2,47 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (200,51 мг, 4,78 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C

в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и 5% лимонную кислоту (25 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (40 мл) и объединяли органические фазы, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение **9-6** получали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 5,30 (br d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,36 (br d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,31 (br s, 1H), 2,01-1,50 (m, 19H), 1,44 (s, 9H). $[\text{M}-55]^+ = 395,2$.

[0489] Стадия 6. Синтез соединения **9-7**

[0490] Соединение **9-6** (710 мг, 1,58 ммоль) растворяли в 2-бутаноне (7 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксibenзотриазол (255,52 мг, 1,89 ммоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (453,14 мг, 2,36 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. К полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (814,67 мг, 6,30 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (323,74 мг, 1,89 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (30 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **9-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,96 (br d, J = 6,3 Гц, 1H), 5,83-5,74 (m, 1H), 5,57-5,44 (m, 1H), 5,25 (br d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,37 (br d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,60-1,30 (m, 34H). $[\text{M}+1]^+ = 604,4$.

[0491] Стадия 7. Синтез трифторацетатной соли соединения **9-8**

[0492] Соединение **9-7** (760 мг, 1,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,6 мл) и трифторуксусной кислоте (2,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с помощью масляного насоса, добавляли дихлорметан и выпаривали путем ротационного выпаривания, а указанные выше стадии повторяли.

Получали трифторацетатную соль соединения **9-8**. $[M+1]^+ = 504,4$.

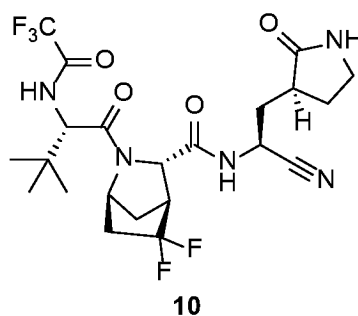
[0493] Стадия **8**. Синтез соединения **9-9**

[0494] Трифторацетатную соль соединения **9-8** (300 мг, 595,70 мкмоль) растворяли в метаноле (6 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (241,12 мг, 2,38 ммоль) и метилтрифторацетат (762,79 мг, 5,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 38°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь непосредственно высушивали и растворяли путем добавления воды (10 мл) и этилацетата (10 мл) и доводили значение pH раствора до кислого с помощью добавления 5% лимонной кислоты (10 мл). Фазы разделяли, экстрагировали дважды с помощью этилацетата (10 мл), и объединяли органические фазы, и промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **9-9** без очистки. $[M+1]^+ = 600,3$.

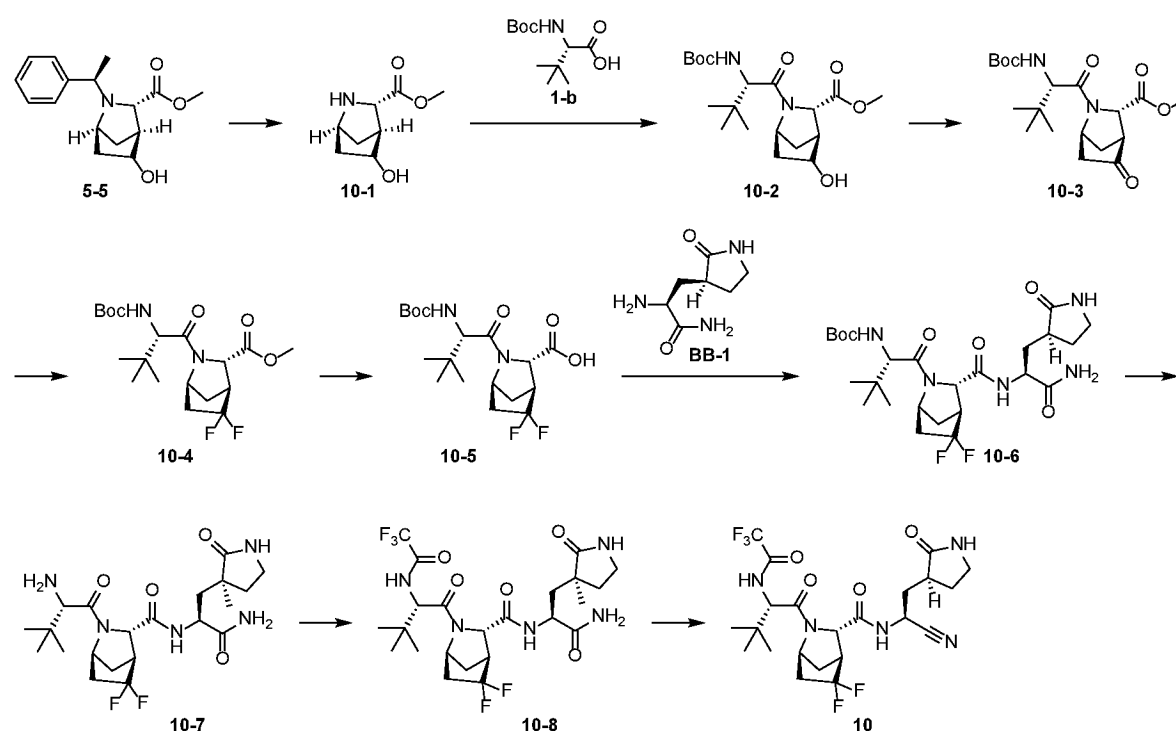
[0495] Стадия **9**. Синтез соединения **9**

[0496] Соединение **9-9** растворяли в дихлорметане (2,8 мл) и затем к полученному добавляли реагент Бургесса (278,20 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли раствор бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенный солевой раствор (5 мл), экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (15 мл) и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 35% - 55%, 8 мин.) с получением соединения **9**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,50-8,17 (m, 1H), 7,12- 6,93 (m, 1H), 5,92-5,73 (m, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,38 (br dd, J = 4,0, 8,9 Гц, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,63-1,22 (m, 26H). $[M+1]^+ = 582,3$.

[0497] Вариант осуществления **10**



[0498] Путь синтеза:



[0499] Стадия 1. Синтез гидрохлоридной соли соединения **10-1**

[0500] Соединение **5-5** (3 г, 10,90 ммоль) растворяли в этаноле (80 мл), затем к полученному добавляли хлористоводородную кислоту (1,19 г, 32,69 ммоль) и влажный палладий на угле (15 г, 10,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта гидрохлоридной соли соединения **10-1**. $[M+1]^+ = 172,0$.

[0501] Стадия 2. Синтез соединения **10-2**

[0502] Соединение **1-b** (1,87 г, 10,90 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (4,78 г, 12,58 ммоль) и диизопропилэтиламин (4,34 г, 33,55 ммоль), после перемешивания в течение 30 мин. к полученному добавляли гидрохлоридную соль соединения **10-1** (190 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (60 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **10-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,28-5,16 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,17 (br dd, *J* = 6,1, 12,7 Гц, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,59 (br d, *J* = 13,3 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,04 (s, 9H). [M+1]⁺ = 385,2.

[0503] Стадия 3. Синтез соединения **10-3**

[0504] Соединение **10-2** (500 мг, 1,30 ммоль) растворяли в ацетонитриле (7,5 мл), затем к полученному добавляли 2-йодбензойную кислоту (976,31 мг, 3,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение **10-3** получали без очистки. [M-55]⁺ = 327,1.

[0505] Стадия 4. Синтез соединения **10-4**

[0506] Соединение **10-3** (480 мг, 1,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (4,8 мл), охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,01 г, 6,28 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) при 0°C, экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (20 мл) и объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Соединение **10-4** получали без очистки. [M-100]⁺ = 304,0.

[0507] Стадия 5. Синтез соединения **10-5**

[0508] Соединение **10-4** (475 мг, 1,17 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5,5 мл), воде (1,84 мл) и метаноле (1,84 мл), затем к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (147,84 мг, 3,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и 5% лимонную кислоту (25 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (40 мл), и объединяли органические фазы, и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение **10-5** получали без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,18 (br d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,31 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,33 (br d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,33-2,07 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,03 (s, 9H). [M-55]⁺ = 335,1.

[0509] Стадия 6. Синтез соединения **10-6**

[0510] Соединение **10-5** (200 мг, 512,27 мкмоль) растворяли в 2-бутаноне (2 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксибензотриазол (83,06 мг, 614,72 мкмоль) и гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (264,83 мг, 2,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. К полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (264,83 мг, 2,05 ммоль) и гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (105,24 мг), затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (30 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали четыре раза с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **10-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,19 (br d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,78 (br s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 5,19 (br d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 3,38 (br d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,10 (br d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,02-1,82 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,05 (s, 9H). [M+1]⁺ = 544,3.

[0511] Стадия 7. Синтез трифторацетатной соли соединения **10-7**

[0512] Соединение **10-6** (180 мг, 331,12 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и

трифторуксусной кислоте (0,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь непосредственно высушивали с помощью масляного насоса, добавляли небольшое количество дихлорметана и высушивали, а указанные выше стадии повторяли до тех пор, пока форма продукта не принимала вид светло-желтой пены. Получали трифторацетатную соль соединения **10-7**. $[M+1]^+ = 444,3$.

[0513] Стадия **8**. Синтез соединения **10-8**

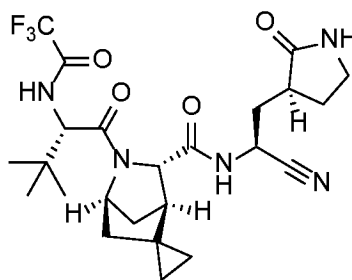
[0514] Трифторацетатную соль соединения **10-7** (145 мг, 326,95 мкмоль) растворяли в метаноле (3,2 мл) и затем к полученному добавляли триэтиламин (132,34 мг, 1,31 ммоль) и метилтрифторацетат (418,66 мг, 3,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 38°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, растворяли в воде (10 мл) и этилацетате (10 мл) и доводили значение pH раствора до кислого с помощью добавления 5% лимонной кислоты (10 мл). Фазы разделяли, экстрагировали дважды с помощью этилацетата (10 мл), и объединяли органические фазы, и промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл) x 3, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с получением соединения **10-8** без очистки. $[M+1]^+ = 540,3$.

[0515] Стадия **9**. Синтез соединения **10**

[0516] Соединение **10-8** (170 мг, 315,11 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2,8 мл) и затем к полученному добавляли реагент Бургесса (187,73 мг, 787,77 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли раствор бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенный солевой раствор (5 мл), экстрагировали дважды с помощью дихлорметана (15 мл) и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 35% - 55%, 8 мин.) с получением соединения **10**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,79-8,65 (m, 1H), 7,18-7,01 (m, 1H), 6,34-6,20 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 3H), 2,40-2,12 (m, 6H), 1,06 (s, 9H). $[M+1]^+ = 522,3$.

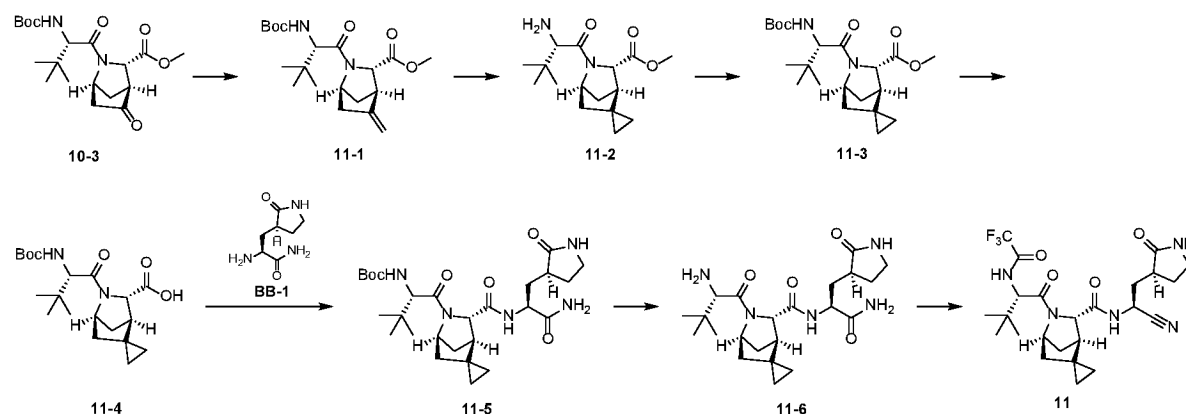
[0517] Вариант осуществления **11**

101



11

[0518] Путь синтеза:



[0519] Стадия 1. Синтез соединения 11-1

[0520] Соединение 10-3 (0,7 г, 1,83 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (14 мл) и к полученному добавляли реагент ТЕВВЕ (0,5 М, 14,64 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем нагревали до 15°C и непрерывно перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл), фильтровали через диатомит, экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл×3) и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл×2). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения 11-1. $[M+1]^+ = 381,1$.

[0521] Стадия 2. Синтез соединения 11-2

[0522] В атмосфере азота к 1,2-дихлорэтану (80 мл) при 0°C медленно добавляли диэтилцинк (1 М, 13,14 мл). После перемешивания в течение 0,25 часа в реакционную смесь медленно добавляли дийодметан (7,04 г, 26,28 ммоль, 2,12 мл) при 0°C и перемешивали в течение 0,25 часа. В реакционную систему медленно добавляли трифторуксусную кислоту (149,84 мг, 1,31 ммоль, 97,30 мкл), непрерывно перемешивали

в течение 0,5 часа. В реакционную систему добавляли раствор соединения **11-1** (0,5 г, 1,31 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл), нагревали до 20°C и непрерывно перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (тип колонки: Phenomenex luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [H₂O (HCl)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 1% - 30%, 7 мин.) с получением соединения **11-2**. [M+1]⁺ = 295,2.

[0523] Стадия 3. Синтез соединения 11-3

[0524] Соединение **11-2** (0,1 г, 339,69 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл), и затем к полученному добавляли раствор карбоната калия (187,79 мг, 1,36 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (111,20 мг, 509,53 мкмоль, 117,06 мкл) в воде (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **11-3**. [M+1]⁺ = 395,2.

[0525] Стадия 4. Синтез соединения 11-4

[0526] Соединение **11-3** (88,13 мг, 223,40 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (0,6 мл) и к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (28,12 мг, 670,21 мкмоль), растворенный в воде (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Значение pH доводили до 5 с помощью 3% лимонной кислоты и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **11-4**. [M+1]⁺ = 381,3.

[0527] Стадия 5. Синтез соединения 11-5

[0528] Соединение **11-4** (0,056 г, 148,79 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), затем в реакционную систему добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (84,86 мг, 223,18 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Затем в реакционную смесь добавляли диизопропилэтиламин (76,92 мг, 595,16 мкмоль, 103,67 мкл), и в реакционную систему

добавляли раствор гидрохлоридной соли соединения **ВВ-1** (43,26 мг, 208,31 мкмоль), растворенной в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл), и перемешивали реакционную смесь при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл×3) и промывали органическую фазу с помощью 3% лимонной кислоты (20 мл), промывали с помощью насыщенного хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **11-5**. $[M+1]^+ = 534,4$.

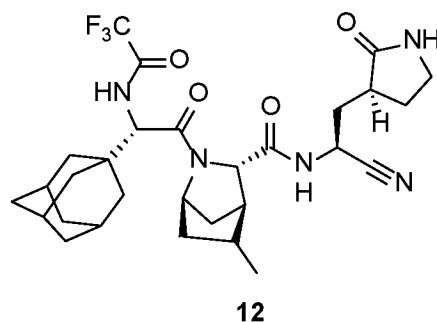
[0529] Стадия 6. Синтез соединения **11-6**

[0530] Соединение **11-5** (0,02 г, 37,48 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и в реакционную систему добавляли трифторуксусную кислоту (141,02 мг, 1,24 ммоль, 91,57 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно гасили с помощью раствора бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (5 мл×5) и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **11-6**. $[M+1]^+ = 434,2$.

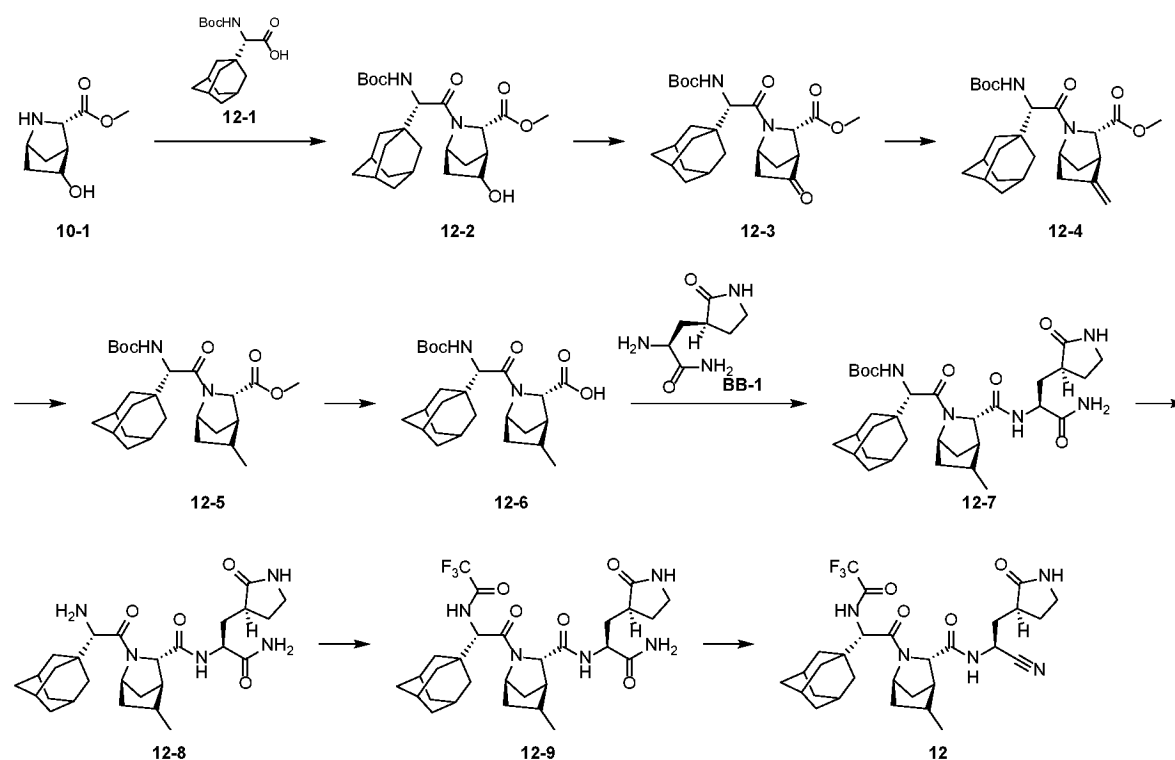
[0531] Стадия 7. Синтез соединения **11**

[0532] Соединение **11-6** (0,03 г, 69,20 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и в реакционную систему добавляли трифторуксусный ангидрид (58,13 мг, 276,79 мкмоль, 38,50 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно гасили с помощью раствора бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (5 мл×5) и объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Waters Xbridge ВЕН С18, 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: $[H_2O (NH_4HCO_3)$ -ацетонитрил]; ацетонитрил%: 10%-50%, 8 мин.) с получением соединения **11**. $[M+1]^+ = 512,2$.

[0533] Вариант осуществления 12



[0534] Путь синтеза:



[0535] Стадия 1. Синтез соединения **12-2**

[0536] Соединение **12-1** (2,36 г, 7,64 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (17 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (4,36 г, 11,46 ммоль) и диизопропилэтиламин (3,95 г, 30,55 ммоль), после перемешивания в течение 30 мин. к полученному добавляли гидрохлоридную соль соединения **10-1** (1,7 г, 8,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (60 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали четыре раза с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения **12-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 5,22 (br d, $J=9,76$ Гц, 1 H), 4,50-4,62 (m, 1 H), 4,09-4,18 (m, 2 H), 3,74 (br s, 3 H), 1,93-2,04 (m, 4 H), 1,87 (br d, $J=9,88$ Гц, 1 H), 1,53-1,77 (m, 15 H), 1,39-1,46 (m, 9 H), 1,27 (t, $J=7,13$ Гц, 2 H). $[\text{M}+1]^+ = 463,58$.

[0537] Стадия 2. Синтез соединения **12-3**

[0538] Соединение **12-2** (3 г, 6,49 ммоль) растворяли в ацетонитриле (45 мл), и к полученному добавляли 2-йодбензойную кислоту (3,63 г, 12,97 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении. Получали соединение **12-3**. $[\text{M}+1]^+ = 461,56$.

[0539] Стадия 3. Синтез соединения **12-4**

[0540] Соединение **12-3** (4 г, 8,69 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (80 мл), охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли трифторид диэтиламиносеры (10,24 г, 34,74 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 3 часов. В реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл), и экстрагировали три раза с помощью этилацетата (50 мл), и объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали соединение **12-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 5,227-5,251 (br d, $J=9,6$ Гц, 2 H), 4,862 (br s, 1 H), 4,636 (br s, 1 H), 4,191 – 4,215 (m, 2 H), 3,768 (br s, 3 H), 3,117 (br s, 1 H), 2,369 (br s, 2 H), 2,115 (t, $J=14,4$ Гц, 1 H), 2,010-2,046 (br s, 3 H), 1,618-1,701 (m, 13 H), 1,432 (br s, 9 H). $[\text{M}+1]^+ = 459,59$.

[0541] Стадия 4. Синтез соединения **12-5**

[0542] Соединение **12-4** (1,90 г, 4,14 ммоль) растворяли в метаноле (191 мл), добавляли в другую одnogорлую колбу, содержащую раствор влажного палладия на угле (9,55 г, содержание палладия 5%) в метаноле, и реакционную систему продували с помощью водородного баллона три раза, и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси

при 15°C и при 15 фунтов/кв. дюйм в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении. Получали соединение **12-5**. $[M+1]^+ = 461,60$.

[0543] Стадия 5. Синтез соединения **12-6**

[0544] Соединение **12-5** (1,8 г, 3,91 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и метаноле (13 мл), затем охлаждали до 0°C, и к полученному добавляли моногидрат гидроксида лития (983,94 мг, 23,46 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 40 часов. В реакционную смесь добавляли воду (30 мл) и доводили значение pH до 4-5 с помощью 5% лимонной кислоты (20 мл), затем смесь экстрагировали дважды с помощью этилацетата (50 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью насыщенного хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Соединение **12-6** получали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 1,424$ (br s, 9 H) 1,594-1,655 (m, 14 H) 1,846 (br s, 8 H) 2,030 (br s, 1 H) 2,540-2,548 (m, 1 H) 3,240-3,367 (br d, $J=50,8$ Гц, 1 H) 3,633-3,668 (m, 1 H) 3,777-3,823 (m, 1 H) 4,446 (br s, 1 H) 6,309-6,332 (br d, $J=9,2$, 1 H). $[M+1]^+ = 447,58$.

[0545] Стадия 6. Синтез соединения **12-7**

[0546] Соединение **12-6** (1,3 г, 2,91 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (12 мл), затем к полученному добавляли 1-гидроксibenзотриазол (472,01 мг, 3,49 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид (837,07 мг, 4,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. К полученному добавляли гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (747,27 мг, 4,37 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,50 г, 11,64 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (50 мл) и объединяли органические фазы, промывали дважды с помощью 5% лимонной кислоты (30 мл) и промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **12-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 7,730$ -7,748 (br d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 6,162 (br s, 1 H) 7,270 (br s, 1 H), 5,569 (br d, 1 H), 5,288 (br s, 1 H), 4,510-4,567 (m, 1 H), 4,430 (br d,

1 H), 4,331 (br d, 1 H), 4,183-4,208 (br d, $J=10$ Гц, 1 H), 3,322-3,360 (t, $J=7,6$ Гц, 2 H), 2,658-2,666 (m, 1 H), 2,459 (m, 2 H), 2,017-2,076 (m, 1 H), 1,990 (m, 8 H), 1,602-1,780 (m, 13 H), 1,424 (m, 9 H), 1,046 (br s, 1 H), 0,976-1,029 (br d, $J=21,2$ Гц, 3 H). $[M+1]^+ = 600,76$.

[0547] Стадия 7. Синтез соединения **12-8**

[0548] Соединение **12-7** (920,00 мг, 1,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (18,4 мл), затем к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (7,89 г, 69,22 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Получали соединение **12-8**. $[M+1]^+ = 500,64$.

[0549] Стадия 8. Синтез соединения **12-9**

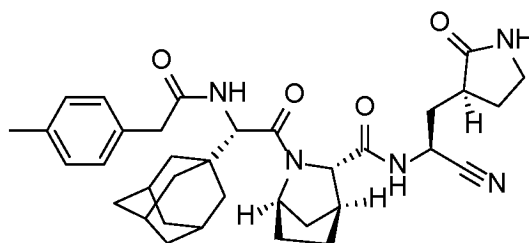
[0550] Соединение **12-8** (420,00 мг, 840,60 мкмоль) растворяли в метаноле (8,4 мл), затем к полученному добавляли триэтиламин (510,36 мг, 5,04 ммоль), и к полученному добавляли метилтрифторацетат (1,29 г, 10,09 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 38°C, и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли этилацетат (50 мл) и воду (20 мл). Значение pH реакционной смеси довели до кислого путем добавления 3% лимонной кислоты, и экстрагировали смесь три раза с помощью добавления этилацетата (30 мл), и объединяли органические фазы, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол =10:1) с получением соединения **12-9**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,819-7,832$ (br d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 7,006-7,176 (m, 2 H), 5,636-5,947 (m, 3 H), 4,343 (br s, 3 H), 3,339-3,477 (m, 3 H), 2,666 (br s, 1 H), 2,487 -2,503 (m, 3 H), 2,161-2,186 (m, 3 H), 2,000-2,020 (br d, $J=8$ Гц, 4 H), 1,856-1,878 (m, 2 H), 1,567-1,652 (m, 10 H), 1,003-1,061 (m, 5 H). $[M+1]^+ = 596,65$.

[0551] Стадия 9. Синтез соединения **12**

[0552] Соединение **12-9** (390,00 мг, 654,74 мкмоль) растворяли в дихлорметане (7,8 мл) и тетрагидрофуране (0,78 мл), охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли реагент Бургесса (390,07 мг, 1,64 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду (30 мл), экстрагировали дважды с помощью этилацетата (30 мл) и объединяли органические фазы,

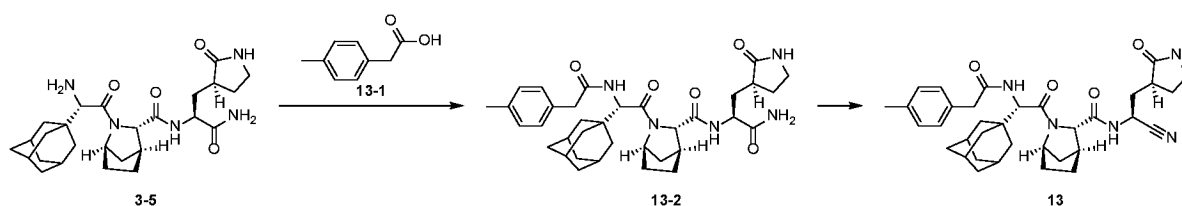
добавляли раствор бикарбоната натрия (30 мл) и перемешивали в течение 20 мин., промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 35% - 55%, 8 мин.) с получением соединения **12**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,23 (br d, *J*=7,00 Гц, 1 H), 6,89-7,04 (m, 1 H), 5,77-5,86 (m, 1 H), 4,94 (br d, *J*=9,44, 6,91 Гц, 1 H), 4,51 (br d, *J*=9,26 Гц, 1 H), 4,40 (br s, 1 H), 4,22-4,35 (m, 1 H), 3,05-3,81 (m, 3 H), 2,71 (br d, *J*=3,63 Гц, 1 H), 2,39-2,66 (m, 2 H), 2,12-2,34 (m, 3 H), 1,79-2,09 (m, 6 H), 1,61-1,73 (m, 11 H), 1,43 (m, 1 H), 1,17 (br d, *J*=6,88 Гц, 1 H), 0,98-1,14 (m, 3 H). [M+1]⁺ = 578,64.

[0553] Вариант осуществления 13



13

[0554] Путь синтеза:



[0555] Стадия 1. Синтез соединения **13-2**

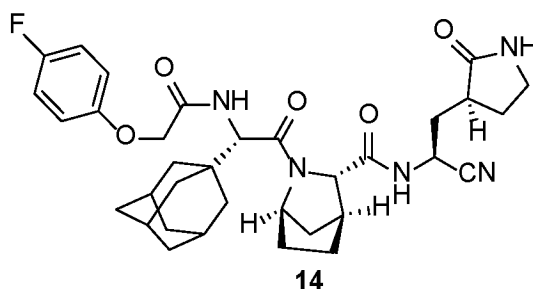
[0556] Соединение **13-1** (100,50 мг, 669,25 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (25 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилуруния гексафторфосфат (293,62 мг, 772,21 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (266,14 мг, 2,06 ммоль, 358,67 мкл) и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа. К полученному добавляли трифторацетатную соль соединения **3-5** (0,25 г) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью добавления воды (15 мл) и этилацетата

(30 мл× 2) и объединяли органические фазы, промывали с помощью 5% лимонной кислоты (10 мл) и солевого раствора (20 мл×4), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол=5:1) с получением соединения **13-2**. $[M+1]^+ = 618,7$.

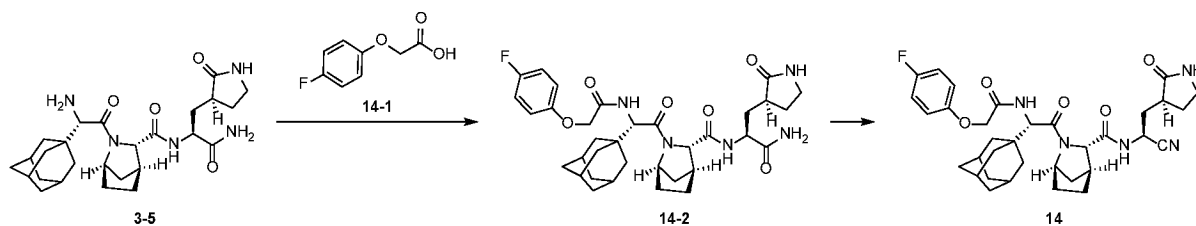
[0557] Стадия 2. Синтез соединения **13**

[0558] Соединение **13-2** (0,2 г, 323,74 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл) и тетрагидрофуране (0,6 мл), и к полученному добавляли реагент Бургесса (115,73 мг, 485,61 мкмоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл), промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 35% - 65%, 8 мин.) и концентрировали фракцию при пониженном давлении с получением соединения **13**. $[M+1]^+ = 600,7$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) $\delta = 8,16$ (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,18 (s, 4H), 4,98 (q, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,69-3,48 (m, 3H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 3H), 1,88-1,36 (m, 27H).

[0559] Вариант осуществления **14**



[0560] Путь синтеза:



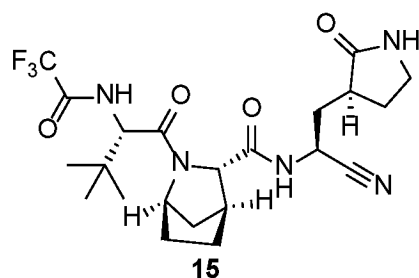
[0561] Стадия 1. Синтез соединения **14-2**

[0562] Соединение **14-1** (36,44 мг, 214,16 мкмоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), затем к полученному добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (93,96 мг, 247,11 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (85,17 мг, 658,95 мкмоль, 114,78 мкл), и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа, и к полученному добавляли трифторацетатную соль соединения **3-5** (0,08 г), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл× 2) и объединяли органические фазы, промывали с помощью 5% лимонной кислоты (10 мл) и солевого раствора (20 мл×4), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 5:1) с получением соединения **14-2**. $[M+1]^+ = 638,7$.

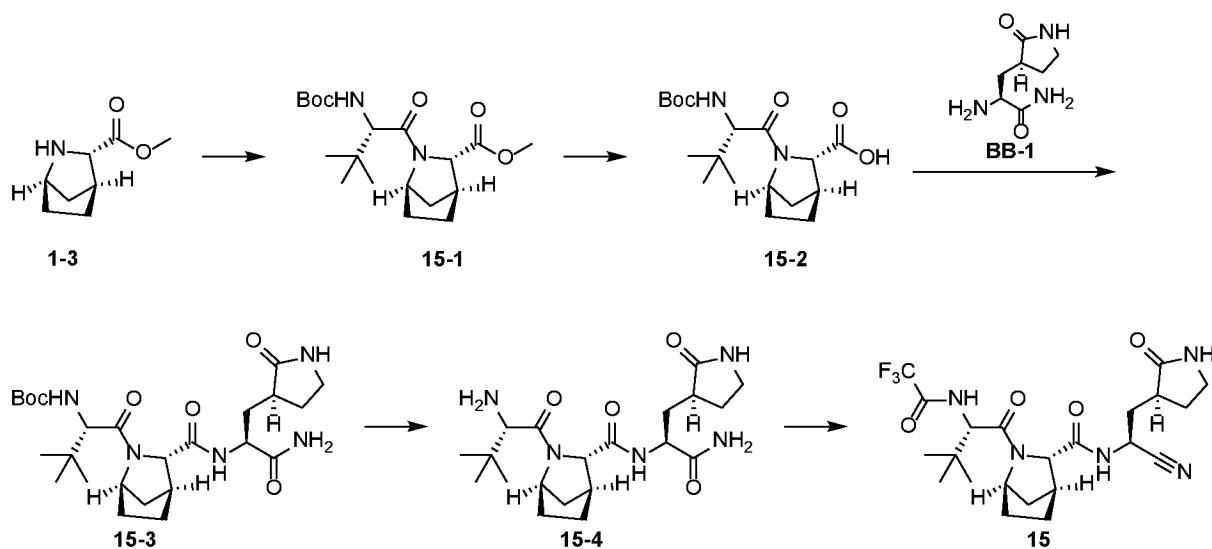
[0563] Стадия 3. Синтез соединения **14**

[0564] Соединение **14-2** (0,1 г, 156,80 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и тетрагидрофуране (0,3 мл), и к полученному добавляли реагент Бургесса (56,05 мг, 235,21 мкмоль), и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл), экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл), промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃)-ацетонитрил]; ацетонитрил%: 20% - 70%, 8 мин.) и концентрировали фракцию при пониженном давлении с получением соединения **14**. $[M+1]^+ = 620,7$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,23 (br d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,03-7,03 (m, 1H), 7,21-6,85 (m, 3H), 5,00 (q, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,69-4,40 (m, 3H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,66-1,24 (m, 23H).

[0565] Вариант осуществления 15



[0566] Путь синтеза:



[0567] Стадия 1. Синтез соединения 15-1

[0568] При 0°C добавляли *N*-Бос-*L*-трет-лейцин (0,21 г, 1,10 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (426,49 мг, 3,30 ммоль, 574,79 мкл), 2-(7-азобензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилуруния гексафторфосфат (627,38 мг, 1,65 ммоль) к раствору гидрохлоридной соли соединения **1-3** (305,30 мг, 1,32 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 5% раствор лимонной кислоты с разделением фаз, и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл*2), и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением соединения **15-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,21 (br d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,68-3,60 (m,

3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,79-1,56 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 10H), 0,97 (s, 9H).

[0569] Стадия 2. Синтез соединения **15-2**

[0570] Моногидрат гидроксида лития (51,25 мг, 1,22 ммоль) добавляли к раствору соединения **15-1** (0,3 г, 814,19 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (1 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли 20 мл 5% водного раствора лимонной кислоты, и добавляли 20 мл этилацетата с разделением фаз, и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Получали соединение **15-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,24 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 9H), 1,05-1,01 (m, 9H).

[0571] Стадия 3. Синтез соединения **15-3**

[0572] При 0°C обеспечивали протекание реакции соединения **15-2** (0,28 г, - метилимидазола (291,87 мг, 3,55 ммоль), *N,N,N,N*-тетраметилхлорформамина гексафторфосфата (265,98 мг, 947,97 мкмоль) при 20°C в течение 16 часов. Гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (196,85 мг, 947,97 мкмоль) добавляли в раствор *N,N*-диметилформамида (3 мл, 789,98 мкмоль) и выливали реакционную смесь в 20 мл воды N. Добавляли смешанный раствор дихлорметана и метанола (объемное соотношение 10:1) для экстрагирования (20 мл*2) и органическую фазу промывали с помощью 5% раствора лимонной кислоты (20 мл*1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1) с получением соединения **15-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,71-4,23 (m, 3H), 3,97 (br s, 1H), 3,35 (br d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,61-2,31 (m, 2H), 2,09 (br s, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 4H), 1,57-1,34 (m, 11H), 1,11-0,89 (m, 9H).

[0573] Стадия 4. Синтез трифторацетатной соли соединения **15-4**

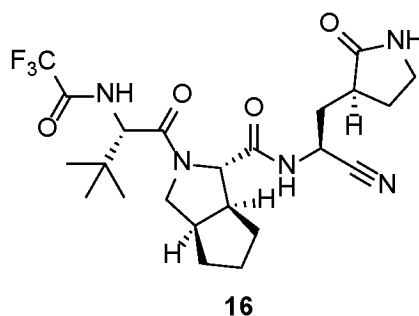
[0574] При 0°C трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору соединения **15-3** (0,2 г, 393,99 мкмоль) в дихлорметане (6 мл) и обеспечивали протекание реакции в

реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетатной соли соединения **15-4**.

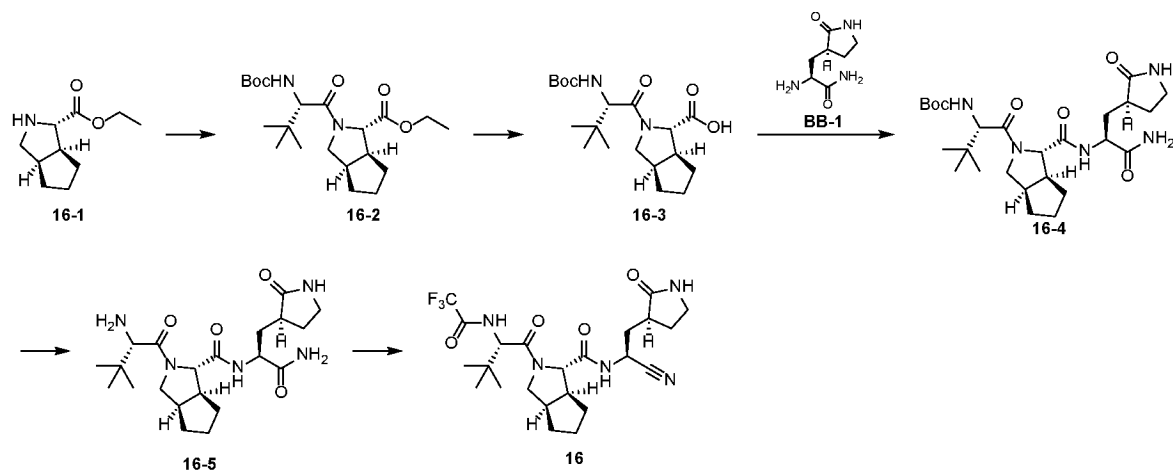
[0575] Стадия 5. Синтез соединения **15**

[0576] При 0°C добавляли пиридин (187,07 мг, 2,37 ммоль, 190,89 мкл), трифторуксусный ангидрид (206,97 мг, 985,43 мкмоль, 137,07 мкл) к раствору трифторацетатной соли соединения **15-4** (0,175 г, 394,17 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной смеси при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл*2) и органическую фазу промывали 5% лимонной кислотой (20 мл*1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли посредством препаративной HPLC (тип колонки: Waters Xbridge ВЕН C18, 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [H₂O (NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 20% - 50%, 10 мин.) с получением соединения **15**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,43-8,31 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 1H), 5,93-5,71 (m, 1H), 4,92-4,76 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,62-2,38 (m, 2H), 2,34-2,15 (m, 2H), 2,04-1,75 (m, 4H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,07-0,92 (m, 9H).

[0577] Вариант осуществления **16**



[0578] Путь синтеза:



[0579] Стадия 1. Синтез соединения 16-2

[0580] Гидрохлоридную соль соединения **16-1** (949,93 мг, 4,32 ммоль) добавляли к *N,N*-диметилформамиду (10 мл), затем к полученному добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфат (1,97 г, 5,19 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа, затем к полученному добавляли диизопропилэтиламин (1,40 г, 10,81 ммоль) и *N*-Вос-*L*-*трет*-лейцин (1 г, 4,32 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали с помощью метил-*трет*-бутилового эфира (50 мл), воды (20 мл), 3% лимонной кислоты (20 мл*2) и насыщенного раствора хлорида натрия (20 мл) и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения **16-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 5,27-5,18 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 9H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,06-1,00 (m, 9H).

[0581] Стадия 2. Синтез соединения 16-3

[0582] Соединение **16-2** (0,2 г, 504,39 мкмоль) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл), и к полученному добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (63,50 мг, 1,51 ммоль) в воде (1,5 мл), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов. Неочищенный продукт нейтрализовали 3% раствором лимонной кислоты (20 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл) и промывали органическую фазу с

помощью насыщенного раствора хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение **16-3** получали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) $\delta = 4,32-4,25$ (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,79-1,50 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,06-1,00 (m, 9H).

[0583] Стадия 3. Синтез соединения **16-4**

[0584] Соединение **16-3** (0,35 г, 949,88 мкмоль), гидрохлоридную соль соединения **ВВ-1** (197,25 мг, 949,88 мкмоль) добавляли к *N,N*-диметилформамиду (4 мл), охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли 1-метилимидазол (272,95 мг, 3,32 ммоль) и *N,N,N,N*-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (399,78 мг, 1,42 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали с помощью этилацетата (50 мл), воды (20 мл), 3% лимонной кислоты (20 мл*2) и насыщенного раствора хлорида натрия (20 мл) и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **16-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,15-7,87$ (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,19-5,95 (m, 1H), 5,81-5,55 (m, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 4,51-3,72 (m, 5H), 3,49-3,27 (m, 2H), 2,86-2,64 (m, 2H), 2,55-2,26 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 5H), 1,73-1,55 (m, 3H), 1,51-1,36 (m, 10H), 1,06-0,90 (m, 9H).

[0585] Стадия 4. Синтез трифторацетатной соли соединения **16-5**

[0586] Соединение **16-4** (0,31 г, 594,27 мкмоль) добавляли к дихлорметану (3 мл), и к полученному добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Получали трифторацетатную соль соединения **16-5**. $[\text{M}+1]^+ = 422,30$

[0587] Стадия 5. Синтез соединения **9**

[0588] Трифторацетатную соль соединения **16-5** (240 мг, 448,13 мкмоль) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл), охлаждали до 0°C, затем к полученному добавляли пиридин (212,68 мг, 2,69 ммоль), и к полученному добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (235,30 мг, 1,12 ммоль), и реакционную смесь постепенно нагревали до 20°C,

и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали с помощью этилацетата (50 мл), воды (10 мл), 3% лимонной кислоты (20 мл*2) и насыщенного раствора хлорида натрия (10 мл) и высушивали органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением соединения **9**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,74-8,25 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,94-1,55 (m, 7H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,02 (s, 9H).

[0589] Биологическое исследование

[0590] Экспериментальный вариант осуществления 1. Оценка *in vitro* активности испытуемого соединения в отношении протеазы Mpro нового коронавируса

[0591] 1. Материалы для экспериментов.

[0592] 1.1 Реагенты и расходные материалы.

[0593] Таблица 1. Названия и торговые марки реагентов и расходных материалов

	Название реагента и расходного материала	Торговая марка
1	Tris	Sigma
2	EDTA	Sigma
3	NaCl	Sigma
4	384-луночный планшет	Perkin Elmer
5	Диметилсульфоксид (DMSO)	Sigma
6	Субстрат (Dabcyl-KTSAVLQSGFRKM-(Edans))	GenScript
7	Mpro SARS-CoV-2	WuXi AppTec
8	GC376	TargetMol

[0594] 1.2 Приборы

[0595] Таблица 2. Приборы и торговые марки

	Прибор	Торговая марка
1	Ридер для микропланшетов SpectraMax M2e	Molecular Devices
2	Станция дозирования	Labcyte

	жидкостей Echo 655	
3	Высокоскоростная настольная центрифуга	Eppendorf

[0596] 2. Экспериментальный способ.

[0597] Соединение растворяли в DMSO и разбавляли с применением Echo655 с 3-кратным градиентом в соответствии с требованиями в отношении концентрации с получением 10 значений концентрации и в случае каждого значения концентрации устанавливали двухкратную повторность исследования, а разбавленный раствор добавляли в 384-луночный планшет. Белок и субстрат Mrp0 разбавляли испытуемым буфером (100 мМ NaCl, 20 мМ Трис-HCl, 1 мМ EDTA) и добавляли белок Mrp0 в 384-луночный испытуемый планшет, инкубировали с соединением в течение 30 мин. при комнатной температуре, и затем к полученному добавляли субстрат, и при этом испытуемая концентрация белка Mrp0 составляла 25 нМ, и испытуемая концентрация субстрата составляла 25 мкМ. После инкубирования в течение 60 минут в инкубаторе с постоянной температурой, составляющей 30°C, с применением ридера для микропланшетов считывали значение сигнала флуоресценции при Ex/Em = 340 нм/490 нм. В то же время фоновое значение лунки, содержащей субстрат и соединение, но не содержащей белок Mrp0, устанавливали в качестве контроля.

[0598] 3. Анализ данных.

[0599] 1) Степень ингибирования рассчитывали с применением следующей формулы:

[0600] Степень ингибирования % = $[(\text{соединение-BG}_{\text{соединение}}) - (\text{ZPE-BG}_{\text{ZPE}})] / [(\text{HPE-BG}_{\text{HPE}}) - (\text{ZPE-BG}_{\text{ZPE}})] * 100\%$

[0601] #HPE: контроль 100% ингибирования, содержащий 25 нМ белка Mrp0 + 25 мкМ субстрата + 1 мкМ GC376

[0602] ZPE: контроль с отсутствием ингибирования, содержащий 25 нМ белка Mrp0 + 25 мкМ субстрата, не содержащий соединение

[0603] Соединение: лунка с испытуемым соединением, содержащая 25 нМ белка Mrp0 + 25 мкМ субстрата + соединение

[0604] BG: фоновое значение контрольной лунки, содержащей 25 мкМ субстрата + соединение, не содержащей белок Mpro

[0605] 2) Log (агонист) в зависимости от ответа -- анализ с помощью нелинейной аппроксимации изменяемого наклона проводили в отношении данных степени ингибирования (степень ингибирования%) соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism и получали значение IC₅₀ соединения.

[0606] Таблица 3. Активность *in vitro* испытуемых соединений в отношении протеазы Mpro нового коронавируса

Номер соединения	IC ₅₀ (нМ)
2	249
3	21
4	53
5	35
6	135
7	62
9	25
10	17
11	5,4
12	17
13	75
14	119
15	94
16	43

[0607] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлещающей активностью *in vitro* в отношении протеазы Mpro нового коронавируса.

[0608] Экспериментальный вариант осуществления 2. Оценка активности *in vitro* соединений в отношении коронавируса в цитопатической модели

[0609] 1. Материалы для экспериментов.

[0610] 1.1 Реагенты и расходные материалы.

[0611] Таблица 4. Названия и торговые марки реагентов и расходных материалов

	Название реагента и расходного материала	Торговая марка
--	--	----------------

1	Среда MEM	Sigma
2	L-глутамин	Gibco
3	Не относящаяся к незаменимым аминокислота	Gibco
4	Двойное антитело (раствор пенициллина-стрептомицина)	HyClone
5	Фетальная бычья сыворотка (FBS)	ExCell
6	Фосфатно-буферный солевой раствор (DPBS)	Corning
7	0,25% трипсин	Gibco
8	Набор для анализа клеточной активности CellTiter Glo	Promega
9	Ремдесивир	MCE
10	96-луночный планшет	Grenier

[0612] 1.2 Приборы

[0613] Таблица 5. Приборы и торговые марки

	Прибор	Торговая марка
1	Ридер для микропланшетов	BioTek
2	Устройство для подсчета клеток	Beckman
3	Инкубатор CO ₂	Thermo

[0614] 1.3 Клетки и вирусы

[0615] Клетки MRC5 и коронавирус OC43 HCoV приобрели у ATCC.

[0616] Клетки MRC5 культивировали в среде MEM (Sigma), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Excell), 1% раствором двойного антитела (HyClone), 1% L-глутамином (Gibco) и 1% раствором не относящихся к незаменимым аминокислот (Gibco). Среду MEM (Sigma), дополненную 5% фетальной бычьей сывороткой (Excell), 1% раствором двойного антитела (HyClone), 1% L-глутамином (Gibco) и 1% раствором не относящихся к незаменимым аминокислот (Gibco) использовали в качестве экспериментальной культуральной среды.

[0617] 2. Экспериментальный способ

[0618] Таблица 6. Способы для исследования вирусов, применяемые в данном исследовании

Вирус (штамм)	Клетка	Время обработки соединением (дни)/метод конечных точек	Контрольное соединение	Реагент для выявления
OC43 HCoV, 100TCID ₅₀ /лунка	20 000 клеток MRC5/лунка	5/CPE	Ремдесивир	CellTiter Glo.

[0619] Клетки инокулировали в 96-микролуночном планшете с определенной плотностью (таблица 6) и культивировали в течение ночи в инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C. В день два добавляли соединение после двойного разбавления (8 значений концентрации, лунки в двойной повторности) при 50 мкл на лунку. Затем добавляли разбавленный вирус к клеткам при 100 TCID₅₀ на лунку, 50 мкл на лунку. Вносили клеточный контроль (клетки без обработки соединением или вирусной инфекции), вирусный контроль (клетки, инфицированные вирусом, без обработки соединением) и контроль культуральной среды (только культуральная среда). Конечный объем культуральной среды в данном эксперименте составлял 200 мкл, и конечная концентрация DMSO в культуральной среде составляла 0,5%. Клетки культивировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 33°C в течение 5 дней. Жизнеспособность клеток определяли с использованием набора для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo (Promega). Эксперименты в отношении цитотоксичности проводили при тех же условиях, что и эксперименты в отношении противовирусной активности, но без вирусной инфекции.

[0620] 3. Анализ данных.

[0621] Противовирусная активность и цитотоксичность соединения представлены в виде степени ингибирования (%) и жизнеспособности клеток (%) для соединения в отношении цитопатического эффекта, обусловленного вирусом в разных концентрациях соответственно. Формула расчета представляет собой следующее:

Степень ингибирования (%) = (считанное значение испытываемой лунки - среднее значение вирусного контроля) / (среднее значение клеточного контроля - среднее значение вирусного контроля) × 100

Жизнеспособность клеток (%) = (считанное значение испытываемой лунки - среднее значение контроля культуральной среды) / (среднее значение клеточного контроля -

среднее значение контроля культуральной среды) $\times 100$

[0622] Для выполнения анализа нелинейной аппроксимации в отношении степени ингибирования и жизнеспособности клеток для соединения применяли GraphPad Prism и рассчитывали полумаксимальную эффективную концентрацию (EC₅₀) и полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀) соединения.

[0623] Таблица 7. Оценка активности *in vitro* соединений в отношении коронавируса в цитопластической модели

Номер соединения	EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)
2	697	> 10000
3	62	> 10000
4	141	> 10000
5	205	> 10000
11	3,5	> 10000
15	191	> 10000
16	83	> 10000

[0624] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей активностью *in vitro* в отношении коронавируса на клеточном уровне и не обладают цитотоксичностью.

[0625] Вариант осуществления 3. Исследование активности в отношении нового коронавируса и токсичности

[0626] 3.1. Источник клеток и тип нового коронавируса

[0627] Ядерные вирусы получали из клеток почки африканской зеленой мартышки (Vero) из Американской коллекции типовых культур (ATCC), кат. № CCL-81. Клетки культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM, WelGene), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Gibco) и 1% раствором двойного антитела (Gibco). Среду DMEM, дополненную 2% фетальной бычьей сывороткой (Gibco) и 1% раствором двойного антитела (Gibco), использовали в качестве экспериментальной культуральной среды.

[0628] Новый штамм β CoV/KOR/KCDC03/2020 коронавируса был предоставлен Корейским центром контроля и предупреждения заболеваний (KCDC), серийный

№ NCCP43326.

[0629] 3.2. Экспериментальный способ

[0630] Посев клеток

[0631] После расщепления клеток Vero трипсином клетки Vero разбавляли до 480 000 клеток на мл с помощью экспериментальной культуральной среды. Разбавленные клетки добавляли в 384-луночный планшет для исследования при 25 мкл и 12 000 клеток на лунку с использованием автоматического дозатора. Клетки культивировали в течение ночи в инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C.

[0632] Обработка с помощью соединения и вирусная инфекция

[0633] В день два соединение и CP-100356 разбавляли DMSO и добавляли разбавленное соединение в лунки с клетками для исследования с применением автоматической станции дозирования жидкостей. Затем 25 мкл раствора вируса SARS-CoV-2, разбавленного с помощью экспериментальной культуральной среды, добавляли в каждую лунку при MOI=0,0125. Вводили клеточный контроль (клетки без обработки соединением или вирусной инфекцией), и контроль без обработки соединением (клетки, инфицированные вирусом без обработки соединением с 0,5% DMSO), и контроль CP-100356 (клетки, инфицированные вирусом, обработанные 2 мкМ CP-100356). Конечный объем среды для культивирования клеток в каждой лунке составлял 50 мкл. Клетки культивировали в инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C в течение 24 часов.

[0634] Иммунофлуоресцентное окрашивание

[0635] (1) Через 24 часа после инфицирования вирусом в каждую лунку добавляли 17 мкл 16% параформальдегида. Затем образцы с вирусом оставляли при комнатной температуре в течение 30 минут.

[0636] (2) Супернатант аспирировали и дважды промывали планшет с помощью DPBS.

[0637] (3) В каждую лунку добавляли 25 мкл 0,25% TritonX-100 и оставляли при комнатной температуре в течение 20 минут.

[0638] (4) Аспирировали 0,25% TritonX-100 и дважды промывали планшет с помощью DPBS.

[0639] (5) В каждую лунку добавляли 25 мкл разбавленного первичного антитела (разбавление 1:3000) и инкубировали при 37°C в течение 1 часа.

[0640] (6) Раствор первичного антитела аспирировали и дважды промывали планшет с помощью DPBS.

[0641] (7) В каждую лунку добавляли 25 мкл разбавленного вторичного антитела овцы к IgG кролика, меченного Alexa Fluor 488 (разбавление 1:2000), и 2,5 мкг/мл Hoechst 33342 (разбавление 1:4000) и инкубировали в течение 1 часа при 37°C.

[0642] (8) Раствор вторичного антитела и Hoechst аспирировали и дважды промывали планшет с помощью DPBS.

[0643] (9) Применяли многопараметрический анализатор изображений Operetta для считывания планшетов и устанавливали прибор при: возбуждение при 488/405, объектив 20×, 5 полей зрения на лунку.

[0644] Анализ данных

[0645] Программное обеспечение Columbus использовали для количественного анализа общего числа клеток (числа клеток, окрашенных Hoechst) и числа клеток, инфицированных новым коронавирусом (числа клеток, меченных Alexa Fluor 488) на изображениях, полученных с помощью считывания многопараметрическим анализатором изображений. Долю инфицированных клеток и общего числа клеток применяли для анализа противовирусной активности и цитотоксичности соединений. Формула расчета представляет собой следующее:

Степень ингибирования (%) = 100 - (доля инфицированных клеток в испытываемых лунках - средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем) / (средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем без обработки соединением - средняя доля инфицированных клеток в лунках с клеточным контролем) x 100

Жизнеспособность клеток (%) = общее число клеток в испытываемых лунках / среднее общее число клеток в лунках с контролем без обработки соединением x 100

[0646] Программное обеспечение Xlfit 4 применяли для анализа с помощью нелинейной аппроксимации влияния соединений в отношении ингибирующей

активности и жизнеспособности клеток и рассчитывали значения IC_{50} и CC_{50} соединений. Способ аппроксимации представлял собой сигмоидальную зависимость доза-ответ. Формула расчета IC_{50} и CC_{50} представляет собой следующее: $Y = \text{нижняя точка} + (\text{верхняя точка}) / (1 + (IC_{50}/X)^{\text{угловой коэффициент Хилла}})$.

[0647] Таблица 8. Оценка активности *in vitro* соединений в отношении коронавируса дикого типа в цитопластической модели

Номер соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)
3	35	> 5000
4	30	> 5000
5	20	> 5000
9	19	> 5000
11	3,5	> 5000

[0648] Заключение: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей активностью *in vitro* в отношении нового коронавируса.

[0649] Экспериментальный вариант осуществления 4. Фармакокинетическое исследование на мышах

[0650] В данном исследовании в качестве испытуемых животных выбирали самцов мышей линии C57BL/6J и применяли способ LC/MS/MS для количественного измерения концентрации испытуемого соединения **11** в плазме крови в различные моменты времени после перорального введения и инъекции мышам, с тем чтобы оценить фармакокинетические характеристики испытуемого лекарственного средства у мышей.

[0651] Испытуемое соединение, растворенное в 30% PEG400+70% нормального солевого раствора, вводили мышам (натошак после ночного голодания, возрастом 6-8 недель) посредством внутрижелудочного введения. Собирали 25 мкл крови через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения соответственно и помещали в коммерчески доступные пробирки с антикоагулянтом с предварительно добавленным EDTA-K2, центрифугировали при 4°C, 3200 g в течение 10 мин. с получением плазмы крови, и после того, как образец плазмы крови обрабатывали, определяли концентрацию в плазме крови посредством способа LC-MS/MS.

[0652] Таблица 9. Фармакокинетические параметры соединения 11 у мышей

PK-параметр	внутривенно@ 3 мг/кг	перорально@ 10 мг/кг
C _{max} (нМ)	н. о.	1855
T _{max} (ч.)	н. о.	0,25
T _{1/2} (ч.)	0,2	н. о.
Vd _{ss} (л/кг)	0,9	н. о.
CL(мл/мин./кг)	68,5	н. о.
AUC _{0-last} (нМ·ч.)	1447	1519

[0653] н. о. означает отсутствие.

[0654] Заключение: соединения по настоящему изобретению у мышей быстро выводятся, результатом чего является низкий уровень воздействия соединений и приблизительно 30% биодоступность в случае перорального всасывания.

[0655] Экспериментальный вариант осуществления 5. Фармакокинетическое исследование соединения по настоящему изобретению в комбинации с ритонавиром

[0656] В данном исследовании в качестве испытуемых животных выбирали самцов мышей линии C57BL/6J и применяли способ LC/MS/MS для количественного измерения концентраций в плазме крови мышей в комбинации с ритонавиром в различные моменты времени, с тем чтобы оценить фармакокинетические характеристики испытуемого лекарственного средства у мышей.

[0657] Вначале мышам вводили ритонавир в дозе 10 мг/кг посредством внутрижелудочного введения в -12 ч. и 0 ч., а затем испытуемое соединение растворяли в 30% PEG400+70% нормального солевого раствора и вводили мышам посредством внутрижелудочного введения (натощак после ночного голодания, возрастом от 6 до 8 недель). Собирали 25 мкл крови через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения животным, помещали в коммерчески доступную пробирку с антикоагулянтом с предварительно добавленным EDTA-K2 и центрифугировали при 4°C, 3200 g в течение 10 мин. с получением плазмы крови. После того, как образцы плазмы крови обрабатывали, определяли концентрацию в плазме крови посредством способа LC-MS/MS.

[0658] Таблица 10. Фармакокинетические параметры соединения 11 в комбинации с ритонавиром у мышей

PK-параметр	перорально@ 10 мг/кг
C _{max} (нМ)	10090
T _{max} (ч.)	0,5

AUC _{0-last} (нМ·ч.)	28683
-------------------------------	-------

[0659] Заключение: после применения соединения по настоящему изобретению в комбинации с ритонавиром степень воздействия превышает примерно в 20 раз по сравнению с применением лекарственного средства по отдельности.

[0660] Экспериментальный вариант осуществления 6. Исследование распределения в тканях у крыс

[0661] В данном исследовании в качестве испытуемых животных выбирали самцов крыс линии SD и посредством способа LC/MS/MS количественно определяли концентрации лекарственного средства, соответствующего испытуемым соединениям, в плазме крови и легких крыс в различные моменты времени для оценки фармакокинетических характеристик испытуемых лекарственных средств у крыс.

[0662] Вначале крысам вводили ритонавир в дозе 10 мг/кг посредством внутрижелудочного введения в -12 ч. и 0 ч., а испытуемое соединение в дозе 30 мг/кг растворяли в растворе 10% солютола + 30% PEG 400 + 2% Tween 80+H₂O 58% и вводили крысам посредством внутрижелудочного введения (натошак после ночного голодания). Отбирали 40 мкл крови из подкожной вены крыс через 0,25, 1 и 6 часов после введения, помещали в пробирку с антикоагулянтом с добавленным EDTA-K2, центрифугировали при 4°C, 3200 g в течение 10 мин. с получением плазмы крови и умерщвляли некоторых животных через 0,25, 1 и 6 часов соответственно для отбора ткани легких. После того, как образцы плазмы крови обрабатывали, определяли концентрацию в плазме крови посредством способа LC-MS/MS.

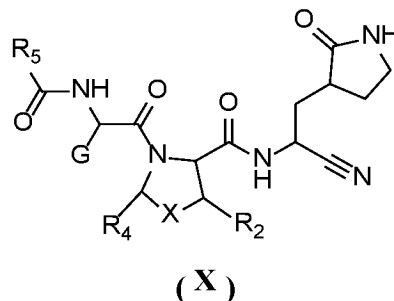
[0663] Таблица 11. Фармакокинетические параметры соединения 11 у крыс

Концентрация и соотношение в ткани в каждый момент времени	Легкое/плазма крови (нМ)	Соотношение
0,25 ч.	15800/2860	5,5/1
1 ч.	18450/5490	3,2/1
6 ч.	7850/4875	1,6/1
AUC(0-6 ч.) (ч.нмоль/л)	76840/29371	2,6/1

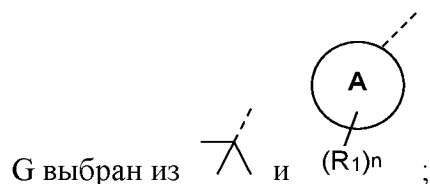
[0664] Заключение: после применения соединения по настоящему изобретению в комбинации с ритонавиром наблюдается более высокое воздействие в легких у крыс.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где



кольцо A выбрано из C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R₁ независимо выбран из галогена, OR₁₁, CN, CH₃S(O)_m-, -NH(R₁₂), C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила;

R₁₁ выбран из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, CH₃(OCH₂CH₂)_p- и H(OCH₂CH₂)_q-;

R₁₂ выбран из C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, CH₃CO- и CH₃SO₂-;

m выбран из 0, 1 и 2;

p и q выбраны из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

X выбран из -CH(R₃)-, -CH₂CH₂-, O, S, Se, SO₂ и -N(R₃)-, и -CH₂CH₂- необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 R;

каждый R независимо выбран из галогена, OH, NH₂, CN, C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила;

каждый R_3 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{31} ;

каждый из R_2 и R_4 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, и C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{21} ;

или

R_2 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{5-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкенил, и C_{5-8} циклоалкил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкенил необязательно и независимо замещены 1 или 2 R_a ;

каждый R_a независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_{41} ;

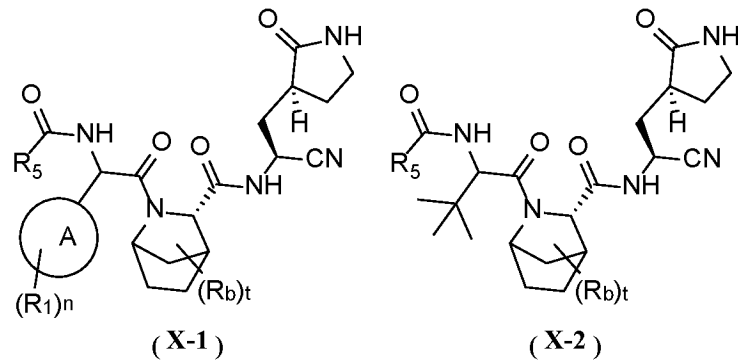
каждый из R_{21} , R_{31} и R_{41} независимо выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} галогеналкокси;

R_5 выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-CH_2-R_6$ и $-CH_2-O-R_6$;

R_6 выбран из фенила, и фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 R_{61} ;

R_{61} выбран из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из структур, представленных формулами (X-1) и (X-2),



где

каждый R_b независимо выбран из H, галогена, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси и C_{3-6} -циклоалкила;

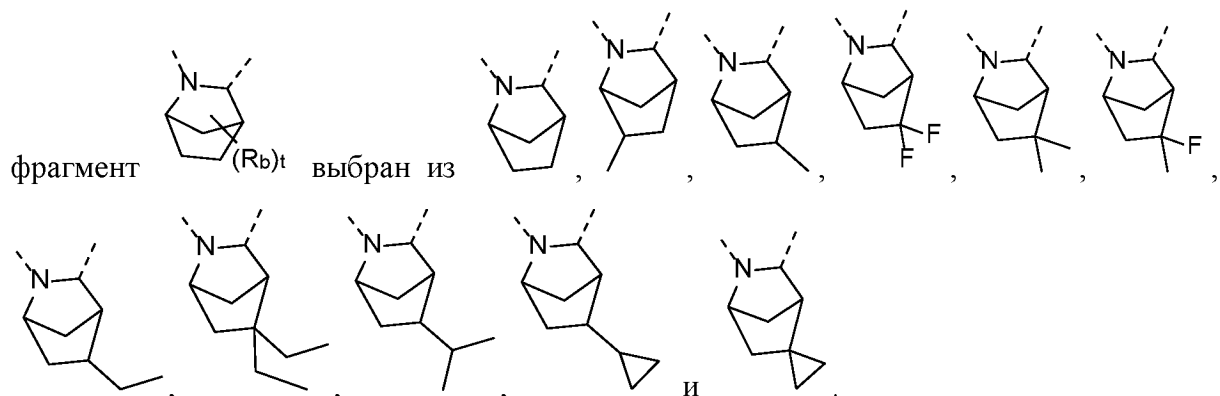
или два R_b при смежных атомах углерода или при одном и том же атоме углерода вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил;

t выбран из 1 и 2;

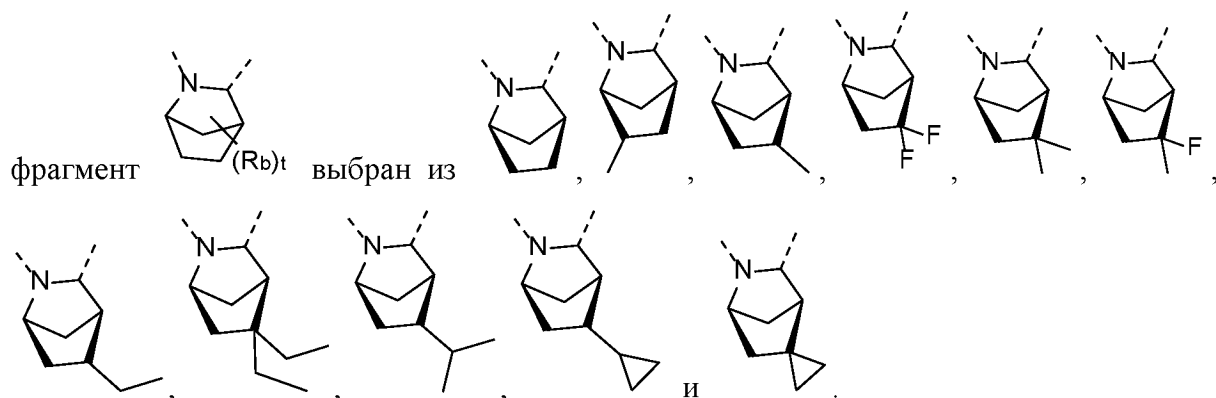
R_1 , R_5 , n и кольцо A определены в п. 1.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где каждый R_b независимо выбран из H, F, метила, этила, изопропила и циклопропила.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где структурный



5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где структурный



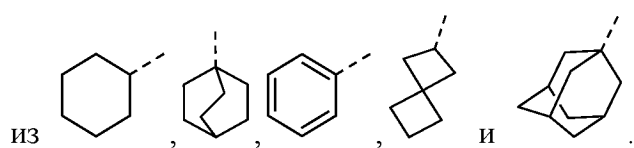
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый R₁ независимо выбран из галогена, C₁-алкила, C₁-алкокси, C₁-галогеналкила и C₁-галогеналкокси.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где каждый R₁ независимо выбран из F, Cl и метила.

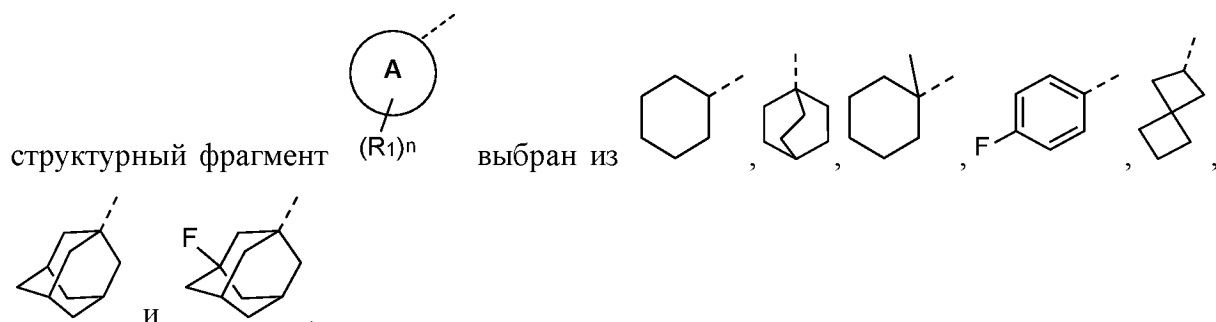
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где кольцо А выбрано из C₅-₁₀циклоалкила и фенила.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где кольцо А выбрано из циклогексила, спиро[3.3]гептила, бицикло[2.2.2]октила, адамантила и фенила.

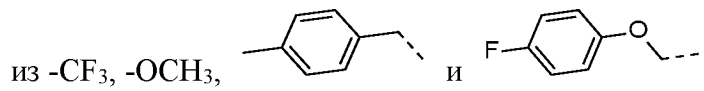
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где кольцо А выбрано



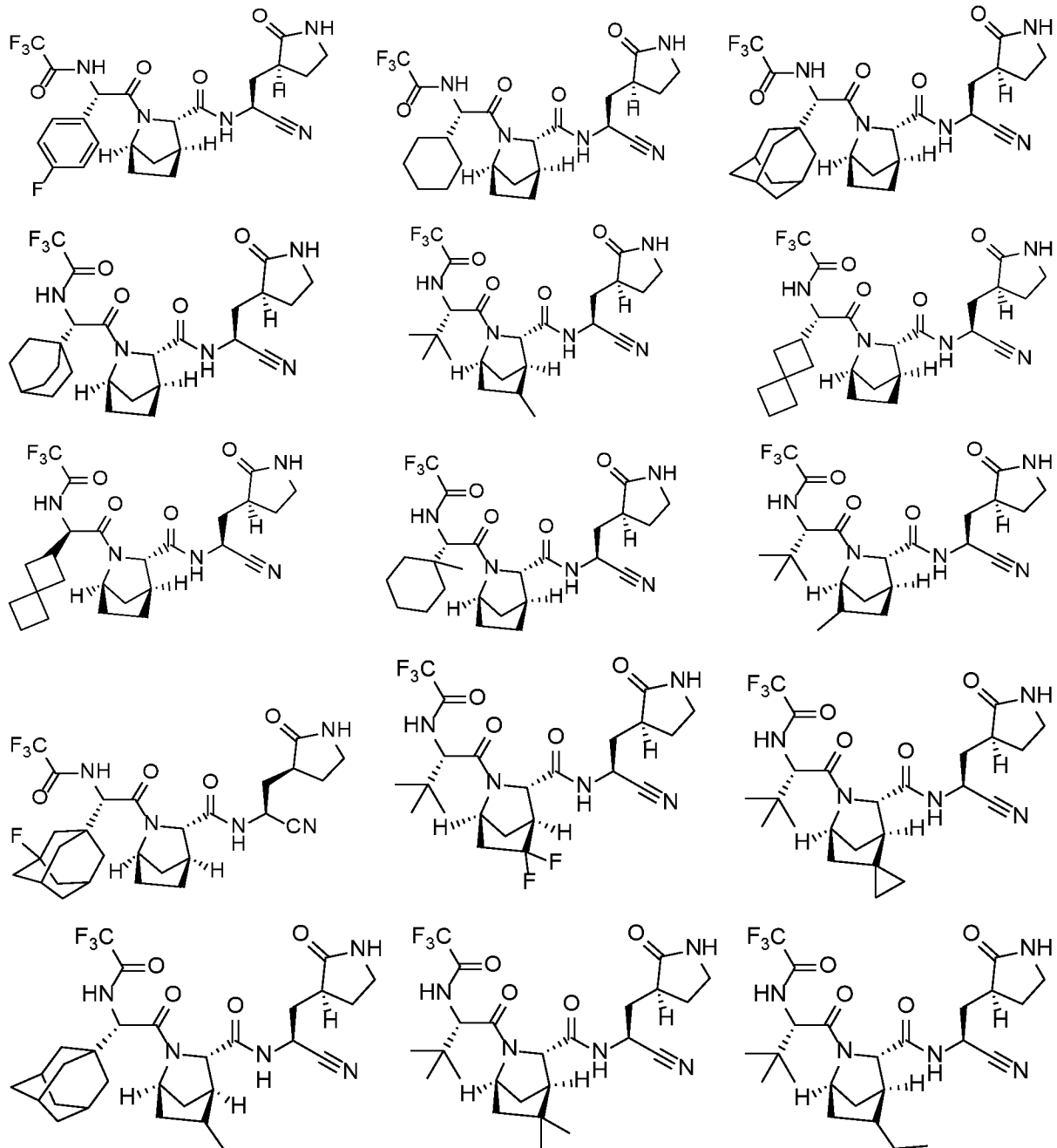
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где

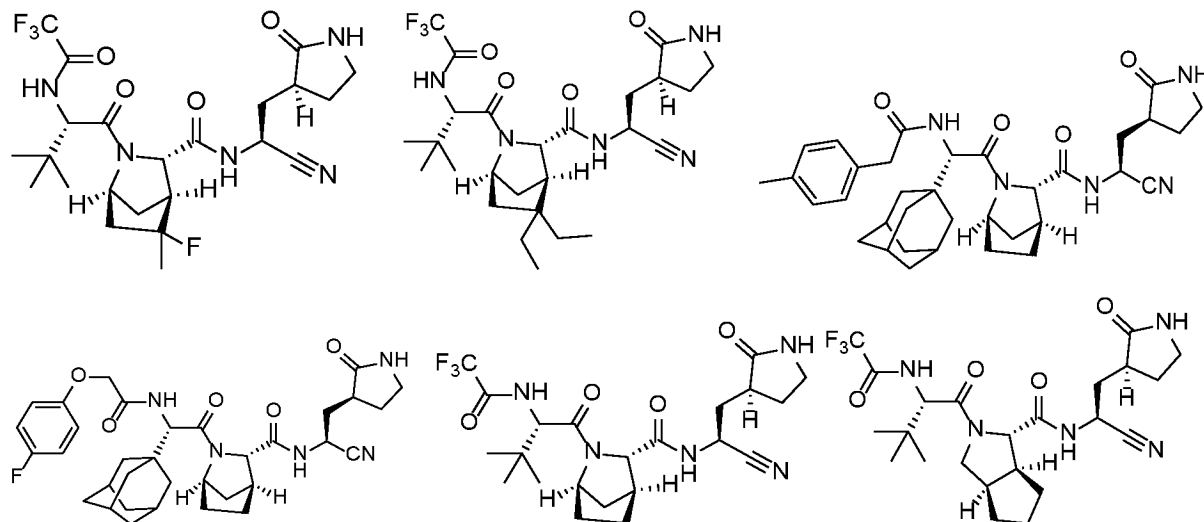


12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R₅ выбран



13. Соединение, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль:





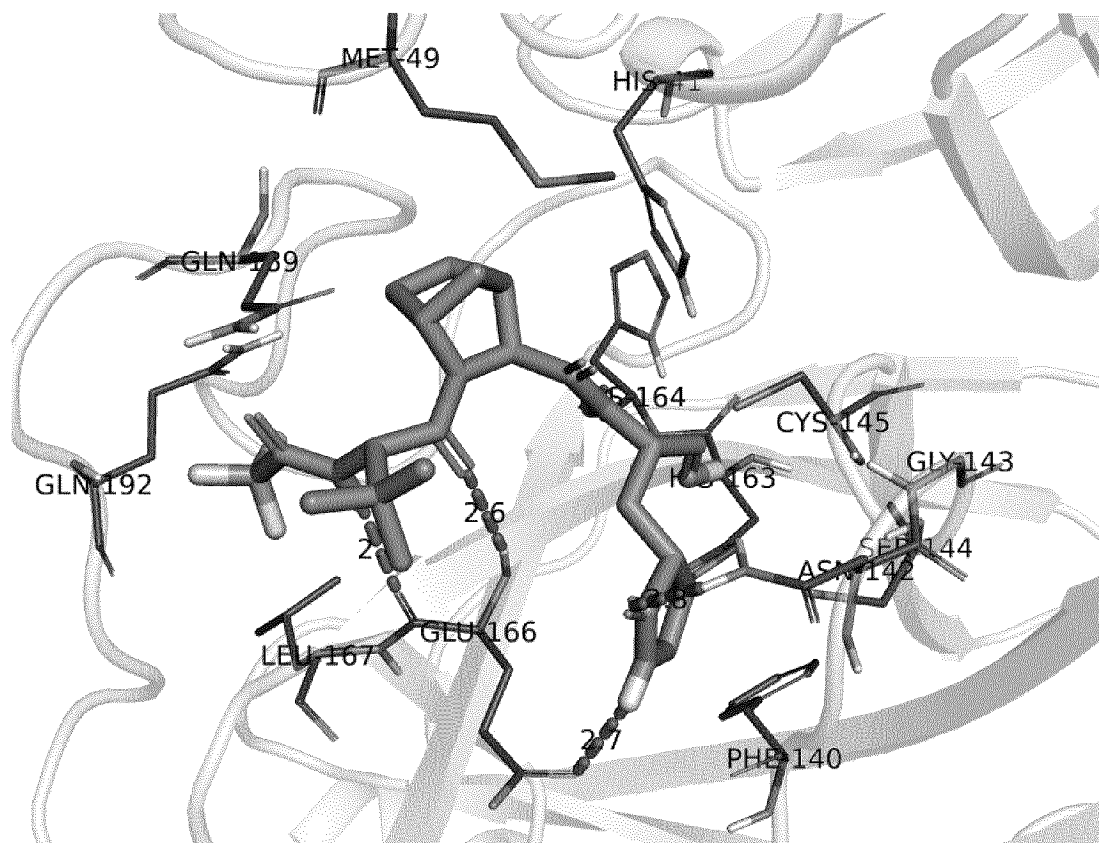
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13; дополнительно фармацевтическая композиция может также содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 14 в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, связанного с протеазой 3CL.

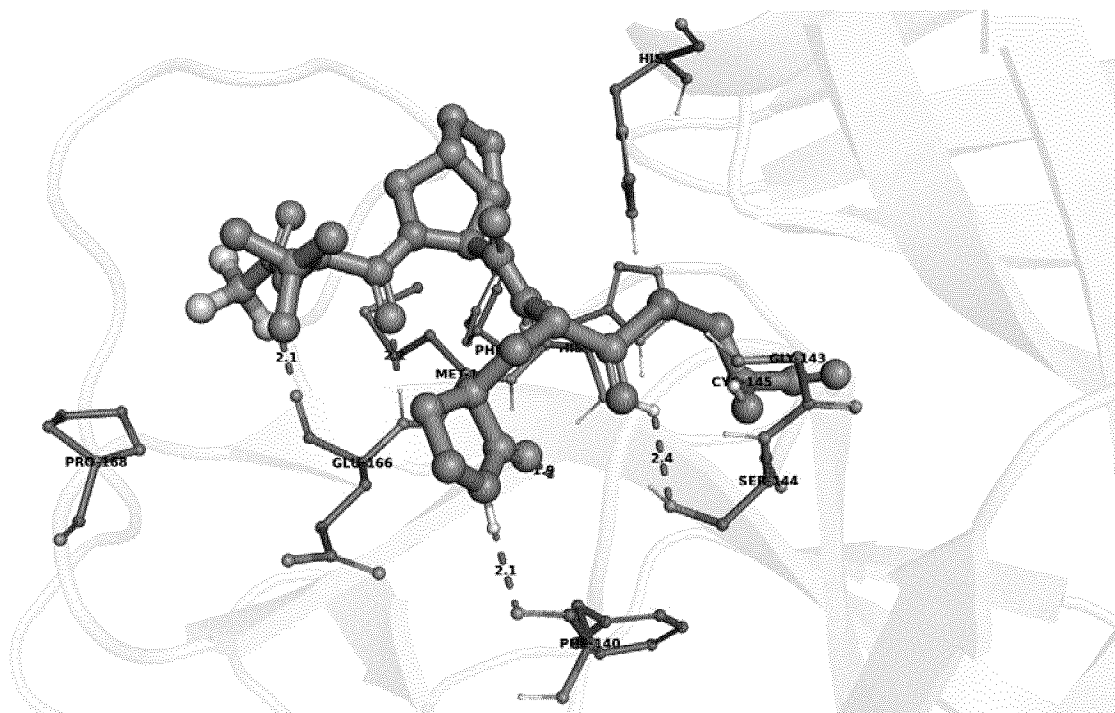
16. Применение по п. 15, где заболевание, связанное с протеазой 3CL, представляет собой коронавирусную инфекцию.

17. Применение по п. 16, где коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию COVID-19.

1/7

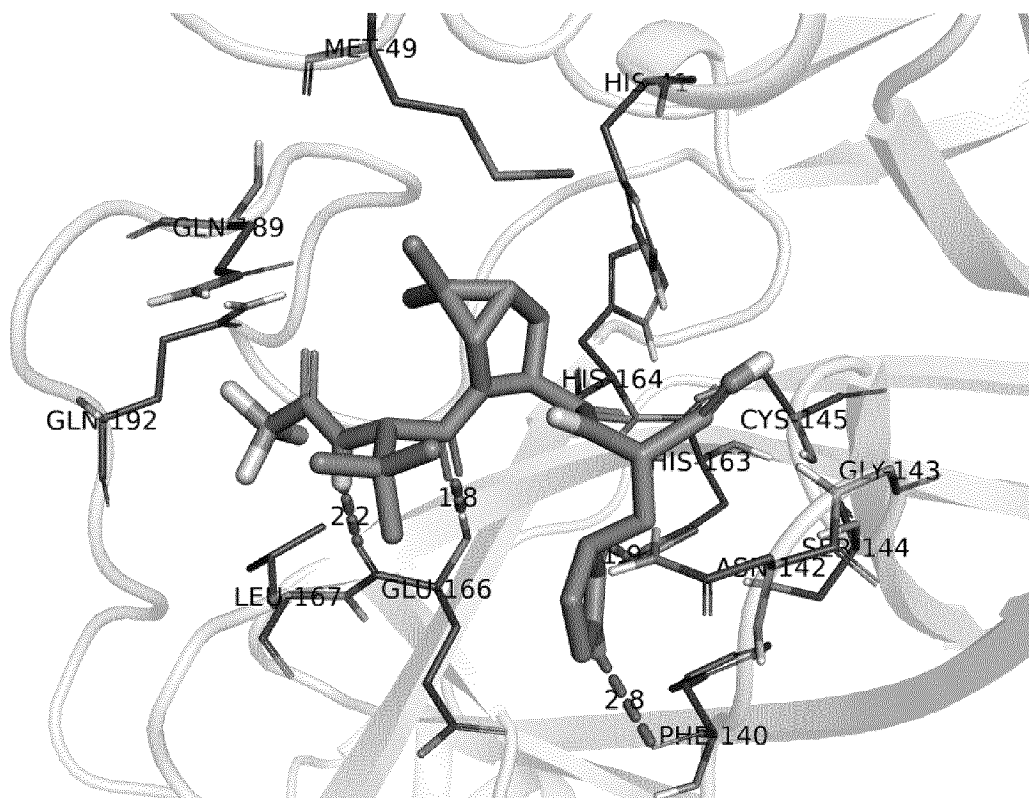


Фигура 1

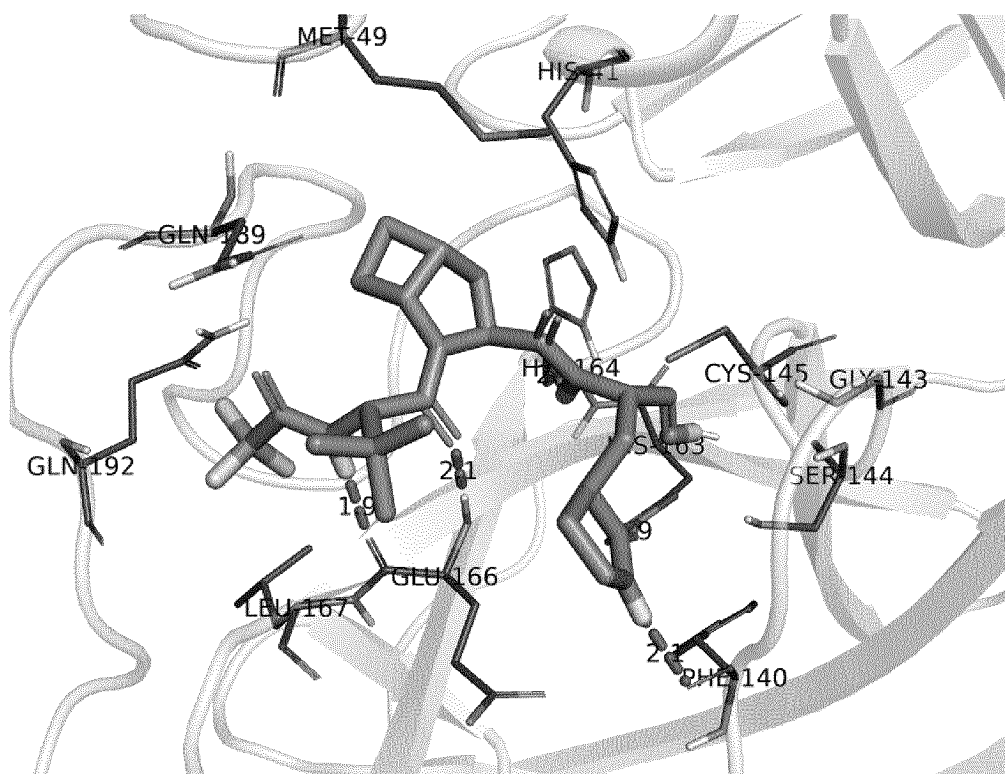


Фигура 2

2/7

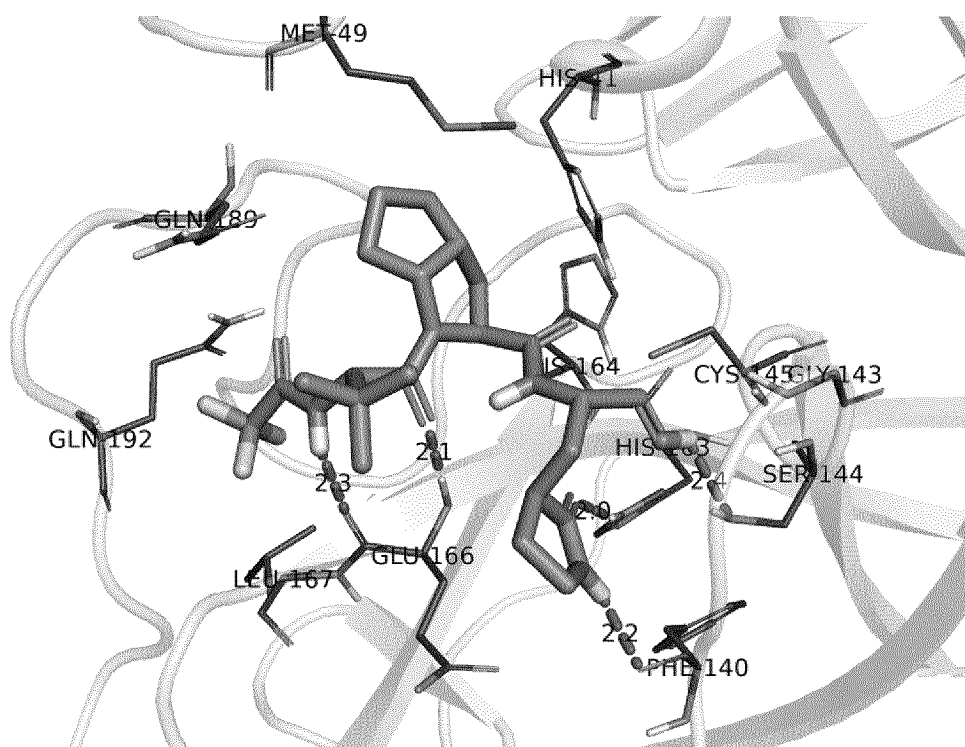


Фигура 3

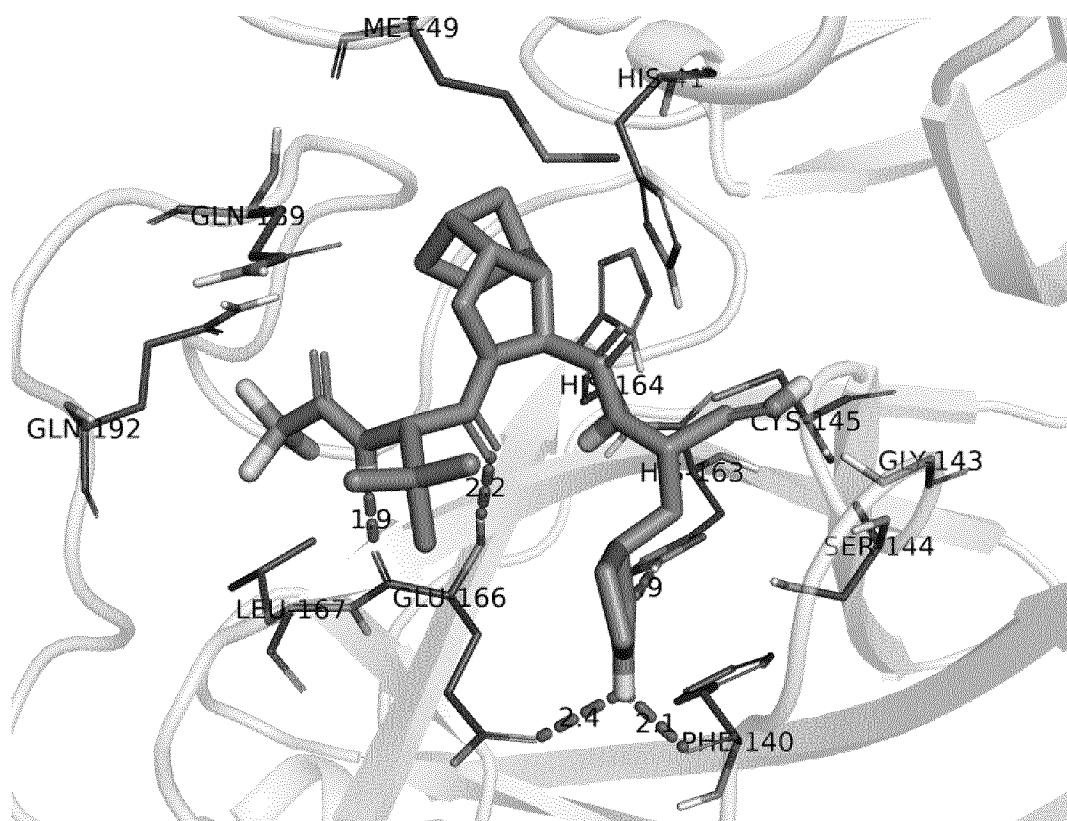


Фигура 4

3/7

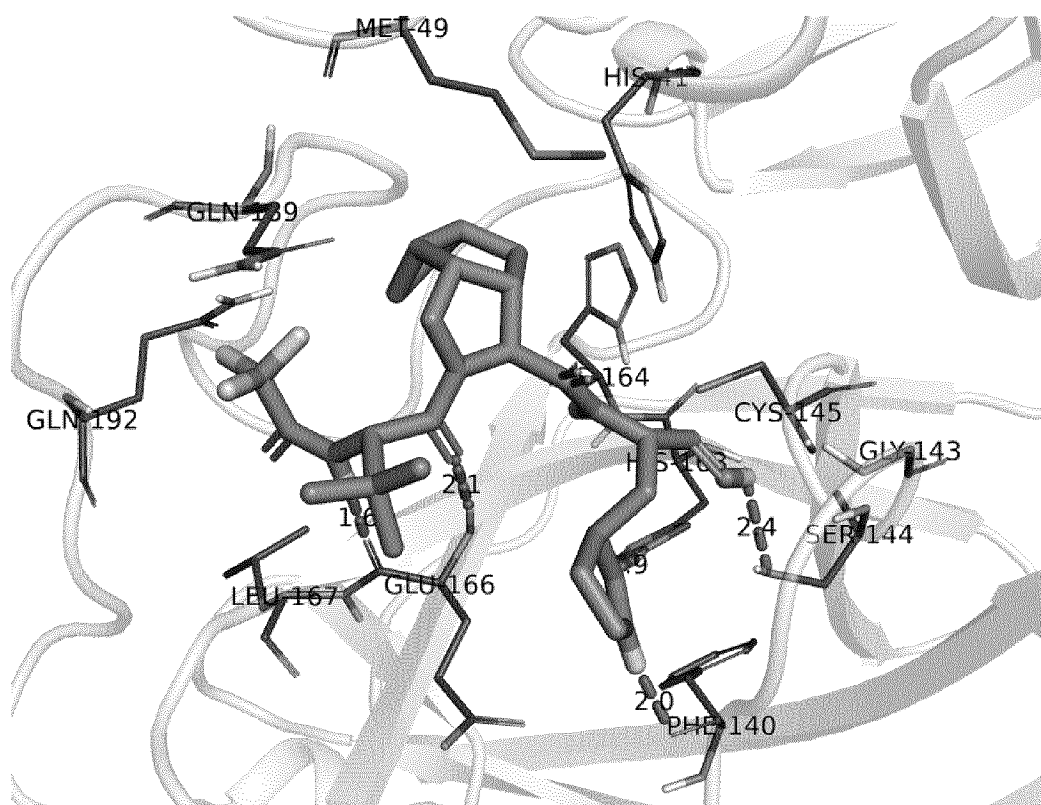


Фигура 5

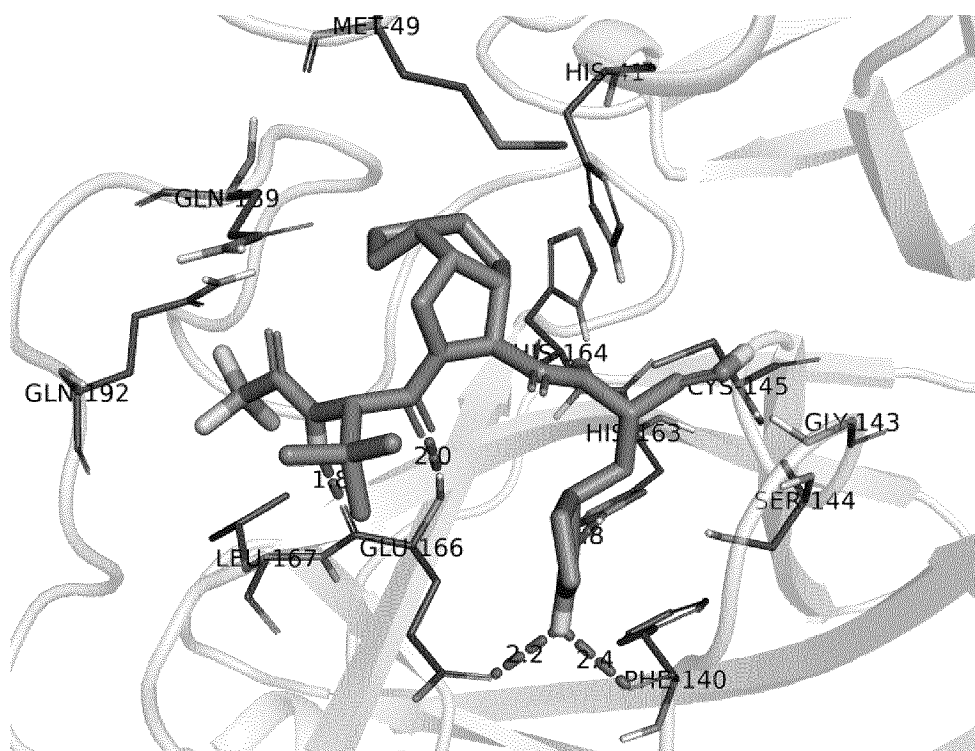


Фигура 6

4/7

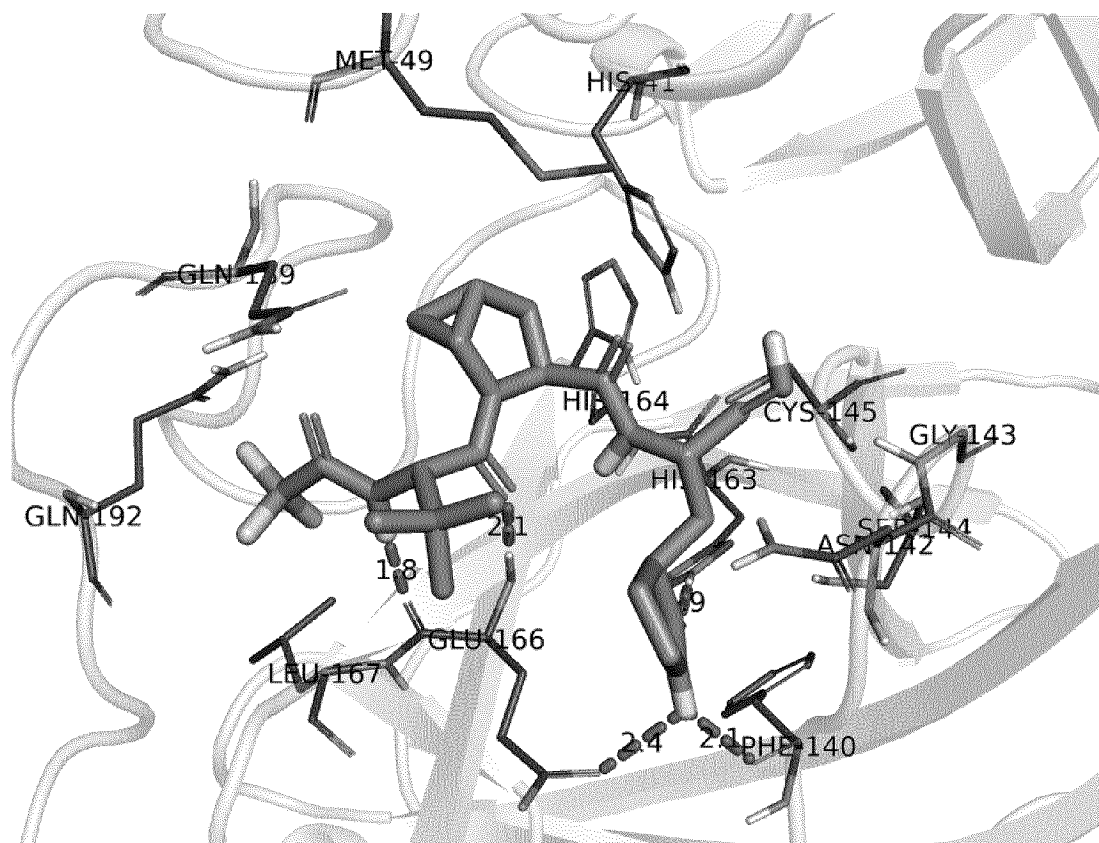


Фигура 7

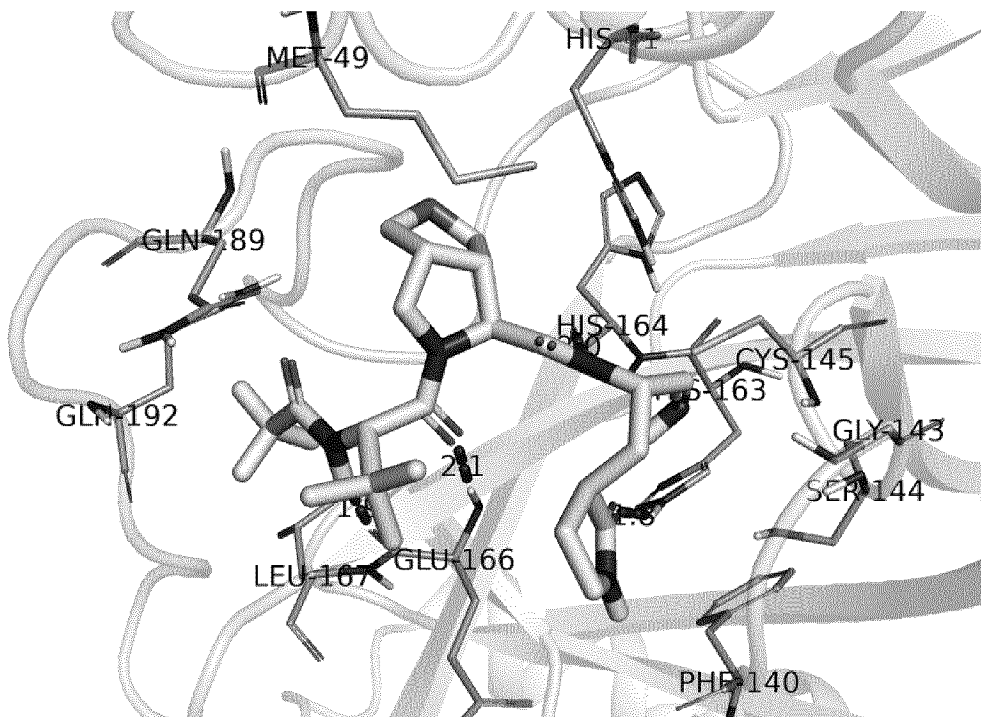


Фигура 8

5/7

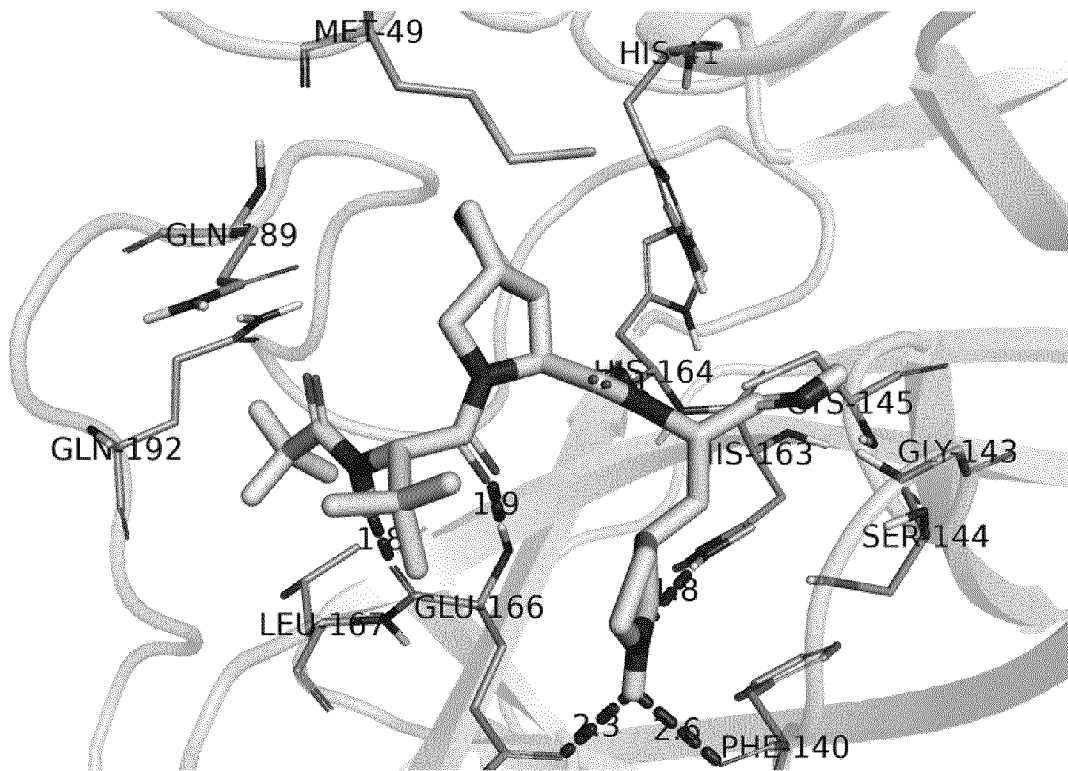


Фигура 9

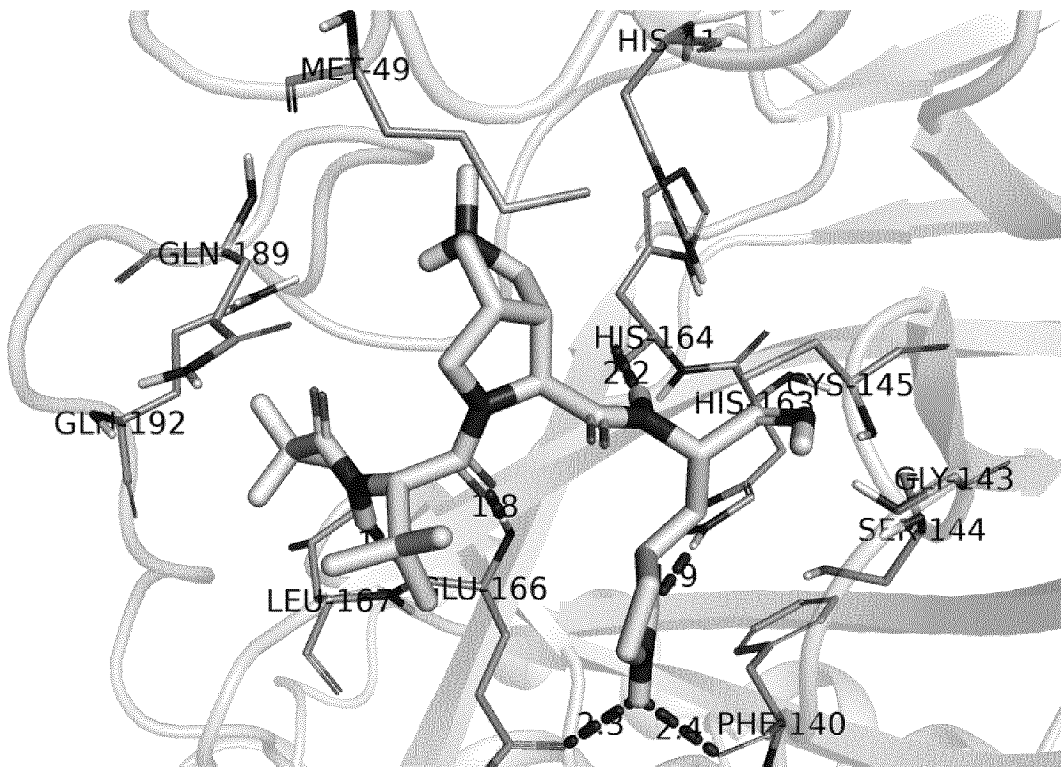


Фигура 10

6/7

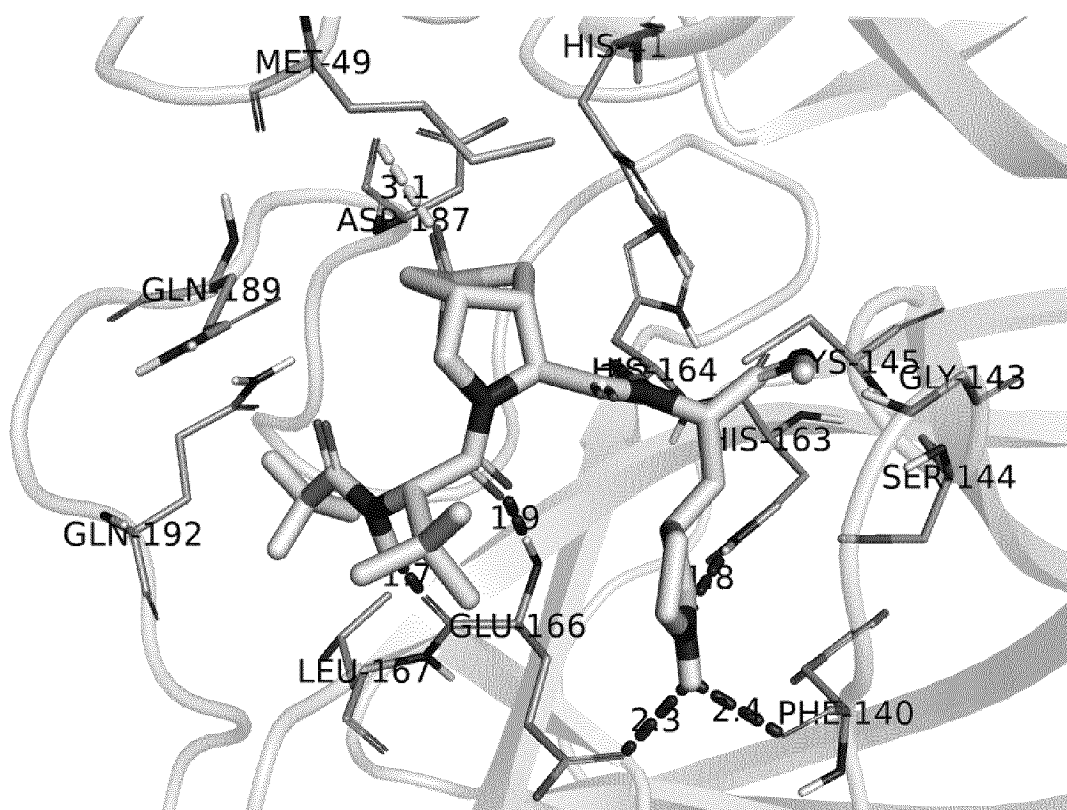


Фигура 11



Фигура 12

7/7



Фигура 13