

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490341 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.25

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.05

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 207/27 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01)

(54) КЕТОАМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111057236.5; 202111296533.5;  
202210138841.3; 202210793838.5;  
202210982186.X

(32) 2021.09.09; 2021.11.03; 2022.02.15;  
2022.07.05; 2022.08.16

(33) CN

(86) PCT/CN2022/117124

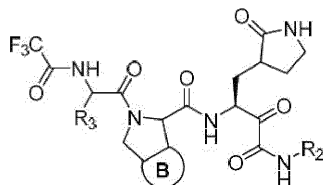
(87) WO 2023/036093 2023.03.16

(71) Заявитель:  
ГУАНДУН РЭЙНОВЕНТ БАЙОТЕК  
КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:  
Чэнь Сяосинь, Ван Цзинцзин, Хуан  
Цзяньчжоу, Лю Чжоувэй, Лун Чаофэн,  
Чэнь Шухуэй, Чен Кевин Экс (CN)

(74) Представитель:  
Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков  
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,  
Стукалова В.В. (RU)

(57) Раскрыты класс кетоамидных производных и их применение. В частности, раскрыты соединение формулы (IV) и его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202490341

202490341

A1

# **КЕТОАМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

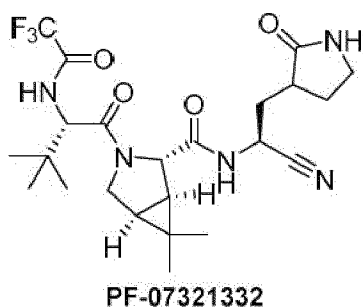
Настоящее изобретение относится к классу кетоамидных производных и их применению и, в частности, к соединению формулы (IV) и его фармацевтически приемлемой соли.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Атипичная пневмония типа 2, вызванная новым коронавирусом (SARS-Cov-2), начавшаяся в декабре 2019 года, быстро охватила земной шар, создав беспрецедентную проблему для здоровья человека и социального развития.

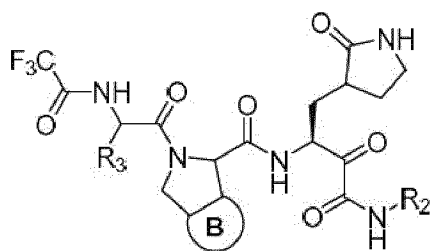
Главная протеаза коронавирусов, также известная как протеаза 3CL, представляет собой ключевой белок в репликации вируса, и ее основная функция заключается в гидролизе двух полипротеинов, экспрессируемых вирусом. Анализ последовательности показал, что протеаза 3CL потенциально может стать одной из ключевых мишеней для разработки лекарственных средств. Блокирование процесса репликации коронавирусов путем разработки их ингибиторов имеет огромное значение и очень важно для профилактики и лечения коронавирусных инфекций.

PF-07321332 представляет собой мощный перорально активный ингибитор протеазы 3CL вируса SARS-CoV, имеющий структуру, которая представлена ниже:



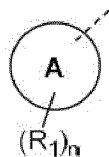
### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Согласно настоящему изобретению предлагается соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль,



(IV)

причем



$R_3$  выбирается из  $(R_1)_n$  и  $R_4$ ;

$R_1$  в каждом случае независимо выбирается из F, Cl, Br, I,  $OR_{11}$ , CN,  $CH_3S(O)_m$ - и  $NHR_{12}$  и  $C_{1-3}$ -алкила, и  $C_{1-3}$ -алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

$R_{11}$  выбирается из H,  $C_{1-3}$ -алкила,  $CH_3(OCH_2CH_2)_p$ - и  $H(OCH_2CH_2)_q$ -, и  $C_{1-3}$ -алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

$R_{12}$  выбирается из  $C_{1-3}$ -алкила,  $CH_3CO$ - и  $CH_3SO_2$ -, и  $C_{1-3}$ -алкил,  $CH_3CO$ - и  $CH_3SO_2$ - необязательно и независимо являются замещенными 1, 2 или 3 атомами F;

$m$  выбирается из 0, 1 и 2;

$p$  и  $q$  выбираются из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n$  выбирается из 0, 1, 2, 3 и 4;

$R_2$  выбирается из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила и бензила, и  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил и бензил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 атомами F;

$R_4$  выбирается из  $C_{1-8}$ -алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами F;

кольцо A выбирается из  $C_{3-10}$ -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и фенила;

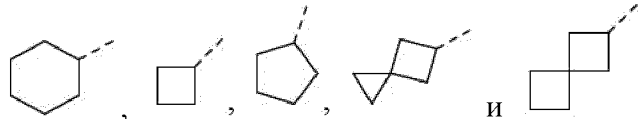
кольцо B выбирается из  $C_{3-8}$ -циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила, и  $C_{3-8}$ -циклоалкил и 5-членный гетероциклоалкил необязательно являются замещенными 1 или 2 радикалами  $R_a$ ;

$R_a$  в каждом случае независимо выбирается из H и  $C_{1-3}$ -алкила; и

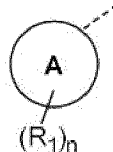
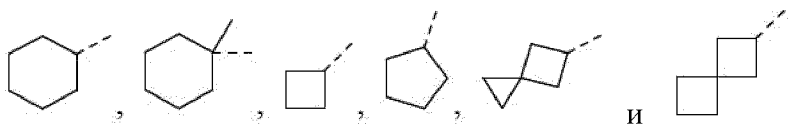
«5-членный гетероциклоалкил» содержит 1, 2 или 3 гетероатома или атомные группы, независимо выбранные из O, S,  $SO_2$ , N, P и Se.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутый радикал  $R_1$  выбирается из F и метила, при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое кольцо А выбирается из , при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

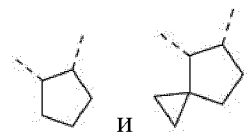
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое структурное звено  выбирается из , при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

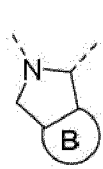
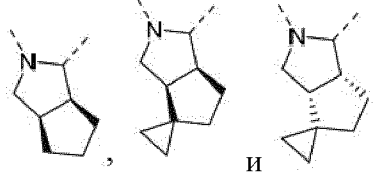
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутый радикал R<sub>4</sub> выбирается из трет-бутила, при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутый радикал R<sub>a</sub> выбирается из H и метила, при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

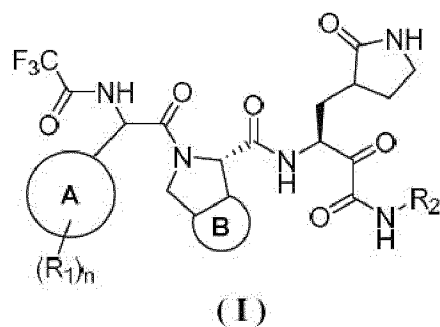
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое кольцо В выбирается из , при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое структурное звено  выбирается из , при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно настоящему изобретению предлагается соединение, выбранное из соединений следующей формулы, или его фармацевтически приемлемая соль,



причем

$R_1$  в каждом случае независимо выбирается из F, Cl, Br, I,  $OR_{11}$ , CN,  $CH_3S(O)_m$ - и  $NHR_{12}$  и  $C_{1-3}$ -алкила, и  $C_{1-3}$ -алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

$R_{11}$  выбирается из H,  $C_{1-3}$ -алкила,  $CH_3(OCH_2CH_2)_p$ - и  $H(OCH_2CH_2)_q$ -, и  $C_{1-3}$ -алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

$R_{12}$  выбирается из  $C_{1-3}$ -алкила,  $CH_3CO$ - и  $CH_3SO_2$ -, и  $C_{1-3}$ -алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

$m$  выбирается из 0, 1 и 2;

$p$  и  $q$  выбираются из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

$n$  выбирается из 0, 1, 2, 3 и 4;

$R_2$  выбирается из  $C_{1-4}$ -алкила,  $C_{3-6}$ -циклоалкила и бензила, и  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил и бензил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 атомами F;

кольцо A выбирается из  $C_{3-10}$ -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и фенила;

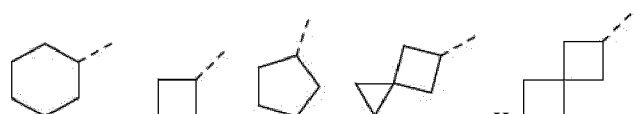
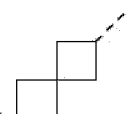
кольцо B выбирается из  $C_{3-6}$ -циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила; и  $C_{3-6}$ -циклоалкил и 5-членный гетероциклоалкил необязательно являются замещенными 1 или 2 радикалами  $R_a$ ;

$R_a$  в каждом случае независимо выбирается из H и  $C_{1-3}$ -алкила;

«5-членный гетероциклоалкил» содержит 1, 2 или 3 гетероатома или атомные группы, независимо выбранные из O, S,  $SO_2$ , N, P и Se.

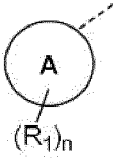
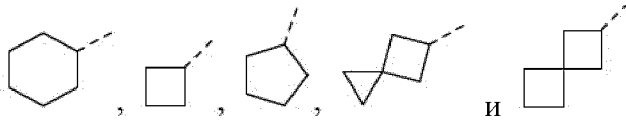
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутый радикал  $R_1$  выбирается из F и метила, при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое кольцо A выбирается из , и ,

при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

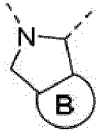
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое структурное звено  выбирается из , при этом другие переменные принимают

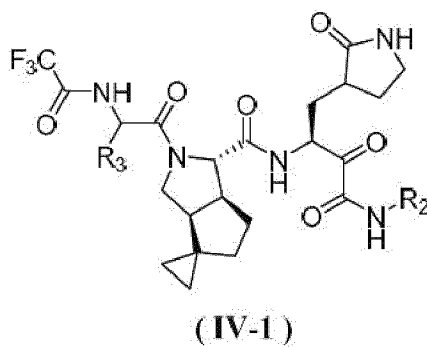
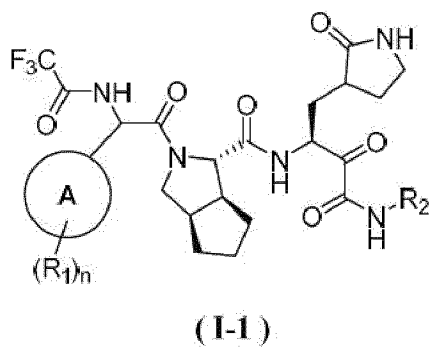
такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутый радикал  $R_a$  выбирается из H и метила, при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

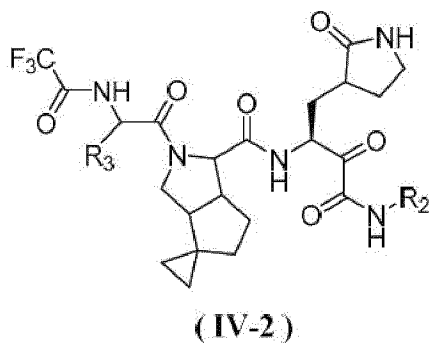
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

вышеупомянутое структурное звено  выбирается из , при этом другие переменные принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутое соединение выбирается из соединений, имеющих структурные формулы (I-1), (IV-1) и (IV-2),

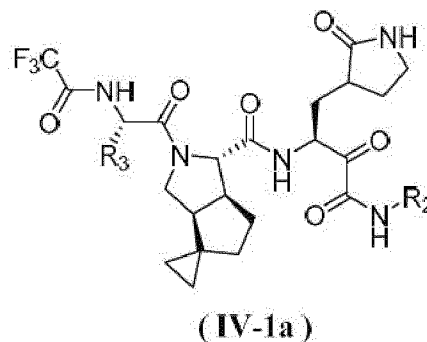
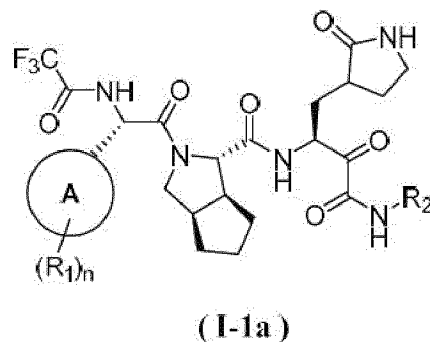


и

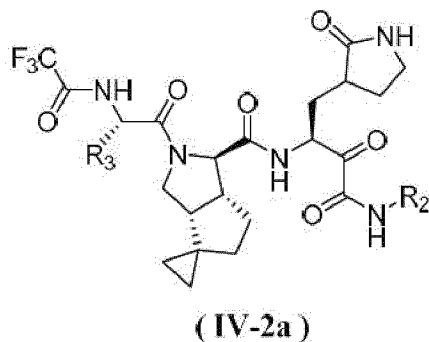


причем  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  и кольцо  $A$  принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутое соединение выбирается из соединений, имеющих структурные формулы (I-1a), (IV-1a) и (IV-2a),



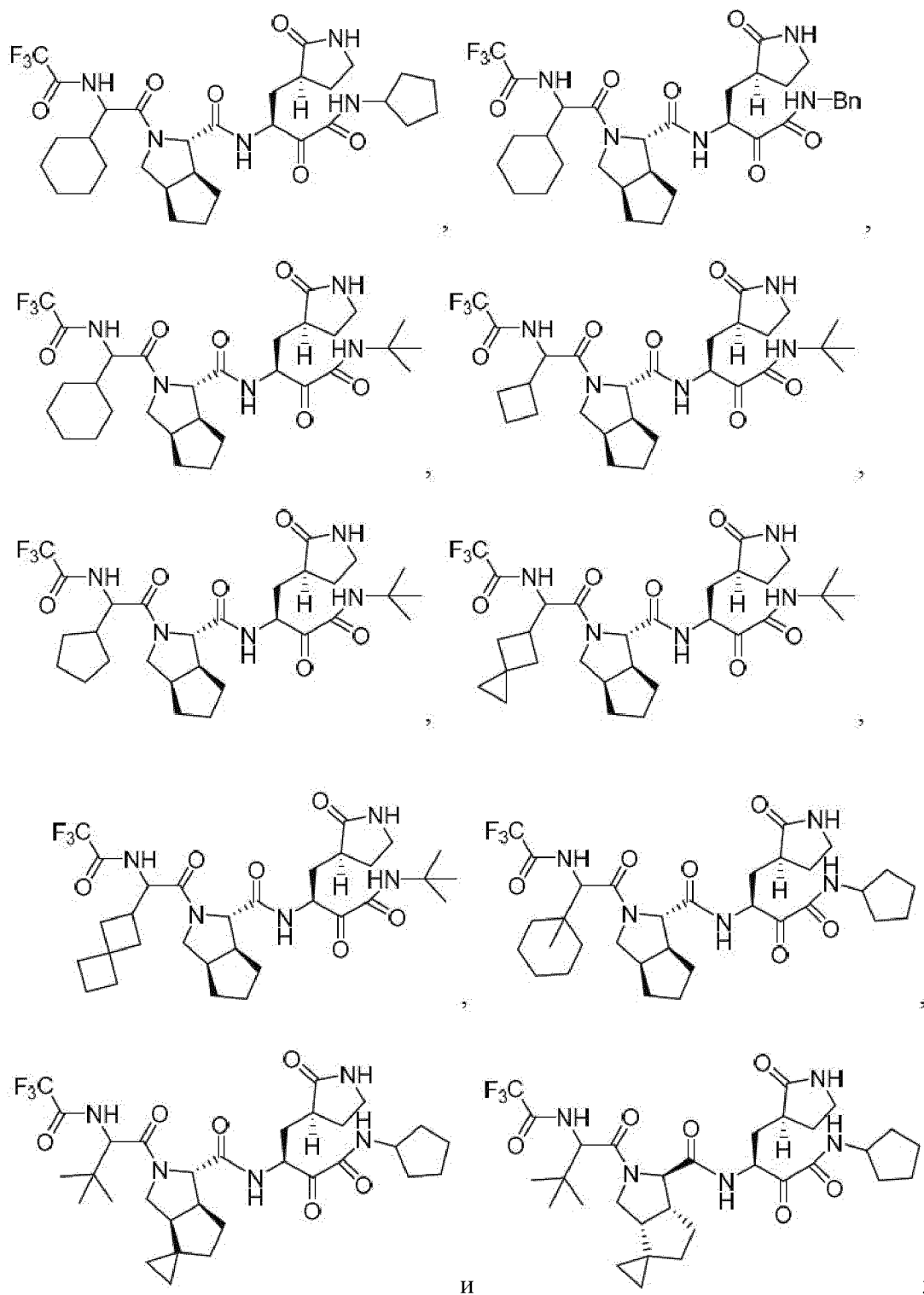
и



причем  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  и кольцо  $A$  принимают такие значения, которые определены в настоящем изобретении.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения возникают в результате любой комбинации вышеупомянутых переменных.

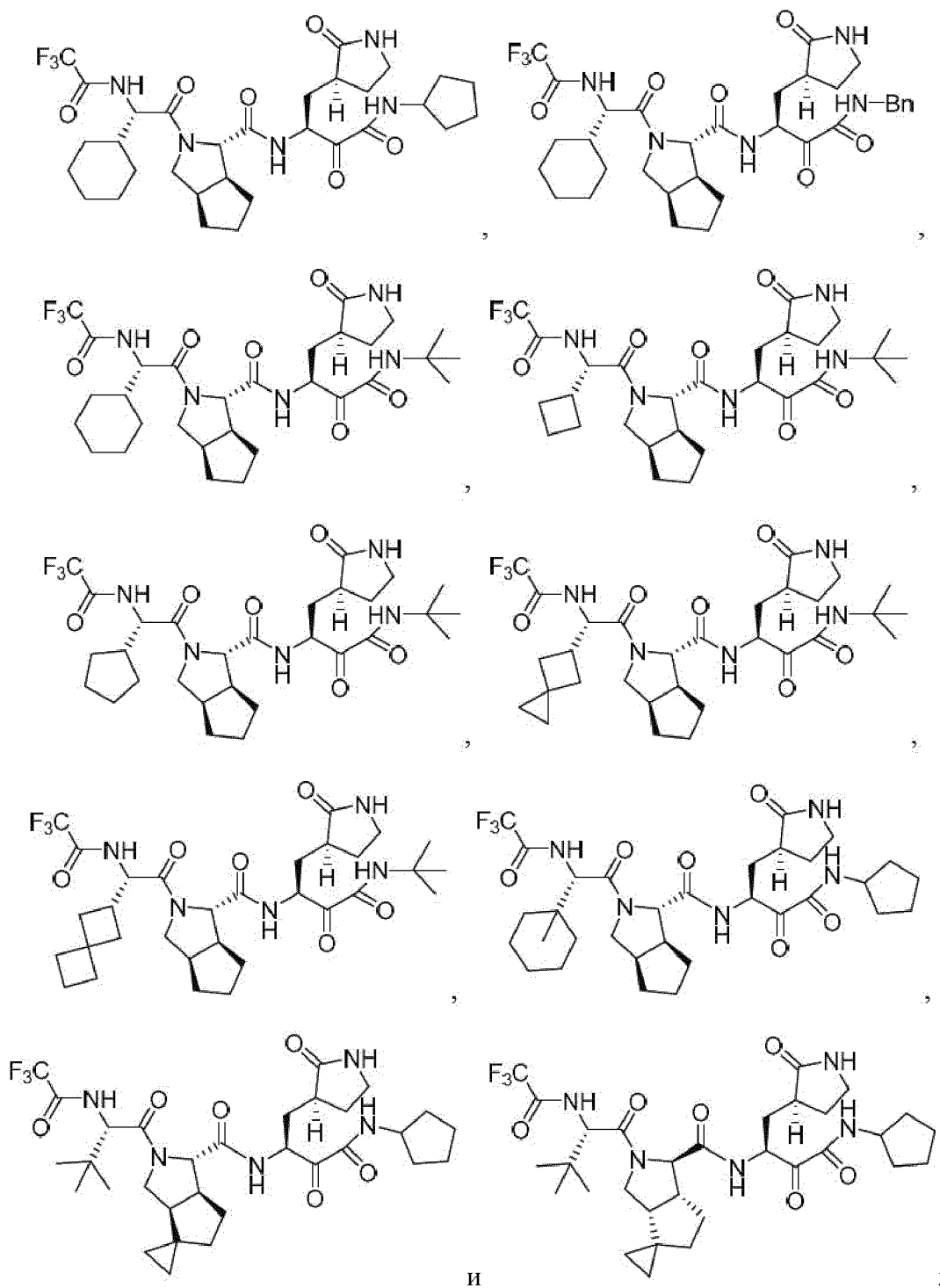
Кроме того, согласно настоящему изобретению предлагается соединение, выбранное из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предлагается соединение, выбранное из следующих:





или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно настоящему изобретению предлагается способ комбинированного введения, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения, и терапевтически приемлемой дозы дополнительного противовирусного лекарственного средства.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предлагается способ лечения коронавирусной инфекции, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту

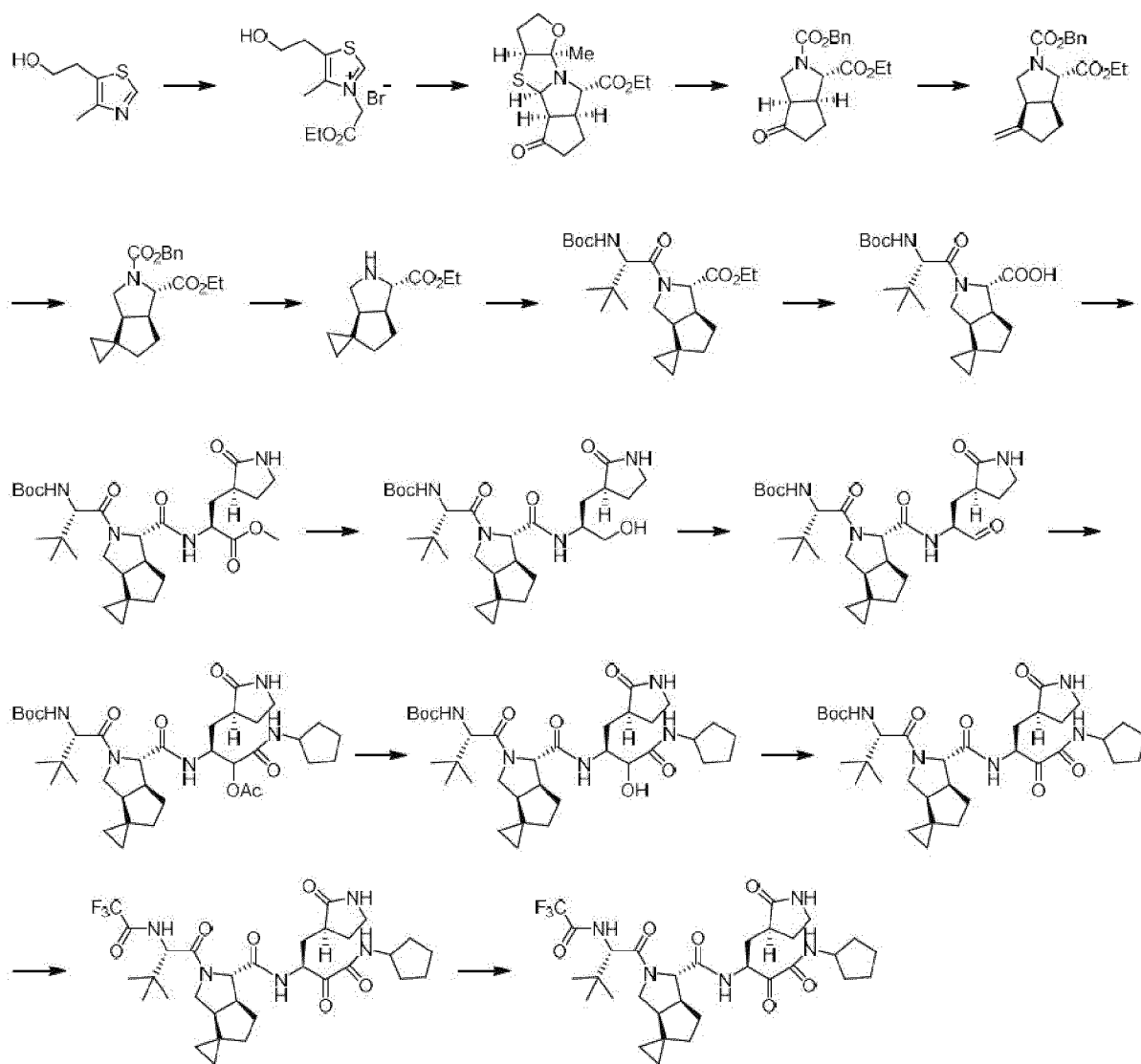
терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения и терапевтически приемлемой дозы дополнительного противовирусного лекарственного средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутое дополнительное противовирусное лекарственное средство выбирается из ритонавира, индинавира, нелфинавира, саквинавира, ампренавира и лопинавира. В вышеупомянутом способе лечения коронавирусной инфекции массовое соотношение соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения и ритонавира, индинавира, нелфинавира, саквинавира, ампренавира или лопинавира составляет от 1:1 до 5:1, в частности, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 или 5:1. В процессе экспериментов неожиданно было обнаружено, что соотношение в пределах такого диапазона является решающим для достижения синергетического эффекта двух терапевтических компонентов, и, таким образом, осуществляются превосходные всесторонние терапевтические эффекты. Кроме того, в способе согласно настоящему изобретению терапевтические компоненты могут содержаться в одном единичном препарате, т.е. введение составного препарата, или препараты, содержащие разные терапевтические компоненты, могут быть введены отдельно в виде клинического комбинированного лекарственного средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутая коронавирусная инфекция выбирается из инфекции HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 или ее варианта.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения вышеупомянутая коронавирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2 или ее вариант.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предлагается следующий путь синтеза:



### Технические эффекты

Соединения согласно настоящему изобретению проявляют превосходную ингибиторную активность в лабораторных условиях в отношении протеазы Mpro нового коронавируса, а также проявляют превосходную противокоронавирусную активность на клеточном уровне и не являются цитотоксическими. В фармакокинетических исследованиях соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют значительно повышенные концентрации в плазме, уменьшенные скорости выведения из организма, более продолжительные периоды полувыведения и улучшенные фармакокинетические свойства, чем сравнительное соединение PF-07321332.

### Определения и иллюстрации

Если не указано иное, предусмотрено, что приведенные ниже термины и выражения, которые используются в настоящей заявке, имеют нижеуказанные значения. Конкретные термины или выражения не следует считать неопределенными или неясными при отсутствии четкого определения, а следует понимать в соответствующем общепринятом значении. Когда товарное наименование упоминается в настоящей заявке, предусмотрено, что оно означает соответствующий продукт или его активный ингредиент.

Термин «фармацевтически приемлемый», который используется в настоящей заявке, означает такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные лекарственные формы, которые являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животного в соответствии с подтвержденным медицинским заключением, без нецелесообразной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соразмеряются с обоснованным соотношением пользы и риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль соединения согласно настоящему изобретению, которая получается из соединения, содержащего конкретный заместитель, который упоминается в настоящем изобретении, и относительно нетоксичную кислоту или основание. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно кислую функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена в результате введения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания представляют собой соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния, или аналогичные соли. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена в результате введения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе.

Фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению может быть синтезирована из исходных соединений, содержащих кислотную или основную группу, с применением традиционных химических методов. Как правило, такая соль получается в результате реакции указанного соединения в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению, их изомеров или фармацевтически приемлемых солей, а также других компонентов, таких как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для упрощения введения в живой организм и упрощения абсорбции активного ингредиента таким образом, чтобы проявлялась биологическая активность.

Термин «терапевтически эффективное количество» предусмотрен для обозначения количества соединения, которое в случае введения оказывается достаточным для предотвращения или ослабления развития одного или нескольких симптомов или состояний заболевания в определенной степени. Термин «терапевтически эффективное количество» также означает количество соединения, которое оказывается достаточным для обеспечения подлежащей обнаружению биологической или медицинской реакции биологической молекулы (такой как, например, белок, фермент, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, особи животного или человека. Такие реакции являются ожидаемой для исследователя, ветеринара, медика или лечащего врача.

Если не указано иное, термин «изомер» включает геометрические изомеры, цис-транс-изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, оптические изомеры, диастереомеры и таутомеры.

Соединение согласно настоящему изобретению может существовать в конкретной геометрической или стереоизомерной форме. Настоящее изобретение распространяется на все такие соединения, в том числе цис- и транс-изомеры, (-) и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемические смеси, а также другие смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильные группы. Все указанные изомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, термин «энантиомеры» или «оптические изомеры» означает стереоизомеры, которые представляют собой зеркальные отображения друг друга.

Если не указано иное, термин «цис-транс-изомеры» или «геометрические изомеры» означает изомеры, которые возникают в результате ограниченного вращения вокруг двойных связей или простых связей циклических атомов углерода.

Если не указано иное, термин «диастереомеры» относится к стереоизомерам, в которых два или более хиральных центра, и которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Если не указано иное, «(+))» представляет собой правовращающий изомер, «(-))» представляет собой левовращающий изомер, а «(±))» представляет собой рацемическую смесь.

Если не указано иное, клиновидная сплошная линия связи ( / ) и клиновидная штриховая линия связи ( \ ) используются для обозначения абсолютной конфигурации стереоцентра, прямая сплошная линия связи ( — ) и прямая штриховая линия связи ( - - - ) используются для обозначения относительной конфигурации стереоцентра, волнистая линия ( ~ ) используется для обозначения клиновидной сплошной линии связи ( / ) или клиновидной штриховой линии связи ( \ ), или волнистая линия ( ~ ) используется для обозначения прямой сплошной линии связи ( — ) или прямой штриховой линии связи ( - - - ).

Если не указано иное, термин «обогащенный одним изомером», «изомерно обогащенный», «обогащенный одним энантиомером» или «энантиомерно обогащенный» означает, что содержание одного изомера или энантиомера в составе составляет менее чем 100%, но составляет более чем или равняется 60%, или составляет более чем или равняется 70%, или составляет более чем или равняется 80%, или составляет более чем или равняется 90%, или составляет более чем или равняется 95%, или составляет более чем или равняется 96%, или составляет более чем или равняется 97%, или составляет более чем или равняется 98%, или составляет более чем или равняется 99%, или составляет более чем или равняется 99,5%, или составляет более чем или равняется 99,6%, или составляет более чем или равняется 99,7%, или составляет более чем или равняется 99,8%, или составляет более чем или равняется 99,9%.

Если не указано иное, термин «изомерный избыток» или «энантиомерный избыток» означает разность между относительными значениями процентного содержания двух изомеров или двух энантиомеров. Например, если содержание одного изомера или энантиомера составляет 90%, и содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, то изомерный или энантиомерный избыток (значение энантиомерного избытка) составляет 80%.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры, а также D- и L-изомеры могут быть получены в результате хирального синтеза или с использованием хиральных реагентов или других традиционных технологий. Если необходимо получить один энантиомер

соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества. Полученная в результате диастереомерная смесь затем разделяется, и вспомогательная группа отщепляется с образованием необходимого чистого энантиомера. В качестве альтернативы, когда в молекуле содержится основная функциональная группа (такая как аминогруппа) или кислотная функциональная группа (такая как карбоксильная группа), соли диастереомеров могут образовываться в результате реакции соответствующей оптически активной кислоты или основания. Диастереомеры затем могут быть разделены с использованием традиционных способов, известных в технике, с последующим выделением чистых энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров, как правило, осуществляется с использованием хроматографии, в которой находят применение хиральные неподвижные фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, такой как получение карбаматов из аминов).

Соединение согласно настоящему изобретению может содержать в неестественной пропорции атомные изотопы одного или нескольких атомов, которые составляют данное соединение. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, например, таким как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Кроме того, например, водород может быть замещен дейтерием с образованием дейтерированного лекарственного средства. Связь между дейтерием и углеродом прочнее, чем связь между обычным водородом и углеродом, и по сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство обладает преимуществами пониженной токсичности и ослабленного побочного эффекта, повышенной устойчивости лекарственного средства, повышенной эффективности и увеличенного периода биологического полураспада лекарственного средства. Все вариации изотопного состава соединения согласно настоящему изобретению, в том числе радиоактивные и не радиоактивные, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что событие или обстоятельство, которое описано далее, может, но не должно обязательно возникать, и этот термин распространяется на ситуации, в которых данное событие или обстоятельство возникает, а также на ситуации, в которых данное событие или обстоятельство не возникает.

Термин «замещенный» означает, что любой один или несколько атомов водорода на конкретных атомах замещаются заместителями, которые могут представлять собой варианты дейтерия и водорода, при том условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является устойчивым. Когда заместитель

представляет собой кислород (т. е. =O), это означает, что замещаются два атома водорода. Кислородное замещение не происходит в ароматической группе. Термин «необязательно замещенный» означает присутствие замещения или отсутствие замещения, и, если не определены иные условия, тип и число заместителей может быть произвольным на основании химической достижимости.

Когда какая-либо переменная (например, радикал R) встречается более чем один раз в составе или структуре соединения, ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа является замещенной 0-2 радикалами R, группа может быть необязательно замещенной и содержать вплоть до двух радикалов R, с независимыми вариантами для радикала R в каждом случае. Кроме того, комбинация заместителя и/или его варианта разрешается только в том случае, если в результате такой комбинации образуется устойчивое соединение.



Когда число соединительных групп равно 0, например, в случае  $-(CRR)_0-$ , это означает, что соединительная группа представляет собой простую связь.

Когда число заместителей равно 0, это означает, что заместитель отсутствует. Например,  $-A-(R)_0$  означает, что структура фактически представляет собой  $-A$ .

Когда заместитель является вакантным, это означает, что заместитель отсутствует. Например, когда радикал X в структуре A-X является вакантным, это означает, что структура фактически представляет собой A.

Когда в качестве одной из переменных выбирается простая связь, это означает, что две группы, соединенные простой связью, являются непосредственно соединенными. Например, когда радикал L в структуре A-L-Z представляет собой простую связь, это означает, что структура фактически представляет собой A-Z.

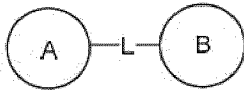
Когда связь заместителя может быть распространена на более чем два атома в кольце, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурное

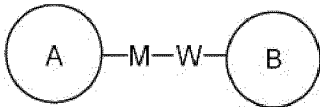
звено  или  означает, что его заместитель R может занимать

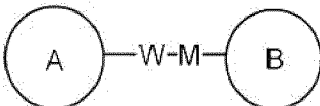
любое положение в циклогексиле или циклогексадиене. Когда в заместителе, указанном выше, не определен атом, через который он присоединяется к замещенной группе, заместитель может быть связан через любой из ее атомов. Например, пиридил в качестве заместителя может быть присоединен к замещенной группе через любой атом углерода в пиридиновом кольце.


Когда в указанной соединительной группе не определено соответствующее направление связывания, ее направление связывания является произвольным. Например,

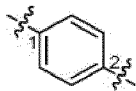


соединительная группа L в  представляет собой -M-W-, и группа -M-W- может соединять кольцо A и кольцо B в направлении чтения слева направо с

образованием , или соединять кольцо A и кольцо B в противоположном направлении по отношению к направлению чтения, то есть справа

налево с образованием . Комбинации соединительных групп, заместителей и/или соответствующих вариантов допускаются только в том случае, если в результате таких комбинаций образуются устойчивые соединения.

Если не указано иное, когда группа содержит один или несколько центров связывания, любой один или несколько из центров связывания такой группы может быть соединен с другими группами посредством химических связей. Если химическая связь осуществляется ненаправленным образом, и атомы H присутствуют в центре связывания, число атомов H в данном центре соответствующим образом уменьшается на число образующихся химических связей, когда образуются химические связи с образованием группы соответствующей валентности. Химические связи, которые соединяют данный центр с другими группами, могут обозначать прямые сплошные линии связи (—), прямые штриховые линии связи (---) или волнистые линии (~~~~). Например, прямая сплошная линия связи в группе -OCH<sub>3</sub> означает, что эта группа соединяется с другими группами через атом кислорода в указанной группе; прямая штриховая линия связи в  показывает, что эта группа соединяется с другими группами через два конца на атоме

азота в указанной группе; и волнистая линия в  показывает, что фенильная группа соединяется с другими группами через атомы углерода в положениях 1 и 2 фенильной группы.

Если не указано иное, число атомов в кольце обычно определяется как число членов кольца. Например, «5-7-членное кольцо» представляет собой «кольцо», содержащее 5-7 атомов.

Если не указано иное, C<sub>n-n+m</sub> или C<sub>n</sub>-C<sub>n+m</sub> распространяется на любой конкретный случай от n до n+m атомов углерода, например, C<sub>1-12</sub> распространяется на C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> и C<sub>12</sub>, а также распространяется на любой диапазон от n до n+m,

например, C<sub>1-12</sub> распространяется на C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-9</sub>, C<sub>3-12</sub>, C<sub>6-9</sub>, C<sub>6-12</sub>, C<sub>9-12</sub> и т. д. Аналогичным образом, выражение «от n до n+m-членный» означает, что число атомов в кольце составляет от n до n+m, например, 3-12-членное кольцо может означать 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, а также распространяется на любой диапазон от n до n+m, например, 3-12-членное кольцо может представлять собой 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо, 6-10-членное кольцо и т. д.

Если не указано иное, термин «C<sub>1-8</sub>-алкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. C<sub>1-8</sub>-алкильный радикал может представлять собой C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-алкил и т. д., и он может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метилидин). Примеры C<sub>1-8</sub>-алкила могут представлять собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе н-пропил и изопропил), бутил (в том числе н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (в том числе н-пентил, изопентил и неопентил), гексил, гептил, октил и т. д.

Если не указано иное, термин «C<sub>1-4</sub>-алкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. C<sub>1-4</sub>-алкильный радикал может представлять собой C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub> и C<sub>2-3</sub>-алкил и т. д., и он может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метилидин). Примеры C<sub>1-4</sub>-алкила могут представлять собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе н-пропил и изопропил), бутил (в том числе н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и т. д.

Если не указано иное, термин «C<sub>1-3</sub>-алкил» используется для обозначения линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, содержащей от 1 до 3 атомов углерода. C<sub>1-3</sub>-алкильный радикал может представлять собой C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-3</sub>-алкил и т. д., и он может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или многовалентным (например, метилидин). Примеры C<sub>1-3</sub>-алкила могут представлять собой, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (в том числе н-пропил и изопропил) и т. д.

Если не указано иное, термин «C<sub>3-10</sub>-циклоалкил» используется для обозначения насыщенной циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, которая содержит моноциклические, бициклические и трициклические системы,

причем бициклические и трициклические системы могут представлять собой спирокольцо, параллельное кольцо и мостиковое кольцо. С<sub>3-10</sub>-циклоалкильный радикал может представлять собой С<sub>3-8</sub>, С<sub>3-6</sub>, С<sub>3-5</sub>, С<sub>4-10</sub>, С<sub>4-8</sub>, С<sub>4-6</sub>, С<sub>4-5</sub>, С<sub>5-8</sub> или С<sub>5-6</sub>-циклоалкил и т. д., и он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры С<sub>3-10</sub>-циклоалкила могут представлять собой, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0]бициклодекан и т. д.

Если не указано иное, термин «С<sub>3-8</sub>-циклоалкил» используется для обозначения насыщенной циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 8 атомов углерода, которая содержит моноциклические, бициклические и трициклические системы, причем бициклические и трициклические системы могут представлять собой спирокольцо, параллельное кольцо и мостиковое кольцо. С<sub>3-8</sub> циклоалкильный радикал может представлять собой С<sub>3-8</sub>, С<sub>3-6</sub>, С<sub>3-5</sub>, С<sub>4-8</sub>, С<sub>4-6</sub>, С<sub>4-5</sub>, С<sub>5-8</sub> или С<sub>5-6</sub>-циклоалкил и т. д., и он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры С<sub>3-8</sub> циклоалкила могут представлять собой, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, спиро[2.4]циклогексан и т. д.

Если не указано иное, термин «С<sub>3-6</sub>-циклоалкил» используется для обозначения насыщенной циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 6 атомов углерода, которая содержит моноциклические, бициклические и трициклические системы, причем бициклические и трициклические системы могут представлять собой спирокольцо, параллельное кольцо и мостиковое кольцо. С<sub>3-6</sub>-циклоалкильный радикал может представлять собой С<sub>3-4</sub>, С<sub>3-5</sub>, С<sub>4-5</sub>, С<sub>5-8</sub> или С<sub>5-6</sub>-циклоалкил и т. д., и он может быть одновалентным, двухвалентным, или многовалентным. Примеры С<sub>3-6</sub>-циклоалкила могут представлять собой, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. д.

Если не указано иное, термин «3-10-членный гетероциклоалкил», сам по себе или в комбинации с другими терминами, обозначает насыщенную циклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, соответственно, из которых 1, 2, 3 или 4 независимо выбраны из гетероатомов O, S, N, P и Se, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атомы азота необязательно являются кватернизированными, и при этом гетероатомы азота, серы и фосфора необязательно могут быть окисленными (т. е. NO, S(O)<sub>p</sub> и P(O)<sub>p</sub>, где p составляет 1 или 2). Гетероциклоалкил представляет собой моноциклические, бициклические и трициклические системы, причем бициклические и трициклические системы представляют собой спирокольцо, параллельное кольцо и мостиковое кольцо. Кроме того, что касается термина «3-10-членный гетероциклоалкил»,

гетероатом может занимать положение, в котором гетероциклоалкил присоединяется к остальной части молекулы. 3-10-членный гетероциклоалкил представляет собой 3-9-членный, 3-8-членный, 3-6-членный, 5-9-членный, 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный, 9-членный гетероциклоалкил и т. д. Примеры 3-10-членного гетероциклоалкила могут представлять собой, но без ограничения, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (в том числе тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил и т. д.), тетрагидрофуранил (в том числе тетрагидрофуран-2-ил и т. д.), тетрагидропиранил, пиперидинил (в том числе 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. д.), пиперазинил (в том числе 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. д.), морфолинил (в том числе 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. д.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил или диоксепанил и т. д.

Если не указано иное, термин «5-членный гетероциклоалкил», сам по себе или в комбинации с другими терминами, обозначает насыщенную циклическую группу, содержащую 5 кольцевых атомов, соответственно, из которых 1, 2, или 3 независимо выбраны из гетероатомов O, S, N, P и Se, а остальные представляют собой атомы углерода, причем атомы азота необязательно являются кватернизированными, и при этом гетероатомы азота, серы и фосфора необязательно могут быть окисленными (т. е. NO, S(O)<sub>p</sub> и P(O)<sub>p</sub>, где p составляет 1 или 2). Примеры 5-членного гетероциклоалкила могут представлять собой, но без ограничения, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (в том числе тетрагидротиен-2-ил и тетрагидротиен-3-ил и т. д.), тетрагидрофуранил (в том числе тетрагидрофуран-2-ил и т. д.), тетрагидропиранил и др.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено с использованием разнообразных синтетических методов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления которые перечислены ниже, варианты осуществления, которые представляют собой результаты комбинации с другими химическими синтетическими методами, и эквивалентные альтернативы, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления могут представлять собой, но без ограничения, примеры настоящего изобретения.

Структура соединения согласно настоящему изобретению может быть определена традиционными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Если согласно настоящему изобретению предусмотрена абсолютная конфигурация соединения, то эта абсолютная конфигурация может быть подтверждена с

использованием рутинных методов, которые известны в технике. Например, может находить применение рентгеновская дифрактометрия монокристаллов (РДМК), в которой универсальный дифрактометр Bruker D8 используется для сбора данных об интенсивностях дифракционных пиков выращенного монокристалла с применением источника излучения CuK $\alpha$  в режиме сканирования  $\varphi/\omega$ , и после сбора соответствующих данных и использованием прямого вычислительного метода (SHELXS97) для анализа кристаллической структуры может быть подтверждена абсолютная конфигурация.

Растворители, используемые в настоящем изобретении, представлены на рынке.

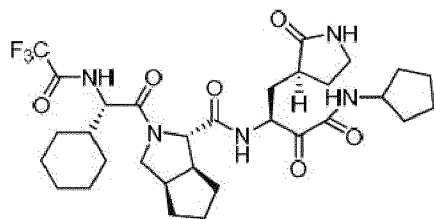
В настоящем документе используются следующие сокращения: ACN означает ацетонитрил; Boc означает трет-бутоксикарбонил; Bn означает бензил; DCM означает дихлорметан; DMSO означает диметилсульфоксид; °C означает градус Цельсия; ч означает час; LiBH<sub>4</sub> означает борогидрид лития; THF означает тетрагидрофуран; Ts означает тозил (толилсульфонил); Ac означает ацетил; Me означает метил; и Et означает этил.

Соединения называются в соответствии с традиционной номенклатурой в данной области или с использованием программного обеспечения ChemDraw®, и названия имеющихся в продаже соединений указаны в каталогах поставщиков.

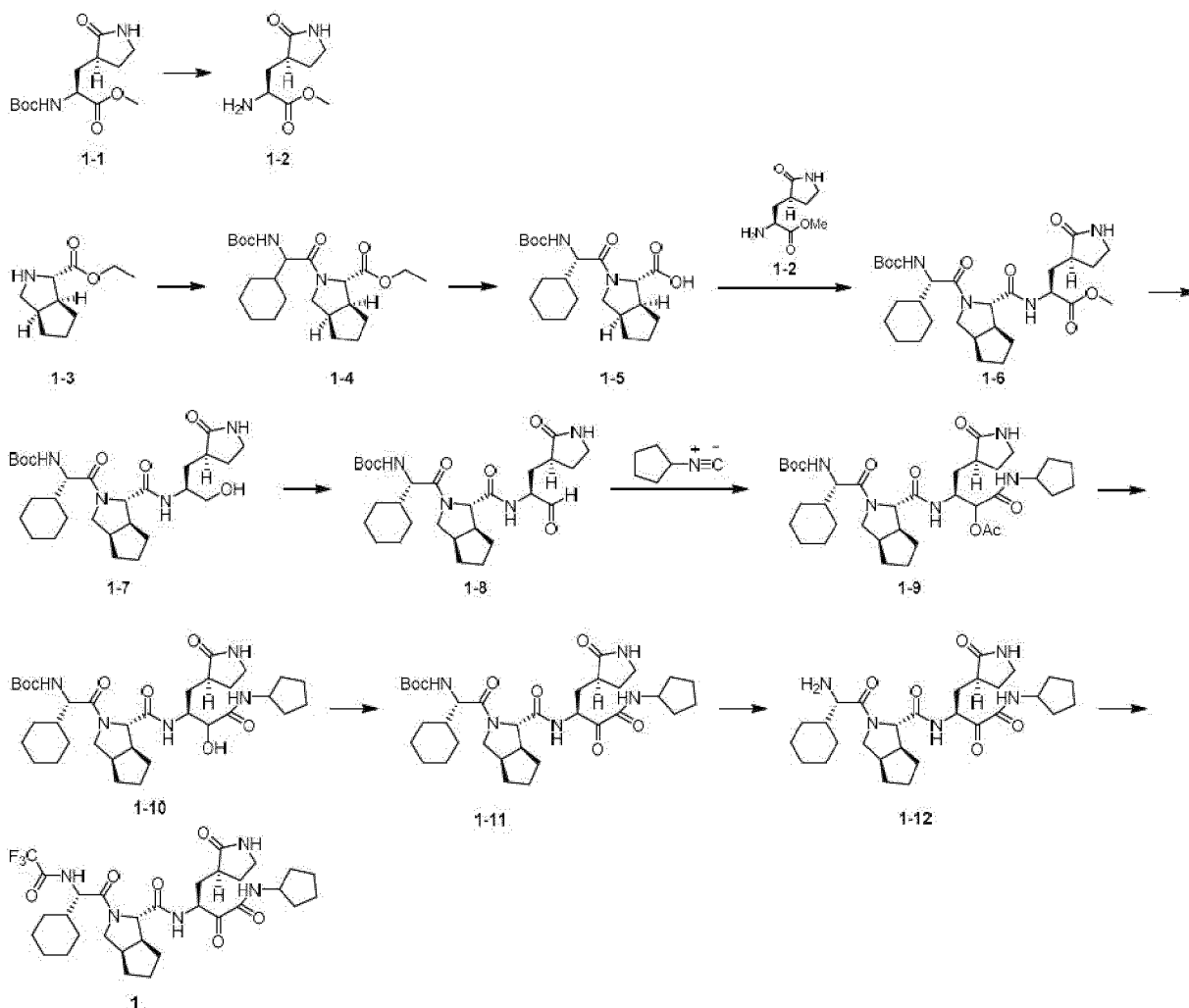
### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Настоящее изобретение будет подробно описано посредством вариантов осуществления, которые представлены ниже, но это не подразумевает, что какое-либо неблагоприятное ограничение распространяется на настоящее изобретение. Хотя настоящее изобретение было подробно описано в настоящем документе, в котором также описаны конкретные варианты осуществления, очевидно, что специалисты в данной области техники могут внести различные изменения и улучшения в конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

#### **Вариант осуществления 1**



Путь синтезирования:



Стадия 1: синтез гидрохлорида соединения **1-2**

Соединение **1-1** (500 мг, 1,75 ммоль) растворяли в этилацетате (5 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (10 мл, 4 N), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, без очистки, с получением гидрохлорида соединения 1-2. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (м. д.): 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H).

Стадия 2: синтез соединения **1-4**

Соединение Вос-L-циклогексилглицин (1 г, 3,89 ммоль) добавляли в N,N-диметилформамид (10 мл), затем в раствор добавляли 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (1,77 г, 4,66 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания в течение 30 минут. Диизопропилэтиламин (1,26 г, 9,72 ммоль) и гидрохлорид соединения 1-3 (1,02 г, 4,66 ммоль) добавляли, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Метил-трет-

бутиловый эфир (50 мл) добавляли в реакционный раствор, который промывали, используя воду (20 мл), раствор 3% лимонной кислоты (20 мл × 2) и насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 3:1) с получением соединения **1-4**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,36 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 4,27 (dd,  $J = 6,9, 9,3$  Гц, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,83 (dd,  $J = 7,8, 10,4$  Гц, 1H), 3,70 (br dd,  $J = 3,6, 10,4$  Гц, 1H), 2,81 - 2,61 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 6H), 1,68 - 1,61 (m, 4H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 9H), 1,29 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 0,98 (m, 4H).

#### Стадия 3: синтез соединения **1-5**

Соединение **1-4** (1,41 г, 3,34 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (14 мл), затем в раствор добавляли раствор моногидрата гидроксида лития  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (280,03 мг, 6,67 ммоль) в воде (5 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Неочищенный продукт нейтрализовали, используя раствор 3% лимонной кислоты (50 мл), и экстрагировали, используя этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1-5** без очистки. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (м. д.): 12,58 - 12,23 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,92 - 1,42 (m, 12H), 1,40 - 1,32 (m, 9H), 1,18 - 1,06 (m, 3H), 1,00 - 0,81 (m, 2H).

#### Стадия 4: синтез соединения **1-6**

Соединение **1-5** (650 мг, 1,65 ммоль) добавляли в 2-бутанон (7 мл), затем в раствор добавляли 1-гидроксибензотриазол (222,63 мг, 1,65 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (379,03 мг, 1,98 ммоль) и диизопропилэтиламин (638,84 мг, 4,94 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 30 минут. Затем добавляли гидрохлорид соединения **1-2** (366,88 мг, 1,65 ммоль) и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Воду (20 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан: метанол (30 мл × 2, 10:1). Органическую фазу объединяли и промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (20 мл × 2) и насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **1-6**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 7,49 -

7,42 (m, 1H), 6,23 - 6,05 (m, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 3H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 2,57 - 2,36 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 1,94 - 1,50 (m, 14H), 1,49 - 1,41 (m, 9H), 1,27 - 0,95 (m, 6H).

#### Стадия 5: синтез соединения **1-7**

Соединение **1-6** (3,10 г, 5,51 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (31 мл), затем в раствор добавляли борогидрид лития (240,02 мг, 11,02 ммоль) при температуре 0°C, медленно нагревали до температуры 20°C и осуществляли реакцию в течение 2 часов. Воду (10 мл) и этилацетат (20 мл) добавляли в реакционный раствор и перемешивали в течение 10 минут. Белое твердое вещество осаждали и отфильтровывали с получением отфильтрованного осадка, который представлял собой неочищенный материал целевого продукта **1-7**.  $[M + 1]^+ = 535,4$ .

#### Стадия 6: синтез соединения **1-8**

Соединение **1-7** (0,5 г, 935,13 мкмоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (594,94 мг, 1,40 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 16 часов. Насыщенный раствор тиосульфата натрия (15 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (15 мл) добавляли в реакционную систему и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (50 мл × 2), и органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **1-8**.  $[M + 1]^+ = 533,4$ .

#### Стадия 7: синтез соединения **1-9**

Соединение **1-8** (436 мг, 818,52 мкмоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем в раствор добавляли ледяную уксусную кислоту (58,98 мг, 982,22 ммоль) и циклопентилизоцианид (94,44 мг, 982,22 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 2 часов. Насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляли в реакционную систему и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (20 мл), и органическую фазу промывали, используя воду (10 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 10:1) с получением соединения **1-9**.  $[M + 1]^+ = 688,4$ .

#### Стадия 8: синтез соединения **1-10**

Соединение **1-9** (190 мг, 276,22 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл), затем в раствор добавляли раствор карбоната калия (95,44 мг, 690,54 мкмоль) в воде (2 мл), и



осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Раствор 3% лимонной кислоты (20 мл) добавляли в реакционную систему. Реакционный раствор экстрагировали три раза, используя дихлорметан (40 мл), и органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **1-10**.  $[M + 1]^+ = 646,5$ .

#### Стадия 9: синтез соединения **1-11**

Соединение **1-10** (238,00 мг, 368,52 мкмоль) растворяли в дихлорметане (24 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (203,19 мг, 479,08 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 18 часов. Раствор тиосульфата натрия (15 мл) и раствор бикарбоната натрия (15 мл) добавляли в реакционную систему и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (50 мл × 2), и органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **1-11**.  $[M + 1]^+ = 644,5$ .

#### Стадия 10: синтез соединения **1-12**

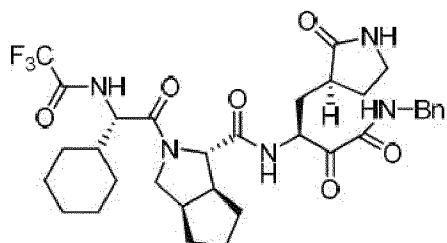
Соединение **1-11** (125 мг, 194,16 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 2,91 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор непосредственно подвергали ротационному испарению с помощью масляного насоса, и ротационное испарение повторяли с небольшим количеством дихлорметана с получением соединения **1-12**.  $[M + 1]^+ = 544,4$ .

#### Стадия 11: синтез соединения **1**

Соединение **1-12** (125 мг, 229,91 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл), затем в раствор добавляли трифторуксусный ангидрид (193,15 мг, 919,63 мкмоль) и пиридин (127,30 мг, 1,61 ммоль) при температуре 0°C, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Воду (20 мл) добавляли в реакционную систему, которую экстрагировали, используя дихлорметан (40 мл × 2), и органическую фазу промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (40 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (40 мл × 2) последовательно, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения **1**.  $[M + 1]^+ = 640,0$ ; ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ (м. д.): 0,94 - 1,10 (m, 2 H), 1,13 - 1,32 (m, 3 H) 1,32 - 1,46 (m,

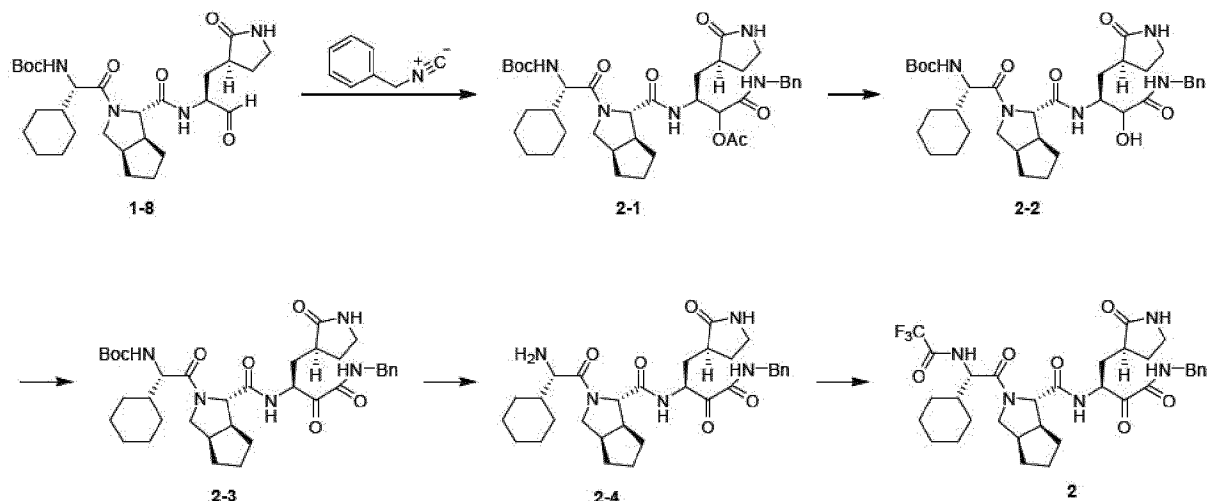
1 H), 1,47 - 1,57 (m, 3 H), 1,59 - 1,68 (m, 4 H), 1,69 - 1,81 (m, 6 H), 1,83 - 2,00 (m, 5 H), 2,01 - 2,17 (m, 1 H), 2,19 - 2,38 (m, 1 H), 2,49 - 2,57 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 3,20 - 3,26 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 1 H), 3,73 - 3,86 (m, 1 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,11 - 4,18 (m, 1 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 4,39 - 4,47 (m, 1 H), 4,57 - 4,60 (m, 2 H).

### Вариант осуществления 2



2

Путь синтеза:



Стадия 1: синтез соединения **2-1**

Соединение **1-8** (630 мг, 1,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл), затем в раствор добавляли ледяную уксусную кислоту (85,23 мг, 1,42 ммоль) и бензилизоцианид (166,26 мг, 1,42 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органическую фазу объединяли и промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **2-1**.  $[M + 1]^+ = 710,4$ .

Стадия 2: синтез соединения **2-2**

Соединение **2-1** (519 мг, 731,12 мкмоль) растворяли в безводном метаноле (7,8 мл), затем в раствор добавляли раствор карбоната калия (252,61 мг, 1,83 ммоль) в воде (5,2 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Воду (10 мл) добавляли в реакционный раствор, который дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (10 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **2-2** без очистки.  $[M + 1]^+ = 668,3$ .

#### Стадия 3: синтез соединения **2-3**

Соединение **2-2** (420 мг, 628,90 мкмоль) растворяли в дихлорметане (4,2 мл). Затем в реакционную систему добавляли Периодинан Десса-Мартина (346,76 мг, 817,57 мкмоль) и осуществляли реакцию при температуре 20°C в процессе перемешивания в течение 16 часов. Раствор тиосульфата натрия (15 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор, который дважды экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **2-3**.  $[M + 1]^+ = 666,4$ .

#### Стадия 4: синтез гидрохлорида соединения **2-4**

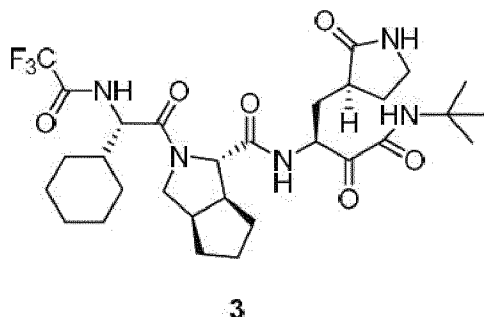
Соединение **2-3** (50 мг, 75,10 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,5 мл), затем в раствор добавляли 4 М раствор хлористого водорода в этилацетате (1,13 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и ротационное испарение повторяли с небольшим количеством дихлорметана до образования белой пены, с получением гидрохлорида соединения **2-4**.  $[M + 1]^+ = 566,4$ .

#### Стадия 5: синтез соединения **2**

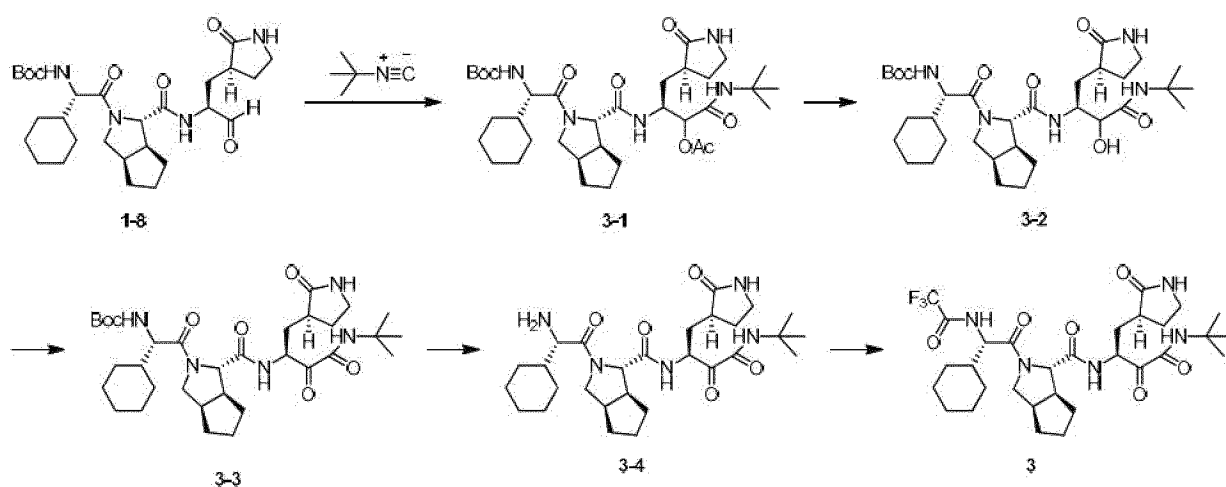
Гидрохлорид соединения **2-4** (42,98 мг, 75,98 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,5 мл) и охлаждали до 0°C, затем добавляли пиридин (42,07 мг, 531,83 мкмоль) и трифторуксусный ангидрид (63,83 мг, 303,91 мкмоль). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры (20°C) и перемешивали в течение 16 часов. Воду (10 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (10 мл × 2). Органическую фазу объединяли и промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (10 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный

продукт отделяли методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения **2**.  $[M + 1]^+ = 662,0$ .

### Вариант осуществления 3



Путь синтеза:



#### Стадия 1: синтез соединения **3-1**

Соединение **1-8** (223 мг, 418,65 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл), затем в раствор добавляли ледяную уксусную кислоту (30,17 мг, 502,37 мкмоль) и трет-бутилизотиоцианид (41,76 мг, 502,37 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 2 часов. Насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл) добавляли в реакционную систему и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (10 мл), и органическую фазу промывали, используя воду (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением соединения **3-1**.  $[M + 1]^+ = 676,4$ .

#### Стадия 2: синтез соединения **3-2**

Соединение **3-1** (122 мг, 180,51 мкмоль) растворяли в метаноле (2,5 мл), затем в раствор добавляли раствор карбоната калия (62,37 мг, 451,28 мкмоль) в воде (1,5 мл), и

осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Раствор 3% лимонной кислоты (10 мл) добавляли в реакционную систему. Реакционный раствор экстрагировали три раза дихлорметаном (20 мл), и органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **3-2**.  $[M + 1]^+ = 634,4$ .

#### Стадия 3: синтез соединения **3-3**

Соединение **3-2** (1,2 г, 1,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), затем в раствор добавляли периодиан Десса-Мартина (1,04 г, 2,46 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 18 часов. Раствор тиосульфата натрия (60 мл) и раствор бикарбоната натрия (60 мл) добавляли в реакционную систему и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (120 мл × 2), и органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на олонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением соединения **3-3**.  $[M + 1]^+ = 632,5$ .

#### Стадия 4: синтез соединения **3-4**

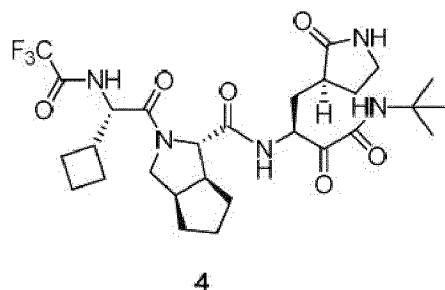
Соединение **3-3** (380 мг, 601,46 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (4 М, 9,02 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор непосредственно высушивали с помощью масляного насоса и повторно концентрировали при пониженном давлении с небольшим количеством дихлорметана до образования белых частиц, с получением соединения **3-4**.  $[M + 1]^+ = 532,4$ .

#### Стадия 5: синтез соединения **3**

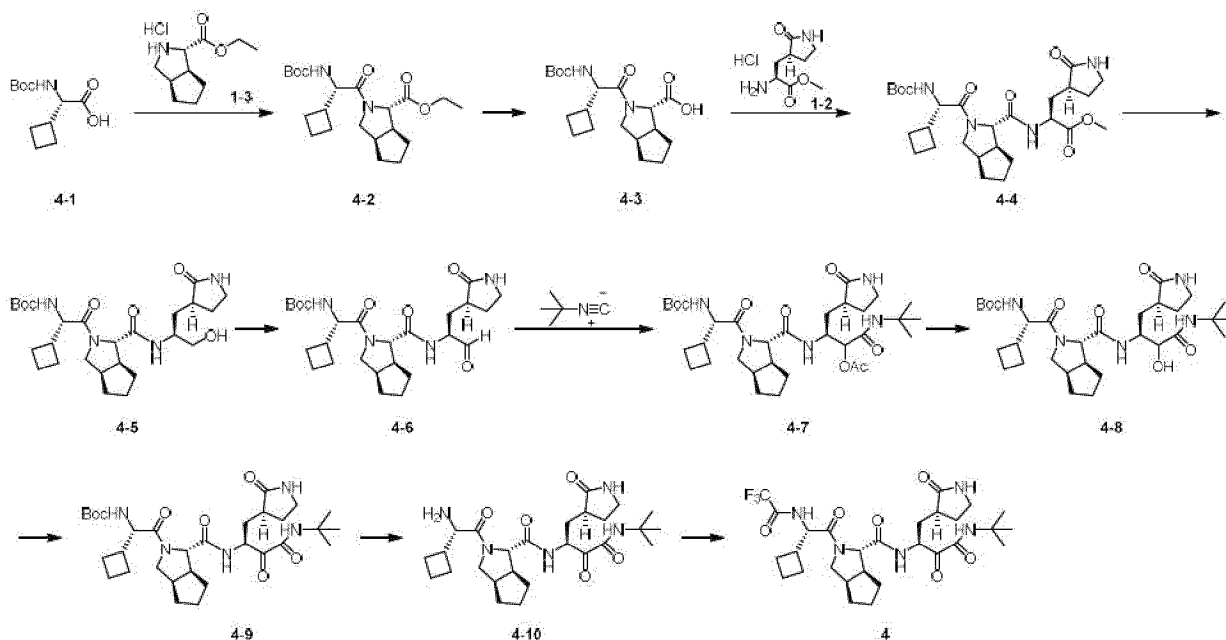
Соединение **3-4** (380 мг, 714,71 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), затем в раствор добавляли трифторуксусный ангидрид (395,73 мг, 5 ммоль) и пиридин (600,44 мг, 2,86 ммоль) при температуре 0°C, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Воду (60 мл) добавляли в реакционную систему, которую экстрагировали, используя дихлорметан (120 мл × 2), и органическую фазу промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (120 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (120 мл × 2) последовательно, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения **3**. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц,

CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (м. д.): 0,88 - 1,33 (m, 6 H) 1,34 - 1,45 (m, 9 H) 1,47 - 2,01 (m, 15 H) 2,19 - 2,44 (m, 1 H) 2,51 - 2,90 (m, 3 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,69 - 4,03 (m, 2 H) 4,16 - 4,31 (m, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 4,53 - 4,67 (m, 1 H).  $[M + 1]^+ = 628,4$ .

#### Вариант осуществления 4



Путь синтеза:



#### Стадия 1: синтез соединения 4-2

Соединение **4-1** растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), затем в раствор добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурония гексафторфосфат (1,24 г, 3,27 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли диизопропилэтиламин (1,41 г, 10,90 ммоль, 1,90 мл) и гидрохлорид соединения 1-3 (527,06 мг, 2,40 ммоль), и осуществляли реакцию при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционную систему экстрагировали, используя этилацетат (200 мл) и раствор 3% лимонной кислоты (100 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую промывали до нейтрального состояния, используя полунасыщенный раствор хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 1:0 до 10:1) с получением соединения 4-2. ЯМР <sup>1</sup>H (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ (м. д.): 5,44 - 5,24 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 6,6, 8,8 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 7,9, 10,3 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 3,5, 10,3 Гц, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 1,98 - 1,59 (m, 13H), 1,50 - 1,43 (m, 9H), 1,27 - 1,25 (m, 3H).

**Стадия 2: синтез соединения 4-3**

**4-2** (0,8 г, 2,03 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (6 мл), затем в раствор добавляли моногидрат гидроксида лития (170,19 мг, 4,06 ммоль) и перемешивали при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционную систему экстрагировали, используя дихлорметан (200 мл) и раствор 3% лимонной кислоты (100 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую промывали до нейтрального состояния, используя насыщенный раствор хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4-3**. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ (м. д.): 4,36 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,95 - 3,77 (m, 2H), 3,73 (br t, J = 6,2 Гц, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,02 - 1,57 (m, 13H), 1,44 (s, 9H).

**Стадия 3: синтез соединения 4-4**

**4-3** (0,7 г, 1,91 ммоль) растворяли в 2-бутаноне (15 мл), затем в раствор добавляли 1-гидроксибензотриазол (258,11 мг, 1,91 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (439,43 мг, 2,29 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут, последовательно добавляли диизопропилэтиламин (1,23 г, 9,55 ммоль, 1,66 мл) и гидрохлорид соединения **1-2** (467,88 мг, 2,10 ммоль), и осуществляли реакцию при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционную систему экстрагировали, используя раствор 3% лимонной кислоты (100 мл) и дихлорметан (200 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую экстрагировали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (100 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 1:0 до 10:1) с получением соединения **4-4**. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD), δ (м. д.): 8,65 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 - 7,69 (m, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 4,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 7,9, 10,3 Гц, 1H), 3,78 (br dd, J = 3,6, 10,3 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,75 - 2,50 (m, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,52 (m, 14H), 1,49 - 1,39 (m, 9H).

**Стадия 4: синтез соединения 4-5**

Соединение **4-4** (0,75 г, 1,40 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (7,5 мл) и охлаждали до 0°C, а затем в раствор добавляли борогидрид лития (91,66 мг, 4,21 ммоль) и медленно нагревали до температуры 20°C, и осуществляли реакцию в течение 1 часа. Полунасыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) добавляли в реакционную систему и

перемешивали в течение 30 минут для гашения реакционной смеси. Реакционный раствор затем экстрагировали дихлорметаном (60 мл × 2) и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4-5**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (м. д.): 4,35 (br d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 3,50 (br t,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,74 - 2,56 (m, 3H), 2,44 (br d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,00 - 1,74 (m, 14H), 1,44 (s, 9H).

#### Стадия 5: синтез соединения **4-6**

Соединение **4-5** (0,55 г, 1,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (506,49 мг, 1,19 ммоль) и перемешивали при температуре 25°C в течение 16 часов. Реакционный раствор экстрагировали, добавляя насыщенный раствор тиосульфата натрия (30 мл × 2) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл × 2) и дихлорметан (60 мл) в реакционную систему, и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4-6**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 9,56 - 9,44 (m, 1H), 8,01 (br d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,14 - 5,97 (m, 1H), 5,50 - 5,35 (m, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,65 (br d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,39 (td,  $J = 3,2, 5,9$  Гц, 1H), 1,97 - 1,60 (m, 15H), 1,44 (s, 8H).

#### Стадия 6: синтез соединения **4-7**

Соединение **4-6** (0,75 г, 1,49 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,5 мл), затем в раствор добавляли ледяную уксусную кислоту (107,10 мг, 1,78 ммоль) и трет-бутилизотиоцианид (148,27 мг, 1,78 ммоль) и перемешивали при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор экстрагировали, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и дихлорметан (60 мл) в реакционную систему, и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **4-7**.  $[\text{M} + 1]^+ = 648,2$ .

#### Стадия 7: синтез соединения **4-8**

Соединение **4-7** (0,8 г, 1,23 ммоль) растворяли в метаноле (6,5 мл) и воде (4 мл), а затем в раствор добавляли карбонат калия (426,69 мг, 3,09 ммоль) и перемешивали при температуре 20°C в течение 2 часов. В реакционную систему добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (60 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем



(дихлорметан : метанол = 1:0 до 10:1) с получением соединения **4-8**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 7,08 (br d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,87 - 6,62 (m, 1H), 6,07 - 5,94 (m, 1H), 5,98 (br s, 1H), 5,35 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 2H), 4,28 - 3,98 (m, 3H), 3,74 - 3,57 (m, 1H), 3,33 (br d,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 3H), 2,54 (td,  $J = 8,0, 15,5$  Гц, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,03 - 1,69 (m, 13H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 9H), 1,38 - 1,32 (m, 9H).

#### Стадия 8: синтез соединения **4-9**

Соединение **4-8** (0,65 г, 1,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (682,67 мг, 1,61 ммоль), и осуществляли реакцию при температуре  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Реакционный раствор экстрагировали, добавляя насыщенный раствор тиосульфата натрия (30 мл  $\times$  2) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл  $\times$  2) и дихлорметан (60 мл) в реакционную систему, и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 1:0 до 10:1) с получением соединения **4-9**.  $[\text{M} + 1]^+ = 604,5$ .

#### Стадия 9: синтез трифторацетата соединения **4-10**

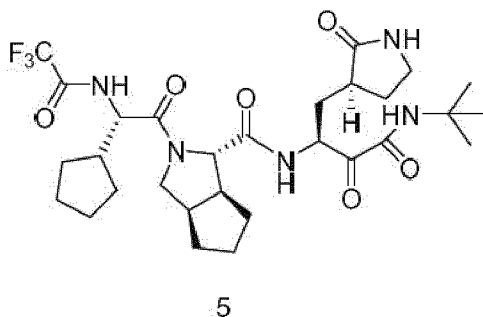
Соединение **4-9** (450 мг, 745,34 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), затем в раствор добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл), и осуществляли реакцию при температуре  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата целевого соединения **4-10**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (м. д.): 8,51 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,04 (br s, 3H), 7,64 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,23 - 5,05 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,69 (br d,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,85 - 1,51 (m, 13H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

#### Стадия 10: синтез соединения **4**

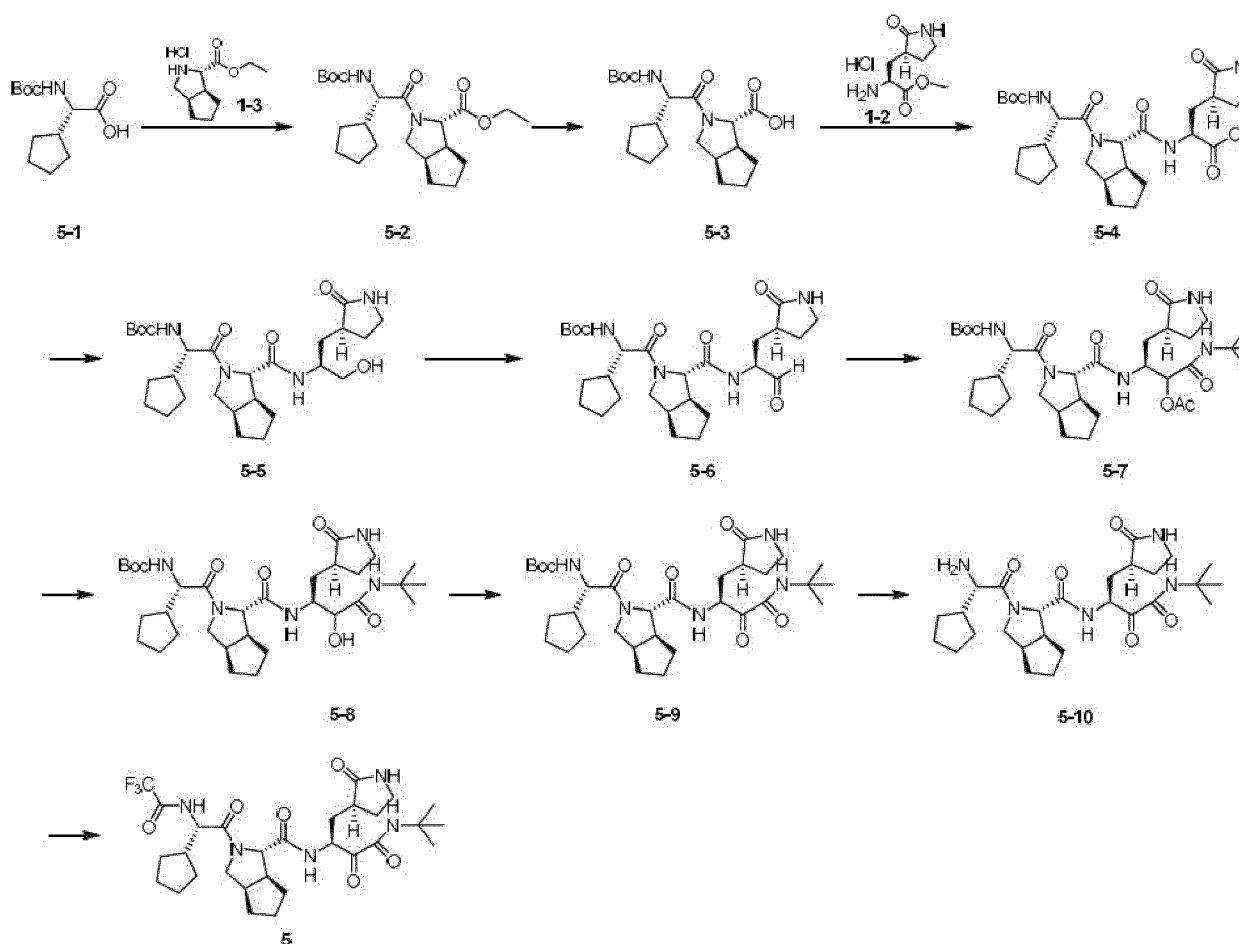
Трифторацетат соединения **4-10** (275 мг, 546,03 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2,7 мл), затем в раствор добавляли пиридин (431,91 мг, 5,46 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (286,71 мг, 1,37 ммоль) при температуре  $0^\circ\text{C}$ , и осуществляли реакцию при температуре  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную систему экстрагировали, используя раствор 3% лимонной кислоты (30 мл) и дихлорметан (60 мл  $\times$  2), и разделяли с получением органической фазы. Органическую фазу промывали до нейтрального состояния, используя насыщенный раствор хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 10:1) с получением соединения **4**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 8,09 (br d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,40 (br d,  $J =$

8,6 Гц, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 5,92 - 5,79 (m, 1H), 5,41 - 5,20 (m, 1H), 4,90 - 4,68 (m, 1H), 4,28 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 2H), 2,86 (br d, J = 11,0 Гц, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,00 - 1,62 (m, 17H), 1,40 - 1,37 (m, 9H).

### Вариант осуществления 5



Путь синтеза:



### Стадия 1: синтез соединения 5-2

Соединение **5-1** (0,65 г, 2,67 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), затем в раствор добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилюрония гексафторфосфат (1,22 г, 3,21 ммоль) и перемешивали при температуре 20°C в течение 30 минут. Диизопропилэтиламин (863,20 мг, 6,68 ммоль) и гидрохлорид соединения 1-3

(704,37 мг, 3,21 ммоль) затем последовательно добавляли в реакционную систему, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 5 часов. Реакционный раствор непосредственно разбавляли, используя раствор 3% лимонной кислоты (30 мл), экстрагировали, используя этилацетат (60 мл), и промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл). Органическую фазу объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке. Полученную в результате фракцию непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **5-2**.  $[M + 1]^+ = 409,2$ .

#### Стадия 2: синтез соединения **5-3**

Соединение **5-2** (1 г, 2,11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (18 мл) и воде (6 мл), затем в раствор добавляли моногидрат гидроксида лития (176,83 мг, 4,21 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли, используя раствор 3% лимонной кислоты (30 мл), и экстрагировали, используя этилацетат (60 мл). Органическую фазу объединяли и промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-3**, которое не подвергали очистке.  $[M + 1]^+ = 381,2$ .

#### Стадия 3: синтез соединения **5-4**

Соединение **5-3** (1 г, 2,63 ммоль) растворяли в 2-бутаноне (40 мл), затем в раствор добавляли 1-гидроксибензотриазол (355,13 мг, 2,63 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (604,61 мг, 3,15 ммоль), и осуществляли реакцию при температуре 25°C в процессе перемешивания в течение 30 минут, и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (1,36 г, 10,51 ммоль) и гидрохлорид соединения 1-2 (702,28 мг, 3,15 ммоль) для продолжения реакции в процессе перемешивания в течение 16 часов. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (30 мл), и органическую фазу промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (30 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с получением соединения **5-4**.  $[M + 1]^+ = 549,3$ .

#### Стадия 4: синтез соединения **5-5**

Соединение **5-4** (1,24 г, 2,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), затем в раствор добавляли борогидрид лития (147,67 мг, 6,78 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор экстрагировали, используя дихлорметан (30 мл), и органическую фазу гасили, используя

насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл), промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-5**.  $[M + 1]^+ = 521,3$ .

Стадия 5: синтез соединения **5-6**

Соединение **5-5** (0,5 г, 960,32 мкмоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), затем в раствор добавляли периодиан Десса-Мартина (448,04 мг, 1,06 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и раствор тиосульфата натрия (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-6**.  $[M + 1]^+ = 519,3$ .

Стадия 6: синтез соединения **5-7**

Соединение **5-6** (0,6 г, 1,16 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (83,36 мг, 1,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), затем в раствор добавляли трет-бутилизотиоцианид (115,40 мг, 1,39 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 3 часов. Реакционный раствор непосредственно разбавляли, используя воду (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Органическую фазу объединяли, высушивали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с получением соединения **5-7**.  $[M + 1]^+ = 662,4$ .

Стадия 7: синтез соединения **5-8**

Соединение **5-7** (0,4 г, 604,39 мкмоль) растворяли в метаноле (12 мл), затем в раствор добавляли раствор карбоната калия (208,83 мг, 1,51 ммоль) в воде (6 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор разбавляли, используя воду (50 мл), и экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Органическую фазу объединяли и промывали, используя раствор 3% лимонной кислоты (15 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-8**.  $[M + 1]^+ = 620,4$ .

Стадия 8: синтез соединения **5-9**

Соединение **5-8** (0,35 г, 564,71 мкмоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем в раствор добавляли периодиан Десса-Мартина (359,27 мг, 847,06 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и раствор тиосульфата натрия (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (20 мл ×

3). Органическую фазу объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **5-9**.  $[M + 1]^+ = 618,4$ .

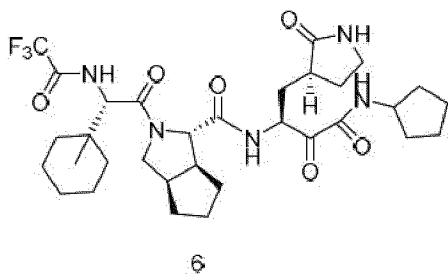
Стадия 9: синтез соединения **5-10**

Соединение **5-9** (240 мг, 388,49 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), затем в раствор добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл), и осуществляли реакцию при температуре 20°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения **5-10**.  $[M + 1]^+ = 518,4$ .

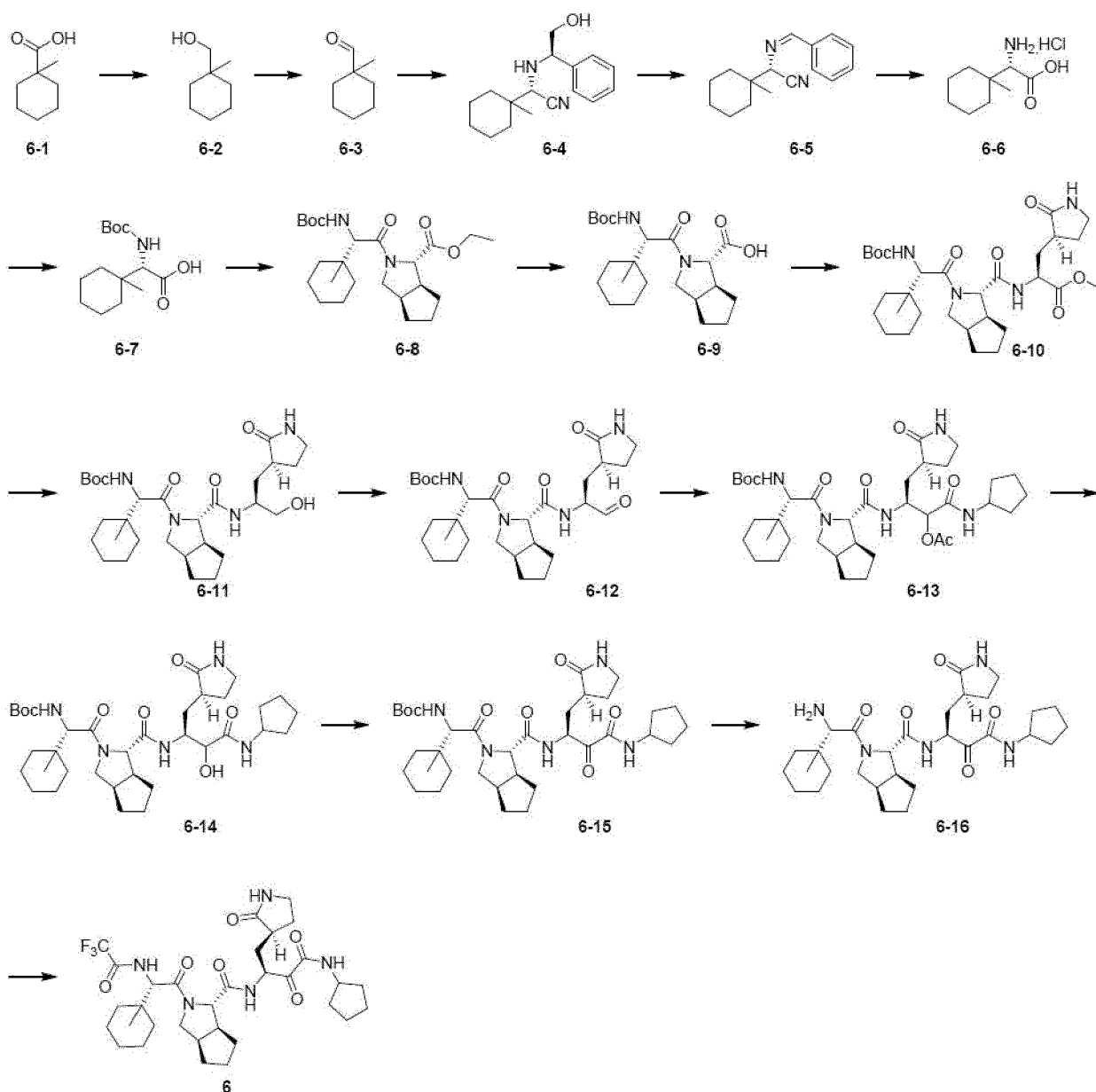
Стадия 10: синтез соединения **5**

Соединение **5-10** (180 мг, 347,72 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), затем в раствор добавляли пиридин (275,05 мг, 3,48 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (182,58 мг, 869,30 мкмоль) при температуре 0°C, и осуществляли реакцию при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционную систему экстрагировали, используя дихлорметан (60 мл) и раствор 3% лимонной кислоты (30 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую экстрагировали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл), и разделяли с получением органической фазы, которую высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с получением соединения **5**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (м. д.): 9,79 - 9,92 (m, 1 H) 8,46 (d,  $J = 8,13$  Гц, 1 H) 7,12 - 7,99 (m, 2 H) 5,95 - 6,29 (m, 1 H) 4,89 - 5,14 (m, 1 H) 4,02 - 4,38 (m, 2 H) 3,57 - 3,86 (m, 2 H) 2,87 - 3,30 (m, 3 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,01 - 2,42 (m, 3 H) 1,36 - 1,99 (m, 15 H) 1,26 - 1,33 (m, 9 H) 1,15 - 1,26 (m, 2 H).

#### Вариант осуществления 6



Путь синтезирования:



### Стадия 1: синтез соединения **6-2**

Борогидрид натрия (10,42 г, 275,44 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) и продували азотом три раза, и охлаждали до 0°C. Соединение **6-1** (20 г, 140,65 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и в капельном режиме медленно добавляли в реакционную систему, в которую затем в капельном режиме медленно добавляли комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром (281,30 ммоль, 34,72 мл). Реакционный раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. Этанол (1 л) добавляли и перемешивали в течение 15 минут. Реакционный раствор концентрировали, а затем добавляли воду (100 мл), и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-2**. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ (м. д.): 3,6 (s, 2 H), 1,40 - 1,56 (m, 5 H), 1,23 - 1,37 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

Стадия 2: синтез соединения **6-3**

Соединение **6-2** (17,99 г, 140,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (180 мл), затем в раствор добавляли хлорохромат пиридиния (45,37 г, 210,47 ммоль) и силикагель (45 г, 748,59 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при температуре 20°C при пониженном давлении с получением неочищенного материала соединения **6-3**, который непосредственно использовали в следующей реакции. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 9,37 (s, 1 H), 1,16 - 1,54 (m, 10 H), 0,93 (s, 3 H).

Стадия 3: синтез соединения **6-4**

Соединение **6-3** (17 г, 134,71 ммоль) растворяли в хлороформе (150 мл), затем в раствор добавляли R-фенилглицинол (18,48 г, 134,71 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 20°C в течение 2 часов и охлаждали до 0°C, затем в раствор добавляли триметилсилилцианид (26,73 г, 269,42 ммоль, 33,71 мл), и реакционный раствор перемешивали при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении досуха, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 3:1) с получением соединения **6-4**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 7,13- 7,27 (m, 5 H), 3,89 - 3,96 (m, 1 H), 3,61 - 3,69 (m, 1 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,92 – 3,02 (m, 1 H), 1,03- 1,41 (m, 10 H), 0,93 (s, 3 H).  $[\text{M} + 1]^+ = 273,2$ .

Стадия 4: синтез соединения **6-5**

Соединение **6-4** (10 г, 36,71 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и дихлорметане (100 мл) и охлаждали до 0°C, затем в раствор добавляли тетраацетат свинца (13,56 г, 27,53 ммоль) и три раза продували азотом, и реакционный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 2 часов. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) добавляли в реакционную систему, которую экстрагировали, используя дихлорметан (45 мл  $\times$  3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **6-5**.  $[\text{M} + 1]^+ = 241,0$ .

Стадия 5: синтез соединения **6-6**

Соединение **6-5** (5,4 г, 22,47 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (6 М, 490 мл), и реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционный раствор затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали хлороформом (300 мл  $\times$  3), и водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-6**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (м. д.): 4,46 (s, 1 H), 1,41- 1,74 (m, 10 H), 1,20 (s, 3 H).

Стадия 6: синтез соединения **6-7**

Соединение **6-6** (3,6 г, 17,33 ммоль) растворяли в метаноле (36 мл), затем в раствор добавляли триэтиламин (52,00 ммоль, 7,24 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (26,00 ммоль, 5,97 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до рН = 3, используя водный раствор лимонной кислоты (3%), и экстрагировали, используя этилацетат (50 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-7**.

Стадия 7: синтез соединения **6-8**

Соединение **6-7** (1,5 г, 5,53 ммоль) и гидрохлорид соединения **1-3** (1,46 г, 6,63 ммоль) растворяли в этилацетате (15 мл), затем в раствор добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,86 г, 22,11 ммоль, 3,85 мл) и н-пропилфосфоновый ангидрид (5,28 г, 8,29 ммоль, 4,93 мл, 50% раствор в этилацетате), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 55°C в течение 16 часов. Воду (30 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя этилацетат (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 100:0 до 10:1) с получением соединения **6-8**.  $[M + 1]^+ = 437,1$ .

Стадия 8: синтез соединения **6-9**

Соединение **6-8** (1,52 г, 3,48 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и воде (5 мл), затем в раствор добавляли моногидрат гидроксида лития (166,77 мг, 6,96 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Реакционный раствор доводили до рН = 3, используя водный раствор 3% лимонной кислоты, и экстрагировали, используя этилацетат (50 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-9**.  $[M-56+H]^+ = 353,2$ .

Стадия 9: синтез соединения **6-10**

Соединение **6-9** (1,42 г, 3,48 ммоль) и соединение **1-1** (1,50 г, 4,18 ммоль, TsOH) растворяли в этилацетате (15 мл), затем в раствор добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,80 г, 13,92 ммоль, 2,42 мл) и н-пропилфосфоновый ангидрид (5,28 г, 8,29 ммоль, 4,93 мл, 50% раствор в этилацетате), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при



температуре 55°C в течение 16 часов. Воду (30 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали три раза этилацетатом (30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 100:0 до 10:1) с получением соединения **6-10**.  $[M + 1]^+ = 577,4$ .

#### Стадия 10: синтез соединения **6-11**

Соединение **6-10** (605 мг, 1,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (12 мл), затем в раствор медленно добавляли борогидрид лития (45 мг, 2,1 ммоль) при температуре 0°C, медленно нагревали до температуры 20°C и осуществляли реакцию в течение 2 часов. Насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) медленно добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **6-11**.  $[M + 1]^+ = 549,1$ .

#### Стадия 11: синтез соединения **6-12**

Соединение **6-11** (575 мг, 1,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (533,35 мг, 1,26 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Насыщенный раствор тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 100:0 до 10:1) с получением соединения **6-12**.  $[M + 1]^+ = 547,1$ .

#### Стадия 12: синтез соединения **6-13**

Соединение **6-12** (330 мг, 603,63 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), затем в раствор добавляли уксусную кислоту (72,50 мг, 1,21 ммоль, 69,04 мкл) и циклопентилизоцианид (68,92 мг, 724,35 мкмоль, 80,14 мкл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате неочищенный

продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 100:0 до 10:1) с получением соединения **6-13**.  $[M + 1]^+ = 702,4$ .

#### Стадия 13: синтез соединения **6-14**

Соединение **6-13** (304 мг, 433,12 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и воде (2 мл), затем в раствор добавляли карбонат калия (149,65 мг, 1,08 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 4 часов. Реакционный раствор доводили до pH = 3, используя водный раствор 3% лимонной кислоты, и экстрагировали, используя этилацетат (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала соединения **6-14**, который непосредственно использовали в следующей реакции.  $[M + 1]^+ = 660,2$ .

#### Стадия 14: синтез соединения **6-15**

Соединение **6-14** (285,7 мг, 432,97 мкмоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (220,37 мг, 519,57 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 16 часов. Насыщенный раствор тиосульфата натрия (10 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан : метанол = 100:0 до 10:1) с получением соединения **6-15**.  $[M + 1]^+ = 658,4$ .

#### Стадия 15: синтез трифторацетата соединения **6-16**

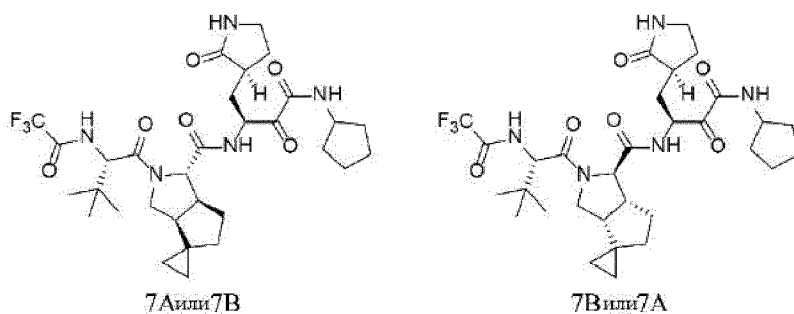
Соединение **6-15** (265,8 мг, 404,05 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем в раствор добавляли трифторуксусную кислоту (921,40 мг, 8,08 ммоль, 598,31 мкл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата соединения **6-16**, который непосредственно использовали в следующей реакции.  $[M + 1]^+ = 558,3$ .

#### Стадия 16: синтез соединения **6**

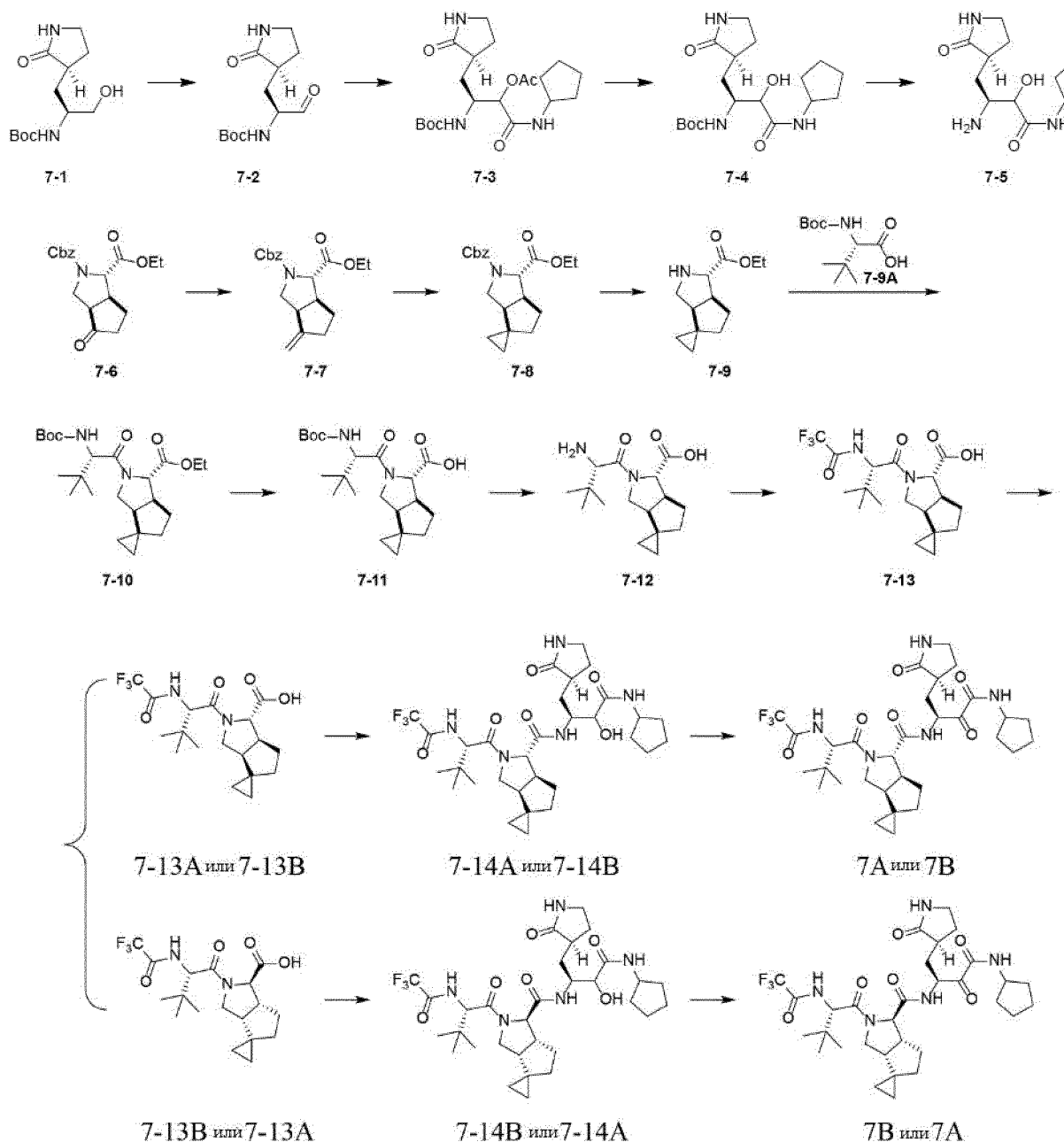
Трифторацетат соединения **6-16** (271 мг, 403,43 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), затем в раствор добавляли пиридин (223,38 мг, 2,82 ммоль, 227,94 мкл) и трифторуксусный ангидрид (127,10 мг, 605,14 мкмоль, 84,17 мкл) при температуре 0°C. Реакционный раствор медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2

часов. Воду (10 мл) добавляли в реакционный раствор, который экстрагировали, используя дихлорметан (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали, используя последовательно раствор 3% лимонной кислоты (50 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (хроматографическая колонка: Xtimate C18 100 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [А: вода (муравьиная кислота) - В: ацетонитрил]; ацетонитрил %: 40%-80%, 8 минут) с получением соединения **6**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 7,01 - 7,27 (m, 1 H), 6,76 - 6,99 (m, 1 H), 6,05 - 6,46 (m, 1 H), 5,02 - 5,43 (m, 1 H), 4,59 - 4,75 (m, 1 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 1 H), 3,75-4,08 (m, 1 H), 3,59 - 3,73 (m, 1 H), 3,25 - 3,54 (m, 2 H), 2,42 - 2,92 (m, 3 H), 1,82-2,37 (m, 8 H), 1,25 - 1,80 (m, 20 H), 0,90-1,20 (m, 4 H).  $[\text{M} + 1]^+ = 654,4$ .

### Вариант осуществления 7



Путь синтеза:



#### Стадия 1: синтез соединения 7-2

Соединение 7-1 (90 г, 348,41 ммоль) растворяли в дихлорметане (900 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (162,55 г, 383,26 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор гасили, используя насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (900 мл), доводили до pH 7-8, используя водный раствор карбоната натрия, и разделяли. Водную фазу экстрагировали, используя дихлорметан (900 мл), и органическую фазу объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 7-2, который непосредственно использовали в следующей реакции.

#### Стадия 2: синтез соединения 7-3

N-циклопентилформамид (2,79 г, 24,68 ммоль) растворяли в дихлорметане (55 мл), затем в раствор добавляли реагент Берджесса (7,67 г, 32,19 ммоль) при температуре 20°C, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 1 часа. Воду (1,93 мл) добавляли и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли соединение 7-2 (5,5 г, 21,46 ммоль) и уксусную кислоту (2,45 мл), и реакционный раствор перемешивали при температуре 20°C в течение 12 часов. Водный раствор 2,5% гипохлорита натрия (105,62 мл) добавляли в реакционный раствор и перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор отделяли, и водную фазу экстрагировали, используя дихлорметан (50 мл × 2). Органическую фазу объединяли и промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате неочищенный продукт соединения 7-3 непосредственно использовали на следующей стадии.

#### Стадия 3: синтез соединения 7-4

Соединение 7-3 (2 г, 5,41 ммоль) растворяли в метаноле (60 мл) и воде (30 мл), затем в раствор добавляли карбонат калия (5,04 г, 36,45 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. Реакционный раствор доводили до pH 5-6, используя насыщенный раствор лимонной кислоты, и затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт добавляли в этилацетат (50 мл), в который в капельном режиме добавляли н-гептан (50 мл) в процессе перемешивания в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, и отфильтрованный осадок высушивали при пониженном давлении с получением соединения 7-4.  $[M-100+1]^+ = 269,9$ .

#### Стадия 4: синтез гидрохлорида соединения 7-5

Соединение 7-4 (10 г, 24,30 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4 М, 5,41 мл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат высушивали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения 7-5.  $[M + 1]^+ = 270,0$ .

#### Стадия 5: синтез соединения 7-7

Соединение 7-6 (2,00 г, 6,04 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), затем в раствор добавляли порошкообразный цинк (3,25 г, 49,70 ммоль), дихлорид цирконоцена (2,19 г, 7,24 ммоль) и дибромметан (1,15 г, 6,64 ммоль). Реакционный раствор нагревали

до температуры 80°C, и осуществляли реакцию в процессе перемешивания в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем в раствор добавляли воду (5 мл) и фильтровали. Фильтрат собирали и экстрагировали, используя метил-трет-бутиловый эфир (100 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с силикагелем, элюент: 0-20% этилацетат/петролейный эфир, скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 7-7.  $[M + 1]^+ = 330,1$ .

#### Стадия 6: синтез соединения 7-8

В защитной атмосфере азота раствор диэтилцинк в тетрагидрофуране (1 M, 37,95 мл) добавляли в дихлорметан (45 мл), и реакционный раствор перемешивали при температуре 0°C. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (4,33 г, 37,95 ммоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут. Добавляли раствор соединения 7-7 (2,50 г, 7,59 ммоль) в дихлорметане (70 мл), и реакционный раствор медленно нагревали до температуры 25°C и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл), и реакционный раствор разделяли. Водную фазу экстрагировали, используя дихлорметан (100 мл × 3), и органическую фазу объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с силикагелем, элюент: 0-20% этилацетат/петролейный эфир, скорость потока: 30 мл/мин) с получением соединения 7-8.  $[M + 1]^+ = 344,1$ .

#### Стадия 7: синтез соединения 7-9

Соединение 7-8 (600,00 мг, 1,75 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористого водорода в диоксане (4 M, 500,00 мкл) и сухой палладий на углеороде (200 мг, содержание 10%) и осуществляли реакцию в атмосфере водорода (15 фунтов на квадратный дюйм) в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7-9. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

#### Стадия 8: синтез соединения 7-10

Соединение 7-9A (852,41 мг, 3,69 ммоль) и 7-9 (735,00 мг, 3,51 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл) и дихлорметане (40 мл), затем в раствор добавляли 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (1,81 г, 4,77 ммоль) и

N,N-диизопропилэтиламин (1,36 г, 10,53 ммоль), и осуществляли реакцию в защитной атмосфере азота в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 16 часов. Реакционный раствор выливали в 200 мл водного раствора 4 М лимонной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с силикагелем, элюент: 0-20% этилацетат/петролейный эфир, скорость потока: 30 мл/мин), с получением соединения **7-10**.  $[M+Na]^+ = 445,2$ .

#### Стадия 9: синтез соединения **7-11**

Соединение **7-10** (1,30 г, 3,08 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл), вода (6 мл), и метанол (6 мл), затем в раствор добавляли моногидрат гидроксида лития (387,30 мг, 9,23 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли, используя 100 мл дихлорметана, а затем в раствор добавляли 50 мл водного раствора 1 М хлористоводородной кислоты, и раствор разделяли, отделяя органическую фазу. Водную фазу экстрагировали, используя дихлорметан (50 мл × 3), и органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **7-11**, и неочищенный продукт непосредственно использовали в следующей реакции.  $[M-tBu+1]^+ = 339,1$ .

#### Стадия 10: синтез гидрохлорида соединения **7-12**

Соединение **7-11** (1,20 г, 3,04 ммоль) растворяли в трет-бутил-метиловом эфире (10 мл), затем в раствор добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4 М, 760,45 мкл), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида соединения **7-12**, и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.  $[M + 1]^+ = 295,1$ .

#### Стадия 11: синтез соединения **7-13**

Гидрохлорид соединения **7-12** (1,20 г, 3,63 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем в раствор добавляли триэтиламин (1,84 г, 18,14 ммоль) и этилтрифторацетат (1,03 г, 7,25 ммоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем в раствор добавляли дихлорметан (100 мл), и затем промывали, используя 100 мл водного раствора 5% лимонной кислоты, и разделяли для экстракции. Водную фазу экстрагировали, используя дихлорметан (200 мл × 2), и органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный

продукт перемешивали в смешанном растворителе, содержащем метил-трет-бутиловый эфир и петролейный эфир (1:6, 10 мл) при температуре 25°C в течение 1 часа, и фильтровали с получением неочищенного материала соединения 7-13, который непосредственно использовали на следующей стадии.  $[M + 1]^+ = 390,9$ .

**Стадия 12: синтез соединения 7-13А и 7-13В**

Соединение 7-13 (100 мг, 256,15 мкмоль) очищали методом препаративной ВЭЖХ (хроматографическая колонка: Xtimate C18 150 × 40 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [А: вода (хлористоводородная кислота)-В: ацетонитрил]; ацетонитрил %: 43%-63%, 10 минут) с получением 7-13А (первый пик, время удерживания: 4,198 минуты,  $[M + 1]^+ = 391,2$ ) и 7-13В (второй пик, время удерживания: 4,377 минуты,  $[M + 1]^+ = 391,2$ ). Аналитический метод: хроматографическая колонка: ChromCore 120 C18 3 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: [А: вода (трифторуксусная кислота)-В: ацетонитрил]; ацетонитрил %: 10%-80% в течение 6 минут, затем выдерживание при 80% в течение 30 секунд, скорость потока: 0,8 мл/мин.

**Стадия 13: синтез соединения 7-14А**

Соединение 7-13А (35 мг, 89,65 мкмоль) и гидрохлорид соединения 7-5 (41,12 мг) растворяли в дихлорметане (0,5 мл), затем в раствор добавляли 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (20,62 мг, 107,58 мкмоль), 2-гидроксипиридин-1-оксид (2,49 мг, 22,41 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (34,76 мг, 268,96 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли, используя дихлорметан (5 мл), промывали, используя последовательно насыщенный водный раствор лимонной кислоты (1 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (1 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали досуха с получением неочищенного соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии.  $[M + 1]^+ = 642,2$ .

**Стадия 14: синтез соединения 7-14В**

Соединение 7-13В (25,00 мг, 64,04 мкмоль) и гидрохлорид соединения 7-5 (29,37 мг) растворяли в дихлорметане (0,5 мл), затем в раствор добавляли 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (14,73 мг, 76,84 мкмоль), 2-гидроксипиридин-1-оксид (1,78 мг, 16,01 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (24,83 мг, 192,11 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли, используя дихлорметан (5 мл), промывали, используя последовательно насыщенный водный раствор лимонной кислоты (1 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (1 мл), и высушивали над безводным



сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали досуха с получением неочищенного соединения **7-14В**, которое непосредственно использовали на следующей стадии.  $[M + 1]^+ = 642,2$ .

#### Стадия 15: синтез соединения **7А**

Соединение **7-14А** (50 мг, 77,92 мкмоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (39,66 мг, 93,50 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли, используя дихлорметан (10 мл), промывали, используя последовательно насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (2 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (2 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали досуха, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 1:1 до 0:1) с получением соединения **7А**.  $[M + 1]^+ = 640,2$ .

#### Стадия 16: синтез соединения **7В**

Соединение **7-14В** (35 мг, 54,54 мкмоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл), затем в раствор добавляли периодинан Десса-Мартина (27,76 мг, 65,45 мкмоль), и осуществляли реакцию в процессе перемешивания при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли, используя дихлорметан (10 мл), промывали, используя последовательно насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (2 мл), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) и насыщенный раствор хлорида натрия (2 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали досуха, и полученный в результате неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 1:1 до 0:1) с получением соединения **7В**. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (м. д.): 8,95 (br d, J = 4,02 Гц, 1H), 7,31 (br d, J = 9,29 Гц, 1H), 6,76 (br d, J = 7,78 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 4,71 (d, J = 9,03 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9,91 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 6,40, 10,67 Гц, 1H), 3,28-3,37 (m, 2H), 3,02 (q, J = 7,11 Гц, 1H), 2,37-2,53 (m, 3H), 1,95-2,25 (m, 5H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,63-1,78 (m, 4H), 1,39-1,51 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,06-1,08 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,56-0,59 (m, 3H), 0,45-0,48 (m, 1H).  $[M + 1]^+ = 640,2$ .

#### Биологическое исследование

**Исследовательский пример 1: оценка ингибирующей активности исследуемых соединений в лабораторных условиях в отношении протеазы Mpro нового коронавируса**

## 1. Экспериментальные материалы:

### 1.1. Реагенты, расходные материалы и источники:

Tris: Sigma;

EDTA: Sigma;

NaCl: Sigma;

384-луночный планшет: Perkin Elmer;

диметилсульфоксид (DMSO): Sigma;

субстрат (Dabcyl-KTSAVLQSGFRKM-(Edans)): GenScript;

протеаза Mpro вируса SARS-CoV-2: WuXi AppTec;

ингибитор GC376: TargetMol.

### 1.2. Приборы и источники:

Считывающее устройство для микропланшетов SpectraMax M2e: Molecular Devices;

устройство для манипуляций с жидкостями Echo 655: Labcyte;

настольная высокоскоростная центрифуга: Eppendorf.

## 2. Экспериментальный метод

Соединения растворяли в диметилсульфоксиде и разбавляли в трехкратном градиенте с использованием Echo655 в соответствии с концентрацией, которую необходимо измерить, с 10 точками концентрации и дублирующими лунками для каждой концентрации, и добавляли в 384-луночный планшет. Белок Mpro и субстрат разбавляли, используя исследуемый буферный раствор (100 мМ NaCl, 20 мМ Tris-HCl, 1 мМ EDTA), а разбавленный белок Mpro добавляли в 384-луночный тестовый планшет и инкубировали с соединениями при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого добавляли субстрат с исследуемой концентрацией белка Mpro 25 нМ и исследуемой концентрацией субстрата 25 мкМ, и планшет инкубировали в инкубаторе при постоянной температуре 30°C в течение 60 минут. Затем использовали считывающее устройство для микропланшетов в целях определения значений сигнала флуоресценции  $E_x/E_m=340/490$  нм. Одновременно в качестве контроля была использована фоновая лунка, содержащая как субстрат, так и соединение, но не содержащая белок Mpro.

## 3. Анализ данных:

1) Степень ингибирования была вычислена с использованием приведенной ниже формулы:

$$\text{Процентная степень ингибирования} = \frac{[(\text{соединение} - \text{BG}_{\text{соединение}}) - (\text{ZPE} - \text{BG}_{\text{ZPE}})]}{[(\text{HPE} - \text{BG}_{\text{HPE}}) - (\text{ZPE} - \text{BG}_{\text{ZPE}})]} \times 100\%$$

# HPE: контроль с ингибированием 100%, содержащий 25 нМ белка Mpro + 25 мкМ субстрата + 1 мкМ GC376;

ZPE: контроль без ингибирования, содержащий 25 нМ белка Mpro + 25 мкМ субстрата, без соединения;

соединение: лунка с исследуемым соединением, содержащая 25 нМ белка Mpro + 25 мкМ субстрата + соединение;

BG: фоновая контрольная лунка, содержащая 25 мкМ субстрата + соединение, без белка Mpro.

2) Данные о степени ингибирования (процентной степени ингибирования) соединений были проанализированы с применением нелинейной аппроксимации наклона графика зависимости логарифма концентрации агониста от ответа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism с получением значений IC<sub>50</sub> соединений, и соответствующие экспериментальные результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Ингибирующая активность исследуемых соединений в лабораторных условиях в отношении протеазы Mpro нового коронавируса**

Номер соединения	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	6
2	11
3	25
4	104
5	50
6	12
7A	15

Вывод: соединения согласно настоящему изобретению проявляют превосходную ингибирующую активность в лабораторных условиях в отношении протеазы Mpro нового коронавируса.

**Исследовательский пример 2: оценка противокоронавирусной активности соединений в лабораторных условиях с использованием цитопатической модели**

1. Экспериментальные материалы

1.1. Реагенты, расходные материалы и источники

Минимальная питательная среда (MEM): Sigma;

L-глутамин: Gibco;

заменяемая аминокислота: Gibco;

двойное антитело (раствор пенициллина-стрептомицина): HyClone;

эмбриональная бычья сыворотка (FBS): ExCell;

забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS): Corning;

0,25% трипсин: Gibco;

набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo: Promega;  
ремдесивир: МСЕ;  
96-луночный планшет: Grenier.

### 1.2. Приборы и источники

Считывающее устройство для микропланшетов: BioTek;  
устройство для подсчета клеток: Beckman;  
углекислотный инкубатор: Thermo.

### 1.3. Клетки и вирусы

Клетки MRC5 и коронавирусы HCoV OC43 были приобретены в Американской коллекции типовых культур (ATCC).

Клетки MRC5 культивировали в культуральной среде, которую составляли минимальная питательная среда (MEM, Sigma), дополненная 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Excell), 1% двойных антител (HyClone), 1% L-глутамина (Gibco) и 1% заменимых аминокислот (Gibco). В качестве экспериментальной культуральной среды использовали среду MEM (Sigma), дополненную 5% эмбриональной бычьей сывороткой (Excell), 1% двойных антител (HyClone), 1% L-глутамина (Gibco) и 1% заменимых аминокислот (Gibco).

## 2. Экспериментальный метод

**Таблица 2. Метод вирусного анализа, используемый в данном исследовании**

Вирусы (штаммы)	Клетки	Продолжительность лечения применением соединений (сутки) / метод конечной точки	Контрольное с соединением	Аналитические реагенты
HCoV OC43, 100 TCID <sub>50</sub> (инфицирующая доза для тканевой культуры) на лунку	20000 клеток MRC5 на лунку	5 / цитопатический эффект (CPE)	Ремдесивир	CellTiter Glo.

Клетки высевали в 96-луночный микропланшет с определенной плотностью (таблица 2) и культивировали в течение ночи в инкубаторе с атмосферой, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, при температуре 37°C. На следующий день добавляли дважды разбавленные соединения с 8 точками концентрации и дублирующими лунками по 50 мкл на лунку. Затем разбавленные вирусы добавляли к клеткам по 100 TCID<sub>50</sub> на лунку, 50 мкл на лунку. Были установлены клеточный контроль (клетки без обработки соединением или вирусной инфекции), вирусный контроль (клетки, инфицированные вирусами, без обработки

соединением) и контрольная среда (чистая среда). Конечный объем культуральной среды для этого эксперимента составлял 200 мкл, а конечная концентрация диметилсульфоксида в культуральной среде составляла 0,5%, соответственно. Клетки культивировали в течение 5 суток в инкубаторе с атмосферой, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, при температуре 33°C. Для определения жизнеспособности клеток использовали набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo (Promega). Условия анализа цитотоксичности были такими же, как и условия противовирусного анализа, но без вирусной инфекции.

### 3. Анализ данных

Противовирусная активность и цитотоксичность соединений были представлены степенью ингибирования (%) индуцированных вирусами цитопатических эффектов и жизнеспособностью клеток (%) соединений в различных концентрациях соответственно. Для вычисления были использованы следующие формулы:

степень ингибирования (%) = (показания исследуемых лунок - среднее значение вирусного контроля) / (среднее значение клеточного контроля - среднее значение вирусного контроля) × 100;

жизнеспособность клеток (%) = (показания исследуемых лунок - среднее значение контроля среды) / (среднее значение контроля клеток - среднее значение контроля среды) × 100.

С помощью программного обеспечения GraphPad Prism был проведен нелинейный аппроксимационный анализ степени ингибирования и жизнеспособности клеток соединений, а также были вычислены значения половины эффективной концентрации (EC<sub>50</sub>) и половины цитотоксической концентрации (CC<sub>50</sub>), экспериментальные результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Оценка противокоронавирусной активности соединений в лабораторных условиях с использованием цитопатической модели**

Номер соединения	EC <sub>50</sub> (нМ)	CC <sub>50</sub> (нМ)
1	259	> 10000
2	368	> 10000
3	146	> 10000
4	823	> 10000
5	368	> 10000
7A	410	> 10000

Вывод: соединения согласно настоящему изобретению проявляют превосходную противокоронавирусную активность на клеточном уровне и не являются цитотоксичными в лабораторных условиях.

### Исследовательский пример 3: фармакокинетическое исследование на мышах

В этом исследовании самцов мышей линии C57BL/6J использовали в качестве подопытных животных, а концентрации в плазме в разные моменты времени у мышей, которым вводили исследуемые соединения посредством внутривенной инъекции и через зонд, количественно определяли методом жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) для оценки фармакокинетического профиля исследуемых лекарственных средств на мышах.

Растворы исследуемых соединений вводили мышам (натошак в течение ночи, в возрасте 6-8 недель) перорально или через зонд. 40 мкл крови собирали из подкожной вены мышей через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1,0 час, 2,0 часа, 4,0 часа, 8,0 часов и 24,0 часа после внутривенного введения животным и помещали в пробирку с антикоагулянтом с добавкой двухзамещенной соли калия и EDTA и центрифугировали при температуре 4°C и ускорении 3200 g в течение 10 мин для сбора плазмы. После обработки образцов плазмы концентрацию лекарственного средства в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС. 40 мкл крови собирали из подкожной вены мышей через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1,0 час, 2,0 часа, 4,0 часа, 8,0 часов и 24,0 часов после внутривенного введения животным и помещали в пробирку с антикоагулянтом с добавкой двухзамещенной соли калия и EDTA и центрифугировали при температуре 4°C и ускорении 3200 g в течение 10 мин для сбора плазмы. После обработки образцов плазмы концентрацию лекарственного средства в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты эксперимента представлены в таблице 4 и таблице 5.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры после внутривенной инъекции мышам

PF-07321332 (внутривенное струйное введение 3 мг/кг)		Соединение 1 (внутривенное струйное введение 3 мг/кг)		Соединение 3 (внутривенное струйное введение 3 мг/кг)	
Время (ч)	C (нмоль/л)	Время (ч)	C (нмоль/л)	Время (ч)	C (нмоль/л)
0,0830	11278	0,0830	6768	0,0830	6714
0,250	4321	0,250	5527	0,250	4735
0,500	967	0,500	3928	0,500	4266
1,00	107	1,00	1957	1,00	4452
2,00	14,4	2,00	867	2,00	2580
4,00	4,28	4,00	293	4,00	2014
8,00	5,84	8,00	89,7	8,00	1503
24,0	н. о.	24,0	6,59	24,0	223
T <sub>1/2</sub> (ч)	0,71	T <sub>1/2</sub> (ч)	3,80	T <sub>1/2</sub> (ч)	6,24

Cl (мл/мин/кг)	30,2	Cl (мл/мин/кг)	10,1	Cl (мл/мин/кг)	2,50
Vdss (л/кг)	0,456	Vdss (л/кг)	1,38	Vdss (л/кг)	1,27
AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	3327	AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	7789	AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	30564

Таблица 5. Фармакокинетические параметры после введения через зонд мышам

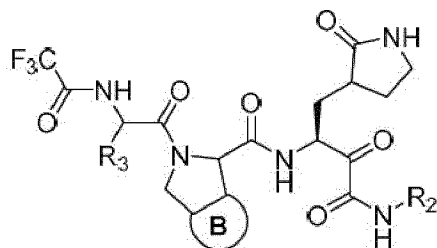
PF-07321332 (пероральное введение 10 мг/кг)		Соединение 1 (пероральное введение 10 мг/кг)		Соединение 3 (пероральное введение 10 мг/кг)	
Время (ч)	C (нмоль/л)	Время (ч)	C (нмоль/л)	Время (ч)	C (нмоль/л)
0,250	2410	0,250	533	0,250	1407
0,500	2340	0,500	706	0,500	2702
1,00	1189	1,00	952	1,00	4314
2,00	492	2,00	1287	2,00	4427
4,00	183	4,00	661	4,00	3006
6,00	н. п.	6,00	291	6,00	2042
8,00	н. о.	8,00	187	8,00	1506
24,0	н. о.	24,0	2,69	24,0	205
T <sub>1/2</sub> (ч)	1,10	T <sub>1/2</sub> (ч)	2,63	T <sub>1/2</sub> (ч)	5,40
C <sub>max</sub> (нмоль/л)	2715	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	1287	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	4806
T <sub>max</sub> (ч)	0,292	T <sub>max</sub> (ч)	2,00	T <sub>max</sub> (ч)	1,50
AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	3577	AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	5698	AUC <sub>0-last</sub> (ч·нмоль/л)	33033
F%	32,7%	F%	22%	F%	32%

н. о. означает «не обнаружено», н. п. означает «не применимо»

Вывод: соединения согласно настоящему изобретению проявляют значительно более высокое содержание в плазме, уменьшенные скорости выведения из организма, более продолжительные периоды полувыведения и улучшенные фармакокинетические свойства, чем сравнительное соединение PF-07321332.

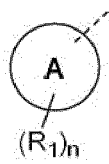
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль,



(IV)

причем



R<sub>3</sub> выбирается из (R<sub>1</sub>)<sub>n</sub> и R<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> в каждом случае независимо выбирается из F, Cl, Br, I, OR<sub>11</sub>, CN, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>m</sub>- и NHR<sub>12</sub> и C<sub>1-3</sub>-алкила, и C<sub>1-3</sub>-алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

R<sub>11</sub> выбирается из H, C<sub>1-3</sub>-алкила, CH<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- и H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, и C<sub>1-3</sub>-алкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 атомами F;

R<sub>12</sub> выбирается из C<sub>1-3</sub>-алкила, CH<sub>3</sub>CO- и CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-, и C<sub>1-3</sub>-алкил, CH<sub>3</sub>CO- и CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- необязательно и независимо являются замещенными 1, 2 или 3 атомами F;

m выбирается из 0, 1 и 2;

p и q выбираются из 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

n выбирается из 0, 1, 2, 3 и 4;

R<sub>2</sub> выбирается из C<sub>1-4</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила и бензила, и C<sub>1-4</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил и бензил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 атомами F;

R<sub>4</sub> выбирается из C<sub>1-8</sub>-алкила, необязательно и независимо замещенного 1, 2 или 3 атомами F;

кольцо A выбирается из C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и фенила;

кольцо B выбирается из C<sub>3-8</sub> циклоалкила и 5-членного гетероциклоалкила, и C<sub>3-8</sub>-циклоалкил и 5-членный гетероциклоалкил необязательно являются замещенными 1 или 2 радикалами R<sub>a</sub>; и

R<sub>a</sub> в каждом случае независимо выбирается из H и C<sub>1-3</sub>-алкила.

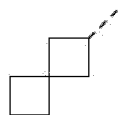
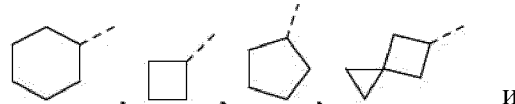


2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем  $R_1$  выбирается из F и метила.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем кольцо A выбирается из  $C_{3-10}$ -циклоалкила.

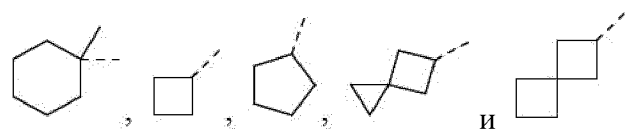
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, причем кольцо A

выбирается из группы, которую составляют



5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем

структурное звено  $(R_1)_n$  выбирается из группы, которую составляют

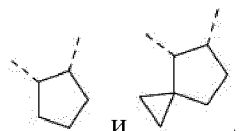


6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем  $R_4$  выбирается из трет-бутила.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем  $R_a$  выбирается из H и метила.

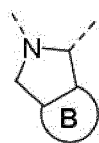
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем кольцо B

выбирается из группы, которую составляют

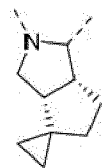
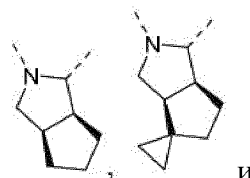


9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем

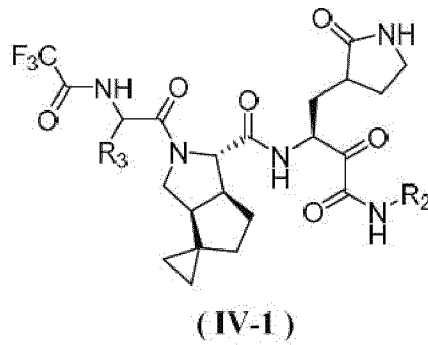
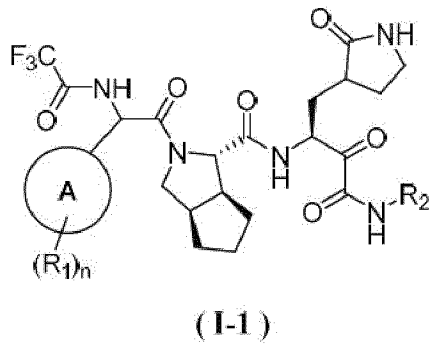
структурное звено



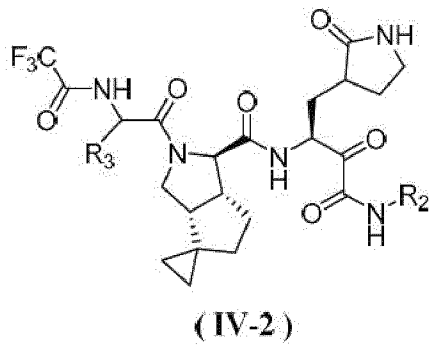
выбирается из группы, которую составляют



10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, причем соединение выбирается из соединений, имеющих структурные формулы (I-1), (IV-1) и (IV-2),

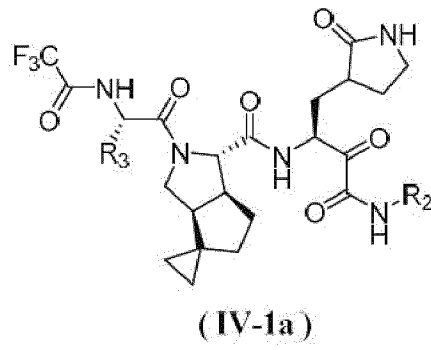
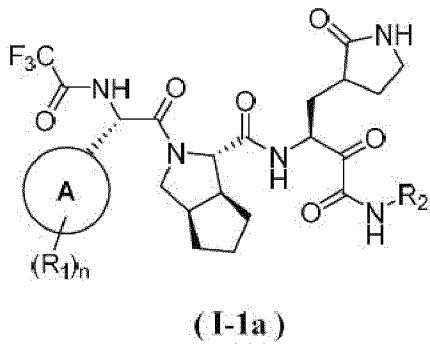


и

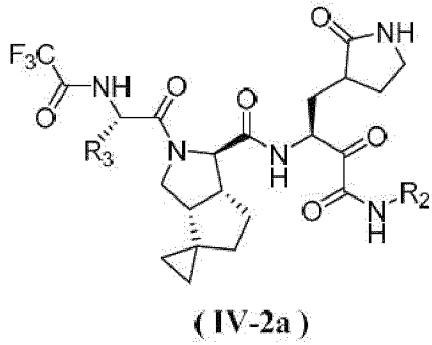


причем  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  и кольцо А принимают значения, определенные в любом из пп. 1-5.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, причем соединение выбирается из соединений, имеющих структурные формулы (I-1a), (IV-1a) и (IV-2a),

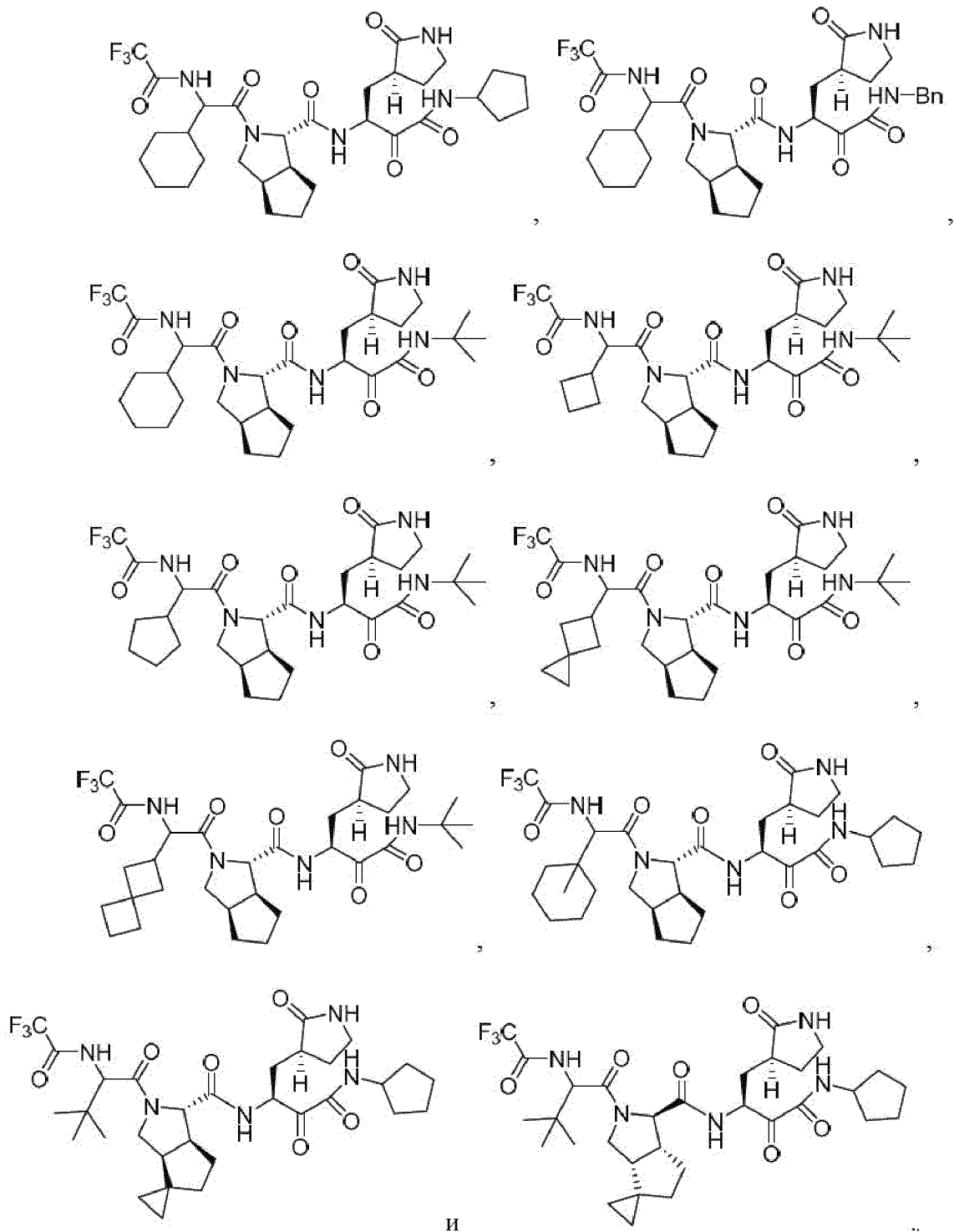


и

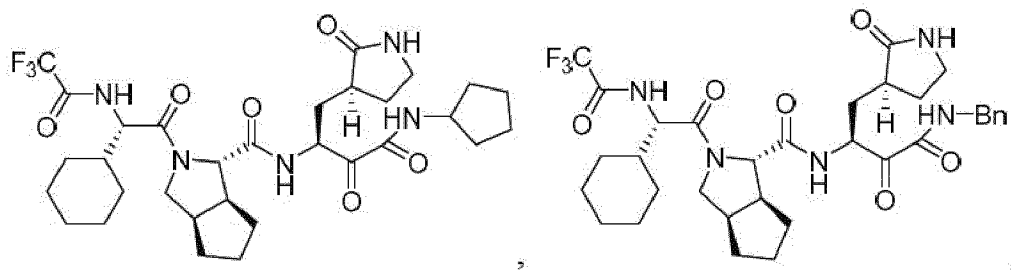


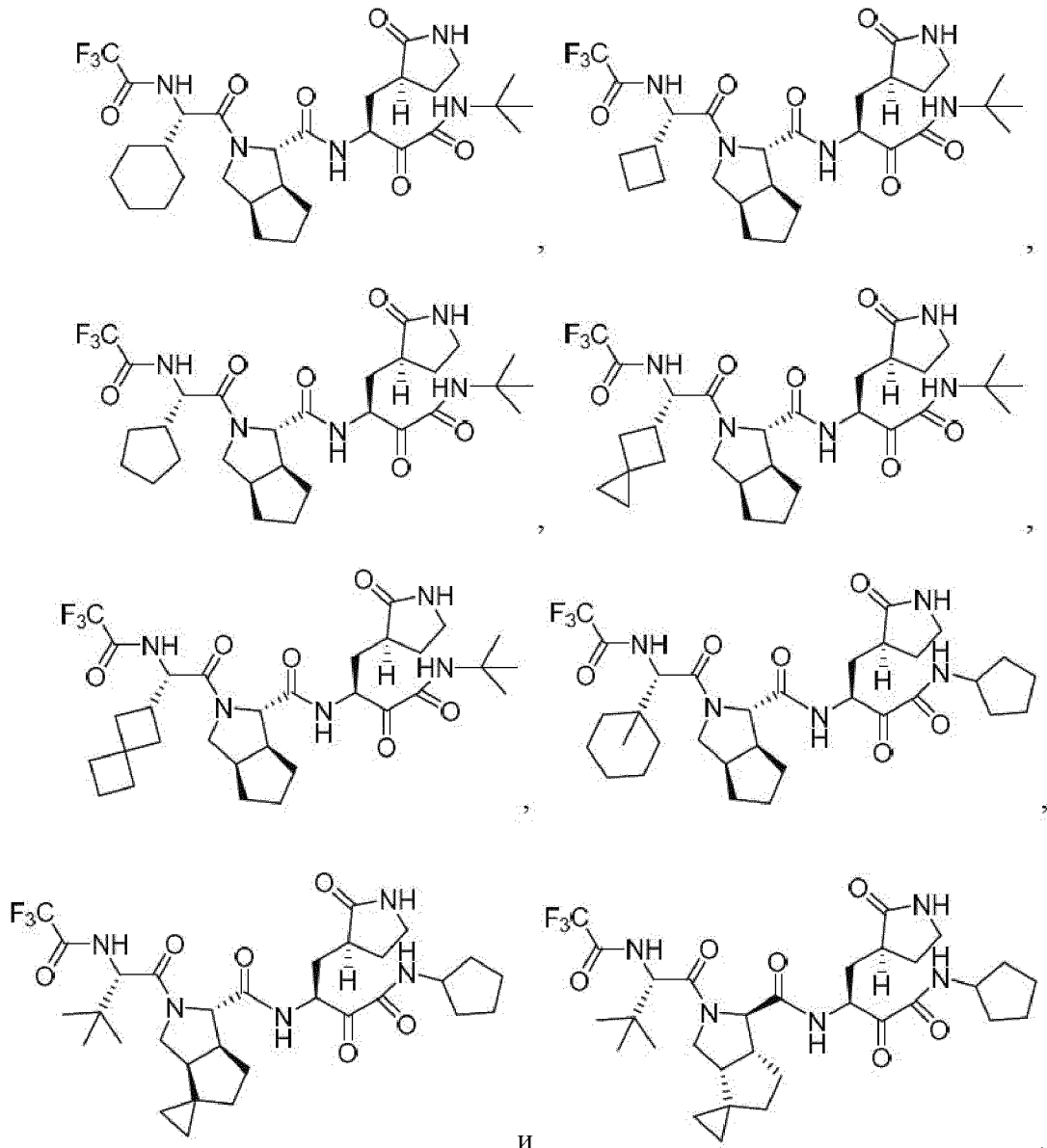
причем  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  и кольцо  $A$  принимают такие значения, которые определены в п. 10.

12. Соединение, выбранное из группы, которую составляют соединения, имеющие следующие формулы, или его фармацевтически приемлемая соль,



13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, причем соединение выбирается из группы, которую составляют





14. Способ лечения коронавирусной инфекции, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 и терапевтически приемлемой дозы дополнительного противовирусного лекарственного средства.

15. Способ по п. 14, причем коронавирус выбирается из инфекции HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 или ее варианта.

16. Способ по п. 14, в котором дополнительное противовирусное лекарственное средство выбирается из группы, которую составляют ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, ампренавир и лопинавир.