



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108671** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A01N 43/16 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 06405	(72) Винахідник(и): Чжун Мінь (US), Лі Лепін (US)
(22) Дата подання заявки: 21.10.2011	(73) Власник(и): ПРЕСІДІО ФАРМАСЬЮТІКАЛС, ІНК., 1700 Owens Street, Suite 585, San Francisco, CA 94158, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2015	(74) Представник: Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/406,972, 61/438,429, 61/524,220	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010099166 A1, 02.09.2010 WO 2004099241 A1, 18.11.2004 Kagechika H. et al. Retinobenzoic acids. 3. Structure-Activity Relationships of Retinoidal Azobenzene-4-carboxylic Acids and Stilbene-4-carboxylic Acids // Journal of Medicinal Chemistry - 1989. - Vol. 5, No. 32. - P. 1098-1108 Xingwei Guo et al. Iron-Catalyzed Tandem Oxidative Coupling and Annulation: An Efficient Approach to Construct Polysubstituted Benzofurans // Journal of the American Chemical Society. - 2009. - Vol. 131, No. 47. - P. 17387-17393 Adityachaudhury N. et al. A new pterocarpan and coumestan in the roots of Flemingia chappar // Phytochemistry. - 1973. - Vol. 12, No. 2. - P. 425-428 WO 2009137500 A1, 12.11.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.10.2010, 01.02.2011, 16.08.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2013, Бюл.№ 17	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2015, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2011/057398, 21.10.2011	

(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Описаний клас сполук, які інгібують вірус гепатиту С (HCV), разом з композиціями, які містять ці сполуки, а також способи застосування цих композицій для лікування індивідуумів, інфікованих HCV.

UA 108671 C2

Галузь техніки

[0001] Даний винахід стосується сполук, корисних для інгібування реплікації вірусу гепатиту С ("HCV"), зокрема, функцій неструктурного білка 5B HCV ("NS5B").

Рівень техніки

5 [0002] HCV являє собою одноланцюговий РНК-вірус, який є членом сімейства Flaviviridae. Цей вірус демонструє більшу генетичну гетерогенність, оскільки в цей час існує сім ідентифікованих генотипів і більше 50 ідентифікованих підтипів. В інфікованих HCV клітинах вірусна РНК транслюється у поліпротеїн, який розщеплюється на десять окремих білків. На N-кінці знаходяться структурні білки: капсидний (С) білок і оболонкові глікопротеїни, E1 і E2. р7, інтегральний мембранний білок, іде за E1 і E2. Крім того, існує шість неструктурних білків, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B, які відіграють функціональну роль у життєвому циклі HCV. (Дивися, наприклад, публікацію B.D. Lindenbach and C.M. Rice, Nature. 436:933-938, 2005). NS5B є РНК полімеразою або репліказою цього вірусу і відповідає за реплікацію плюс- і мінус-ланцюга геномної РНК під час реплікативного циклу вірусу. NS5B відіграє життєво важливу і вирішальну роль у реплікації вірусу, і функціональна репліказа NS5B необхідна для реплікації та інфікування HCV. Отже, інгібування активності NS5B РНК-залежної полімерази, як передбачається, є ефективним способом лікування інфекції HCV.

20 [0003] Інфекція HCV є серйозною проблемою охорони здоров'я. За наявними оцінками 170 мільйонів людей в усьому світі хронічно інфіковані HCV. Інфекція HCV може приводити до хронічного гепатиту, цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Тому хронічна інфекція HCV є найпоширенішою у світі причиною передчасної смерті через захворювання печінки.

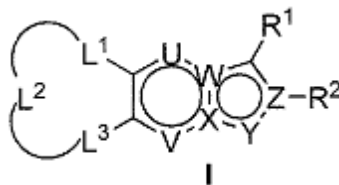
25 [0004] У цей час стандартна схема лікування інфекції HCV включає інтерферон-альфа, самостійно або в комбінації з рибавирином та інгібітором протеази. Це лікування є трудомістким та іноді проявляє серйозні побічні ефекти, які підривають здоров'я, і в багатьох пацієнтів не спостерігається стійкої реакції на лікування. Існує гостра необхідність у нових та ефективних способах лікування інфекції HCV.

Сутність винаходу

30 [0005] Життєво важливі функції білка NS5B у реплікації HCV роблять його привабливою мішенню для впливу при лікуванні інфекції HCV. У даному винаході описаний клас сполук, які впливають на білок NS5B, і способи їх застосування для лікування інфекції HCV у людей.

[0006] У даному винаході описаний клас гетероциклічних сполук, які впливають на NS5B полімеразу HCV, і способи їх застосування для лікування інфекції HCV у людей.

35 [0007] У першому аспекті даного винаходу представлені сполуки формули I:



де

40 L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

45 n дорівнює 0, 1 або 2;

U або V, незалежно, являє собою CH, N, CF, CCl або CCN;

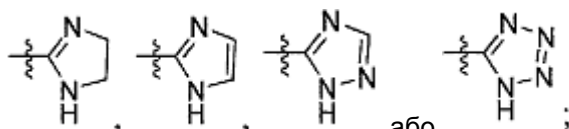
W, X або Z, незалежно, являють собою C або N;

Y являє собою NR^N, N, O, S, Se або -CR^aR^b;

50 R^N являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл, C₄₋₅ гетероцикл, арил, гетероарил, амід, сульфонамід або карбамат;

R^a, R^b, незалежно, являють собою водень, метил або разом утворюють C₃₋₆ циклоалкіл, який містить 0-1 гетероатом, вибраний із O або NR³;

R¹ вибраний із водню, галогеніду, -CF₃, -CN, -C(O)H, -C(O)OR⁶, -C(O)NHR⁷, -C(O)N(OH)R⁷, -C(=NR⁷)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷, C(=NOH)NHR⁷, -CH(CF₃)NHR⁸, -CH(CN)NHR⁹, -S(O)₂NHR¹⁰, -



C(=NCN)NHR¹¹,

R² являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

5 R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

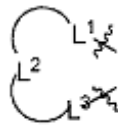
R⁶ являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

R⁷ являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфонил або циклоалкілсульфонил;

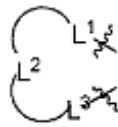
10 R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹, незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси; і

R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбонил або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке, необов'язково, містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S.

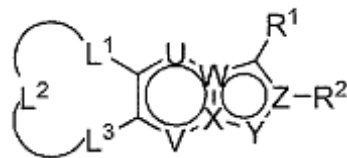
[0008] Сполуки можуть мати інгібуючу дію відносно HCV, виміряну концентрацією сполуки, ефективною для забезпечення напівмаксимального інгібування реплікації HCV1b (EC₅₀) у культурі клітинної лінії 1b_Huh-Luc/Neo-ET, яка становить 1 мМ або менше.



20 [0009] Сполуки можуть мати структуру, у якій , разом із приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, являє собою семи- або восьмичленне кільце.

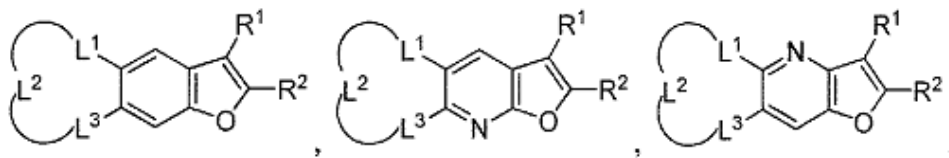


[0010] Сполуки можуть мати структуру, у якій , разом із приєднаними атомами ароматичного кільця, утворюють 5-9-членне кільце; L¹ являє собою -C(R¹⁵R¹⁶)-, а L³ являє собою -N(SO₂Me)- або -O-, де R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбонил або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S.

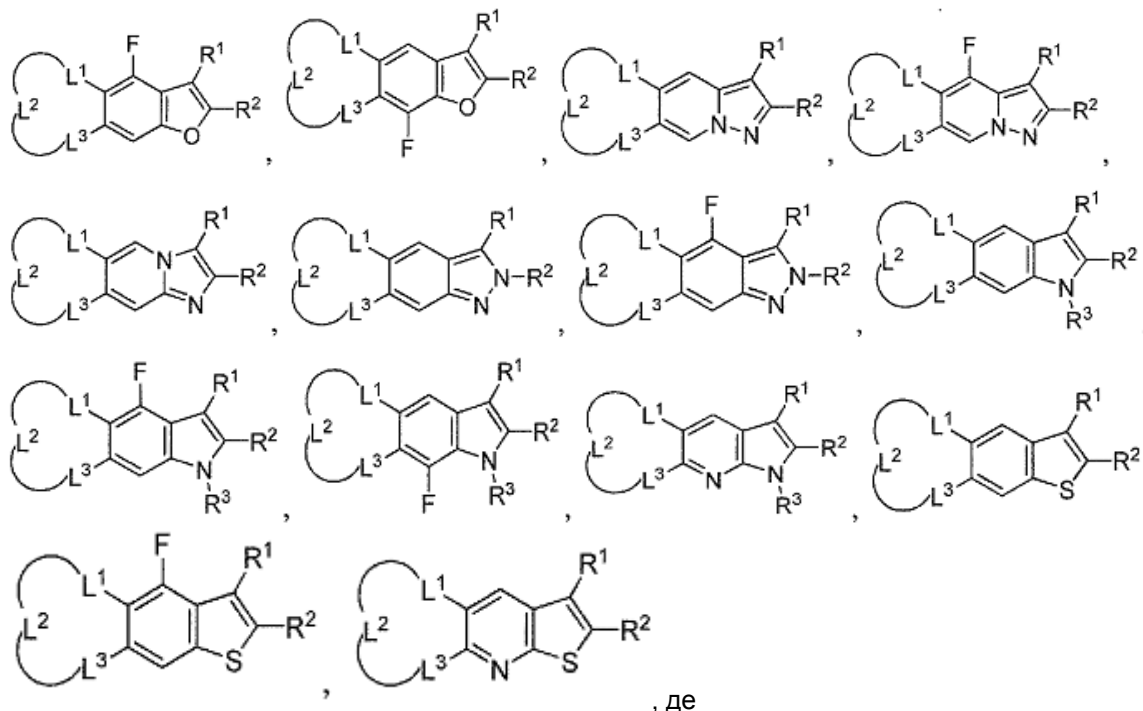


[0011] У першому варіанті першого аспекту ,

вибраний із групи,



30

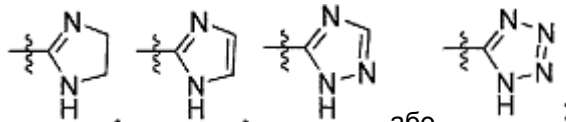


5 L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

10 n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, C(=NR⁷)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -CH(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-,



C(=NCN)NHR¹¹,

або

15 R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

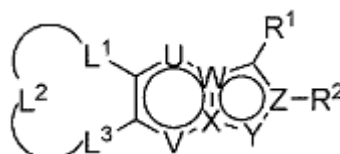
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

20 R^7 являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;

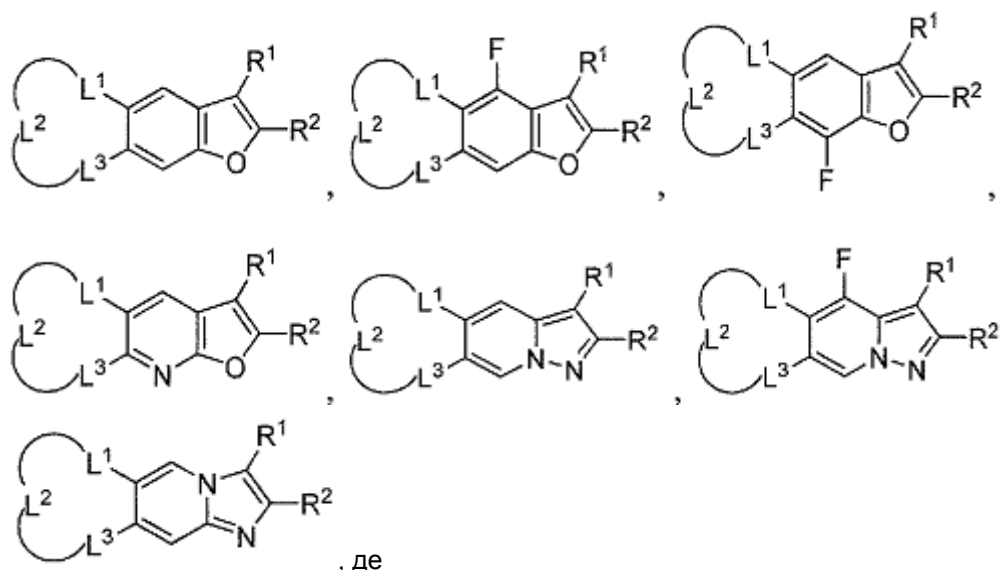
R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси; і

25 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S.



[0012] У другому варіанті першого аспекту складається з

вибраний із групи, яка

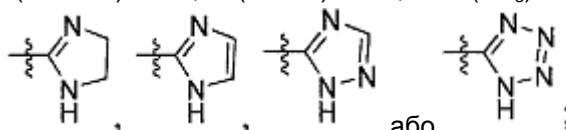


L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-9-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R¹ вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, C(=NR⁷)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -CH(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-,



C(=NCN)NHR¹¹,

R² являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

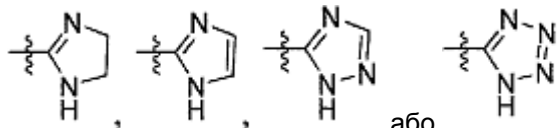
R⁶ являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

R⁷ являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;

R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹, незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси; і

R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S.

[0013] У третьому варіанті першого аспекту R¹ являє собою водень, галогенід, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(=NR⁷)OMe, -C(O)N(OH)R⁷-, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-,



CH(CN)NHR⁹,

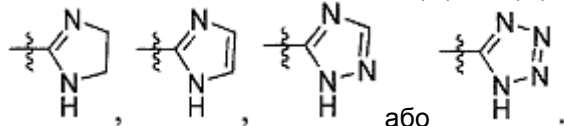
R⁶ являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

R⁷ являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл; і

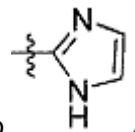
R⁸, R⁹, R¹⁰ або R¹¹, незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси.

[0014] У четвертому варіанті першого аспекту R¹ являє собою водень, Br, I, -COOH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OtBu, -C(O)NHMe, -C(O)NHOMe, -C(=NOMe)NHMe, -C(=NOH)NHMe, -

C(=NMe)OMe, -C(O)N(OH)Me, -C(O)NHS(O)₂Me, -CH(CF₃)NHMe, -CH(CN)NHMe, -C(=NCN)NHMe,



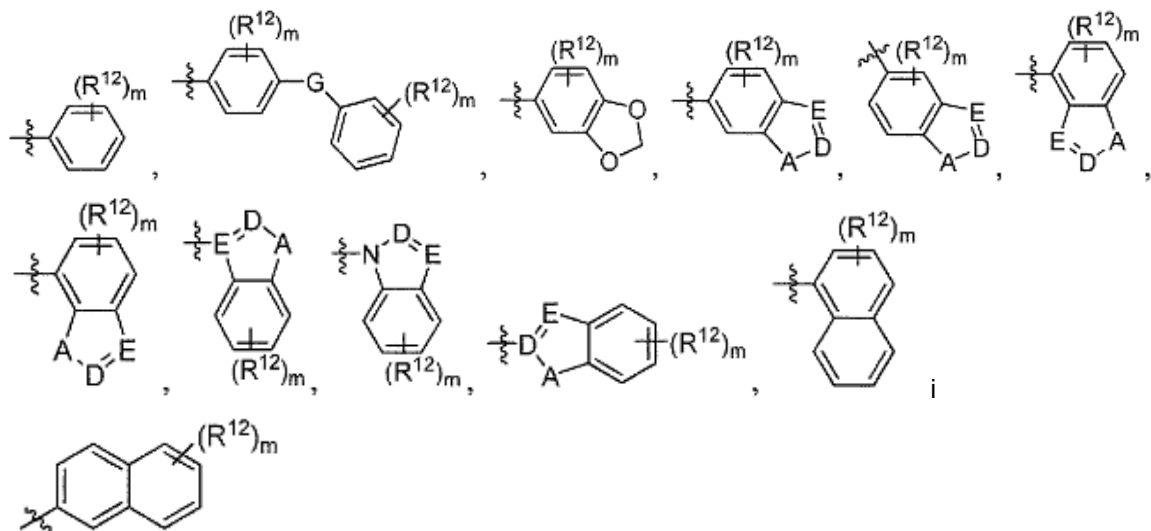
або



[0015] У п'ятому варіанті першого аспекту R¹ є -C(O)NHMe або

[0016] У шостому варіанті першого аспекту R² вибраний із групи, яка складається з

5



, де

кожен феніловий фрагмент, необов'язково, заміщений 0-2 атомами азоту;

10 R¹² вибраний із групи, яка складається із водню, галогеніду, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилалкілу, арилокси, алкенілу, алкінілу, аміду, алкілсульфону, арилсульфону, сульфонаміду, карбамату;

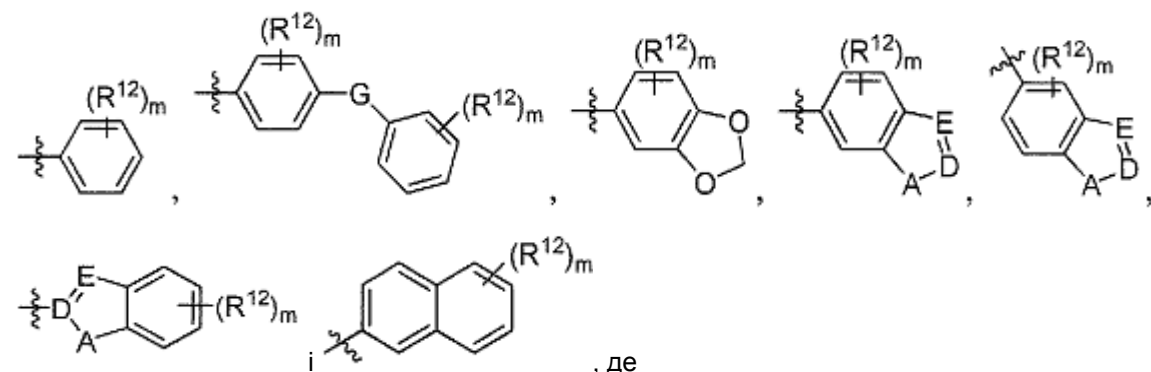
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

G являє собою O, NR^N, S або CR^aR^b;

A являє собою N, O, S або CR^aR^b; i

15 D, E, незалежно, являють собою C або N.

[0017] У сьомому варіанті першого аспекту R² вибраний із групи, яка складається з



, де

кожен феніловий фрагмент, необов'язково, заміщений 0-2 атомами азоту;

20 R¹² вибраний із групи, яка складається із водню, галогеніду, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилалкілу, арилокси, алкенілу, алкінілу, аміду, алкілсульфону, арилсульфону, сульфонаміду, карбамату;

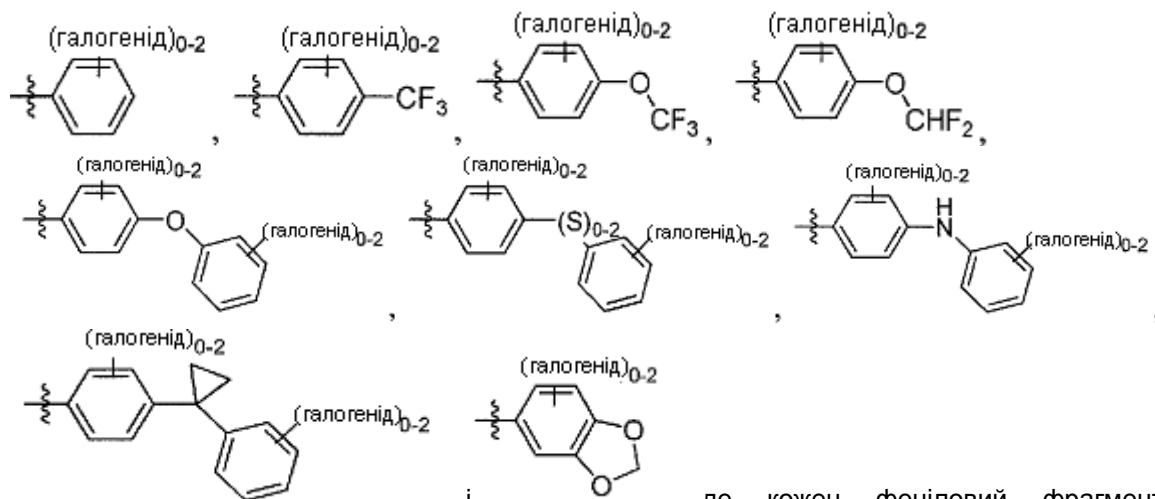
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

G являє собою O, NR^N, S або CR^aR^b;

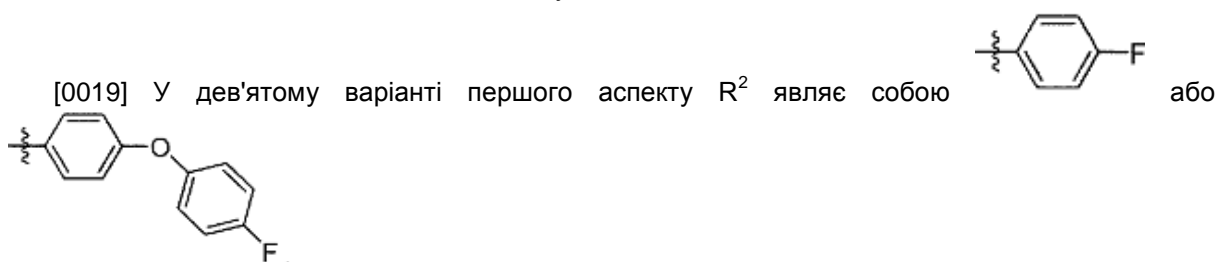
25 A являє собою N, O, S або CR^aR^b; i


D, E, незалежно, являють собою C або N.

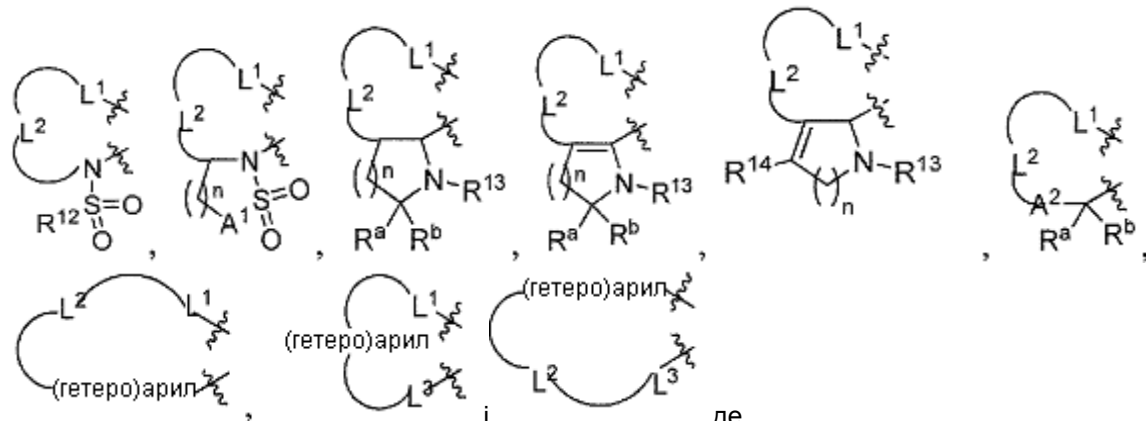
[0018] У восьмому варіанті першого аспекту R² вибраний із групи, яка складається з



необов'язково, заміщений 0-2 атомами азоту.

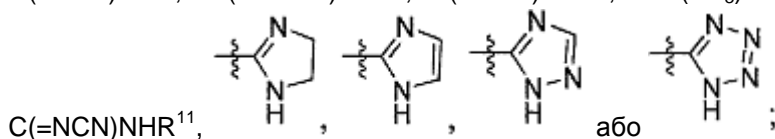


[0020] У десятому варіанті першого аспекту  вибраний із групи, яка складається з



10 L^1, L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи, яка складається із зв'язку, $-O-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(C(\text{гетеро})ари -Si(R^4R^5)-, -C(O)-, -C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду; n дорівнює 0, 1 або 2;

15 C(=NMe)OMe , C(=NOMe)NHR^7 , C(=NOH)NHR^7 , $\text{-CH(CF}_3\text{)NHR}^8$, -CH(CN)NHR^9 , $\text{-S(O)}_2\text{NHR}^{10}$, -

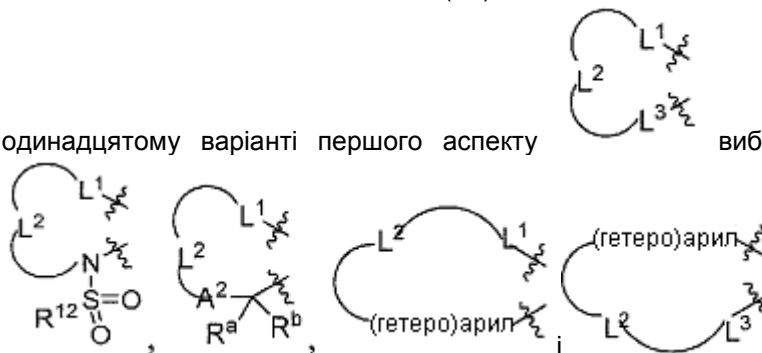


R² являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;
R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

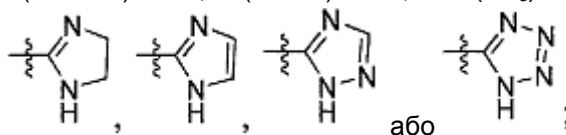
20 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл або бензил;
 R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;
 R^8, R^9, R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси;
 R^{12} , незалежно, являє собою C_{1-3} алкіл, циклопропіл, -OMe або -NHMe;
 R^{13} , незалежно, являє собою водень, -Ac або -S(O)₂Me;
 R^{14} , незалежно, являє собою водень або Me;
 R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S; і
 A^1 або A^2 , незалежно, являє собою -CR^aR^b, -N(R^N)- або -O-.

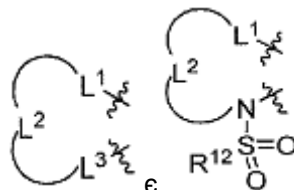
15 [0021] В одинадцятому варіанті першого аспекту вибраний із групи, яка



складається з L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;
 n дорівнює 0, 1 або 2;
 R^1 вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, -C(=NMe)OMe-, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -CH(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-, -C(=NCN)NHR¹¹-,



25 R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;
 R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;
 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;
 R^6 являє собою водень, аліл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл або бензил;
 R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;
 R^8, R^9, R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси;
 R^{12} , незалежно, являє собою C_{1-3} алкіл, циклопропіл, -OMe або -NHMe;
 R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S; і
 A^2 , незалежно, являє собою -CR^aR^b, -N(R^N)- або -O-.

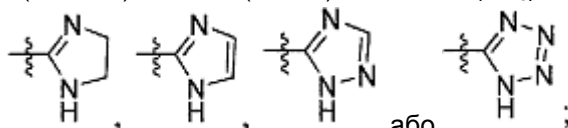


[0022] У дванадцятому варіанті першого аспекту L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -

O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

- 5 R¹ вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, C(=NMe)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -CH(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-,



C(=NCN)NHR¹¹,

або

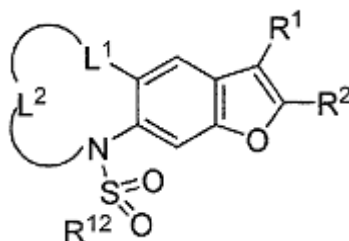
R² являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

- 10 R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

- 15 R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S.

[0023] У другому аспекті даного винаходу представлена сполука, яка має структуру:



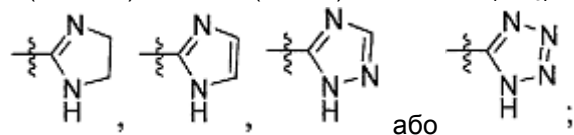
20

де L¹, L² і -N(SO₂R¹²)-, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

- 25 L¹ або L², незалежно, вибрані із групи, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2; і

R¹ вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -C(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-, -C(=NCN)NHR¹¹,



30

R² являє собою арил або гетероарил, який має один або декілька заміників R¹⁷;

R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

- 35 R¹², незалежно, являє собою C₁₋₃ алкіл, циклопропіл, -OMe або -NHMe;

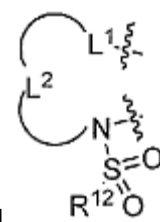
R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S; і

40

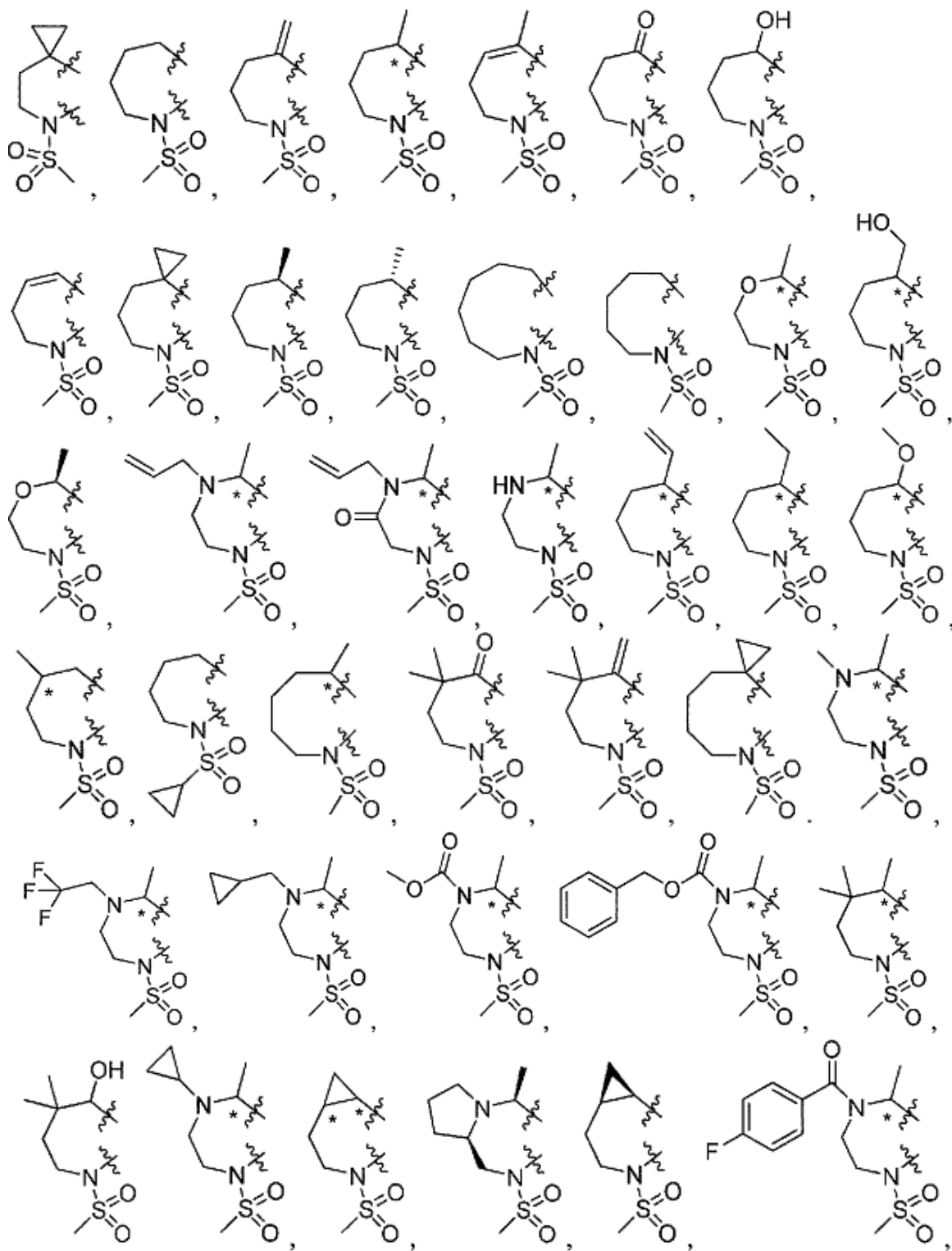
R¹⁷ являє собою F, Cl або CN.

[0024] Сполука цього варіанту втілення винаходу може мати інгібуючу дію відносно HCV, виміряну концентрацією сполуки, ефективною для забезпечення напівмаксимального інгібування реплікації HCV1b (EC₅₀) у культурі клітинної лінії 1b_Huh-Luc/Neo-ET, яка становить 100 nM або менше.

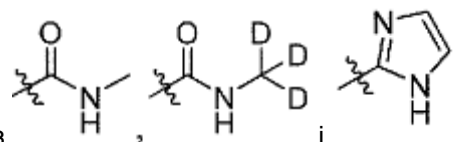
45



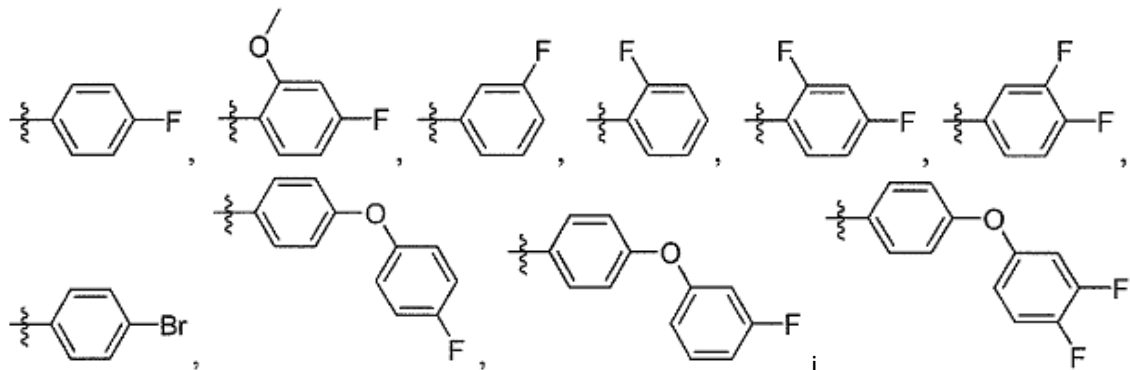
[0025] Сполука цього варіанту втілення винаходу може мати структуру, у якій одним з



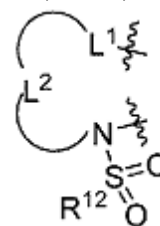




[0026] R^1 вибраний із групи, яка складається з
і R^2 вибраний із групи, яка складається з

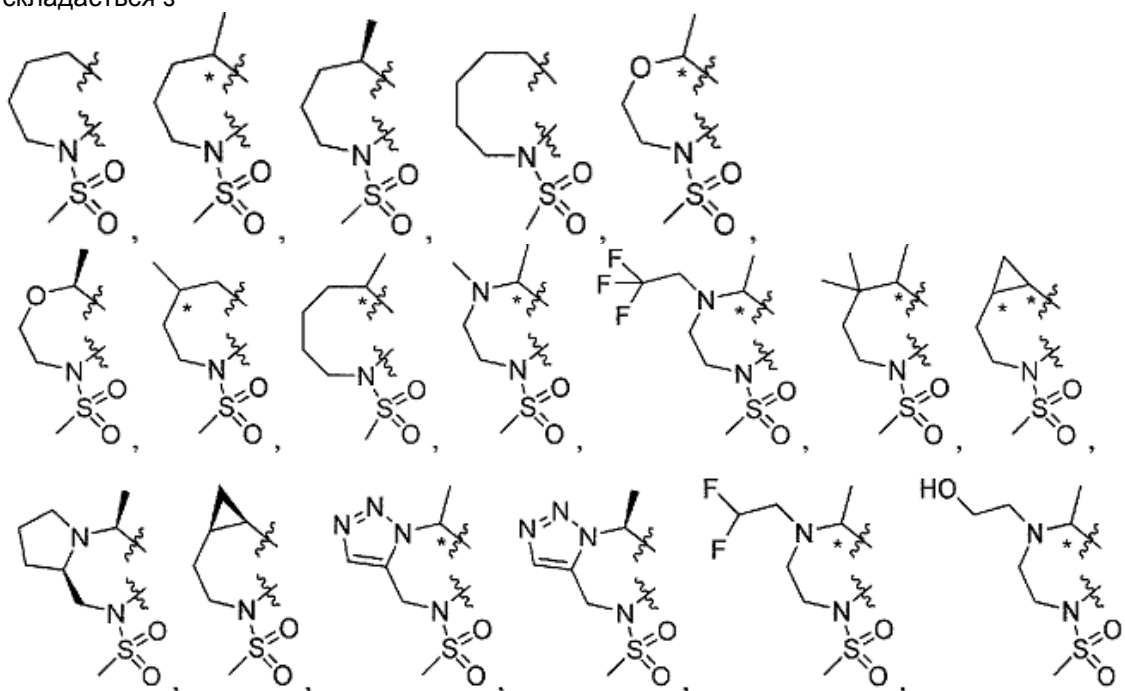


- 5 [0027] Сполука в цьому варіанті втілення винаходу може бути вибрана із групи, яка складається зі сполук, ідентифікованих за ID номерам: B5, B15, B20, B33, B35, B45, B67, B85, B92, B94, B107, B118, B120, B121, B127, B128, B130, B131, B132, B138, B139, B145, B148, B158, B163, B168, B169, B171, B187, B190, B191, B192, B196, B197, B198, B201, B207, B208, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239, B240, B2, B3, B4, B6, B7, B9, B16, B18, B19, B22, B29, B31, B32, B34, B36, B47, B48, B54, B55, B57, B60, B63, B71, B84, B93, B100, B101, B106, B108, B109, B111, B112, B113, B115, B116, B119, B123, B124, B134, B136, B137, B142, B144, B146, B147, B150, B151, B153, B154, B155, B156, B157, B159, B160, B161, B162, B164, B165, B166, B167, B170, B172, B173, B174, B175, B176, B178, B179, B180, B181, B183, B184, B186, B188, B189, B193, B195, B199, B200, B202, B203, B204, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235 і B241.
- 10
- 15

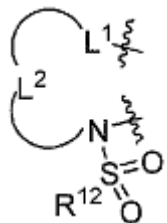


[0028] У деяких кращих варіантах сполук даного винаходу
яка складається з

вибраний із групи,



10 [0030] Як можна бачити, сполуки цього варіанту втілення винаходу можуть бути розділені на



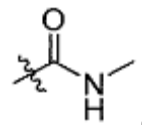
(i) 7- або 8-членне аліфатичне кільце, що ілюструється сполуками B5, B15, B35, B67, B85, B92, B120, B130, B198, B94 і B130;

(ii) 7- або 8-членне кільце, яке має внутрішній атом кисню, що ілюструється сполуками B45, B118, B148, B197, B168, B187, B190, B192, B196, B207, B214, B191, B212, B218, B221, B222, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 і B240;

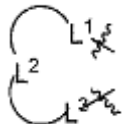
(iii) 7- або 8-членне кільце, яке має другий внутрішній атом азоту, що ілюструється

сполуками B107, B139, B145, B171 і B208; і

(iv) конденсоване 7- або 8-членне кільце, що ілюструється сполуками B127, B128, B131, B132, B138, B158, B163, B169, B189 і B201.



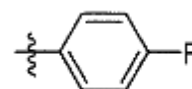
[0031] R^1 у цьому варіанті втілення винаходу може бути



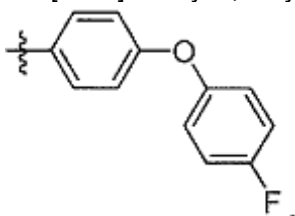
5 [0032] Структура , разом із приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, у цьому варіанті втілення винаходу може бути семи- або восьмичленним кільцем.

[0033] R^2 у цьому варіанті втілення винаходу може бути фенілом, заміщеним одним або декількома замісниками R^{17} .

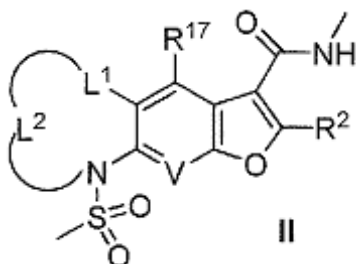
10 [0034] R^2 у цьому варіанті втілення винаходу може бути 4-феноксифенілом, і ця феноксигрупа є заміщеною одним або декількома замісниками R^{17} .



[0035] R^2 у цьому варіанті втілення винаходу може бути вибрана з



[0036] У третьому аспекті даного винаходу представлена сполука формули II:



15

де

L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

20 L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замісників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

25 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

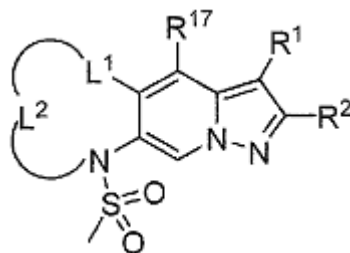
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

30 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S;

35 R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[0037] У четвертому аспекті даного винаходу представлена сполука, яка має структуру:



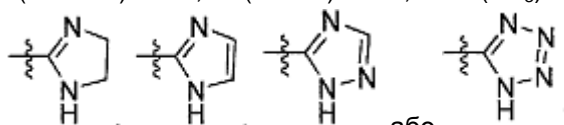
де
5 L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату,

10 карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)N(OH)R^7$, $-C(=NR^7)OMe$, $-C(=NOMe)NHR^7$, $C(=NOH)NHR^7$, $-CH(CF_3)NHR^8$, $-C(CN)NHR^9$, $-S(O)_2NHR^{10}$, -



$C(=NCN)NHR^{11}$, або

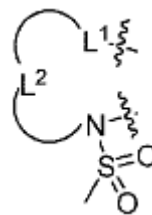
15 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

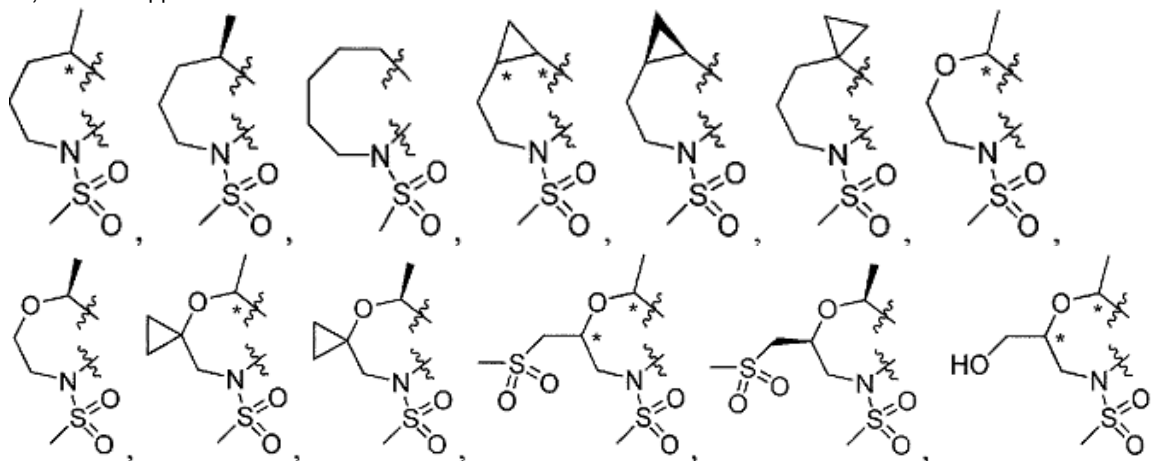
20 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S; і

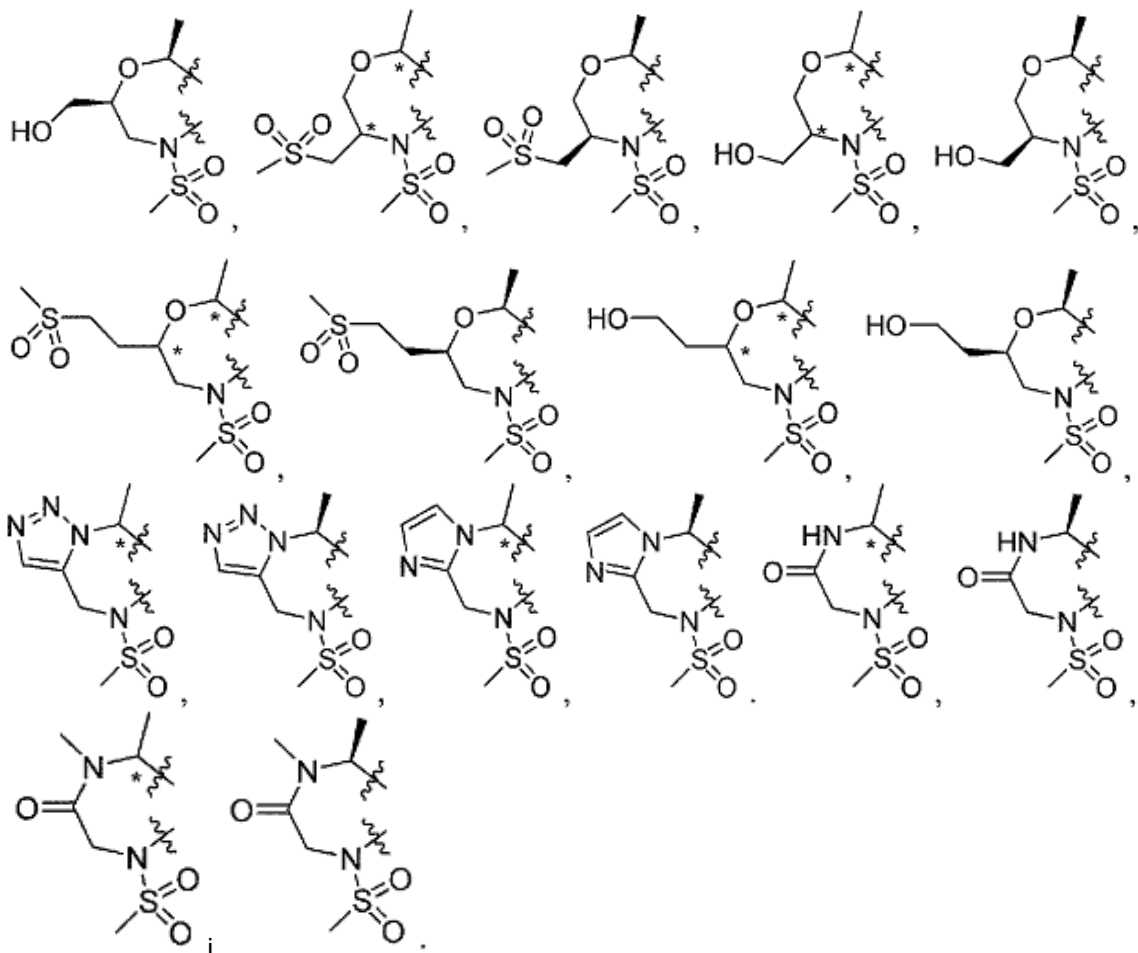
25 R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.



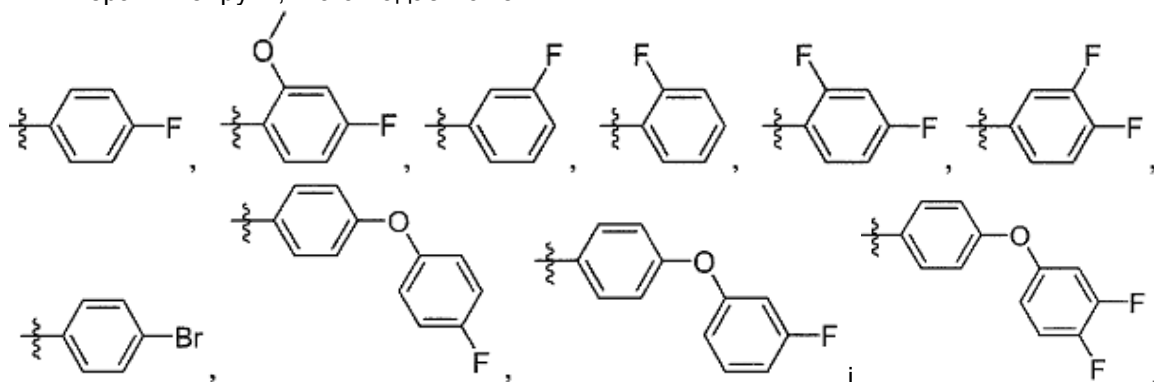
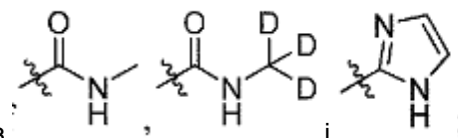
[0038] Для сполук цього варіанту втілення винаходу
групи, яка складається з

може бути вибраний із

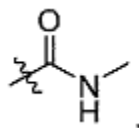




5 [0039] R^1 вибраний із групи, яка складається з
і R^2 вибраний із групи, яка складається з



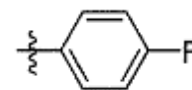
[0040] Приклади сполук цього варіанту втілення винаходу включають сполуки, ідентифіковані ID номерами: B89, B96, B97, B125, B126 і B129.



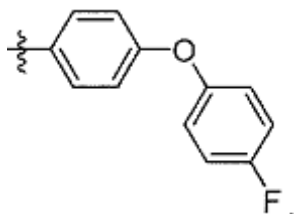
10 [0041] R^1 у цьому варіанті може бути

[0042] R^2 у цьому варіанті може бути фенолом, заміщеним одним або декількома замісниками R^{17} .

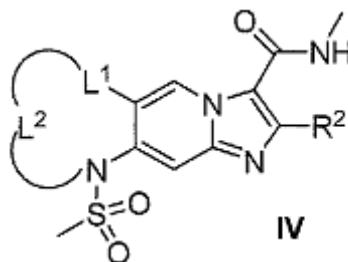
[0043] R^2 у цьому варіанті втілення винаходу може бути 4-феноксифенолом, і ця феноксигрупа є заміщеною одним або декількома замісниками R^{17} .



[0044] R^2 у цьому варіанті втілення винаходу може бути вибраний з



[0045] У п'ятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули IV.



5

де
 L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

10 L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

15 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

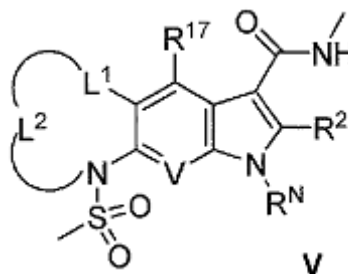
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

20 R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S; і

25 R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[0046] У шостому аспекті даного винаходу представлена сполука формули V:



30

де
 L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

35 L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^N являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{4-5} гетероцикл, арил, гетероарил, амід, сульфонамід або карбамат;

5 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

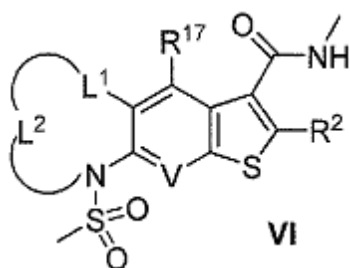
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

10 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

15 V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[0047] У цьому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VI:



20 де L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатома, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замісників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амиду, карбамату, карбаміду і сульфонамиду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R^{17} ;

30 R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

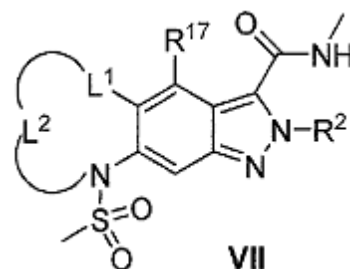
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

35 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатома, вибрані із O, NR^N і/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

40 [0048] У восьмому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VII:



де

L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

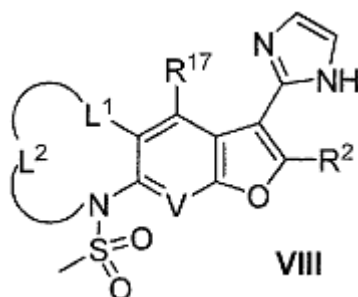
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[0049] У дев'ятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VIII:



де

L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

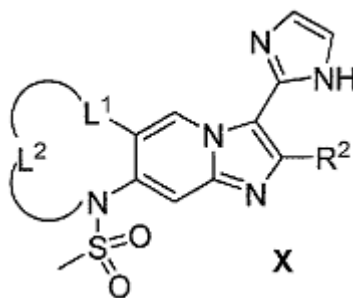
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[0050] У десятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули X:



де
 L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють
 5 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -
 O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу,
 алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату,
 карбаміду і сульфонаміду;

10 n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома
 заміниками R^{17} ;

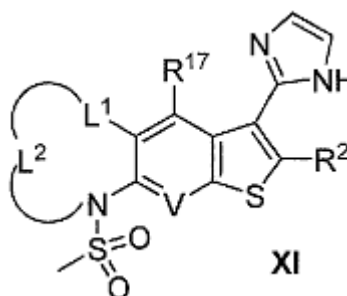
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу,
 алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

15 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4}
 алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою
 карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю,
 являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N
 і/або S; і

20 R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[0051] В одинадцятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули XI:



25 де
 L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють
 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -
 30 O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу,
 алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату,
 карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома
 35 заміниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу,
 алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4}
 40 алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою
 карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю,
 являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N

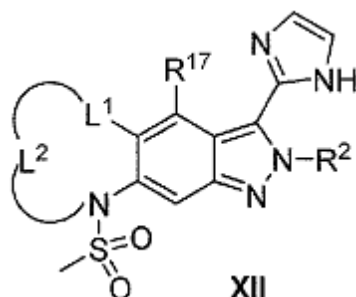
i/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; i

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[0052] У дванадцятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули XII:

5



де

10 L^1 , L^2 i $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P i/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

15 n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

20 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N i/або S; i

25

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[0053] У тринадцятому аспекті даного винаходу представлена фармацевтична композиція, яка включає сполуки даного винаходу, у тому числі ілюстративні сполуки, ідентифіковані представленими вище ID номерами. Ця композиція може бути утворена для пероральної

30

доставки і може включати другий i/або третій анти-HCV засіб.
[0054] Також описаний спосіб лікування інфекції HCV у пацієнта поетапним введенням цьому пацієнтові фармацевтично прийнятної дози представленої вище сполуки і продовженням цього введення до досягнення заданого зниження титру HCV в організмі пацієнта.

[0055] Сполуками, які вводяться, може бути одна або кілька ілюстративних сполук, ідентифікованих представленими вище ID номерами. Спосіб може включати введення пацієнтові, шляхом одночасного або окремого введення, другого анти-HCV засобу, вибраного із групи, яка складається з інтерферону-альфа, рибавіріну або їх обох. Введення може здійснюватися пероральним шляхом.

35

[0056] Також описана представлена вище сполука для застосування при лікуванні інфекції HCV у інфікованого пацієнта. Сполукою може бути одна зі сполук, ідентифікованих ID номерами, представленими вище.

40

[0057] Додатково описується застосування представленої вище сполуки, такої як одна зі сполук, ідентифікованих за ID номерами, під час приготування лікарських засобів для лікування HCV у HCV-інфікованого пацієнта.

45

[0058] Деякі сполуки даного винаходу мають хіральні атоми вуглецю. Даний винахід містить усі стереоізомерні форми, включаючи енантіомери та диастереомери, а також суміші стереомерів, такі як рацемати. Стереомери або їх попередники можуть бути або асиметрично синтезовані, або отримані поділом рацематів способами, загальновідомими у даній галузі.

[0059] Даний винахід включає всі аналоги сполук даного винаходу з ізотопними мітками. Ізотопи включають атоми, які мають однаковий атомний номер, але різну масу. Наприклад, ізотопи водню містять $^2H(D)$ і $^3H(T)$, а ізотопи вуглецю включають ^{13}C і ^{14}C . Сполуки даного

50

винаходу з ізотопними мітками можуть бути отримані способами, загальновідомими у даній галузі. Такі сполуки можуть мати різні потенційні області застосування, такі як, але не обмежуючись цим, еталони та реагенти при визначенні біологічної/фармакологічної активності. Сстійкі сполуки даного винаходу з ізотопною міткою можуть мати здатність сприятливо модулювати біологічні, фармакологічні або фармакокінетичні властивості.

Докладний опис

[0060] Якщо не зазначене інше, то наступні терміни, використовувані в даній заявці, включаючи опис і формулу винаходу, мають визначення, подані нижче. Необхідно відзначити, що при використанні в даному описі і доданій формулі винаходу форми однини включають посилання на множину, якщо з контексту очевидно не впливає інше. Визначення стандартних хімічних термінів можна знайти в довідкових роботах, включаючи Carey and Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5th Ed.", томи A і B, Springer Science+Business Media LLC, Нью-Йорк. Під час практичного застосування даного винаходу, якщо не зазначене інше, використовуються звичайні способи синтетичної органічної хімії, мас-спектроскопії, препаративні та аналітичні методи хроматографії, білкової хімії, біохімії, технології рекомбінантних ДНК і фармакології.

[0061] Термін "алканоїл", при використанні в даному документі, має на увазі карбонильну групу з нижчою алкіловою групою як замісником.

[0062] Термін "алкеніл", при використанні в даному документі, має на увазі заміщені або незаміщені алкенові радикали прямої або розгалуженої будови, включаючи обидві E- і Z-форми, які містять від двох до восьми атомів вуглецю. Алкенілова група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома замісниками, вибраними із групи, яка складається з галогену, -CN, -NO₂, CO₂R, C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O₂)R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, S(O)R, SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0063] Термін "алкокси", при використанні в даному документі, має на увазі кисень із нижчою алкіловою групою як замісником і включає метокси, етокси, бутокси, трифторметокси та інше. Він також включає двовалентні замісники, пов'язані із двома різними атомами кисню, такі як, без обмежень, -O-CF₂-O-, -O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂CH₂-O)₁₋₄- та -(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄-.

[0064] Термін "алкоксикарбонил", при використанні в даному документі, має на увазі карбонильну групу з алкокси-групою як замісником.

[0065] Термін "алкіл", при використанні в даному документі, має на увазі заміщені або незаміщені алкілові радикали прямої або розгалуженої будови, які містять від одного до п'ятнадцяти атомів вуглецю. Термін "нижчий алкіл", при використанні в даному документі, має на увазі прямі і розгалужені алкілові радикали, які містять від одного до шести атомів вуглецю, і включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл та інше. Алкілова група може бути, необов'язково, заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, -CN, -NO₂, -C(O)₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

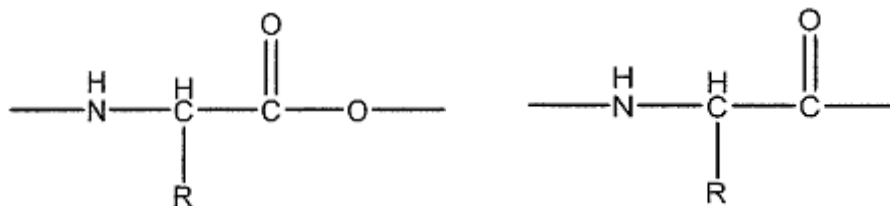
[0066] Термін "алкілен", "алкенілен" і "алкінілен", при використанні в даному документі, стосується груп "алкіл", "алкеніл" і "алкініл", відповідно, у випадку, якщо вони є двовалентними, тобто приєднаними до двох атомів.

[0067] Термін "алкілсульфонил", при використанні в даному документі, має на увазі сульфонилову групу, яка має нижчу алкілову групу як замісник.

[0068] Термін "алкініл", при використанні в даному документі, має на увазі заміщений або незаміщений, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить від двох до восьми атомів вуглецю і має щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Термін алкініл включає, наприклад, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл і таке інше. Алкінілова група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0069] Термін "аміно", при використанні в даному документі, має на увазі групу структури – NR^N₂.

[0070] Термін "амінокислота", при використанні в даному документі, має на увазі групу



структури або в D- або L-конфігурації і включає, не обмежуючись цим, двадцять "стандартних" амінокислот: ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан, валін, аланін, аспарагін, аспартат, цистеїн, глутамат, глютамін, гліцин, пролін, серин, тирозин, аргінін і гістидин. Даний винахід

5 включає також, без обмежень, амінокислоти в D-конфігурації, бета-амінокислоти, амінокислоти, які мають бічні ланцюги, а також усі неприродні амінокислоти, відомі фахівцям у даній галузі.

[0071] Термін "аралкіл", при використанні в даному документі, має на увазі нижчу алкілову групу, яка має як замітник ароматичну групу, і ця ароматична група може бути заміщеною або

10 заміщеною. Аралкілова група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома заміниками, вибраними з галогену, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0072] Терміни "арил", "ароматична група" або "ароматичне кільце", при використанні в даному документі, мають на увазі заміщені або незаміщені однокільцеві або складні ароматичні

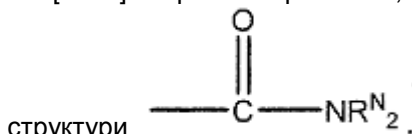
15 групи (наприклад, феніл, піридил, піразол і так далі), а також поліциклічні кільцеві системи (нафтил і хіноліл, і так далі). Поліциклічні кільця можуть мати два кільця або більше, у яких два атоми є спільними для двох сусідніх кілець (кільця є "конденсованими"), де щонайменше одне із цих кілець є ароматичним, наприклад, інші кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, арилами, гетероциклами і/або гетероарилами. Арилова група може бути, необов'язково,

20 заміщена одним або декількома заміниками, вибраними з галогену, алкілу, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(O)₂N(R^N)₂, -SiR₃, -P(O)R, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

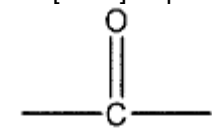
[0073] Термін "арилсульфоніл", при використанні в даному документі, має на увазі

25 сульфонилову групу, яка має як замітник арилову групу. Цей термін включає, без обмежень, одновалентні, а також полівалентні арили (наприклад, двовалентні арили).

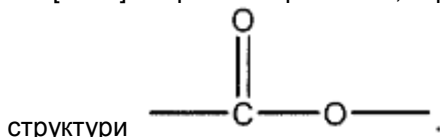
[0074] Термін "карбамоїл", при використанні в даному документі, має на увазі групу



[0075] Термін "карбонил", при використанні в даному документі, має на увазі групу структури



[0076] Термін "карбоксил", при використанні в даному документі, має на увазі групу



[0077] Термін "циклоалкіл", при використанні в даному документі, має на увазі заміщені або

35 незаміщені циклічні алкілові радикали, які містять від трьох до дванадцяти атомів вуглецю, і включає циклопропіл, циклопентил, циклогексил та інше. Термін "циклоалкіл" також включає поліциклічні системи, які мають два кільця, у яких два атоми або більше є спільними для двох сусідніх кілець (кільця є "конденсованими"). Циклоалкілова група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома заміниками, вибраними з галогену, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(O)R, -O-R, -N(R^N)₂, -N(R^N)C(O)R, -N(R^N)S(O)₂R, -SR, -C(O)N(R^N)₂, -OC(O)R, -OC(O)N(R^N)₂, -SOR, -SO₂R,

40 -S(O)₂N(R^N)₂, фосфату, фосфонату, алкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0078] Термін "циклоалкеніл", при використанні в даному документі, має на увазі заміщені або незаміщені циклічні алкенілові радикали, які містять від чотирьох до дванадцяти атомів вуглецю, у яких існує щонайменше один подвійний зв'язок між двома із кільцевих атомів вуглецю, і включає циклопентеніл, циклогексеніл та інше. Термін "циклоалкеніл" також включає

поліциклічні системи, які мають два кільця, у яких два або більше атомів є спільними для двох сусідніх кілець (кільця є "конденсованими"). Циклоалкенілова група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома заміниками, вибраними з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, фосфату, фосфонату, алкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0079] Термін "гало" або "галоген", при використанні в даному документі, включає фтор, хлор, бром і йод.

[0080] Термін "гетероалкіл", при використанні в даному документі, має на увазі алкіл з одним або декількома гетероатомами.

[0081] Термін "гетероатом", зокрема, у кільцевій системі, стосується N, O і S.

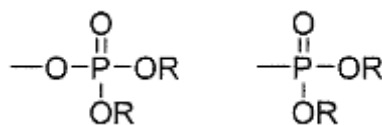
[0082] Термін "гетероциклічна група", "гетероцикл" або "гетероциклічне кільце", при використанні в даному документі, має на увазі заміщені або незаміщені ароматичні і неароматичні циклічні радикали, які мають щонайменше один гетероатом як член кільця. Кращі гетероциклічні групи є групами, які містять від п'яти до шести кільцевих атомів, які включають щонайменше один гетероатом і циклічні аміни, такі як морфоліно, піперидино, піролідіно та інше, а також циклічні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран, тетрагідропіран і таке інше. Ароматичні гетероциклічні групи, також називані "гетероарилловими" групами, мають на увазі однокільцеві гетероароматичні групи, які можуть включати від одного до трьох гетероатомів, наприклад, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, триазол, піразол, оксодіазол, тіадіазол, піридин, піразин, піридазин, піримідин і таке інше. Термін гетероарил також включає поліциклічні гетероароматичні системи, які мають два кільця або більше, у яких два атоми або більше є спільними для двох сусідніх кілець (кільця є "конденсованими"), де щонайменше одне з кілець є гетероарилом, наприклад, інші кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, арилами, гетероциклами і/або гетероарилами. Приклади поліциклічних гетероароматичних систем включають хінолін, ізохінолін, цинолін, тетрагідроізохінолін, хіноксалін, хіназолін, бензімідазол, бензофуран, бензотіофен, бензоксазол, бензотіазол, індазол, пурин, бензотриазол, піролопіридин, піразолопіридин і таке інше. Гетероциклічна група може бути, необов'язково, заміщена одним або декількома заміниками, вибраними із групи, яка складається з галогену, алкілу, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$, $-\text{SiR}_3$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}$, фосфату, фосфонату, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу і гетероарилу.

[0083] Термін "оксо", при використанні в даному документі, має на увазі кисень, приєднаний подвійний зв'язком.

[0084] Під "фармацевтично прийнятним" або "фармакологічно прийнятним" мається на увазі матеріал, який не є біологічно або іншим чином небезпечним, тобто цей матеріал може вводитися індивідуумові, не викликаючи будь-яких небезпечних біологічних ефектів або згубних взаємодій з кожним із компонентів композиції, у якій він міститься.

"Фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки даного винаходу, яка отримана із протиіонами, відомими в даній галузі, і, загалом є прийнятною для фармацевтичного застосування, і має задану фармакологічну активність вихідної сполуки. Такі солі включають: (1) солі приєднання кислот, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібні; або утворені з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, капронова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етан-дисульфонова кислота, 2-гідроксипропансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюконова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота та інше; або (2) солі, утворені при заміщенні кислотного протона, присутнього у вихідній сполуці, металом іона, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координації з органічною основою, такою як етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін, морфолін, піперидин, диметиламін, диетиламін і подібними. Також включені солі амінокислот, такі як аргінати та інше, а також солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринова кислоти, та інше (дивися, наприклад, Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66:1-19).

[0085] Терміни "фосфат" і "фосфонат", при використанні в даному документі, стосуються фрагментів, які мають наступні структури, відповідно:

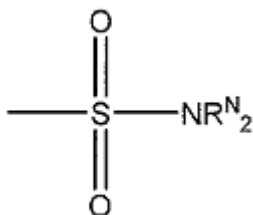


5

[0086] Терміни "солі" і "гідрати" стосуються гідратованих форм сполуки, які благотворно впливають на фізичні або фармакокінетичні властивості цієї сполуки, такі як розчинність, смакові якості, абсорбція, розподіл, метаболізм і екскреція. Інші фактори, більш практичні за своєю природою, які фахівці в даній галузі можуть враховувати, роблячи вибір, включають вартість вихідних матеріалів, простоту кристалізації, вихід, стійкість, розчинність, гігроскопічність, плинність і технологічність отриманої нерозфасованої лікарської форми.

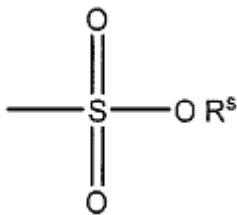
10

[0087] Термін "сульфонамід", при використанні в даному документі, має на увазі групу, яка



має структуру

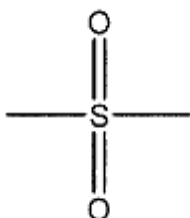
[0088] Термін "сульфонат", при використанні в даному документі, має на увазі групу, яка має



15

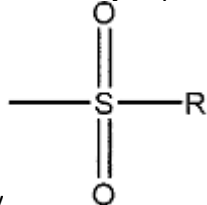
структуру, де R^{s} вибраний із групи, яка складається із водню, C_1 - C_{10} алкілу, C_2 - C_{10} алкенілу, C_2 - C_{10} алкінілу, C_1 - C_{10} алканолу або C_1 - C_{10} алкоксикарбонілу.

[0089] Термін "сульфоніл", при використанні в даному документі, має на увазі групу, яка має



структуру

[0090] "Заміщений сульфоніл", при використанні в даному документі, має на увазі групу, яка



20

має структуру, включаючи, але не обмежуючись цим, алкілсульфоніл і арилсульфоніл.

[0091] Термін "тіокарбоніл", при використанні в даному документі, означає карбоніл, у якому атом кисню замінений атомом сірки.

25

[0092] Кожен R , незалежно, вибраний із водню, -OH, -CN, -NO₂, галогену, C_1 - C_{12} алкілу, C_1 - C_{12} гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аралкілу, алкокси, алкоксикарбонілу, алканолу, карбамоїлу, заміщеного сульфонілу, сульфонату, сульфонамід, аміно і оксо.

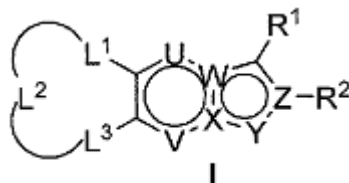
[0093] Кожен R^{N} , незалежно, вибраний із групи, яка складається із водню, -OH, C_1 - C_{12} алкілу, C_1 - C_{12} гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аралкілу, алкокси, алкоксикарбонілу, алканолу, карбамоїлу, заміщеного сульфонілу, сульфонату і

30

сульфонамиду. Два R^N можуть бути взяті разом з C, O, N або S, до якого вони приєднані, з утворенням п'яти-семичленного кільця, яке може, необов'язково, містити додатковий гетероатом.

[0094] Сполуки даного винаходу можуть використовуватися для інгібування або зниження активності HCV, зокрема, білка NS5B HCV. У цьому контексті інгібування і зниження активності білка NS5B стосується більш низького рівня вимірної активності у порівнянні з контрольним експериментом, у якому клітини або організми пацієнтів не оброблені випробуваною сполукою. У конкретних аспектах інгібування або зниження вимірної активності становить щонайменше 10 % зниження або інгібування. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що зниження або інгібування вимірної активності, яке становить щонайменше 20 %, 50 %, 75 %, 90 % або 100 %, або будь-яке проміжне значення, може бути кращим для конкретних застосувань.

[0095] У першому аспекті даного винаходу представлені сполуки формули I:



де L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C($R^{15}R^{16}$)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R^4R^5)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амиду, карбамату, карбаміду і сульфонамиду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

U або V, незалежно, являє собою CH, N, CF, CCl або CCN;

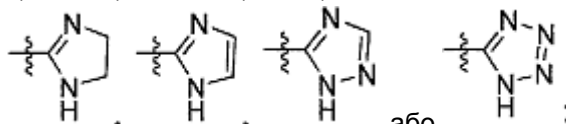
W, X або Z, незалежно, являють собою C або N;

Y являє собою NR^N, N, O, S, Se або -CR^aR^b;

R^N являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, C₃₋₆ циклоалкіл, C₄₋₅ гетероцикл, арил, гетероарил, амід, сульфонамід або карбамат;

R^a , R^b , незалежно, являють собою водень, метил або разом утворюють C₃₋₆ циклоалкіл, який містить 0-1 гетероатом, вибраний із O або NR³;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, -CF₃, -CN, -C(O)H, -C(O)OR⁶, -C(O)NHR⁷, -C(O)N(OH)R⁷, -C(=NR⁷)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷, C(=NOH)NHR⁷, -CH(CF₃)NHR⁸, -CH(CN)NHR⁹, -S(O)₂NHR¹⁰, -



C(=NCN)NHR¹¹,

або

R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

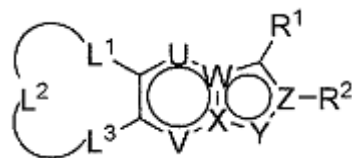
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

R^7 являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;

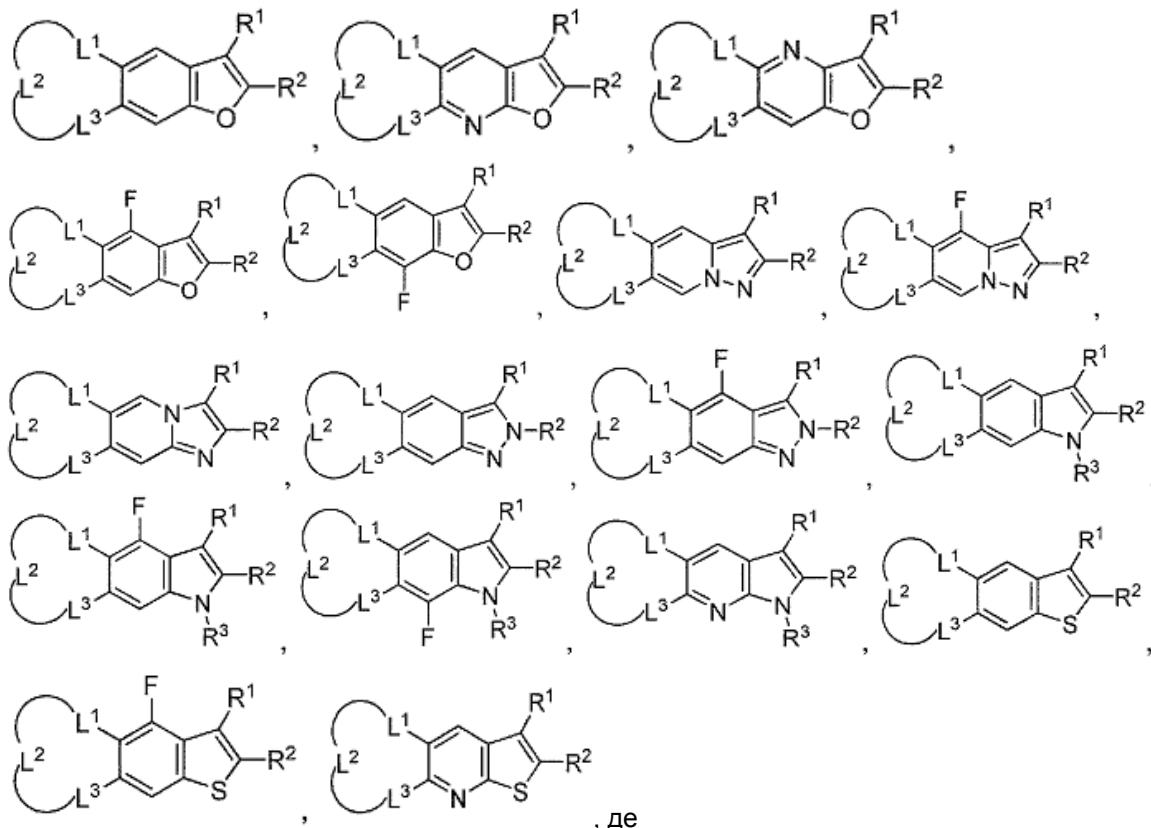
R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси; і

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і



[0096] У першому варіанті першого аспекту, яка складається з

вибраний із групи,



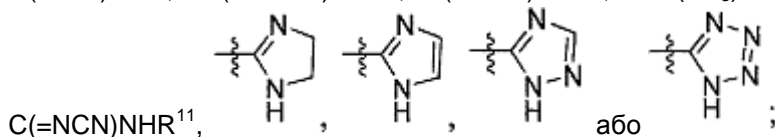
5

де L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

10 L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

15 R^1 вибраний із водню, галогеніду, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)N(OH)R^7$, $-C(=NR^7)OMe$, $-C(=NOMe)NHR^7$, $C(=NOH)NHR^7$, $-CH(CF_3)NHR^8$, $-CH(CN)NHR^9$, $-S(O)_2NHR^{10}$, $-$



$C(=N)NHR^{11}$,

або

R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

20 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

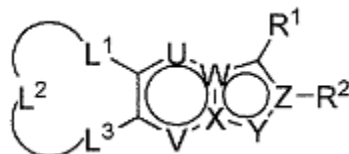
R^6 являє собою водень, аліл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл або бензил;

R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;

25 R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси;

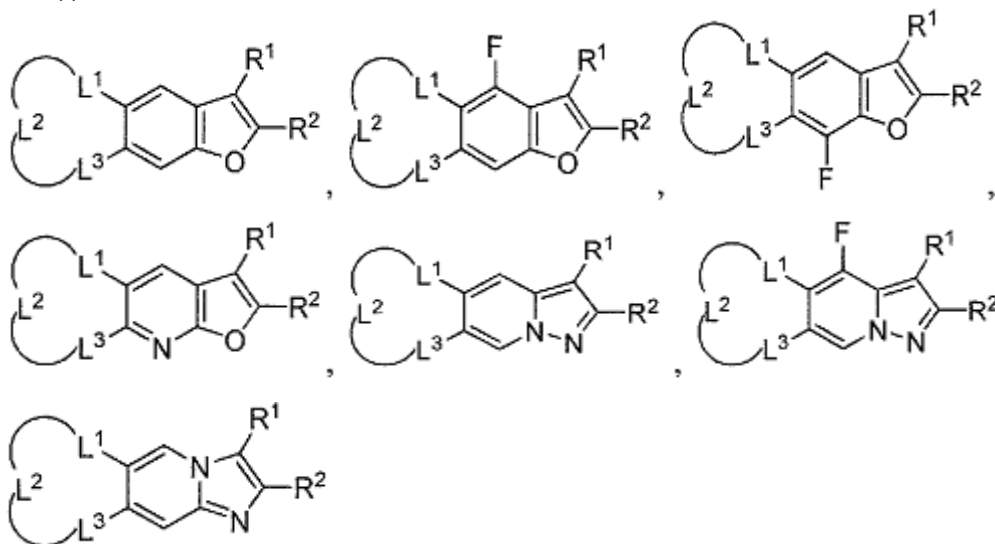
R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N

i/ або S; i



[0097] У другому варіанті першого аспекту
яка складається з

вибраний із групи,



5

i

, де

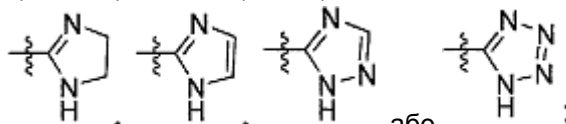
L^1 , L^2 і L^3 , разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-9-членне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, -CF₃-, -CN-, -C(O)H-, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(O)N(OH)R⁷-, C(=NR⁷)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-, -CH(CN)NHR⁹-, -S(O)₂NHR¹⁰-,

15



C(=NCN)NHR¹¹,

або

R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

20

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

R^7 являє собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл;

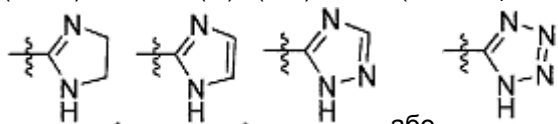
25

R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси; і

30

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C₁₋₄ алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

[0098] У третьому варіанті першого аспекту R^1 являє собою водень, галогенід, -C(O)OR⁶-, -C(O)NHR⁷-, -C(=NR⁷)OMe, -C(O)N(OH)R⁷-, -C(=NOMe)NHR⁷-, C(=NOH)NHR⁷-, -CH(CF₃)NHR⁸-,



CH(CN)NHR⁹,

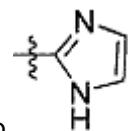
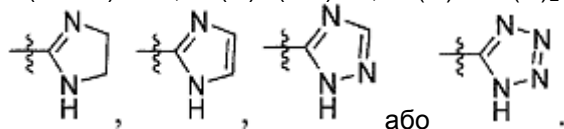
або

R^6 являє собою водень, аліл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл або бензил;

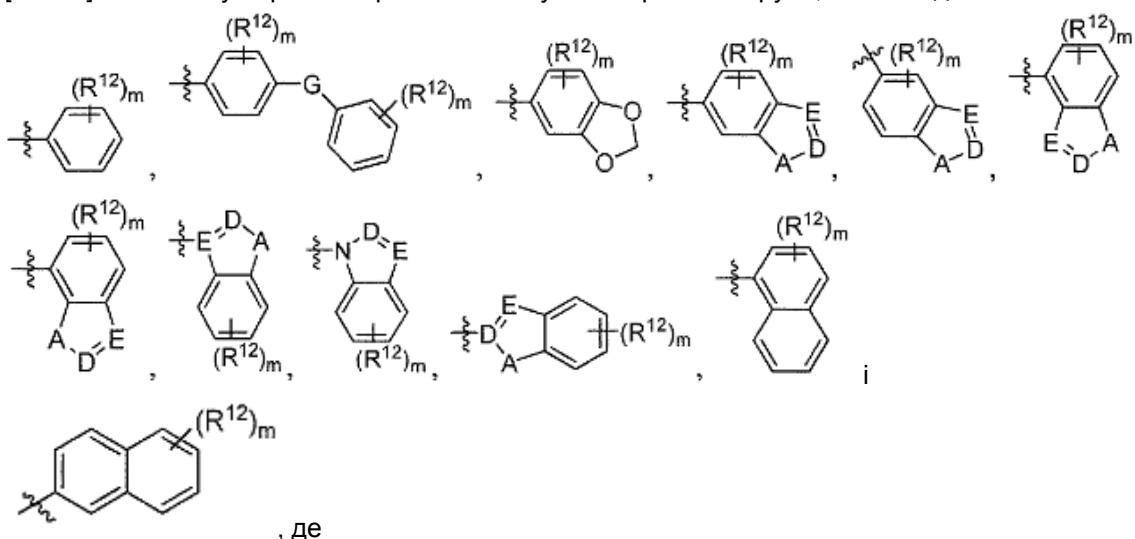
R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфоніл або циклоалкілсульфоніл; і

R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси.

- 5 [0099] У четвертому варіанті першого аспекту R^1 являє собою водень, Br, I, -COOH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OtBu, -C(O)NHMe, -C(O)NHOMe, -C(=NOMe)NHMe, -C(=NOH)NHMe, -C(=NMe)OMe, -C(O)N(OH)Me, -C(O)NHS(O)₂Me, -CH(CF₃)NHMe, -CH(CN)NHMe, -C(=NCN)NHMe,



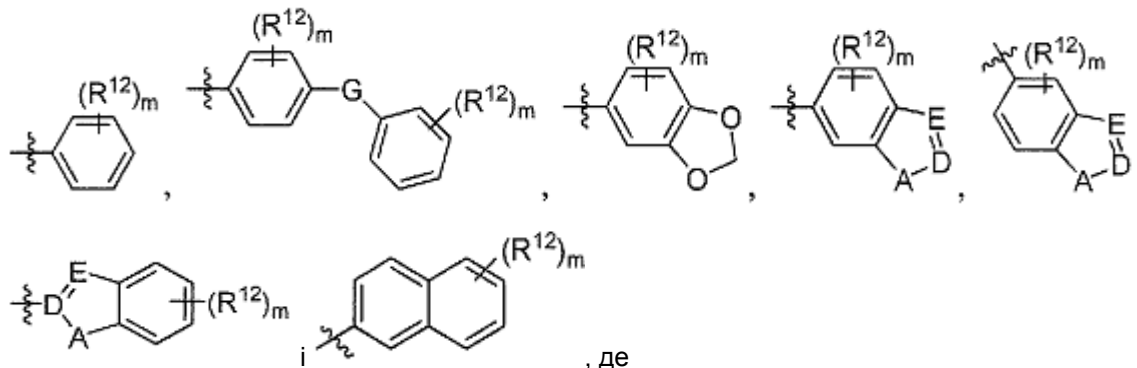
- 10 [00100] У п'ятому варіанті першого аспекту R^1 є -C(O)NHMe або
[00101] У шостому варіанті першого аспекту R^2 вибраний із групи, яка складається із



- 15 де
кожен феніловий фрагмент, необов'язково, заміщений 0-2 атомами азоту;
 R^{12} вибраний із групи, яка складається із водню, галогеніду, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилалкілу, арилокси, алкенілу, алкінілу, аміду, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, сульфонаміду, карбамату;

- м дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
G являє собою O, NR^N, S або CR^aR^b;
20 A являє собою N, O, S або CR^aR^b; і
D, E, незалежно, являють собою C або N.

[00102] У сьомому варіанті першого аспекту R^2 вибраний із групи, яка складається з



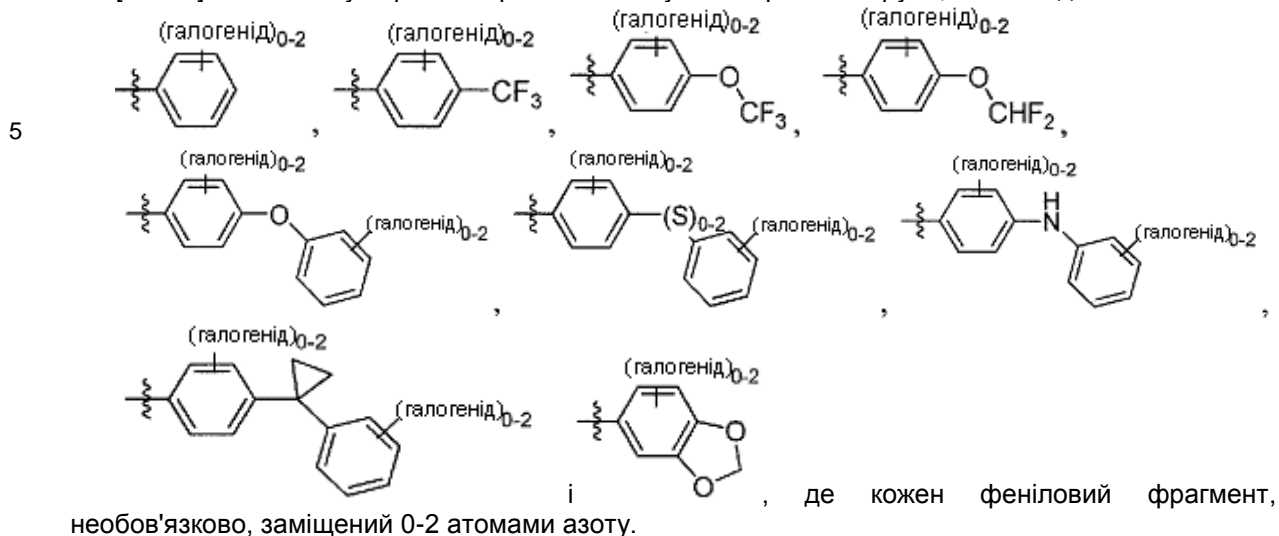
- 25 де
кожен феніловий фрагмент, необов'язково, заміщений 0-2 атомами азоту;
 R^{12} вибраний із групи, яка складається із водню, галогеніду, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, алкілу, циклоалкілу, алкокси, циклоалкокси, арилалкілу, арилокси, алкенілу, алкінілу, аміду, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, сульфонаміду, карбамату;
м дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

G являє собою O, NR^N , S або CR^aR^b ;

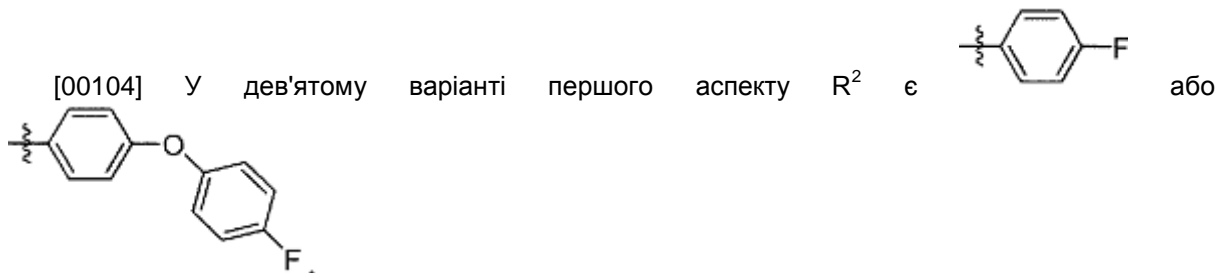
A являє собою N, O, S або CR^aR^b ; i

D, E, незалежно, являють собою C або N.

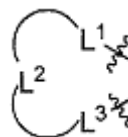
[00103] У восьмому варіанті першого аспекту R^2 вибраний із групи, яка складається з



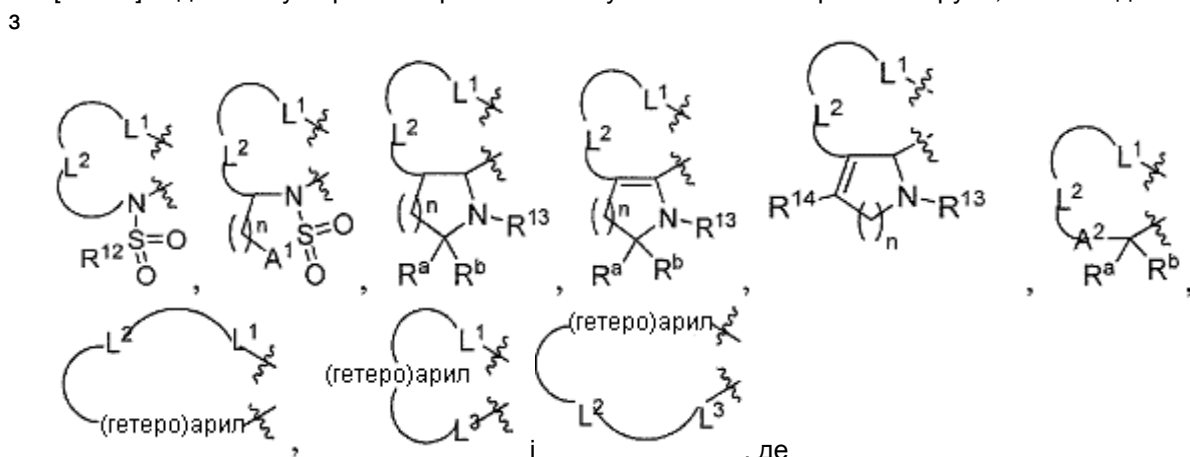
[00104] У дев'ятому варіанті першого аспекту R^2 є



[00105] У десятому варіанті першого аспекту

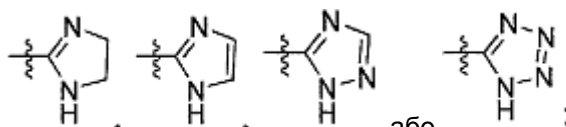


вибраний із групи, яка складається



(гетеро)ари, незалежно, вибрані із групи, яка складається із зв'язку, -O-, $-\text{C}(\text{R}^{15}\text{R}^{16})-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{P}(\text{O})_n-$, $-\text{Si}(\text{R}^4\text{R}^5)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду; n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{NHR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{NHR}^7$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NHR}^8$, $-\text{CH}(\text{CN})\text{NHR}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{10}$, -



$C(=NCN)NHR^{11}$,

R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

5 R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл або бензил;

R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфонил або циклоалкілсульфонил;

10 R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси;

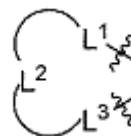
R^{12} , незалежно, являє собою C_{1-3} алкіл, циклопропіл, -OMe або -NHMe;

R^{13} , незалежно, являє собою водень, -Ac або -S(O)₂Me;

R^{14} , незалежно, являє собою водень або Me;

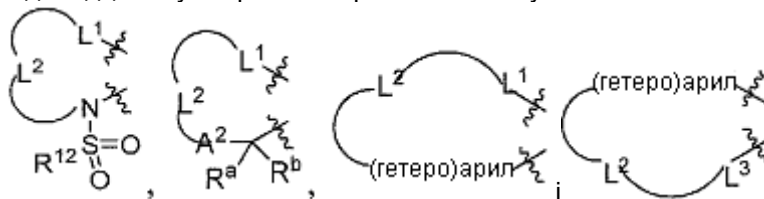
15 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

A^1 або A^2 , незалежно, являє собою -CR^aR^b, -N(R^N)- або -O-.



20 [00106] В одинадцятому варіанті першого аспекту

вибраний із групи, яка

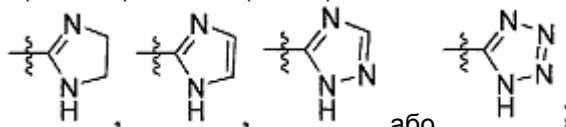


складається з

L^1 , L^2 або L^3 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

25 n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, -CF₃, -CN, -C(O)H, -C(O)OR⁶, -C(O)NHR⁷, -C(O)N(OH)R⁷, -C(=NMe)OMe, -C(=NOMe)NHR⁷, C(=NOH)NHR⁷, -CH(CF₃)NHR⁸, -CH(CN)NHR⁹, -S(O)₂NHR¹⁰, -



$C(=NCN)NHR^{11}$,

R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^6 являє собою водень, аліл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл або бензил;

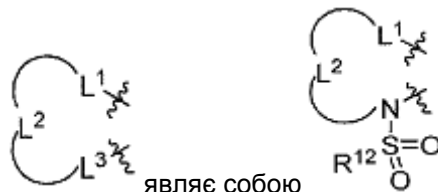
35 R^7 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси, циклопропокси, алкілсульфонил або циклоалкілсульфонил;

R^8 , R^9 , R^{10} або R^{11} , незалежно, являють собою водень, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси;

R^{12} , незалежно, являє собою C_{1-3} алкіл, циклопропіл, -OMe або -NHMe;

40 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

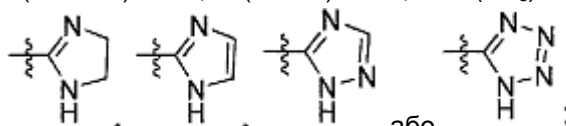
A^2 , незалежно, являє собою $-CR^aR^b$, $-N(R^N)-$ або $-O-$.



[00107] У дванадцятому варіанті першого аспекту A^2 являє собою $-CR^aR^b$, $-N(R^N)-$ або $-O-$, де L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, $-O-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^1 вибраний із водню, галогеніду, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)N(OH)R^7$, $-C(=NMe)OMe$, $-C(=NOMe)NHR^7$, $C(=NOH)NHR^7$, $-CH(CF_3)NHR^8$, $-CH(CN)NHR^9$, $-S(O)_2NHR^{10}$, $-$



10 $C(=NCN)NHR^{11}$, або

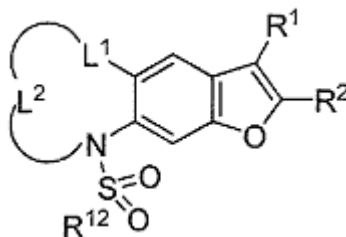
R^2 являє собою заміщений або незаміщений арил або гетероарил;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

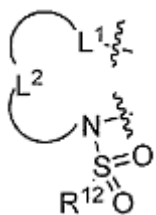
15 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкіленом, C_{2-4} алкіном, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбоніл або C_{1-4} алкеніл.

[00108] У другому аспекті даного винаходу представлена сполука, яка має структуру:



20

де



вибраний

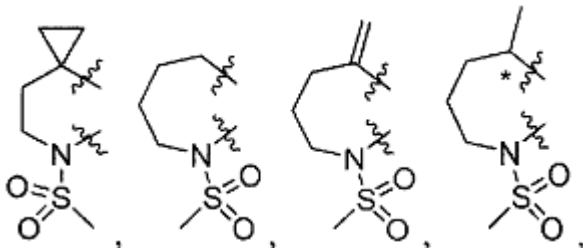
із

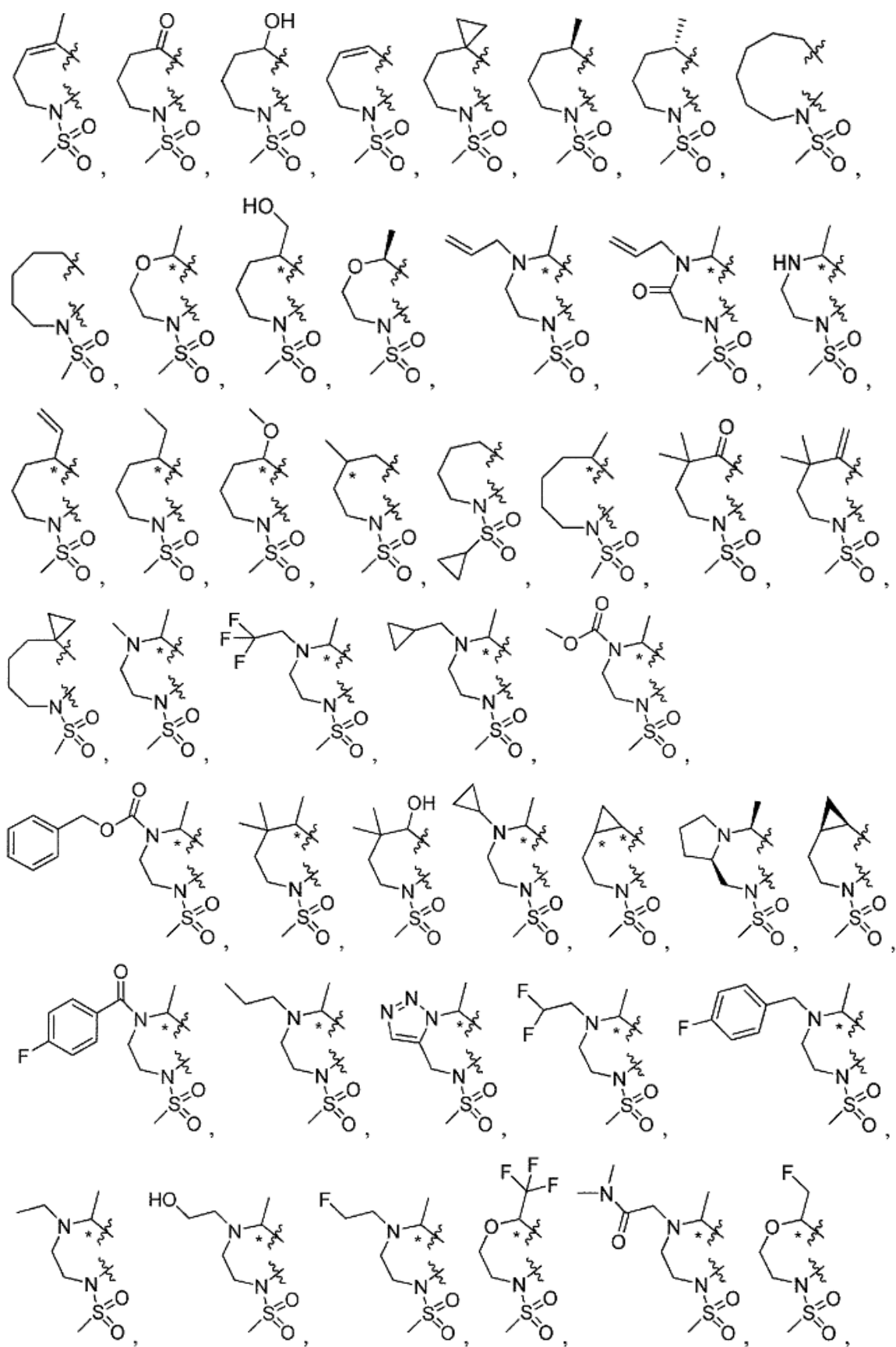
групи,

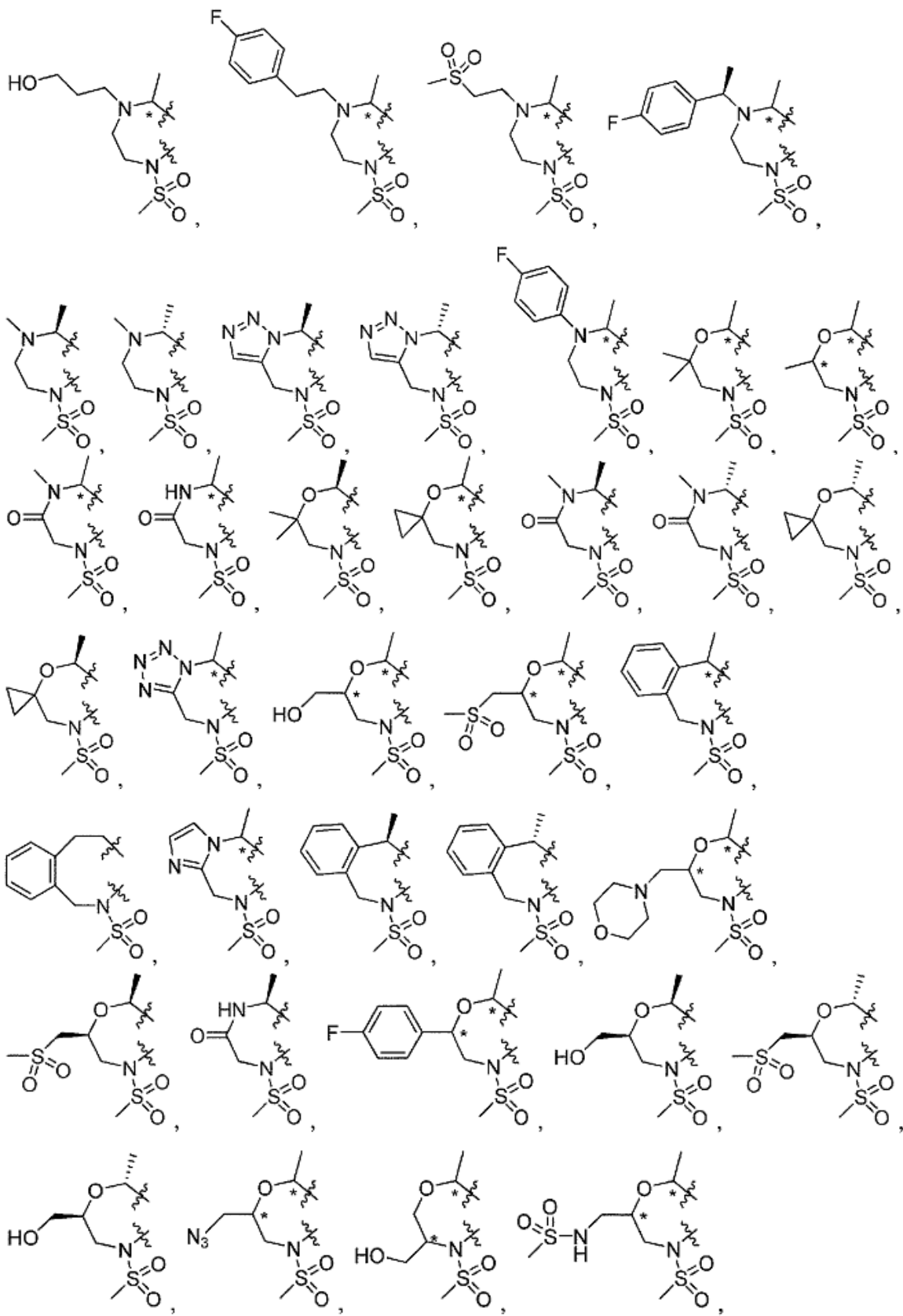
яка

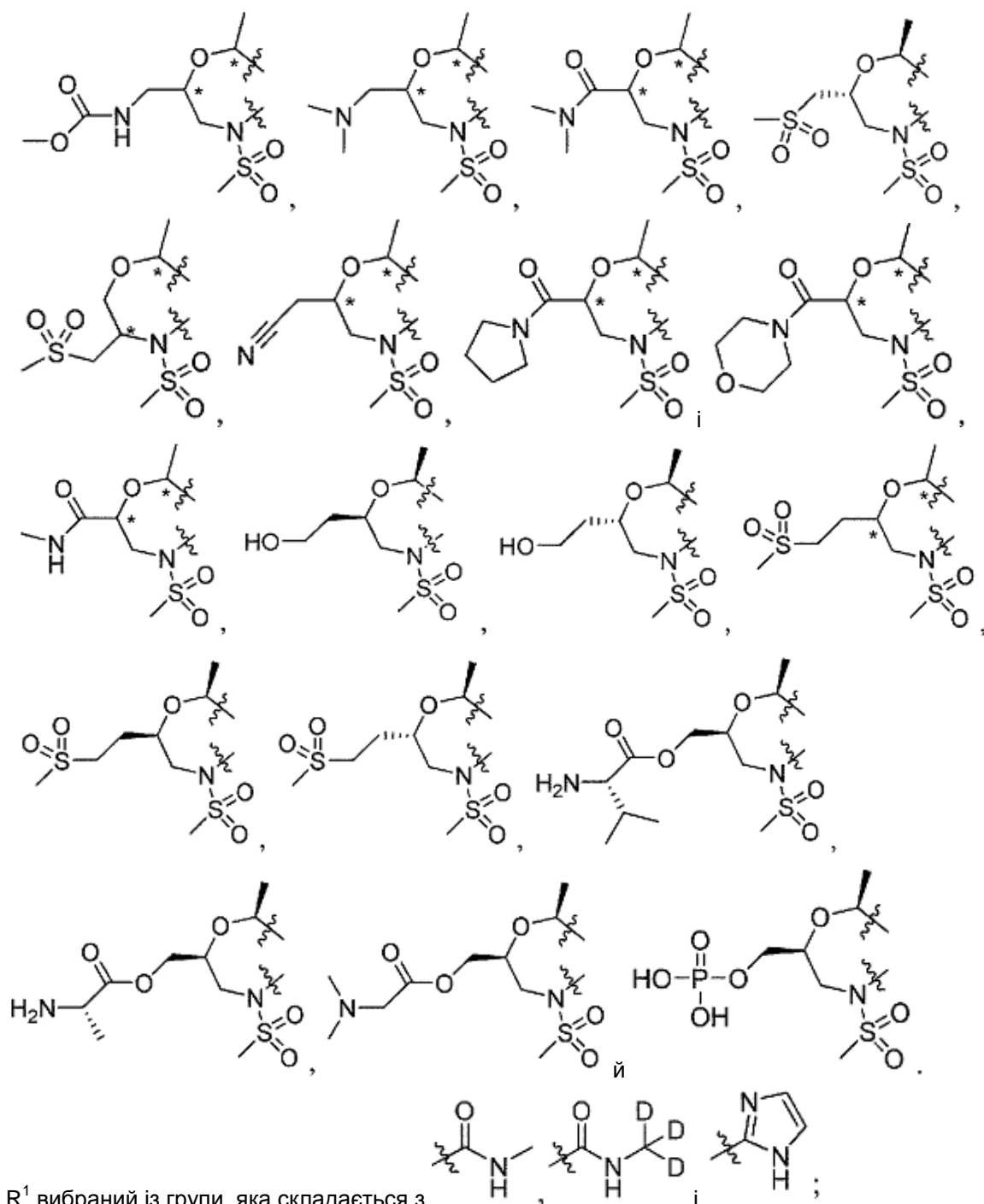
складається

із

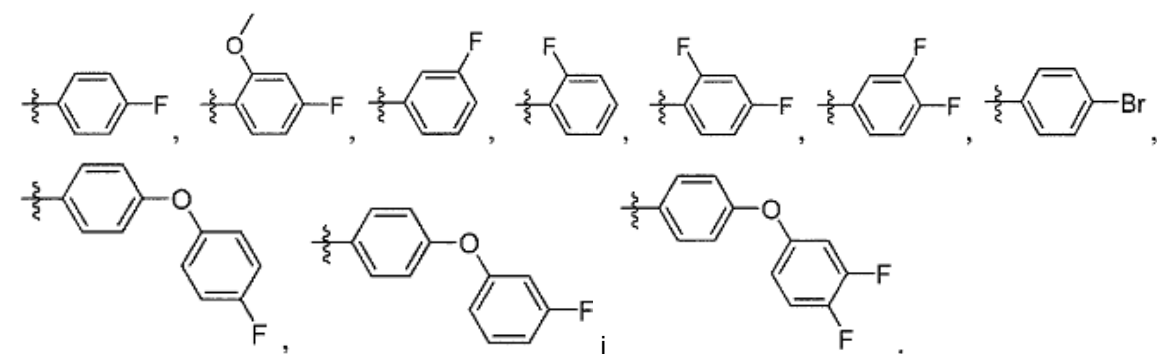


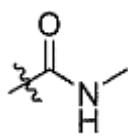




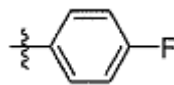


5

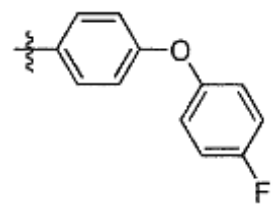




[00109] R^1 може бути



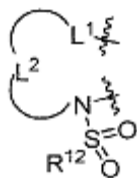
, а R^2 може бути



або

Одна група ілюстративних високоактивних сполук ідентифікується ID номерами: B5, B15, B20, B33, B35, B45, B67, B85, B92, B94, B107, B118, B120, B121, B127, B128, B130, B131, B132, B138, B139, B145, B148, B158, B163, B168, B169, B171, B187, B190, B191, B192, B196, B197, B198, B201, B207, B208, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 і B240 в Додатку А, а друга група високоактивних сполук ідентифікується ID номерами: B2, B3, B4, B6, B7, B9, B16, B18, B19, B22, B29, B31, B32, B34, B36, B47, B48, B54, B55, B57, B60, B63, B71, B84, B93, B100, B101, B106, B108, B109, B111, B112, B113, B115, B116, B119, B123, B124, B134, B136, B137, B142, B144, B146, B147, B150, B151, B153, B154, B155, B156, B157, B159, B160, B161, B162, B164, B165, B166, B167, B170, B172, B173, B174, B175, B176, B178, B179, B180, B181, B183, B184, B186, B188, B189, B193, B195, B199, B200, B202, B203, B204, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235 і B241.

[00110] Як можна бачити, сполуки цього варіанту втілення винаходу можуть бути розділені



на підмножини, де являє собою:

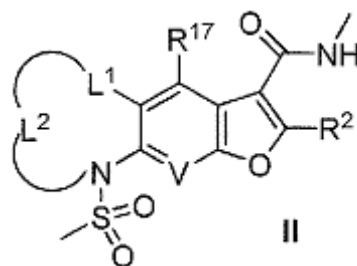
(i) 7- або 8-членне аліфатичне кільце, що ілюструється сполуками B5, B15, B35, B67, B85, B92, B120, B130, B198, B94 і B130;

(ii) 7- або 8-членне кільце, яке має внутрішній атом кисню, що ілюструється сполуками B45, B118, B148, B197, B168, B187, B190, B192, B196, B207, B214, B191, B212, B218, B221, B222, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 і B240;

(iii) 7- або 8-членне кільце, яке має другий внутрішній атом азоту, що ілюструється сполуками B107, B139, B145, B171 і B208; і

(iv) конденсоване 7- або 8-членне кільце, що ілюструється сполуками B127, B128, B131, B132, B138, B158, B163, B169, B189 і B201.

[00111] У третьому аспекті даного винаходу представлена сполука формули II:



де

L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

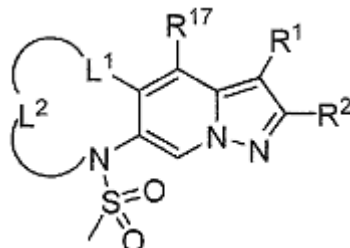
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або Si; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[00112] У четвертому аспекті даного винаходу представлена сполука, яка має структуру:



де

L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

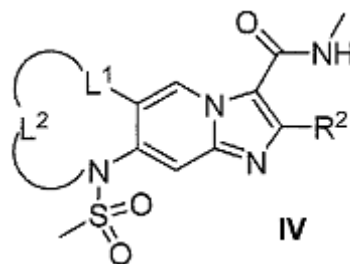
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкілен, C_{2-4} алкін, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніл; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[00113] У п'ятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули IV:



де

L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, -O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома заміниками R^{17} ;

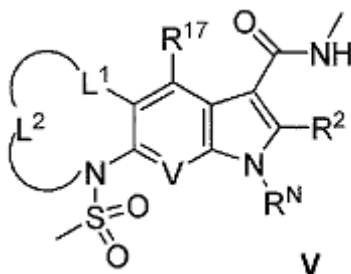
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[00114] У шостому аспекті даного винаходу представлена сполука формули V:



де L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи, яка складається із зв'язку, $-O-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^N являє собою водень, C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{4-5} гетероцикл, арил, гетероарил, амід, сульфонамід або карбамат;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

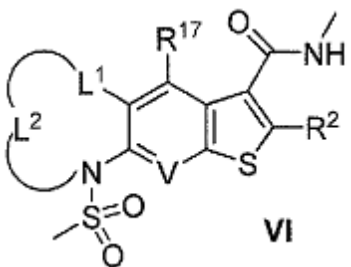
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[00115] У сьомому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VI:



де L^1 , L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних заміників, яка складається із зв'язку, $-O-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, амід, карбамату, карбаміду і сульфонамід;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома

замінниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

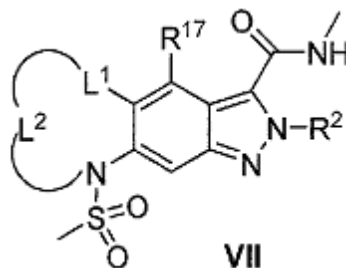
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

5 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S;

10 R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[00116] У восьмому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VII:



15

де L^1 , L^2 і -N(SO₂Me)-, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

20 L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замінників, яка складається із зв'язку, -O-, -C($R^{15}R^{16}$)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R^4R^5)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

25 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замінниками R^{17} ;

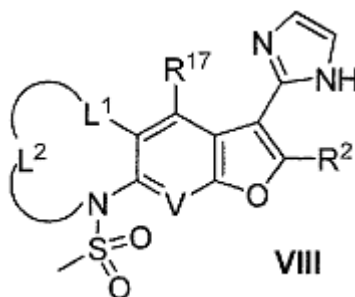
R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонилу, циклоалкілкарбонилу, алкоксикарбонилу, циклоалкоксикарбонилу, алкілсульфонилу і циклоалкілсульфонилу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

30 R^{15} , R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

35 [00117] У дев'ятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули VIII:



40 де L^1 , L^2 і -N(SO₂Me)-, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замінників, яка складається із зв'язку, -

O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

5 R² являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R¹⁷;

R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

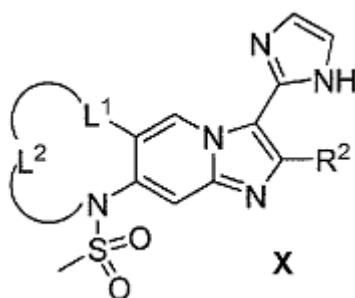
R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

10 R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбонил або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S;

15 R¹⁷ являє собою H, F, Cl або CN; і

V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[00118] У десятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули X:



20

де

L¹, L² і -N(SO₂Me)-, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

25 L¹ або L², незалежно, вибрані із групи двовалентних замісників, яка складається із зв'язку, -O-, -C(R¹⁵R¹⁶)-, -NR³-, -S(O)_n-, -P(O)-, -Si(R⁴R⁵)-, -C(O)-, -C(O)O- і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

30 R² являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замісниками R¹⁷;

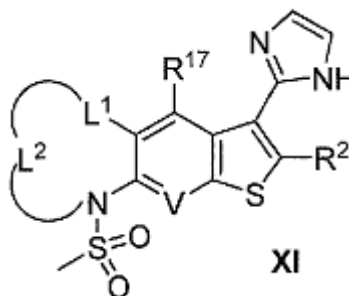
R³ вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфону і циклоалкілсульфону;

R⁴ і R⁵, незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл; і

35 R¹⁵, R¹⁶, незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C₂₋₄ алкеніл, C₂₋₄ алкініл, C₁₋₄ алкіл, циклопропіл, C₁₋₄ алкокси або циклопропокси, або R¹⁵ і R¹⁶ разом являють собою карбонил або C₁₋₄ алкеніліден, або R¹⁵ і R¹⁶, зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

R¹⁷ являє собою H, F, Cl або CN.

40 [00119] В одинадцятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули XI:



де
 L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замінників, яка складається із зв'язку, -
 5 O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

10 R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замінниками R^{17} ;

R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

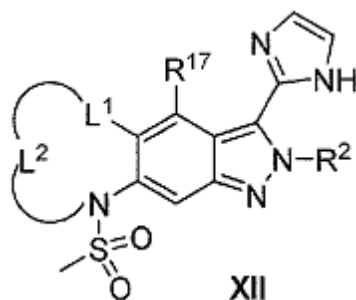
R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

15 R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S;

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN; і

20 V являє собою CH, N, CF, CCl або CCN.

[00120] У дванадцятому аспекті даного винаходу представлена сполука формули XII:



XII

25 де
 L^1, L^2 і $-N(SO_2Me)-$, разом з приєднаними атомами вуглецю ароматичного кільця, утворюють 5-12 членне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O, S, P і/або Si;

L^1 або L^2 , незалежно, вибрані із групи двовалентних замінників, яка складається із зв'язку, -
 30 O-, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-NR^3-$, $-S(O)_n-$, $-P(O)-$, $-Si(R^4R^5)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ і заміщеного алкілу, алкенілу, алкокси, циклоалкілу, циклоалкокси, гетероциклу, арилу, гетероарилу, аміду, карбамату, карбаміду і сульфонаміду;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^2 являє собою арил або гетероарил і може бути заміщений одним або декількома замінниками R^{17} ;

35 R^3 вибраний із групи, яка складається із водню, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, циклоалкоксикарбонілу, алкілсульфонілу і циклоалкілсульфонілу;

R^4 і R^5 , незалежно, являють собою метил, етил або циклопропіл;

40 R^{15}, R^{16} , незалежно, являють собою водень, гідроксил, азид, C_{2-4} алкеніл, C_{2-4} алкініл, C_{1-4} алкіл, циклопропіл, C_{1-4} алкокси або циклопропокси, або R^{15} і R^{16} разом являють собою карбонил або C_{1-4} алкеніліден, або R^{15} і R^{16} , зв'язані разом з приєднаним атомом вуглецю, являють собою 3-6-членне кільце, яке необов'язково містить 0-3 гетероатоми, вибрані із O, NR^N і/або S; і

R^{17} являє собою H, F, Cl або CN.

[00121] У тринадцятому аспекті даного винаходу представлена фармацевтична композиція,
 45 яка включає сполуки даного винаходу.

[00122] У чотирнадцятому аспекті даного винаходу представлено застосування сполук даного винаходу у виробництві лікарських засобів.

[00123] У першому варіанті чотирнадцятого аспекту лікарський засіб призначений для лікування гепатиту С.

50 [00124] У п'ятнадцятому аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування гепатиту С, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної

кількості сполуки даного винаходу.

Загальні способи синтезу

- [00125] Сполуки даного винаходу можуть бути отримані різними синтетичними шляхами, приклади яких проілюстровані схемами синтезу, представленими нижче. Загалом синтез починається зі створення центральної структури, такої як бензофуран, бензотіофен, імідазопіридин або піразолопіридин, з використанням різних методик синтезу, відомих фахівцям у даній галузі. (Наприклад, описаних у книзі *Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule and K. Mills, J Wiley and Sons, 2010). Після створення відповідних заміщених центральних структур виконуються наступні дії з функціональними групами, включаючи, але не обмежуючись цим, подовження ланцюга, амідування, естерифікацію, циклізацію, необхідні для одержання заданих молекул. Якщо це хімічно можливо, а в деяких випадках необхідно, центральні структури можуть бути переважно вбудовані наприкінці синтезу. Найчастіше для виконання заданих перетворень необхідна стратегія установки і зняття захисту, а в деяких випадках незалежної установки і зняття захисту. Більш повний опис таких методик і способів синтезу можна знайти у нижченаведеному та інших посиланнях: *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock Ed., Wiley-RCH, 1999. *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3th ed. J Willey and Sons, 1999.

[00126] У даний заявці використовуються наступні аббревіатури:

ACN	Ацетонітрил
AcOH	Оцтова кислота
aq	Водний
Boc	трет-Бутоксикарбонил
Bu	Бутил
Cbz	Бензоксикарбонііл
Конц.	Концентрований
DBU	1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
ДХМ	Дихлорметан
ДЕАД	Диетил азодикарбоксилат
ДІЕА (ДІПЕА)	Диізопропілетиламін
DMA	N,N-Диметилацетамід
DMB	2,4-Диметоксибензил
ДМАП	N,N-Диметил-4-амінопіридин
DME	1,2-Диметоксиетан
ДМФ	N,N-Диметилформамід
DMCO	Диметилсульфоксид
DPPE	Дифенілфосфорил азид
dppp	1,3-Біс(дифенілфосфіно)пропан
dppf	1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен
DCI	1-Етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодіімід гідрохлорид
EC ₅₀	Ефективна концентрація, яка забезпечує 50 % від максимального ефекту
ESI	Електророзпилювальна іонізація
Et ₃ N, TEA	Триетиламін
EtOAc, EtAc	Етилацетат
EtOH	Етанол
г	Грам(и)
год	Година(и)
HATU	2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
Hex	Гексани
HOBT	1-Гідроксибензотриазол
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
IC ₅₀	Концентрація інгібітора, яка викликає 50 % зниження виміряної активності
PX-MC	Рідинна хромато-мас-спектроскопія
мкМ	Мікромолярний(и)
MeI	Метилйодид
MeOH	Метанол
хв.	Хвилина(и)
мМ	Мілімолярний(и)
ммоль	Мілімоль
MaNP	2-Метокси-2-(1-нафтил)пропіонова кислота

Ms	Мезил, метилсульфонил
MSH	O-(мезитилсульфонил)гідроксиамін
mw	Мікрохвильовий
NBS	N-Бромсукцинімід
NIS	N-Йодсукцинімід
nM	Нанолярний(i)
NMO	N-метилморфолін-N-оксид
NMP	N-метилпіролідинон
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
PE	Петролейний ефір
PG	Захисна група
PPA	Поліфосфорна кислота
PPh ₃	Трифенілфосфін
Py, Pyr	Піридин
кт	Кімнатна температура
SEMCI	2-(Триметилсиліл)етоксиметил хлорид
ТБАФ	Тетра-н-бутиламонію фторид
TEA	Триетиламін
TfOH	Трифторметансульфонова кислота
ТФК	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТСХ	Тонкошарова хроматографія
TMSOTf	Триметилсиліл трифторметансульфонат
t _R	Час утримання
Ts	Тозил, метилфенілсульфонил
вага/вага	вага/вага
об'єм/об'єм	Об'єм/об'єм.

[00127] Реагенти і розчинники, використовувані нижче, можуть бути придбані з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Мілуокі, штат Вісконсін, США). Спектри ¹H ЯМР були записані на ЯМР-спектрометрі Bruker 400 МГц або 500 МГц. Значимі піки записані в наступному порядку: мультиплетність (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет), константа(и) взаємодії в Герцах (Гц) і кількість протонів. Мас-спектрометричний аналіз електророзпилювальної іонізації (ESI) був виконаний на електророзпилювальному мас-спектрометрі Hewlett-Packard 1100 MSD, з використанням ВЕРХ HP1100 для доставки зразків. Результати мас-спектрометрії записані як відношення маси до заряду з наступною відносною поширеністю кожного іона (у дужках), або тільки значення m/z для M+H (або, якщо зазначено, M-H) іона, який містить найпоширеніші атомні ізотопи. Ізотопні характеристики у всіх випадках відповідають очікуваній формулі. Як правило, аналіз розчиняли в метанолі в концентрації 0,1 мг/мл і 5 мікролітрів вливали з розчинником-носієм у мас-спектрометр, який сканує від 100 до 1500 дальтон. Усі сполуки можна аналізувати в позитивному ESI режимі, використовуючи градієнт ацетонітрил/вода (10 %-90 %) ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиної кислоти як розчинника-носія. Сполуки, представлені нижче, можна аналізувати в негативному ESI режимі, з використанням 2 мМ NH₄OAc в ацетонітрил/воді в якості розчинника-носія. Енантіомірну чистоту визначили з використанням системи Hewlett-Packard серії 1050, оснащеної хіральною ВЕРХ колонкою (ChiralPak AD, 4,6 мм × 150 мм), та ізократичного елюювання з використанням суміші 5:95 ізопропанолу-гексану в якості рухливої фази.

[00128] Назви сполук були створені за допомогою програми Chemdraw виробництва Cambridge Soft Inc.

[00129] На Схемі А описаний загальний підхід до створення конденсованих кілець різних розмірів, які приєднуються до бензасольних фрагментів, а також деякі хімічні перетворення цих конденсованих кілець. Відновлення NO₂-заміщеного бензасолу А-1 з наступним сульфонілюванням дає А-3, на яку встановлюється заміщений кінцевий алкін з утворенням А-5. У результаті [Pd]-опосередкованої циклізації кільця (реакція Хека) утворюється А-6. Альтернативно А-6 можна одержати, використовуючи А-7 як вихідний матеріал для реакції Хека. Гідрогенування А-6 дає А-8, яку також можна одержати гідрогенуванням з А-10. А-10 може бути перетворена з А-6 шляхом ізомеризації. Розщеплення подвійного зв'язку А-6 з використанням певних умов, таких як озоноліз, дає А-9, яка може бути легко перетворена у сполуки від А-11 до А-21 за стандартних умов відновлення, α-алкілювання, О-алкілювання, елімінування і/або гідрогенування.

Схема А

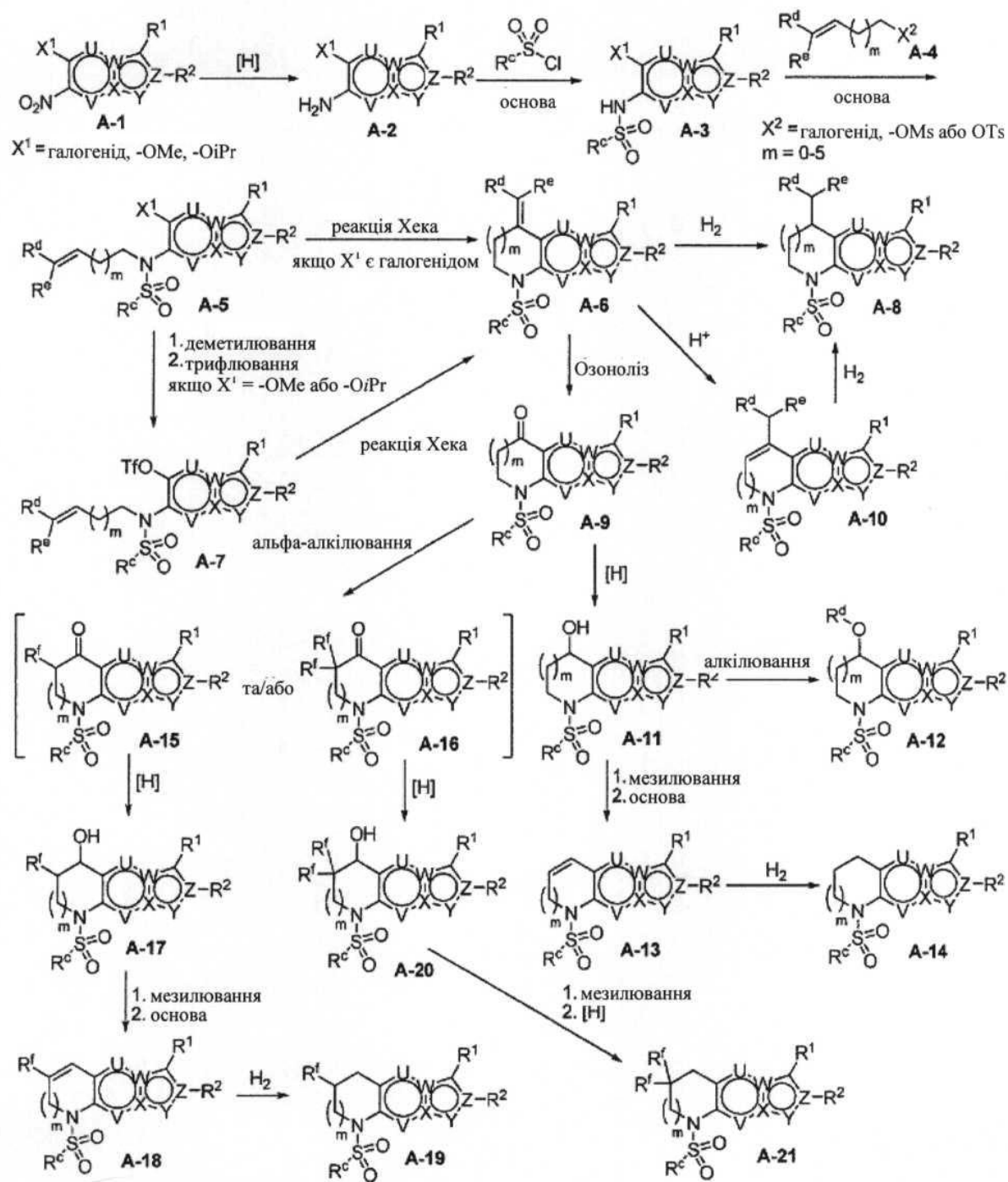
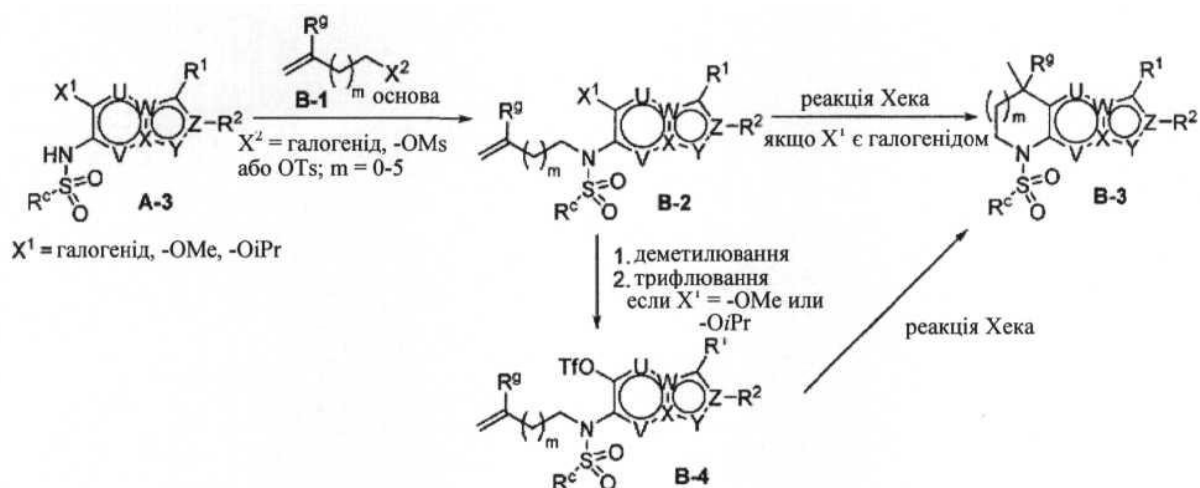
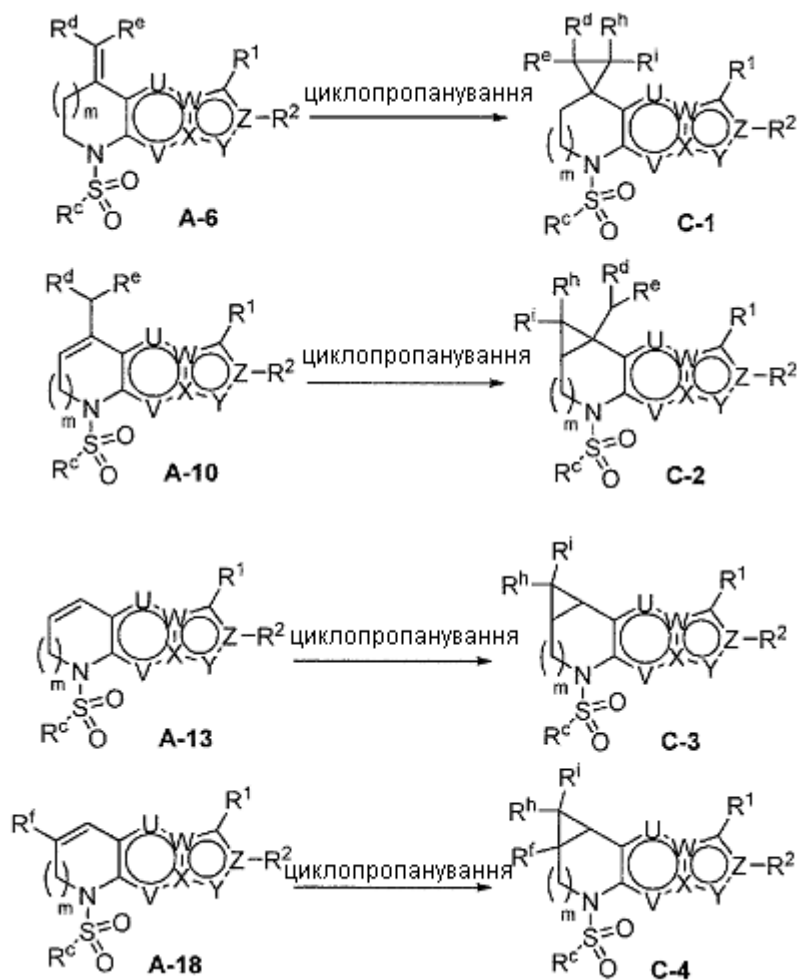


Схема В



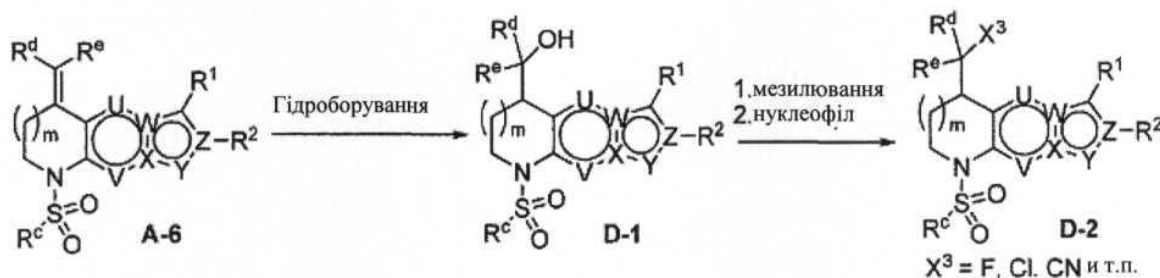
- 5 [00130] На Схемі В описаний загальний підхід до одержання B-3 із двома замінниками біля бензилового вуглецю. N-алкілювання A-3 за допомогою B-1 дає B-2, яка легко перетворюється на B-3 внутрішньомолекулярною реакцією Хека, якщо X^1 являє собою галогенід. Якщо X^1 являє собою $-OR$ ($R = H, Me, iPr$ і так далі), то B-3 може бути отримана з використанням B-4 у якості попередника.

10 Схема С



[00131] На Схемі С описаний загальний підхід до одержання циклопропіл-заміщених аналогів C-1, C-2, C-3 і C-4 із A-6, A-10, A-13 і A-18, відповідно.

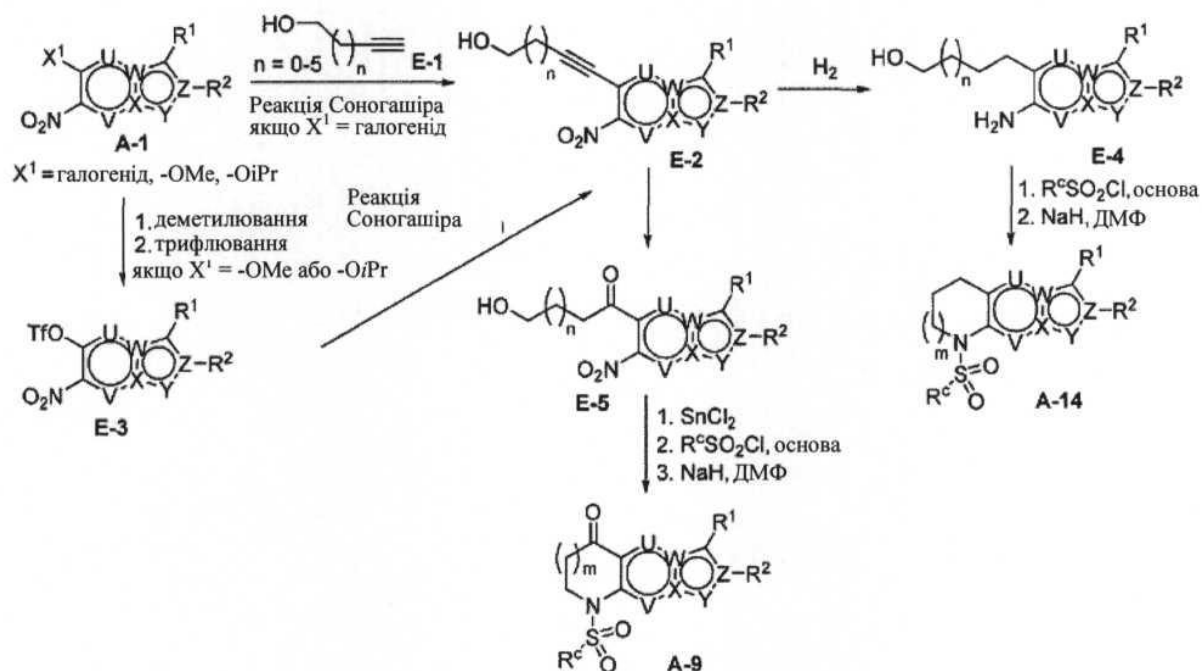
Схема D



5

[00132] На Схемі D описаний загальний підхід до одержання аналога D-2 з A-6. Гідроборування A-6 дає D-1, у якій -ОН може бути легко перетворений на його мезитат, тозилат або галогенід. Наступне нуклеофільне заміщення нуклеофілом дає D-2.

Схема E

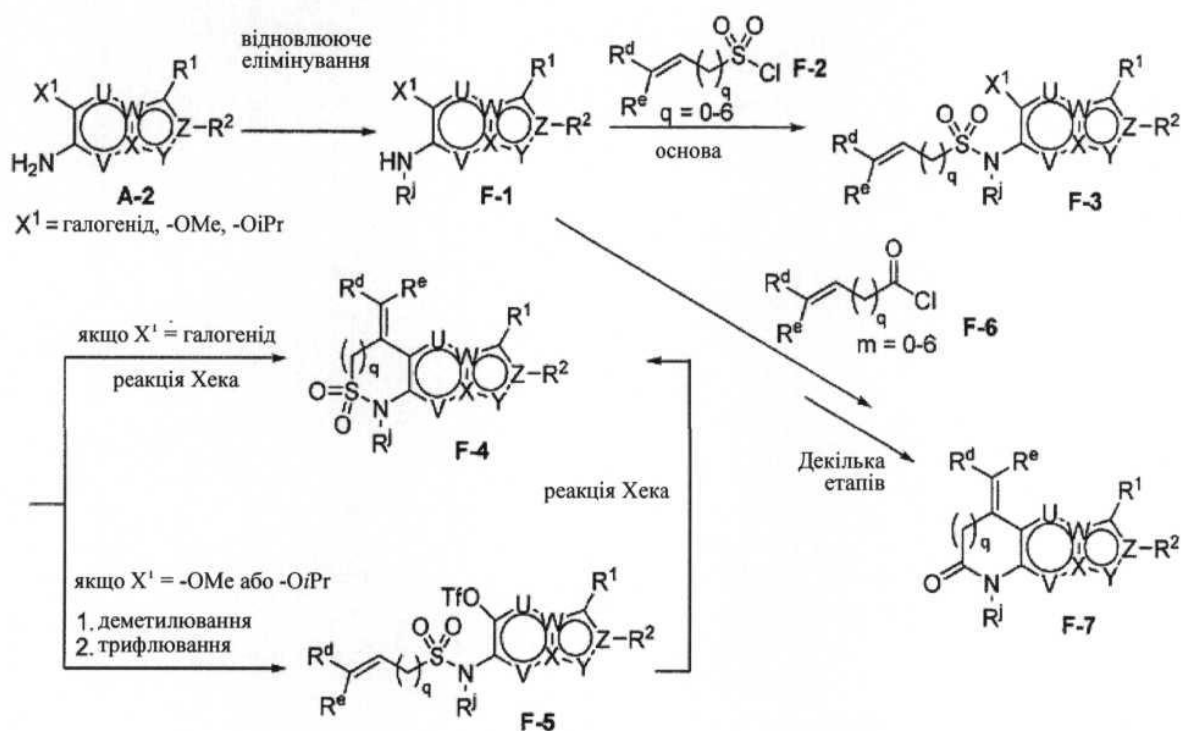


10

[00133] На Схемі E описаний альтернативний підхід до створення конденсованих кілець різних розмірів, які приєднані до бензасольних фрагментів. Реакція Соногашіра A-1 або E-3 з E-1 дає E-2, яка гідрогенується з утворенням E-4. Селективне сульфонілювання E-4 з наступним замиканням кільця дає A-14. Перетворення потрібного зв'язку E-2 на карбонільну групу, з наступним відновленням $-NO_2$, сульфонілюванням і замиканням кільця дає A-9.

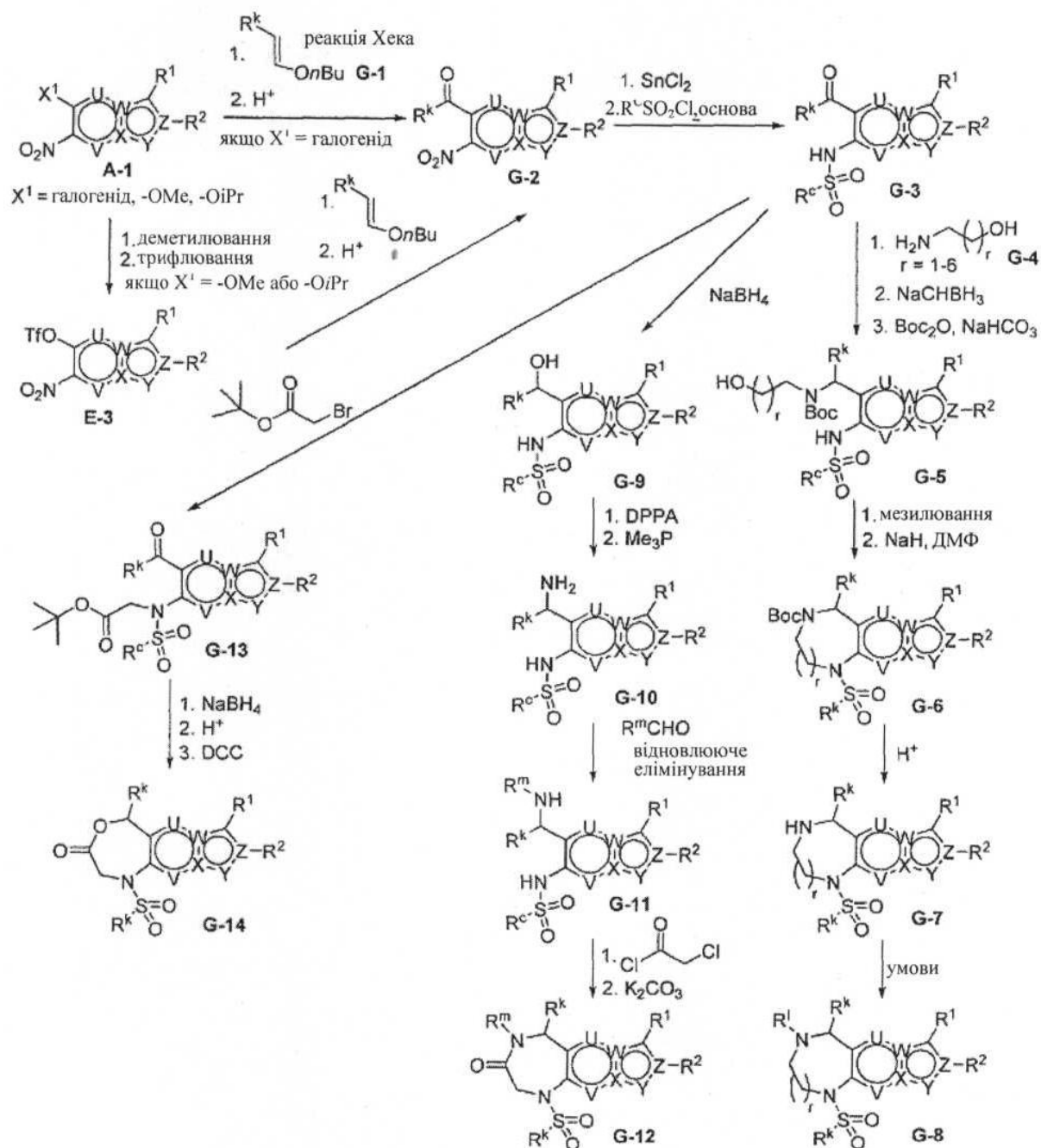
15

Схема F



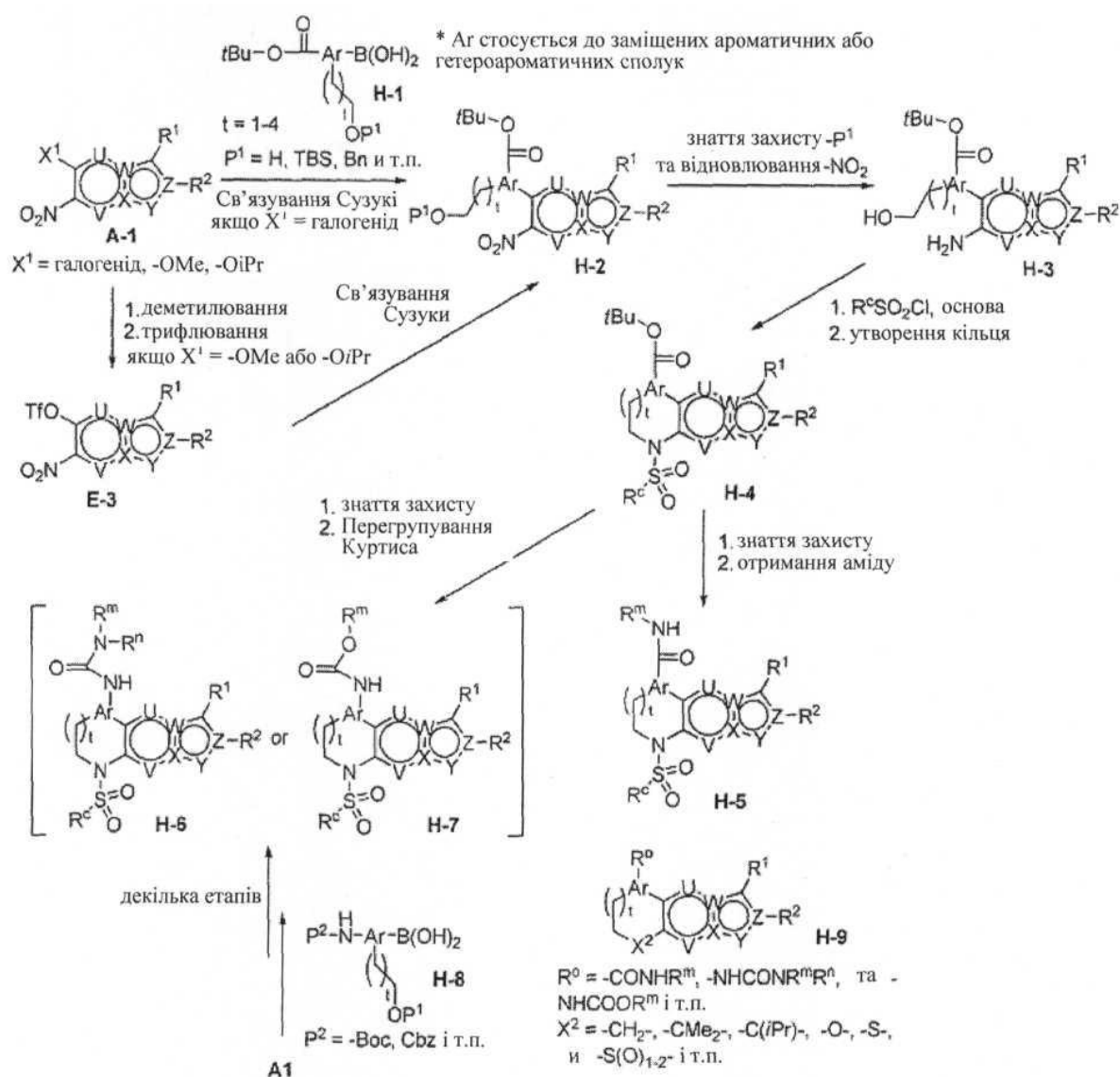
- 5 [00134] На Схемі F описаний загальний підхід до одержання аналогів F-4 і F-7 з A-2. Сульфонування F-1 за допомогою F-2 дає F-3, яка зазнає циклізації з утворенням F-4. Точно так само F-7 можна одержати, використовуючи для взаємодії з F-1 F-6 замість F-2.

Схема G



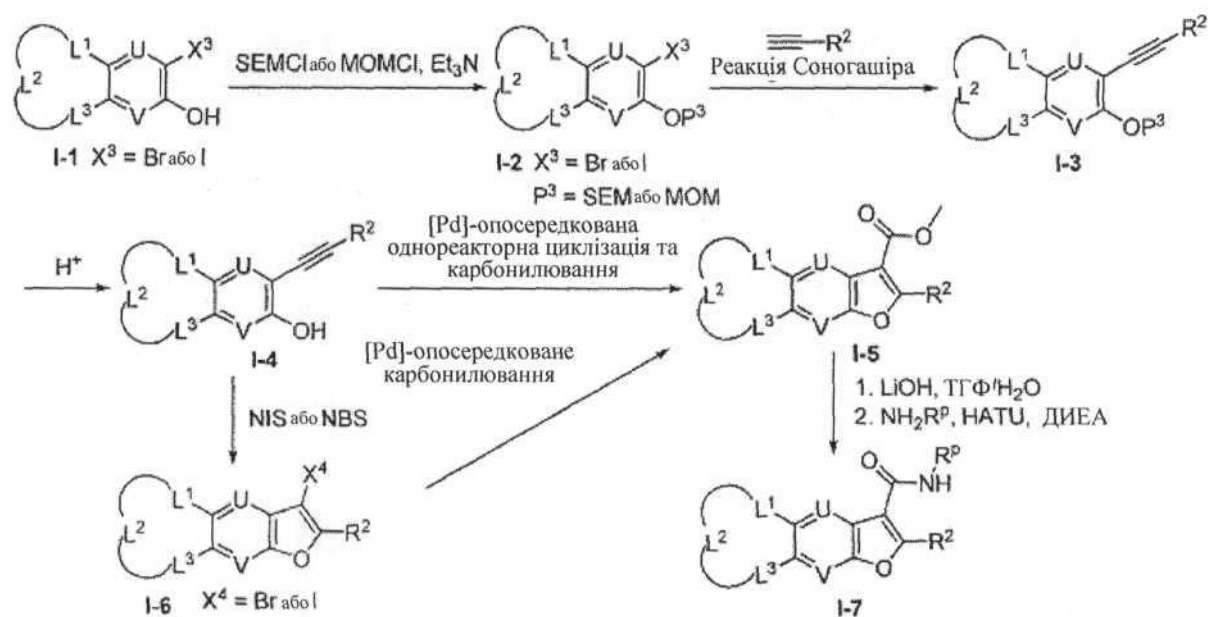
- 5 [00135] На Схемі G описаний загальний підхід до одержання конденсованих аналогів G-6, G-7, G-8, G-12 і G-14. Реакція Хека A-1 з G-1 дає G-2, яка може бути також отримана з E-2. Відновлення G-2 з наступним сульфонілюванням дає G-3, яка є основним попередником для наступних перетворень, які дають різні конденсовані аналоги G-6, G-7, G-8, G-12 і G-14.

Схема Н



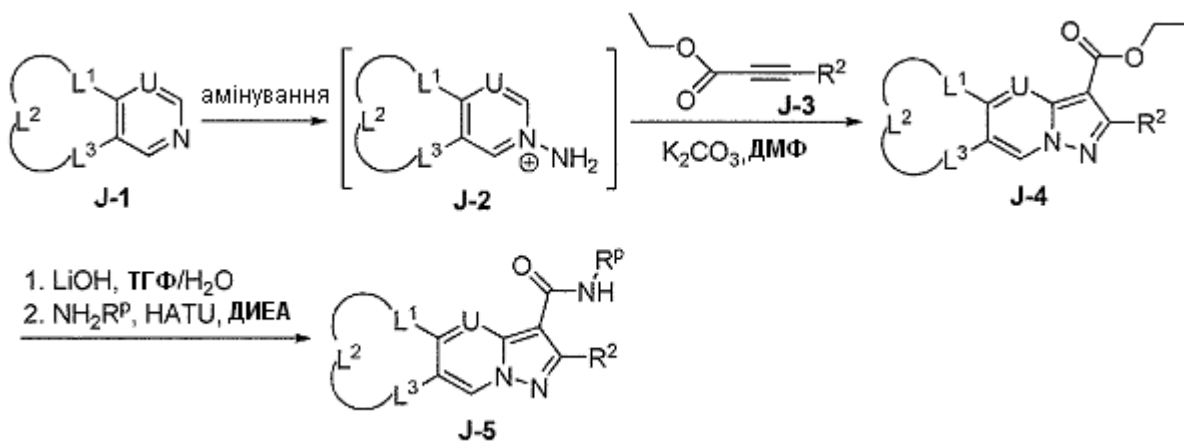
- 5 [00136] На Схемі Н описаний загальний спосіб одержання H-5, H-6 і H-7. Зв'язування Сузукі A-1 і H-1 дає H-2, яка перетворюється на H-4 у такий же послідовності, яка зображена на Схемі Е. Подальші перетворення H-4 можуть легко привести до H-5, H-6 і H-7. Точно так само можна синтезувати H-9 заміною A-1 на відповідні вихідні матеріали.

Схема I



- 5 [00137] На Схемі I описані загальні способи створення функціоналізованого бензофуранового фрагмента. О-захист I-1 з наступною реакцією Соногашіра із заміщеним алкіном дає I-3, з якого знімається захист за присутності кислоти з утворенням I-4. Ця сполука
- 10 піддається [Pd]-опосередкованій циклізації кільця з утворенням I-5, яку можна легко перетворити на I-7 у двостадійній послідовності омилення і одержання аміду. Альтернативно I-4 може бути перетворена на I-5 двостадійним перетворенням NIS- або NBS-промотованої циклізації і [Pd]-опосередкованого карбонілювання.

Схема J

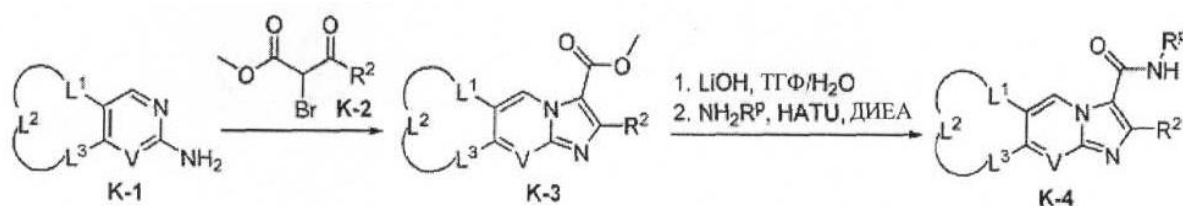


15

- [00138] На Схемі J описаний загальний спосіб створення функціоналізованого піразол-піридинового фрагмента. N-амінування J-1 дає сіль піридинію J-2, яка піддається циклізації кільця з алкінкарбоксилатом J-3 з утворенням заміщеного піразол-піридину J-4. Омилення J-4 з наступним одержанням аміду дає J-5.

20

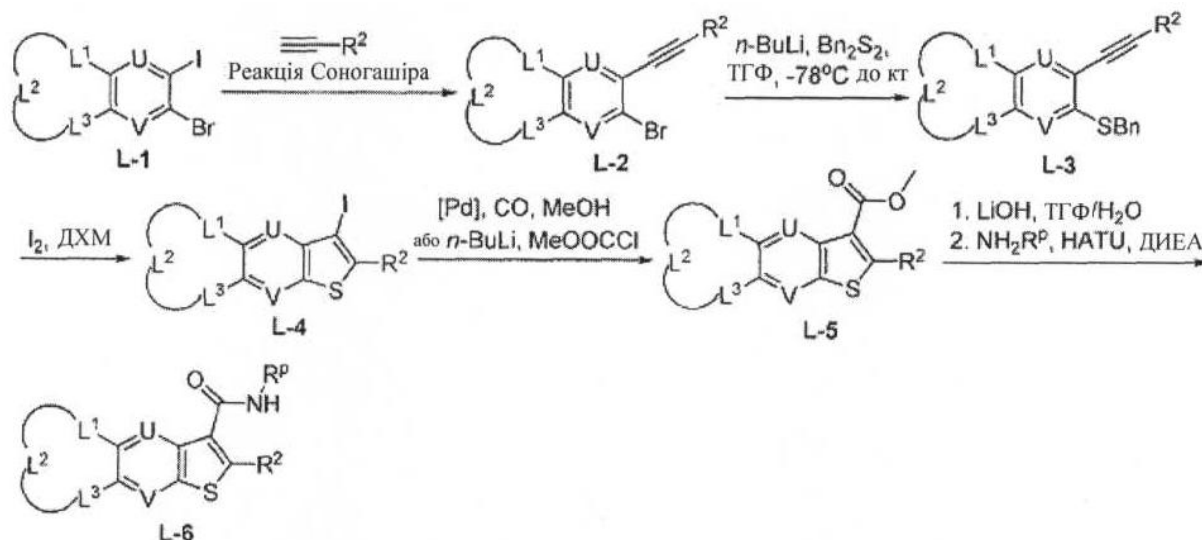
Схема К



- 5 [00139] На Схемі К описаний загальний спосіб створення функціоналізованого імідазол-піридинового фрагмента. Циклізація заміщеного амінопіридину K-1 із бром-кетоефіром K-2 дає циклізований продукт K-3, який може бути легко перетворений на K-4 у двостадійній послідовності омилення та амідного зв'язування.

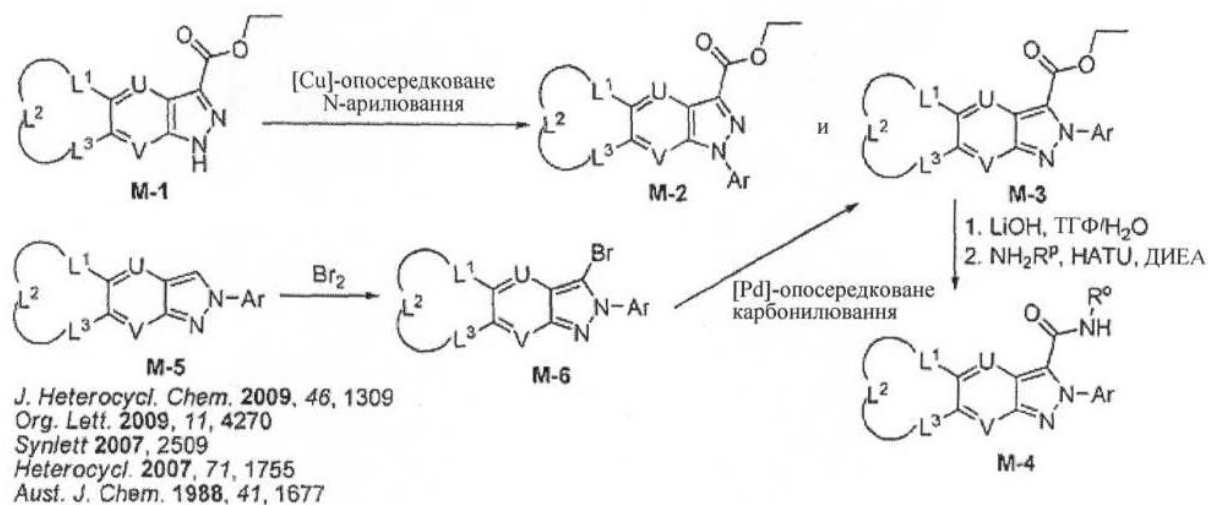
Схема L

10



- 15 [00140] На Схемі L описаний загальний спосіб створення функціоналізованого бензотіофенового фрагмента. Реакція Соногашіра L-1 із заміщеним алкіном дає L-2, яка перетворюється в тіоефір L-3. I₂-промотована циклізація кільця L-3 дає бензотіофен L-4. Група йоду може бути легко перетворена на карбоксилат з утворенням функціоналізованого L-5, який піддається омиленню і утворенню аміду для одержання L-6.

Схема М

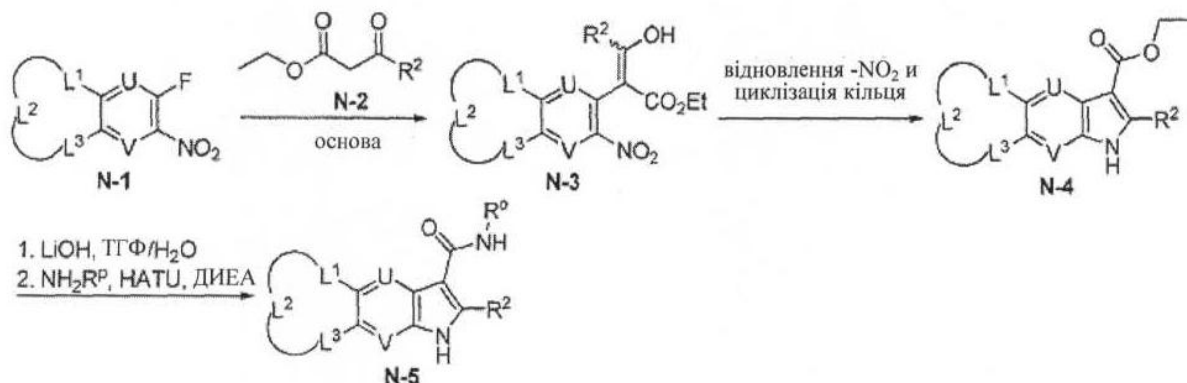


20

- [00141] На Схемі М описані загальні способи створення функціоналізованого 2H-

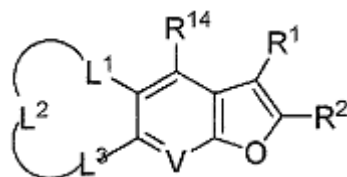
- імідазолового фрагмента. Си-опосередковане N-арилування дає суміш 1H-індазолу M-2 і заданого 2H-індазолу M-3. Останній може бути легко перетворений на M-4 у двостадійній послідовності омилення і одержання аміду. Альтернативно 2H-індазол M-5 можна бромувати у положенні C-3 для одержання M-6, яка піддається [Pd]-опосередкованому карбонілюванню з утворенням M-3.

Схема N

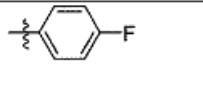
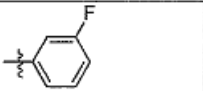
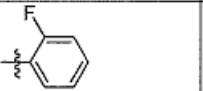
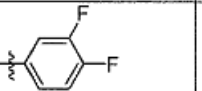
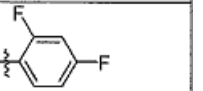
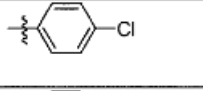
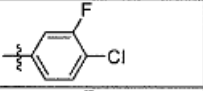
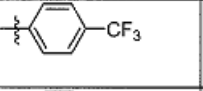
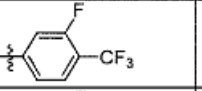
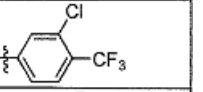
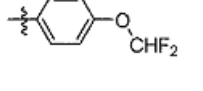
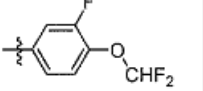
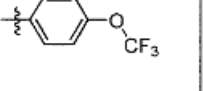
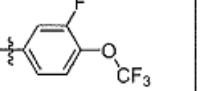
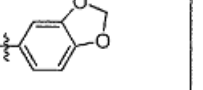
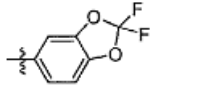
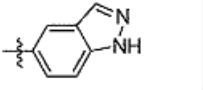
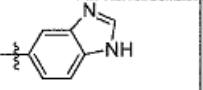
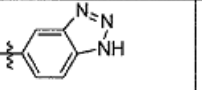
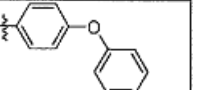
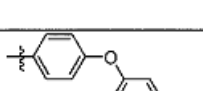
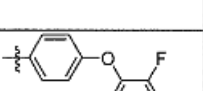
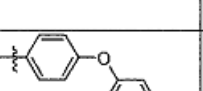
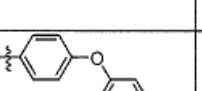
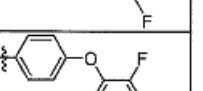
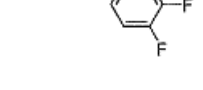
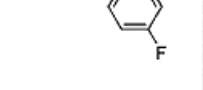
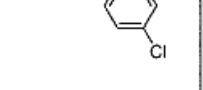
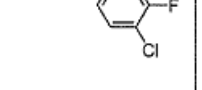
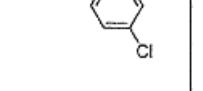
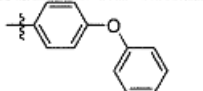
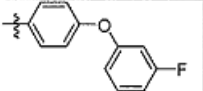
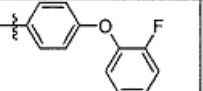
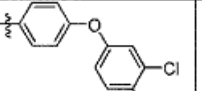
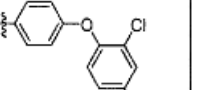

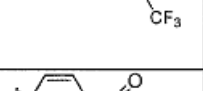
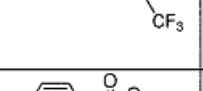
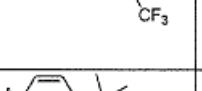
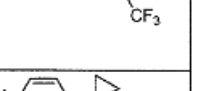
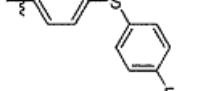
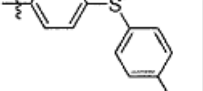
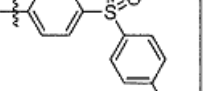
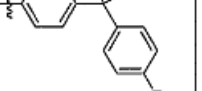
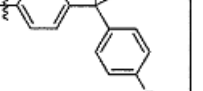
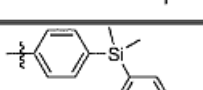
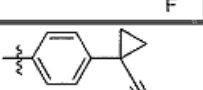
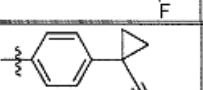
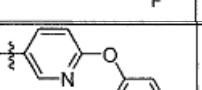
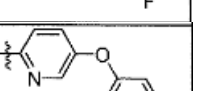


- [00142] На Схемі N описаний загальний спосіб створення функціоналізованого індолового фрагмента. Конденсація N-1 зі складним кетоефіром N-2 дає N-3. Відновлення N-3 з наступним утворенням кільця приводить до заміщеного індолу N-4, який може бути легко перетворений на N-5 у двостадійній послідовності омилення і одержання аміду.

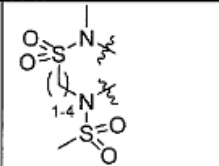
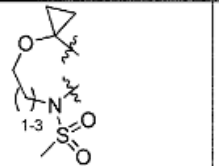
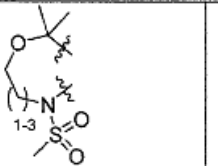
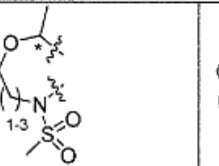
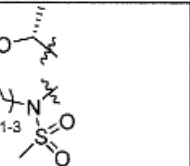
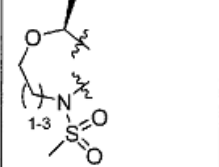
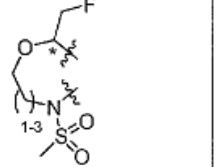
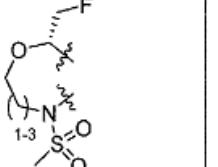
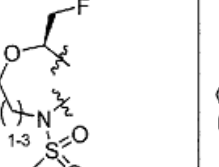
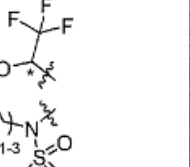
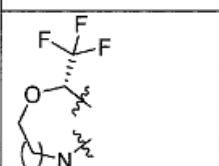
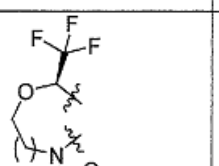
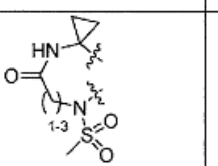
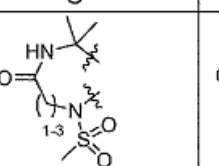
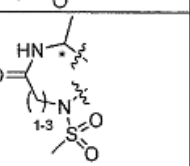
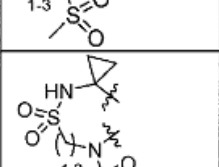
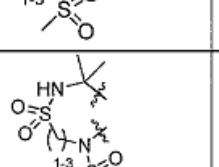
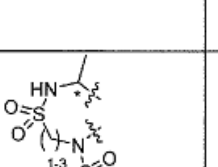
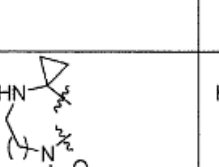
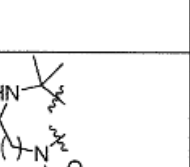
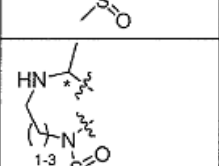
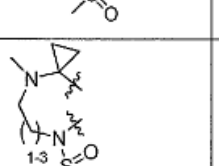
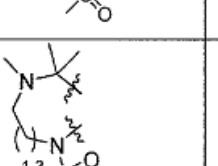
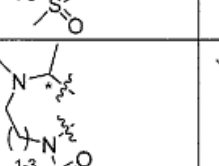
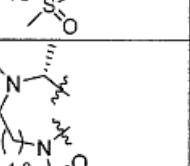
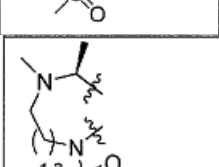
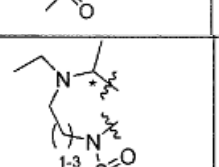
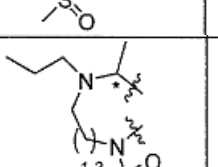
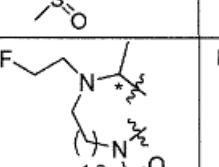
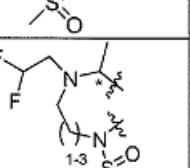
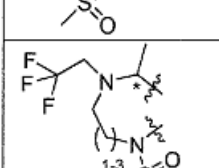
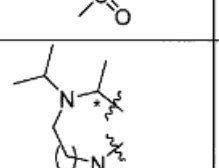
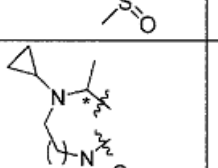
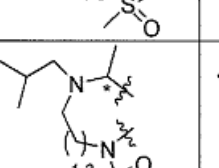
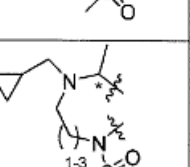
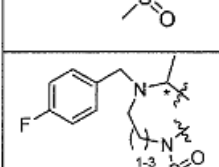
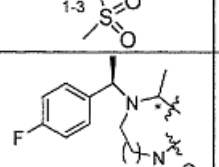
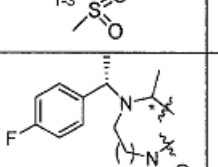
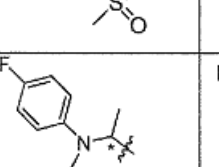
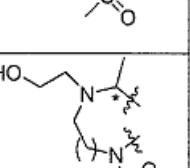
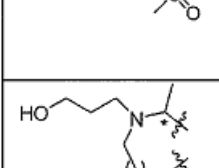
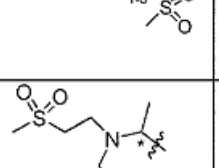
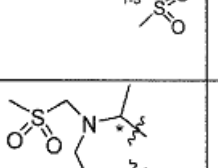
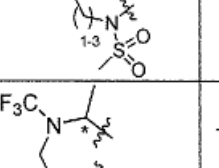
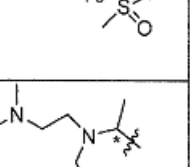
[00143] Таблиця 1. Заміщені аналоги бензофурану

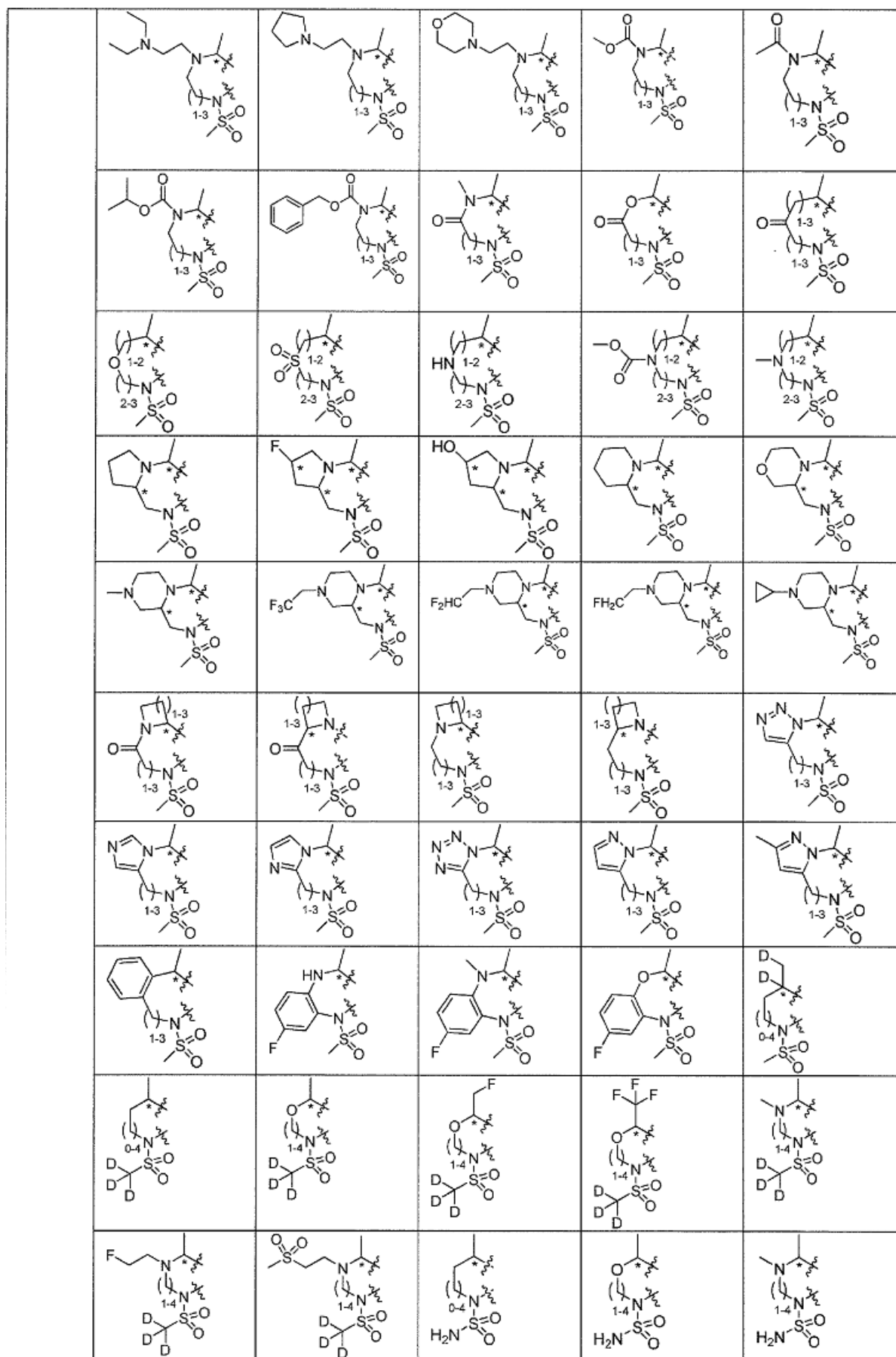


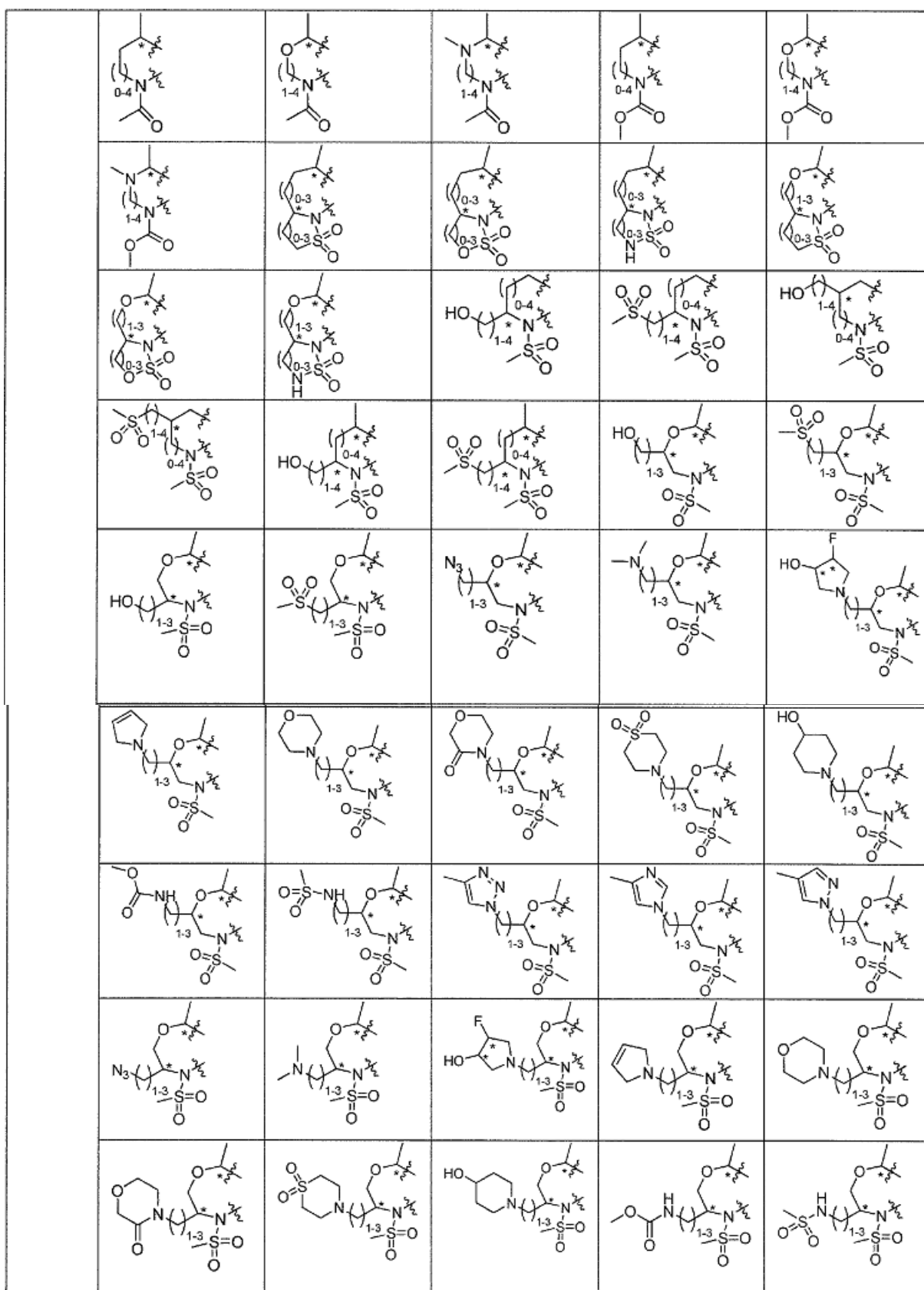
R ¹					

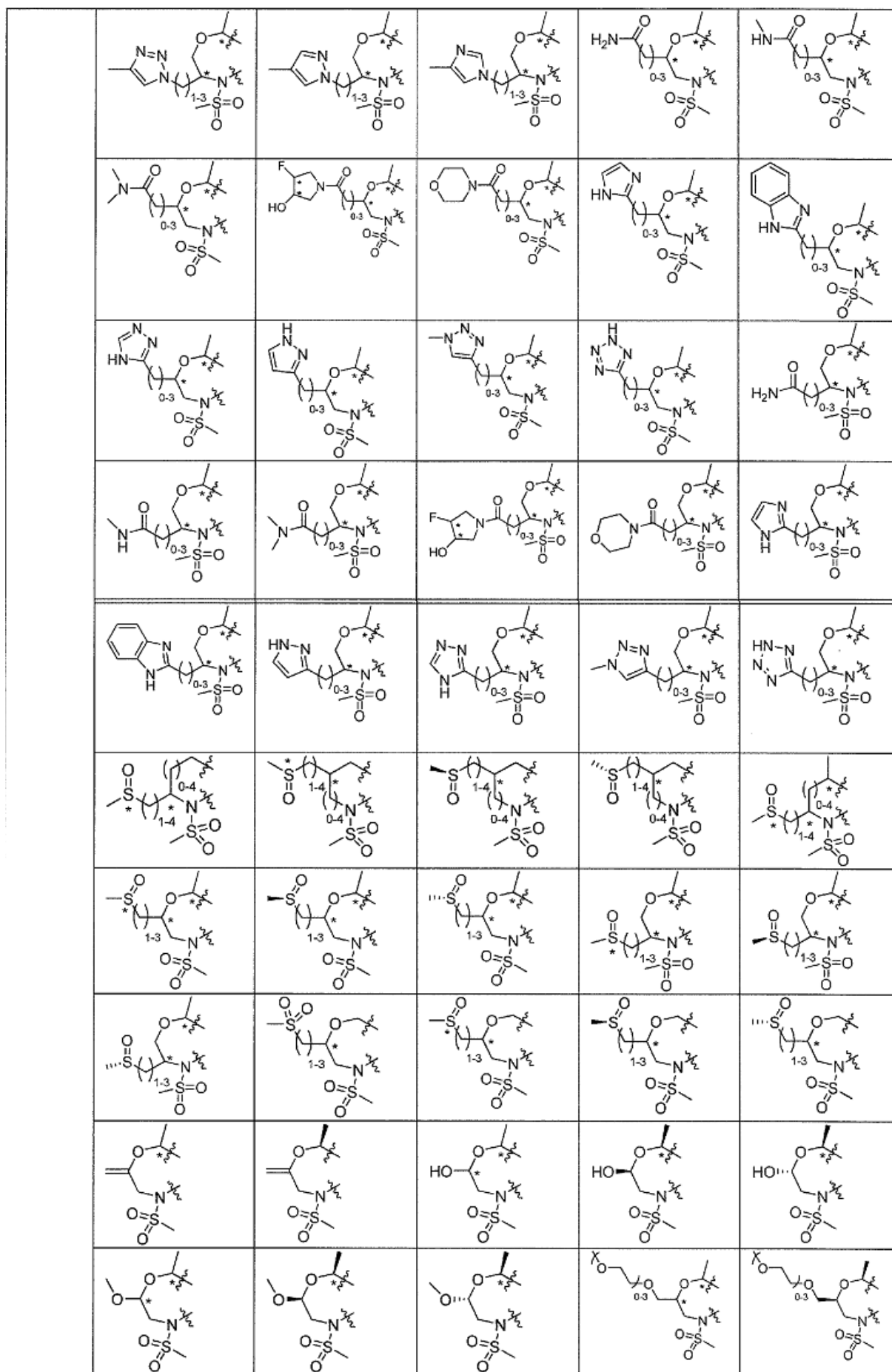
R^2					
					
					
					
					
					
					
					
					
					

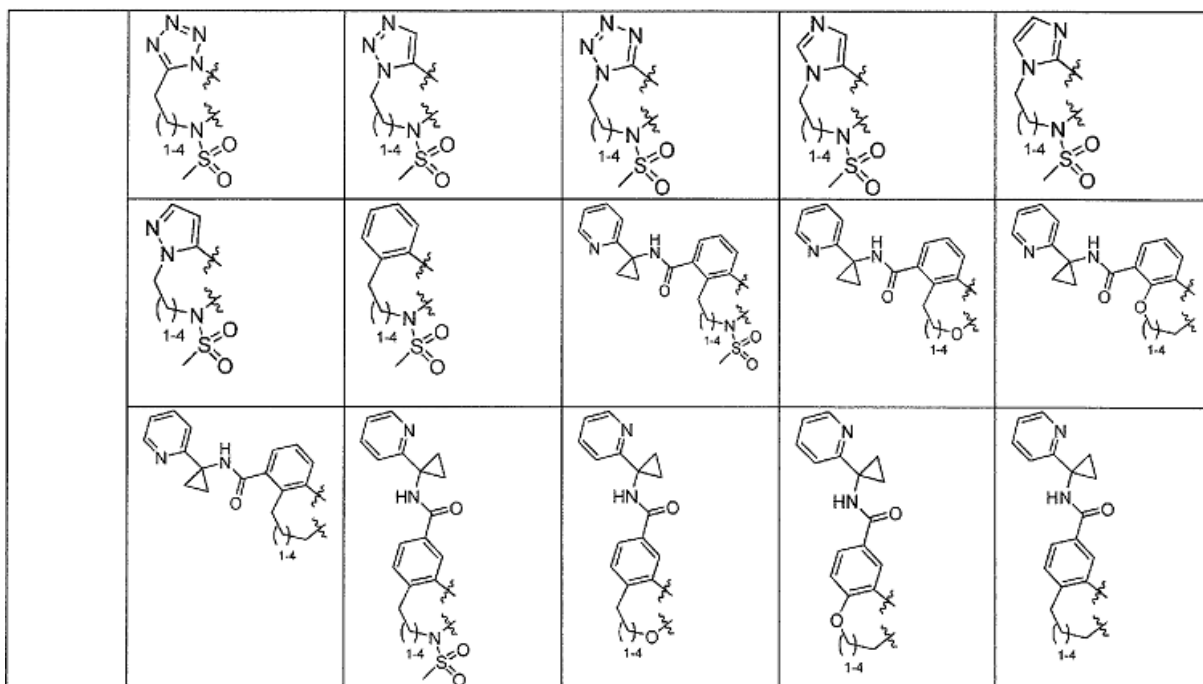
R ¹⁴	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl

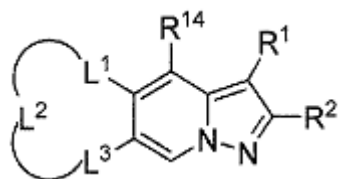






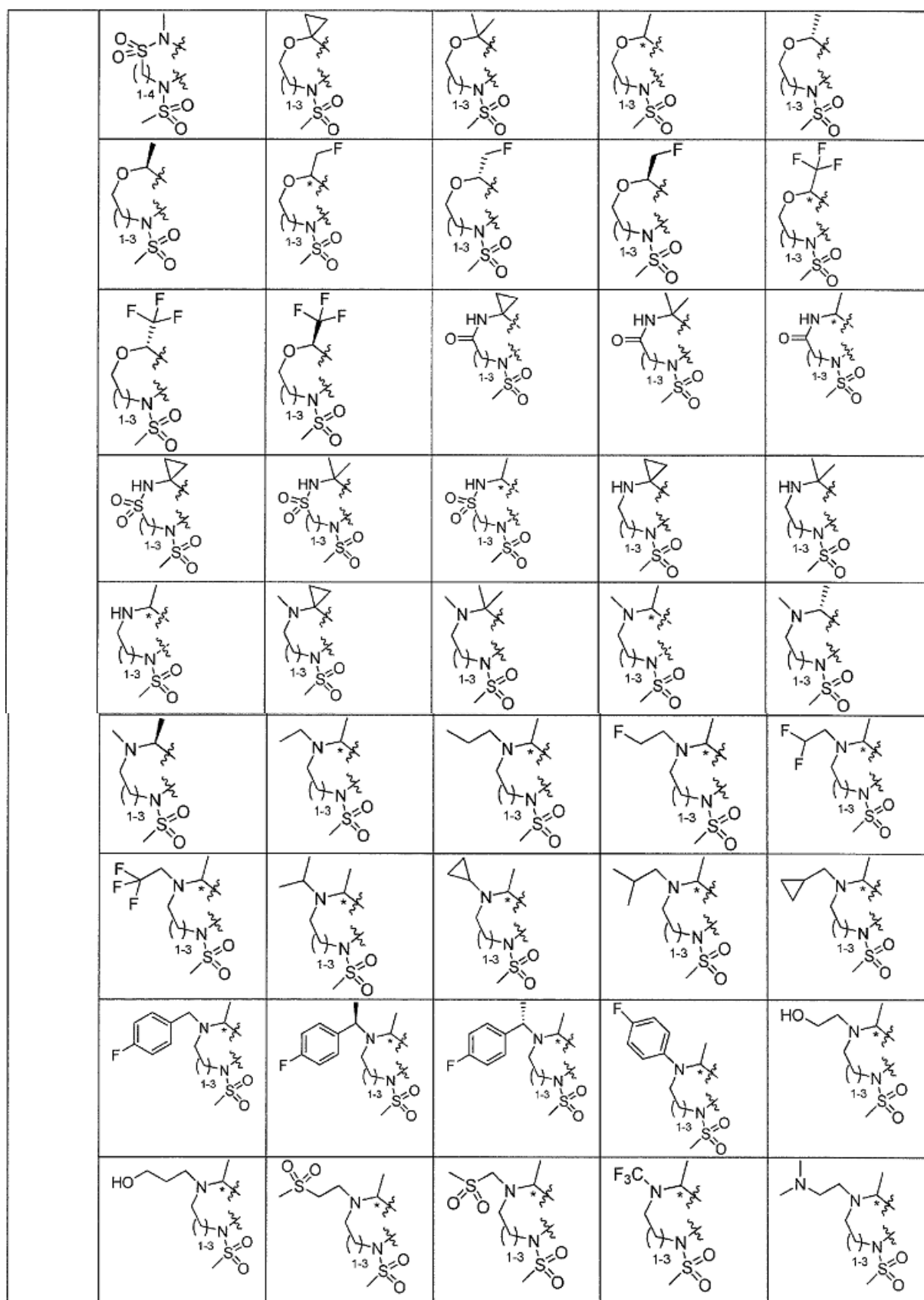


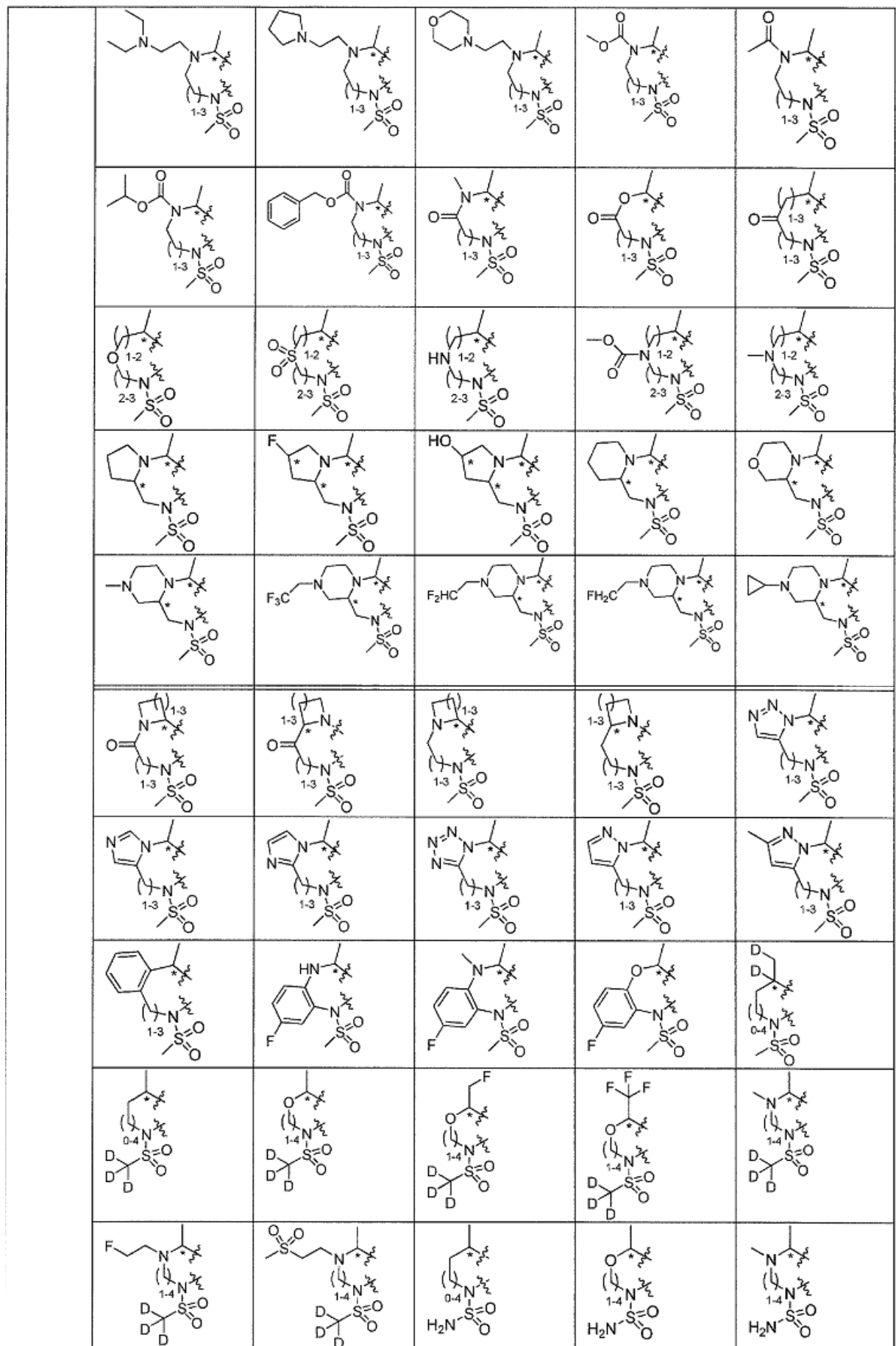
[00144] Таблица 2. Заміщені аналоги піразол-піридину

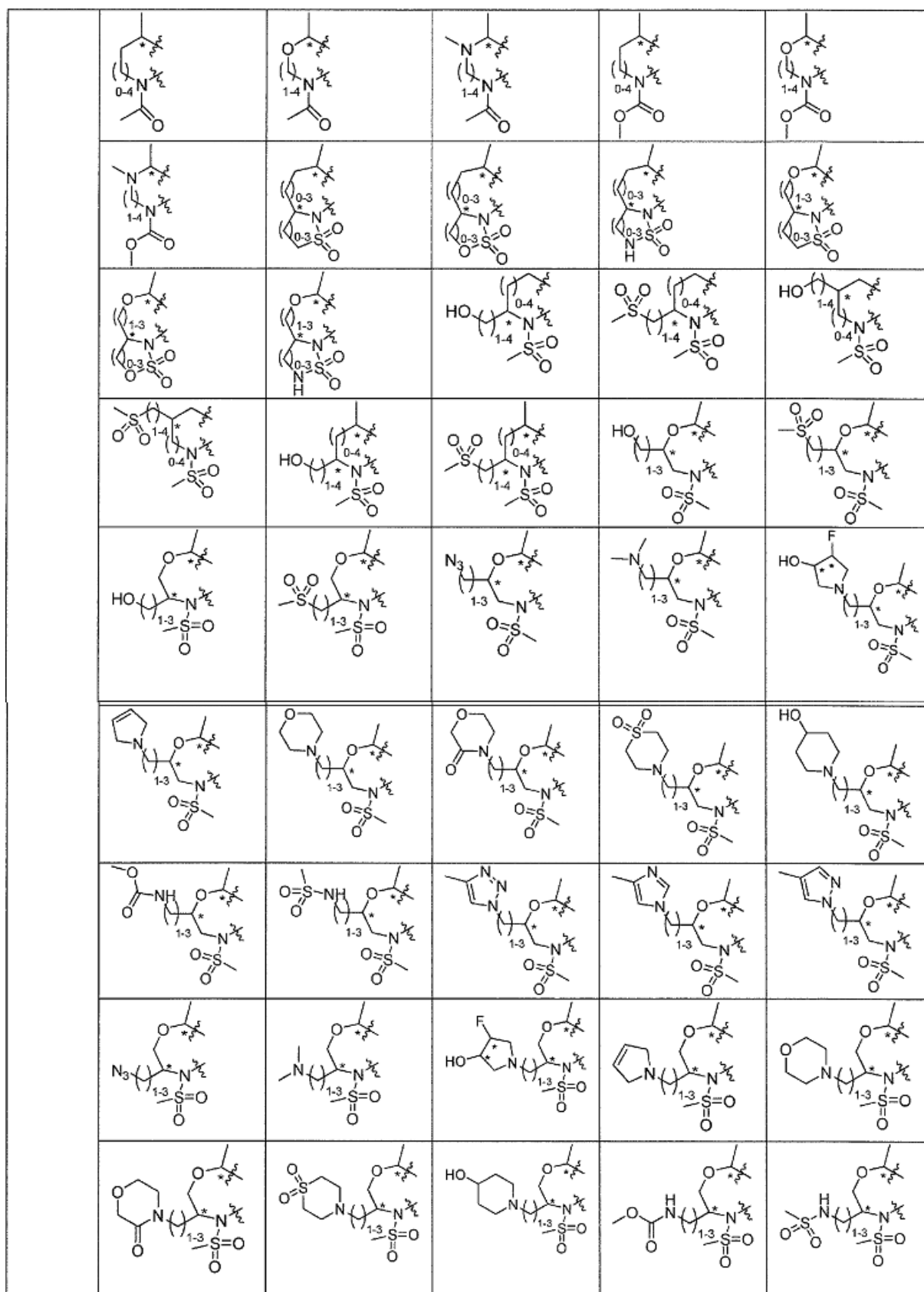


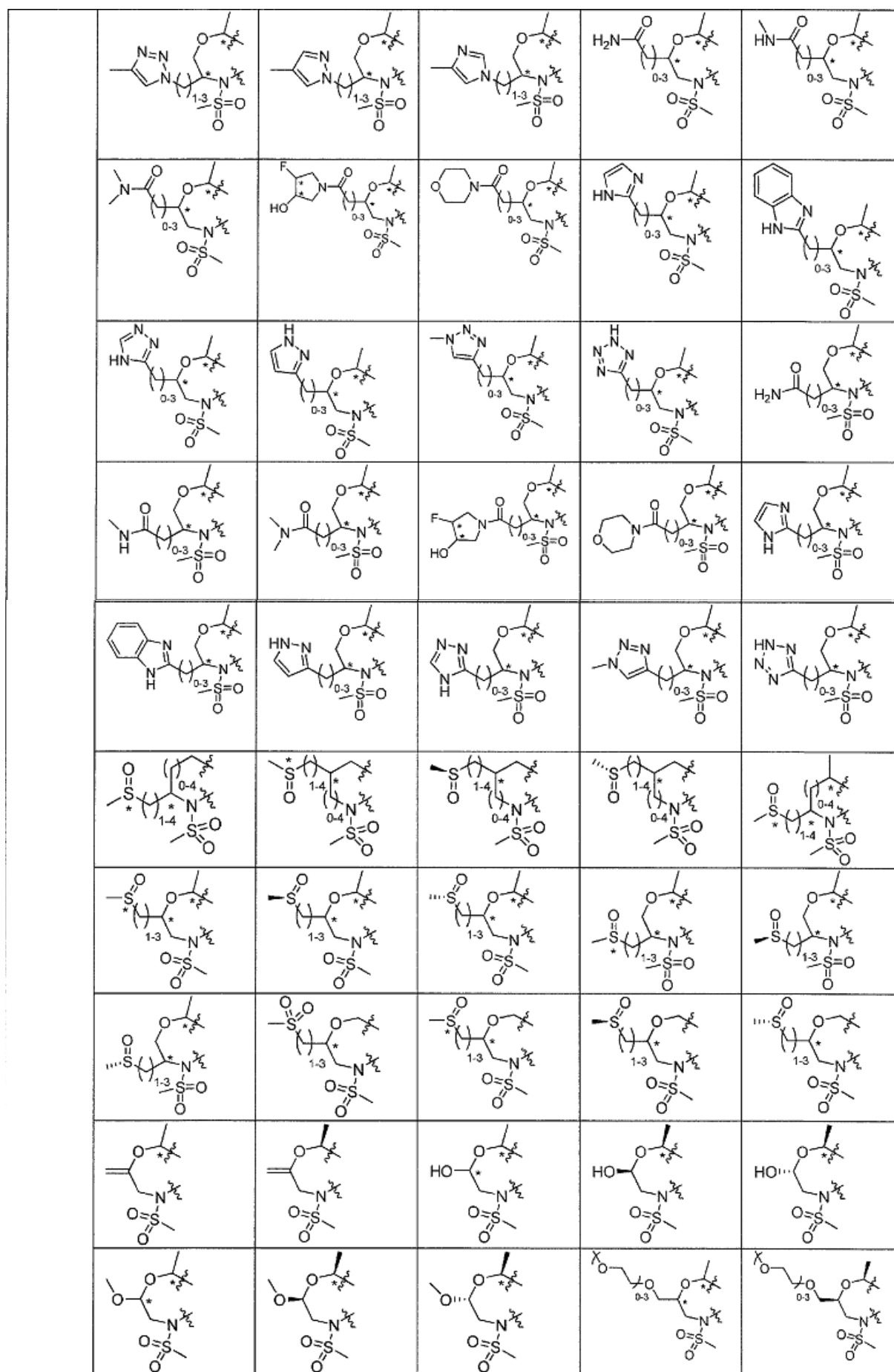
R ¹					
R ²					

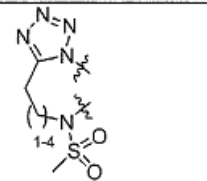
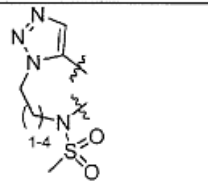
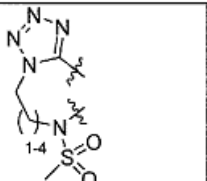
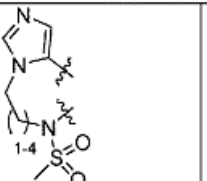
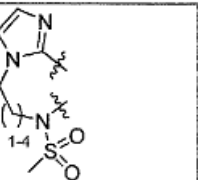
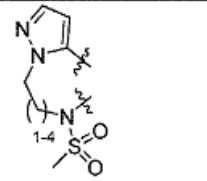
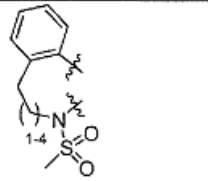
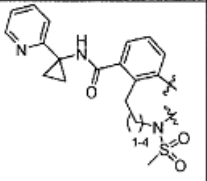
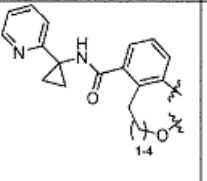
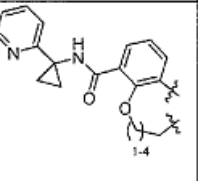
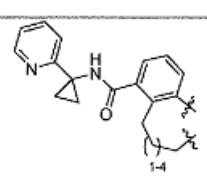
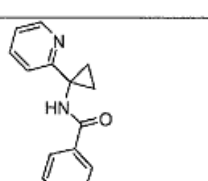
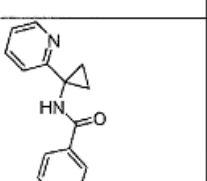
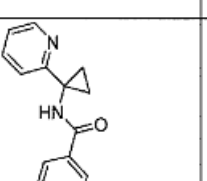
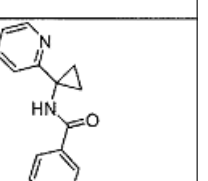
R^{14}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl



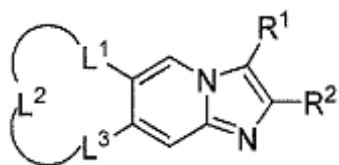






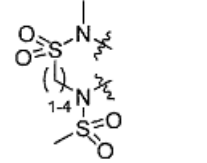
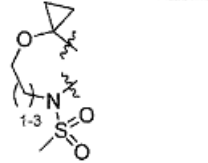
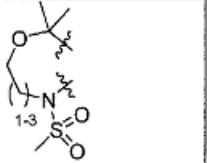
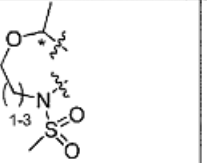
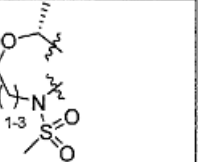
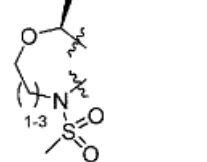
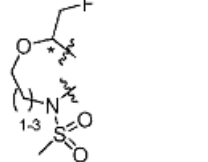
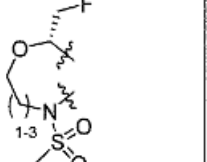
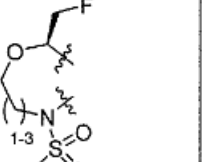
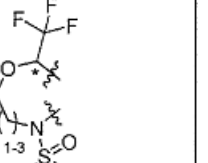
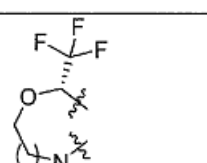
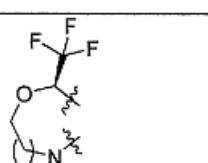
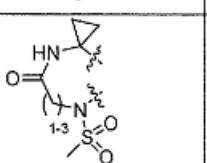
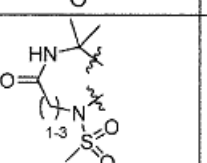
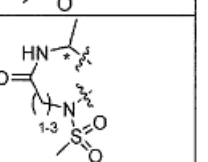
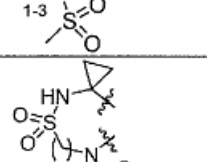
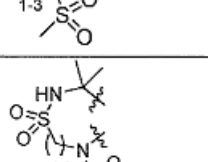
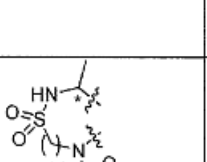
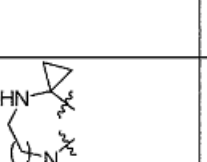
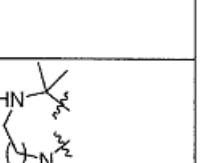
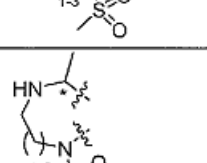
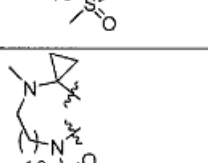
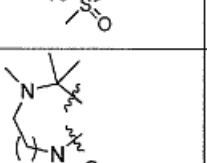
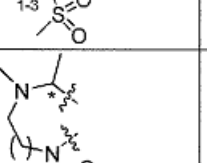
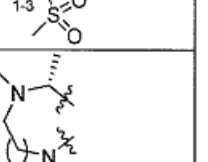
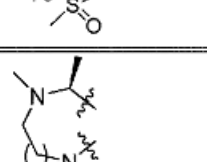
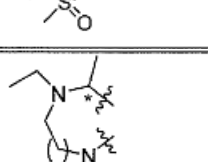
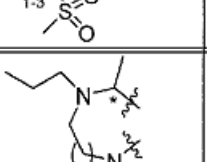
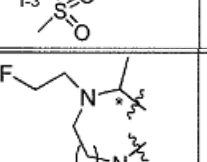
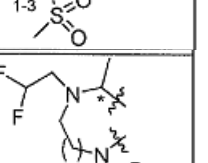
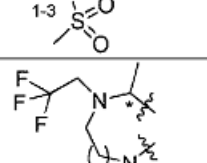
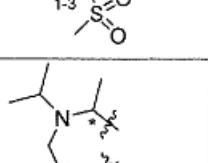
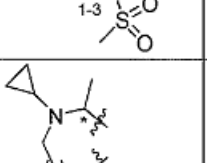
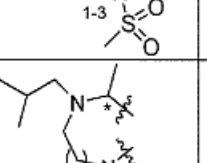
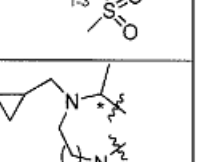
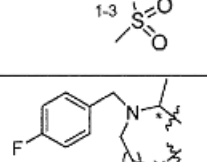
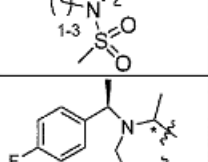
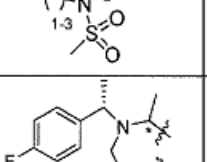
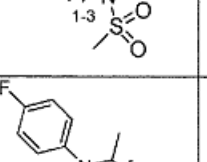
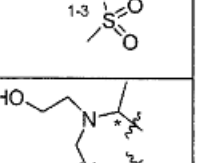
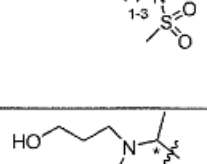
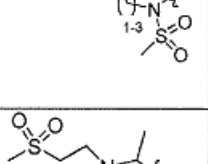
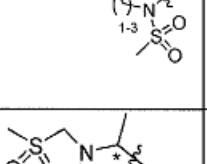
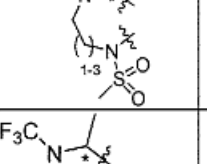
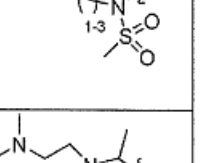
				
				
				

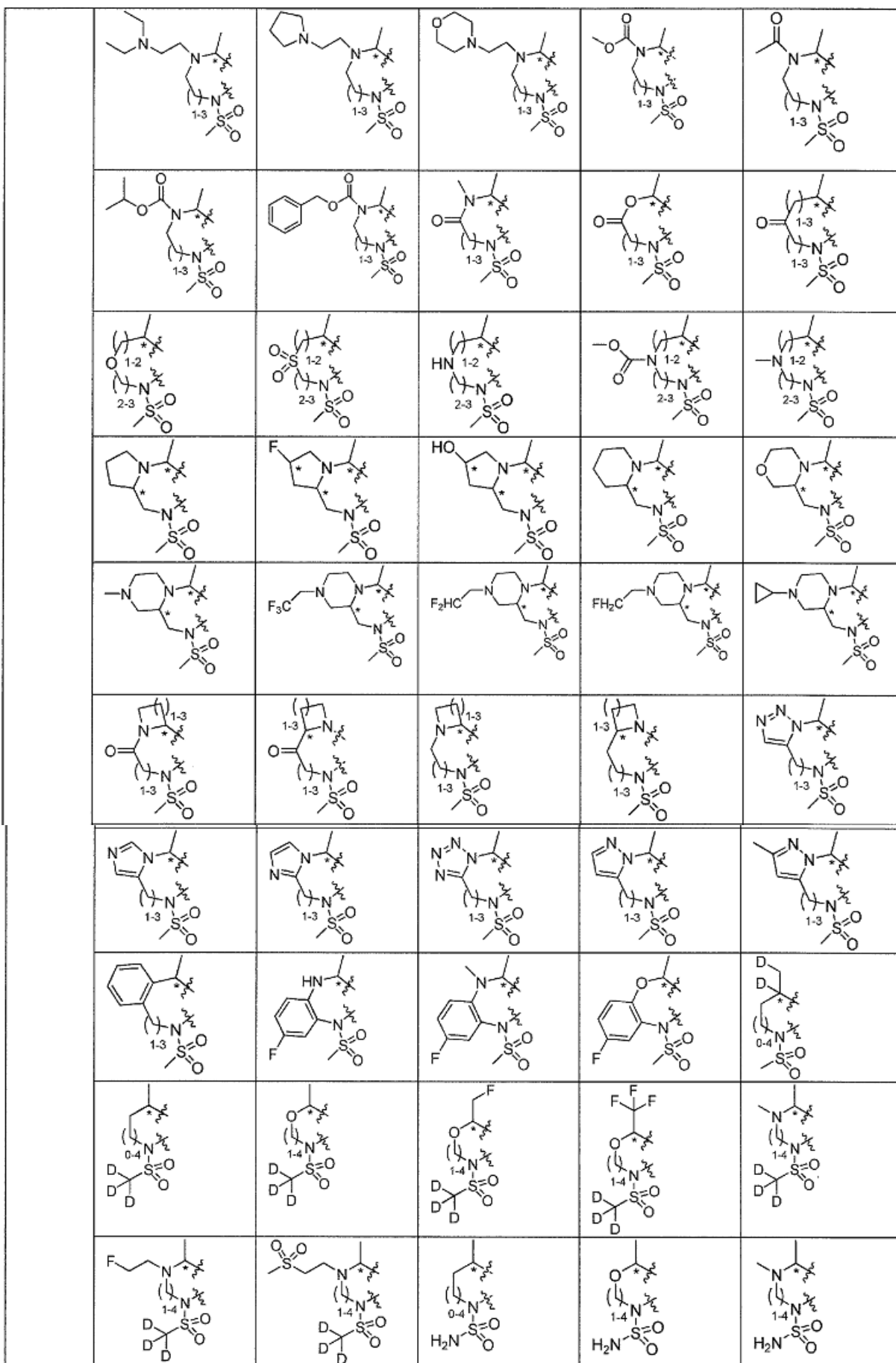
[00145] Таблица 3. Заміщені аналоги імідазол-піридину

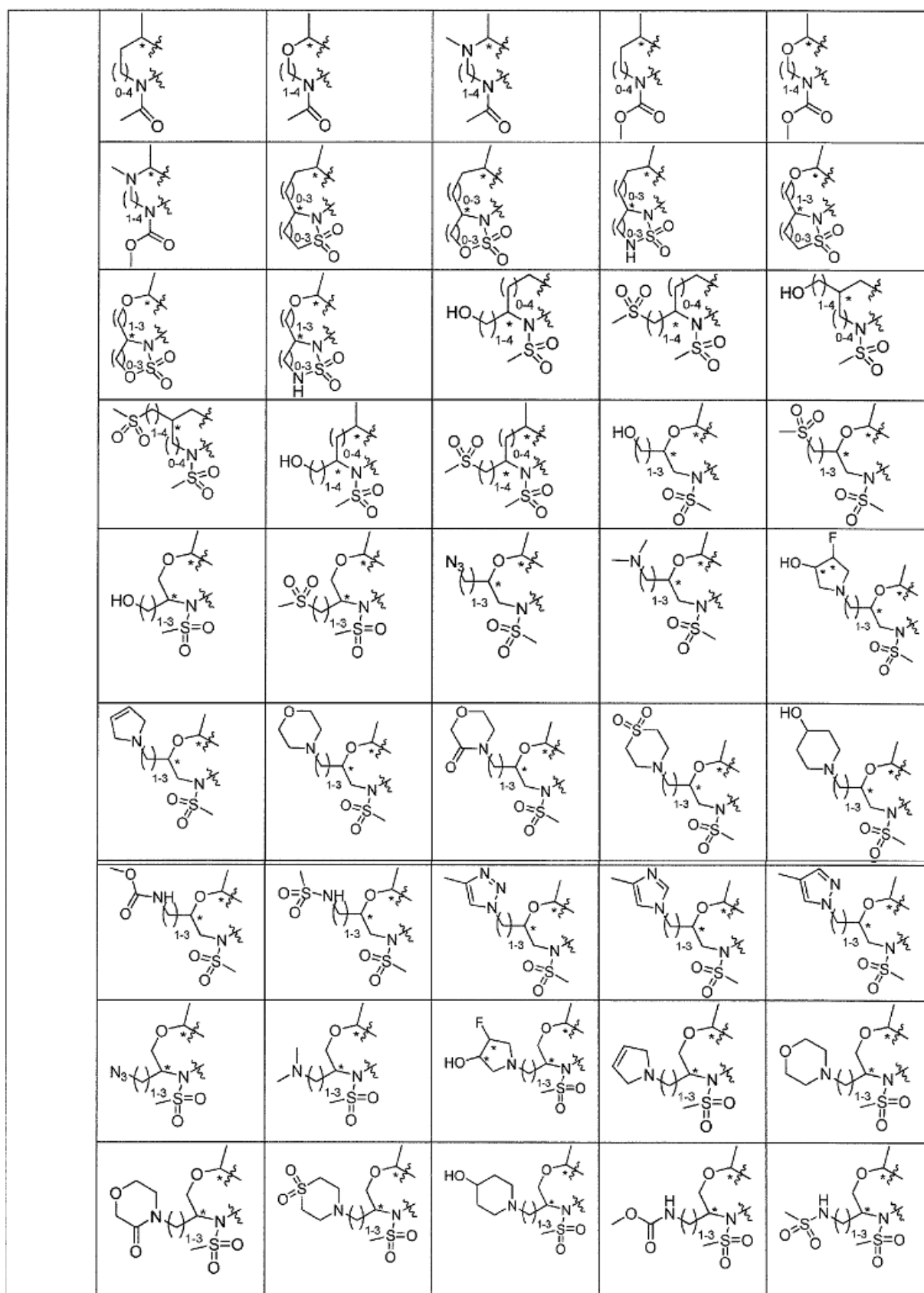


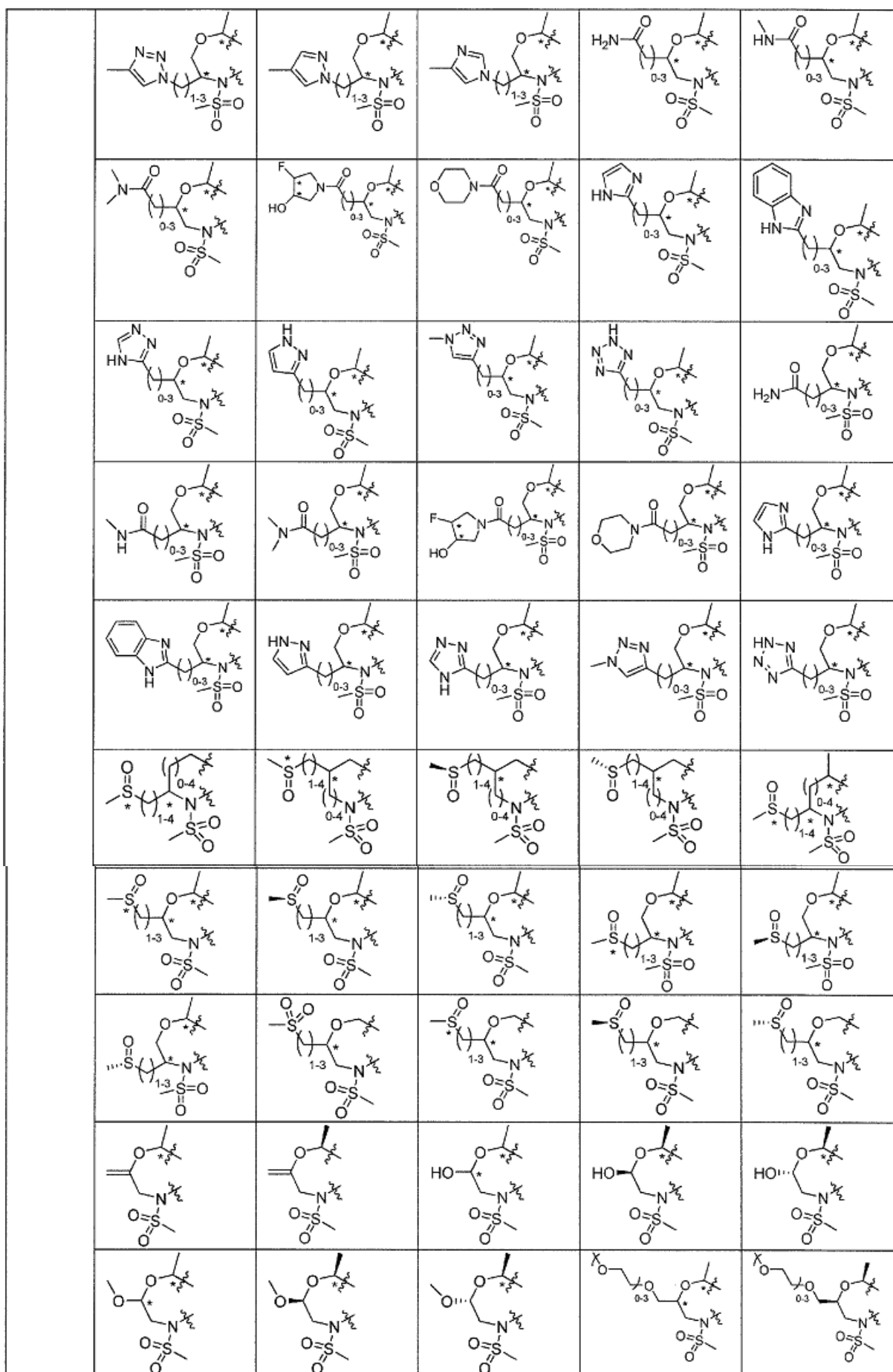
R ¹					
R ²					

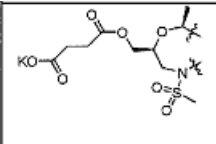
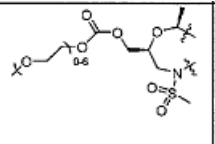
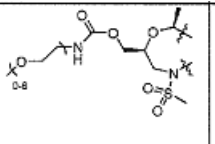
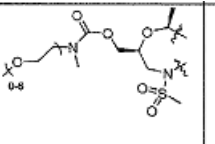
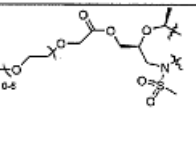
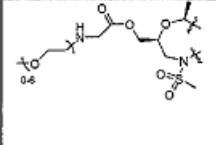
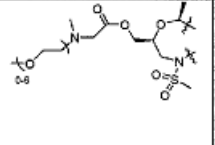
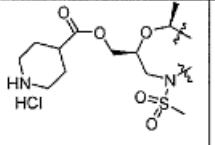
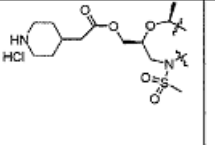
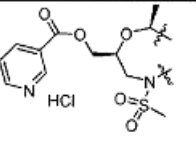
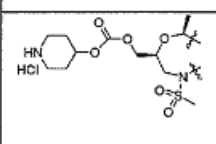
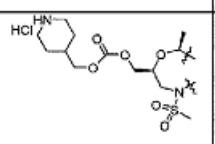
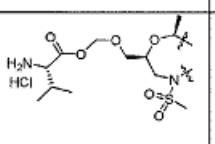
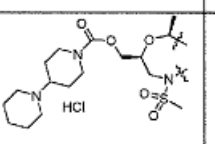
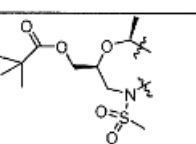
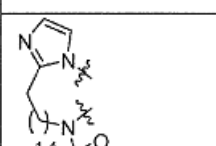
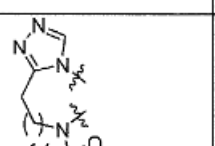
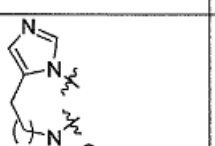
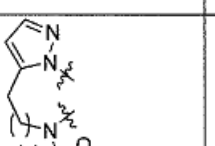
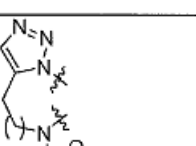
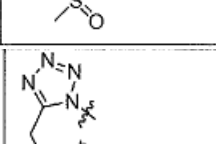
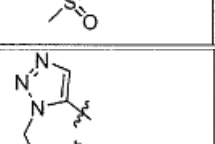
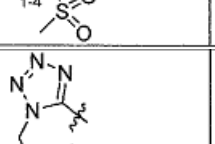
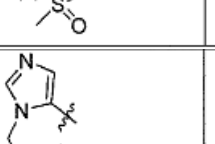
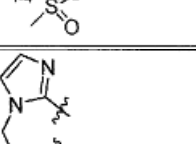
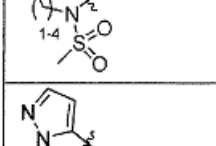
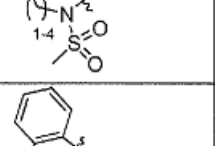
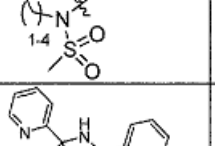
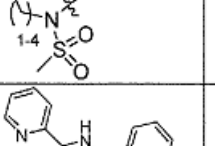
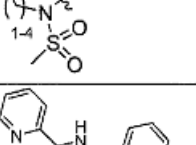
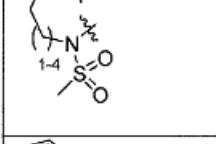
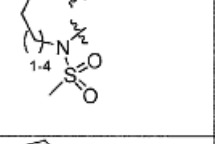
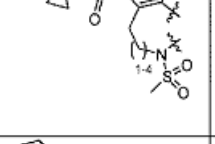
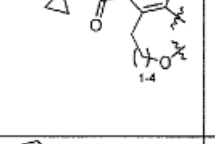
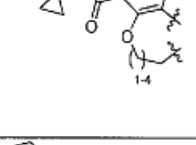
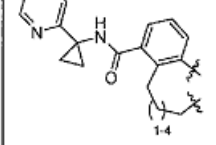
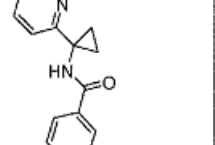
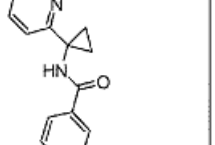
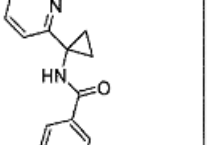
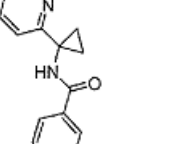
R^{14}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl



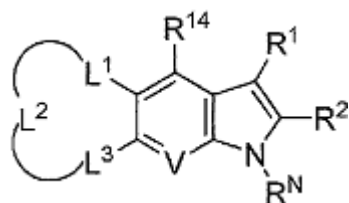




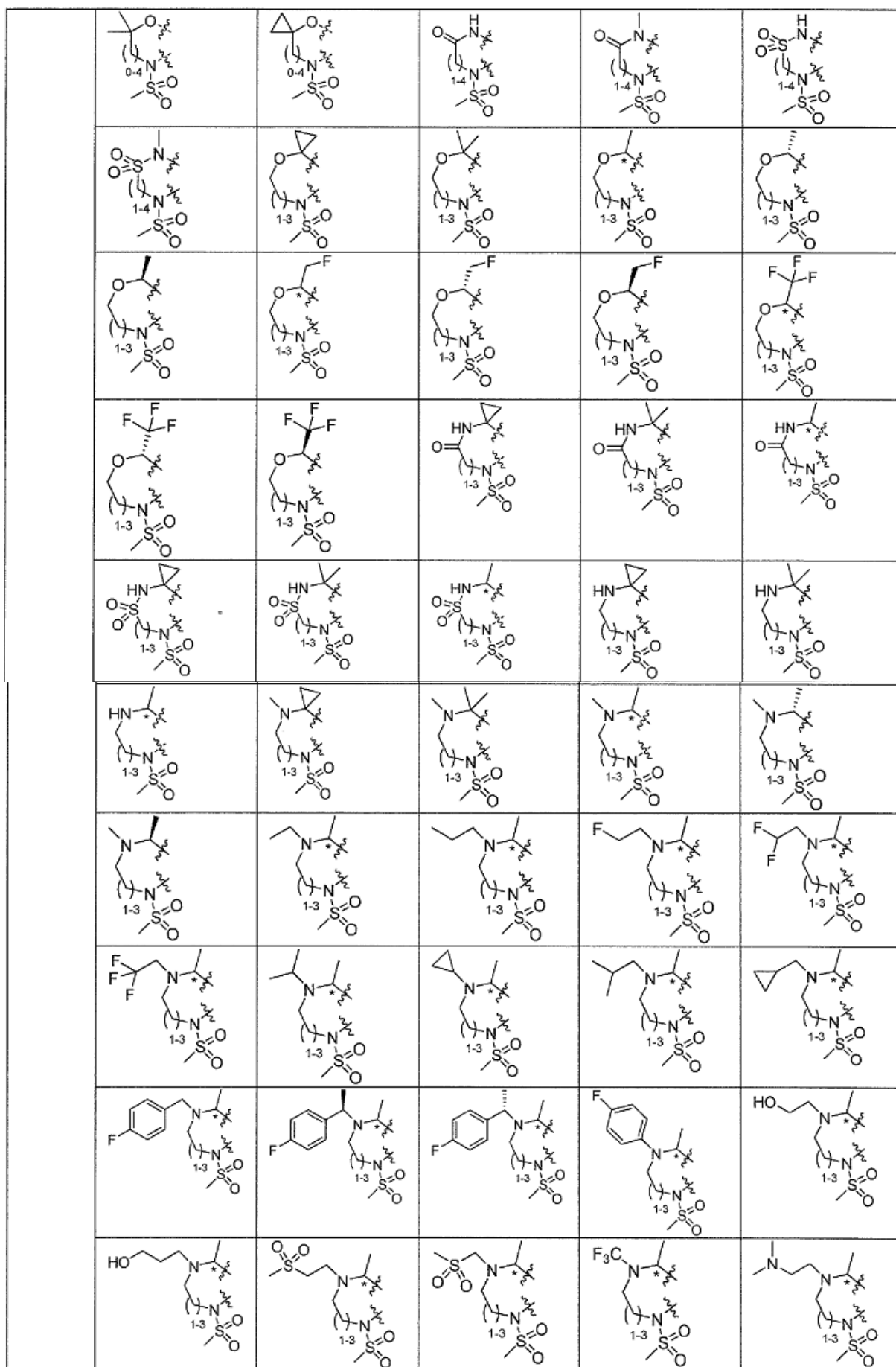
[00146] Таблица 4. Заміщені аналоги індолу

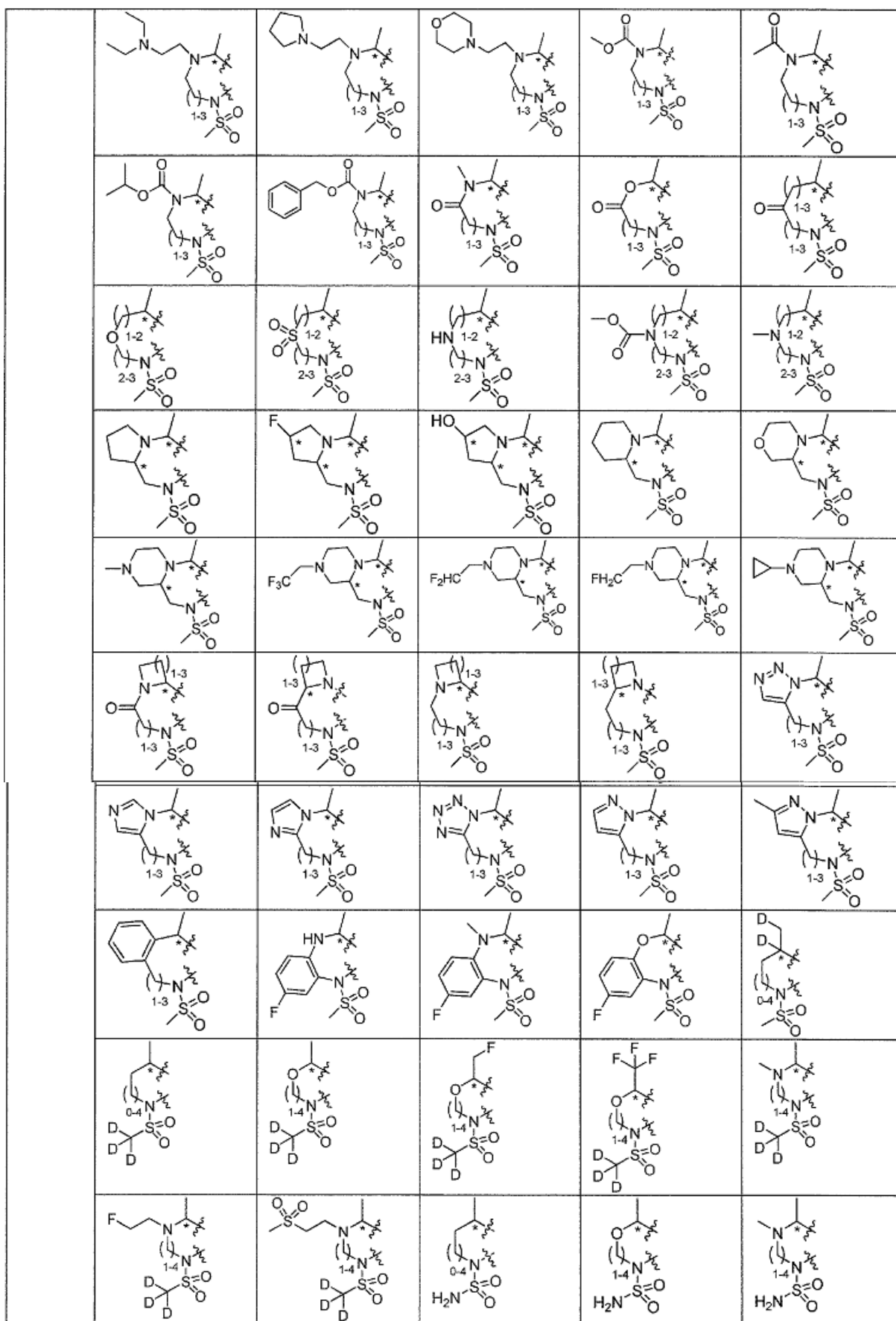
5

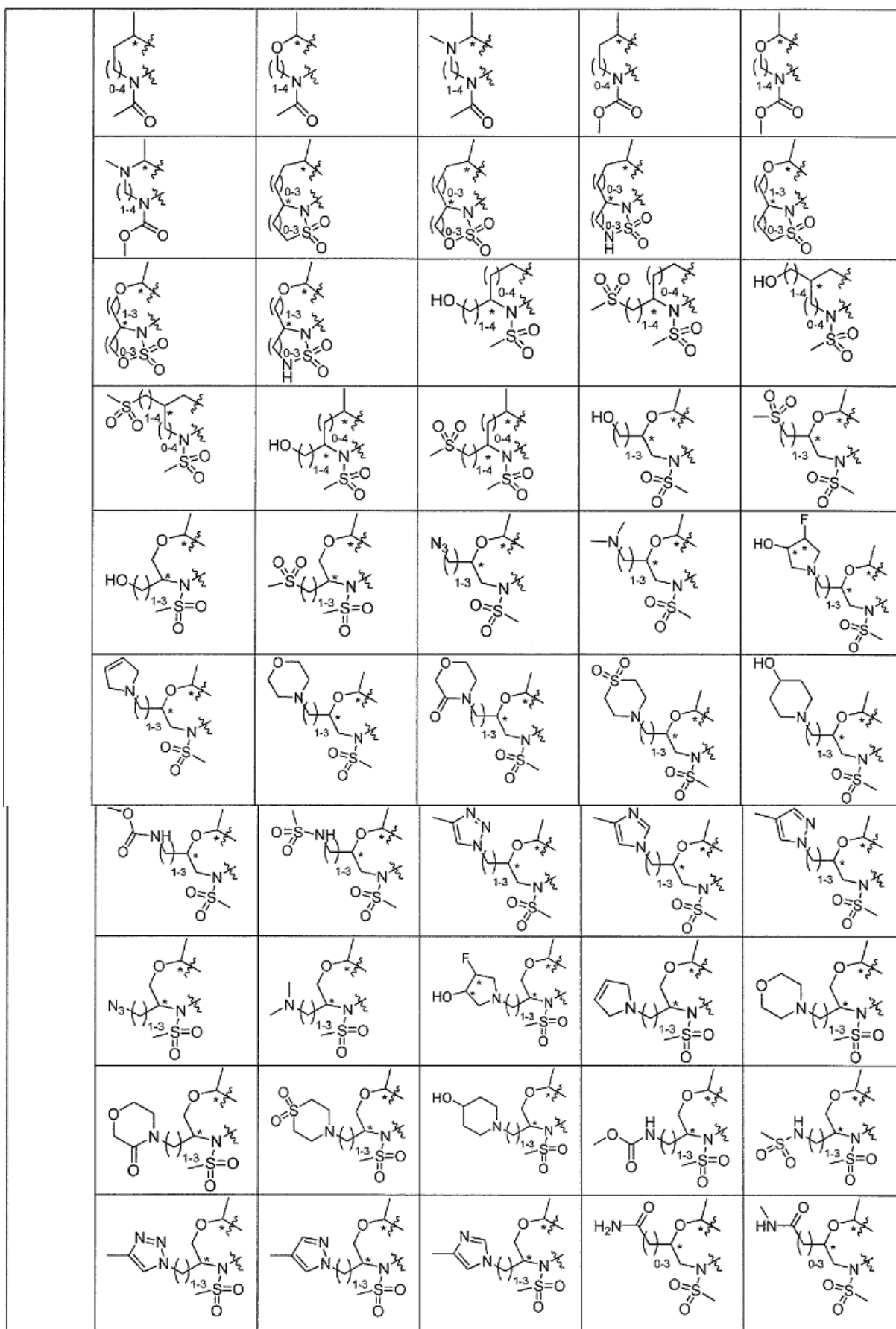


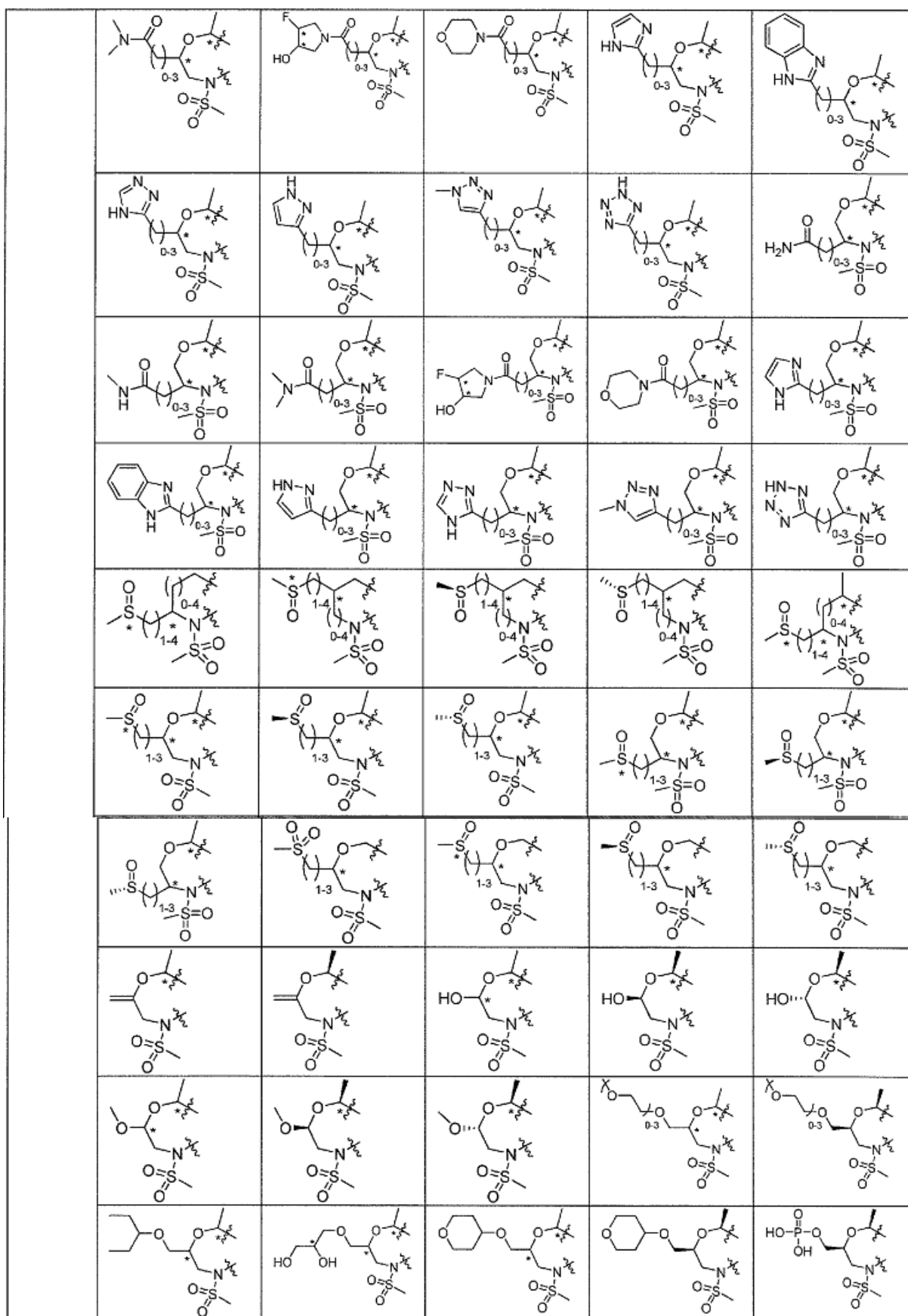
R ¹					
R ²					

R^{14}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl

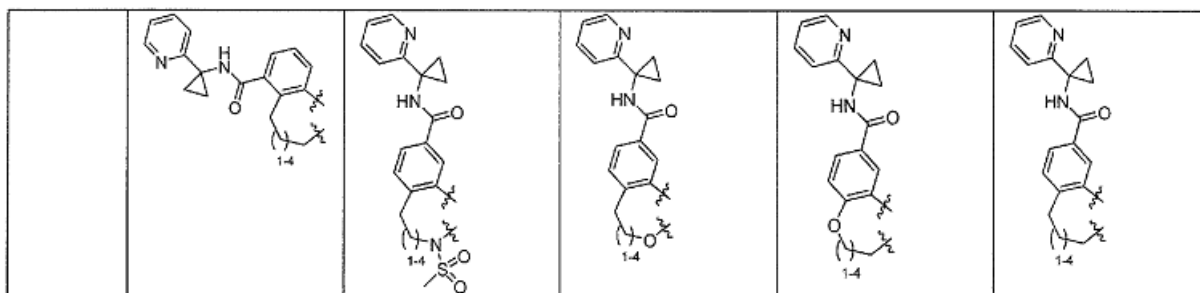




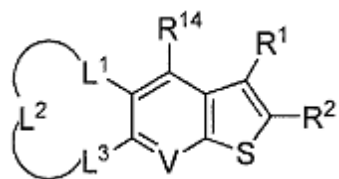




				</



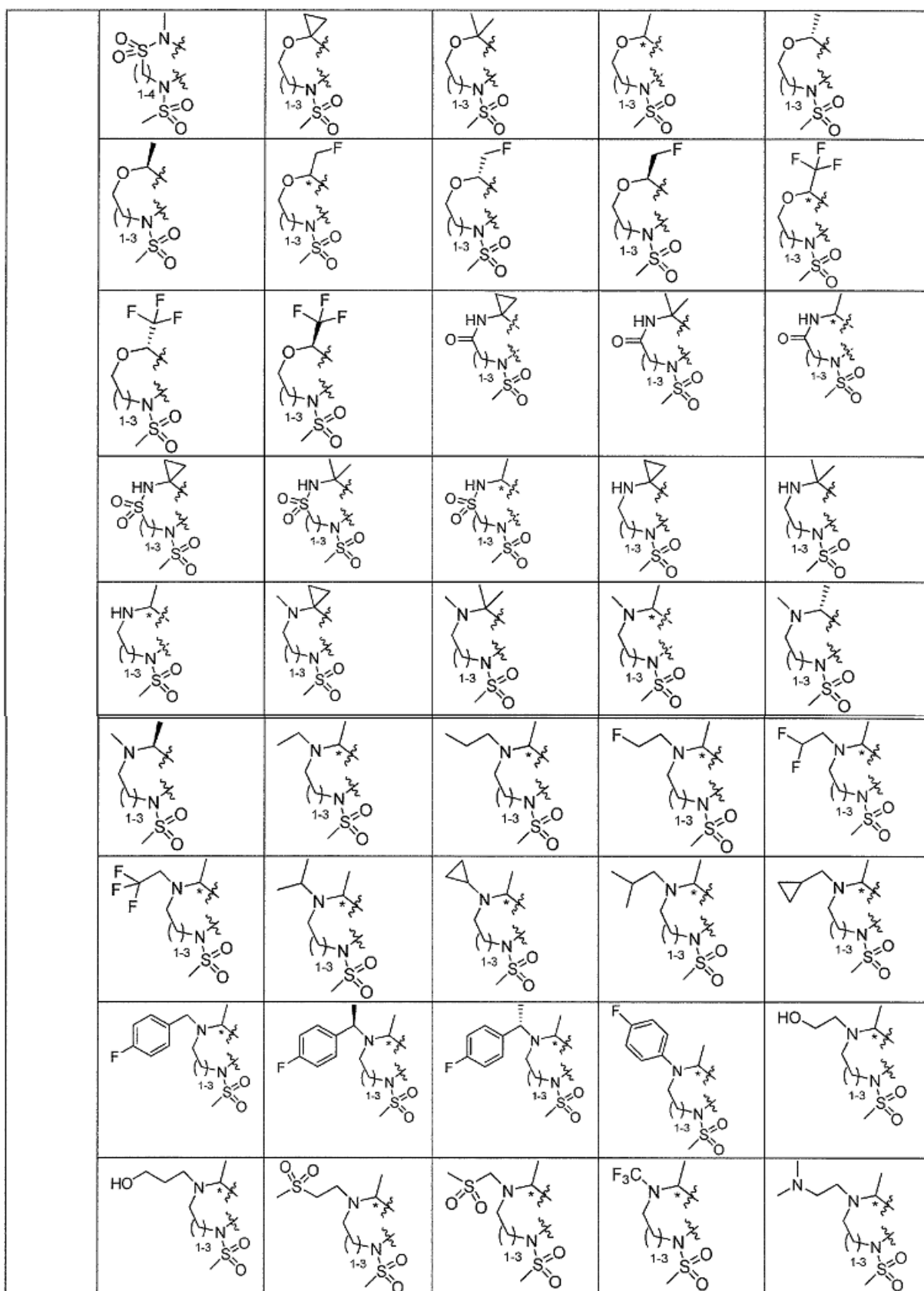
[00147] Таблица 5. Заміщені аналоги бензотіофену

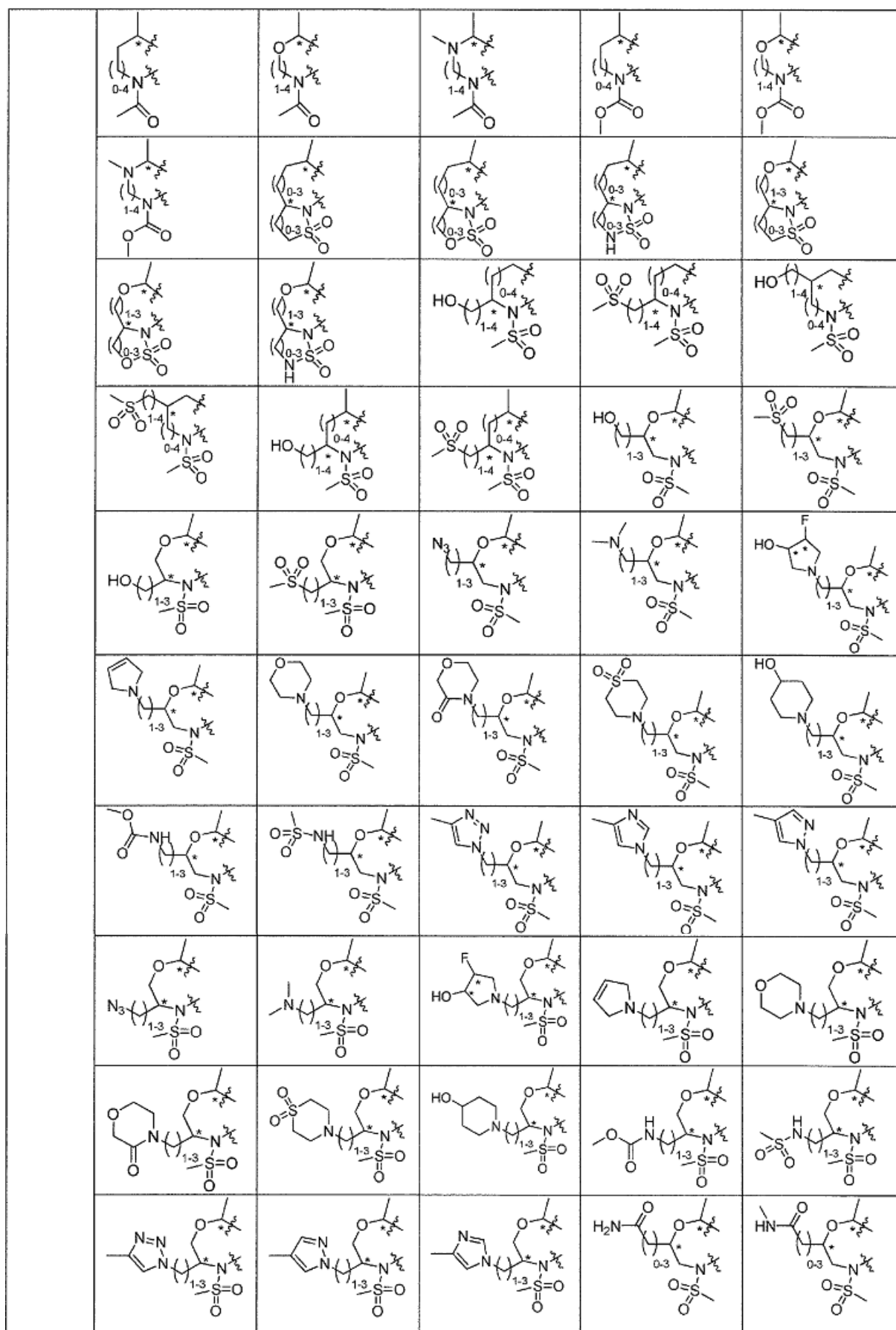


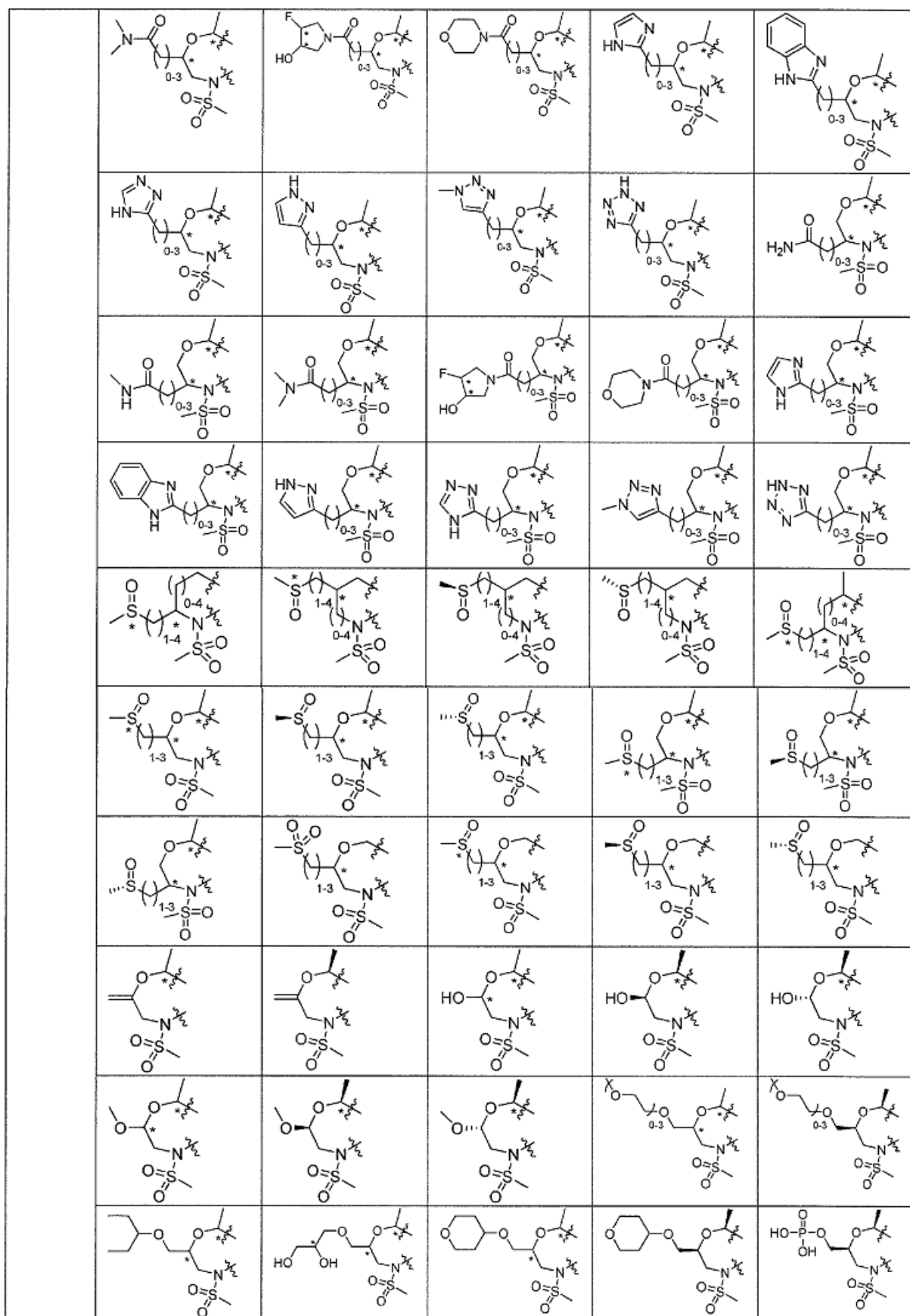
5

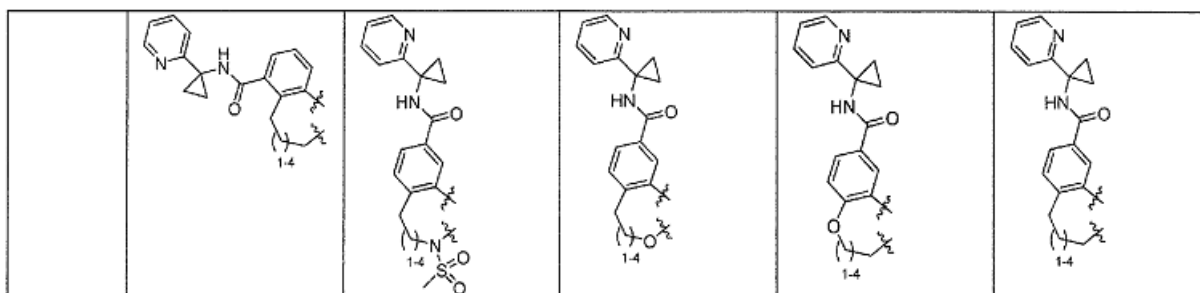
R ¹					
R ²					

R^{14}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl

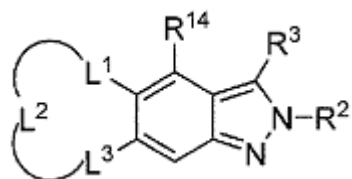








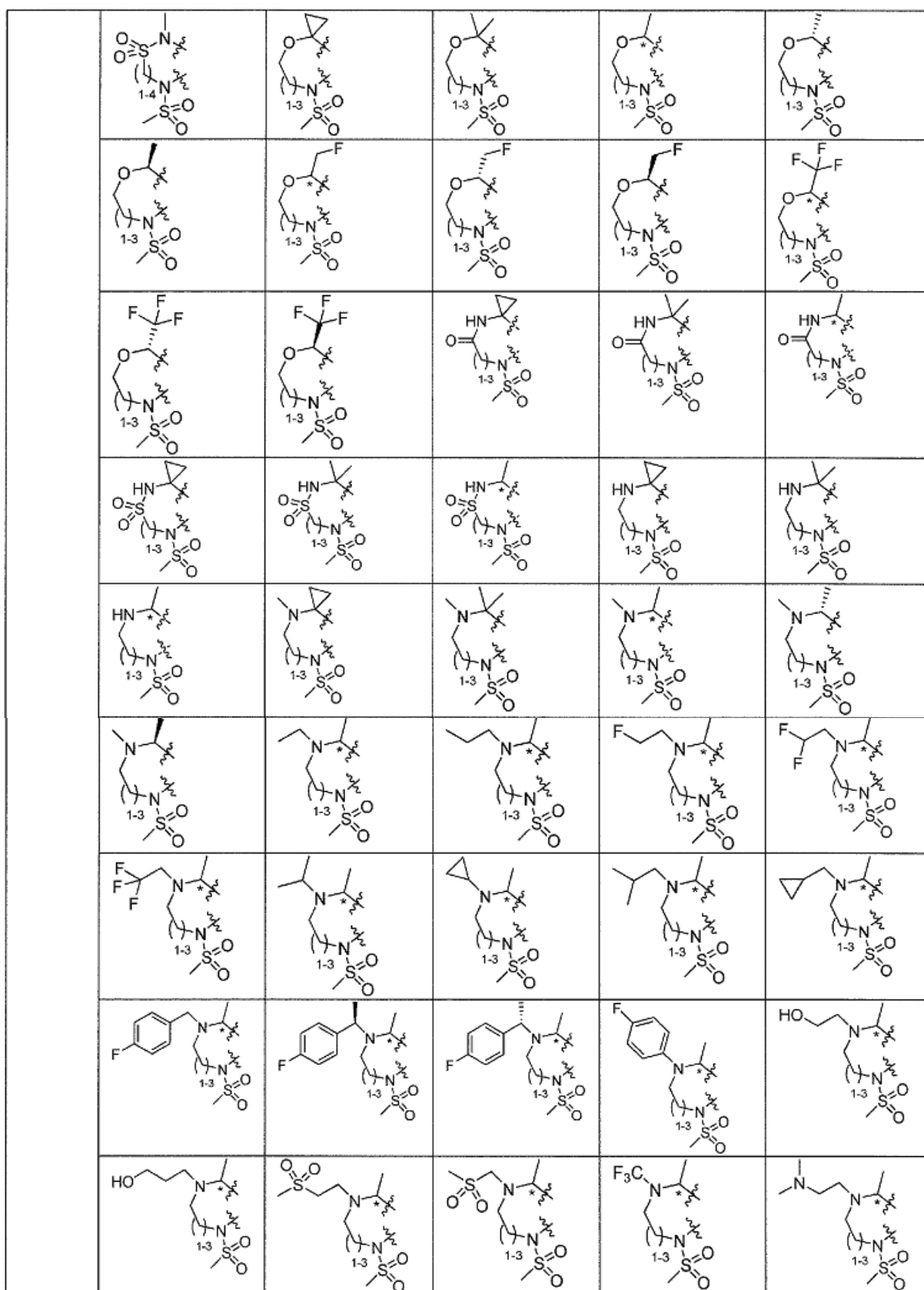
[00148] Таблица 6. Заміщені аналоги індазолу

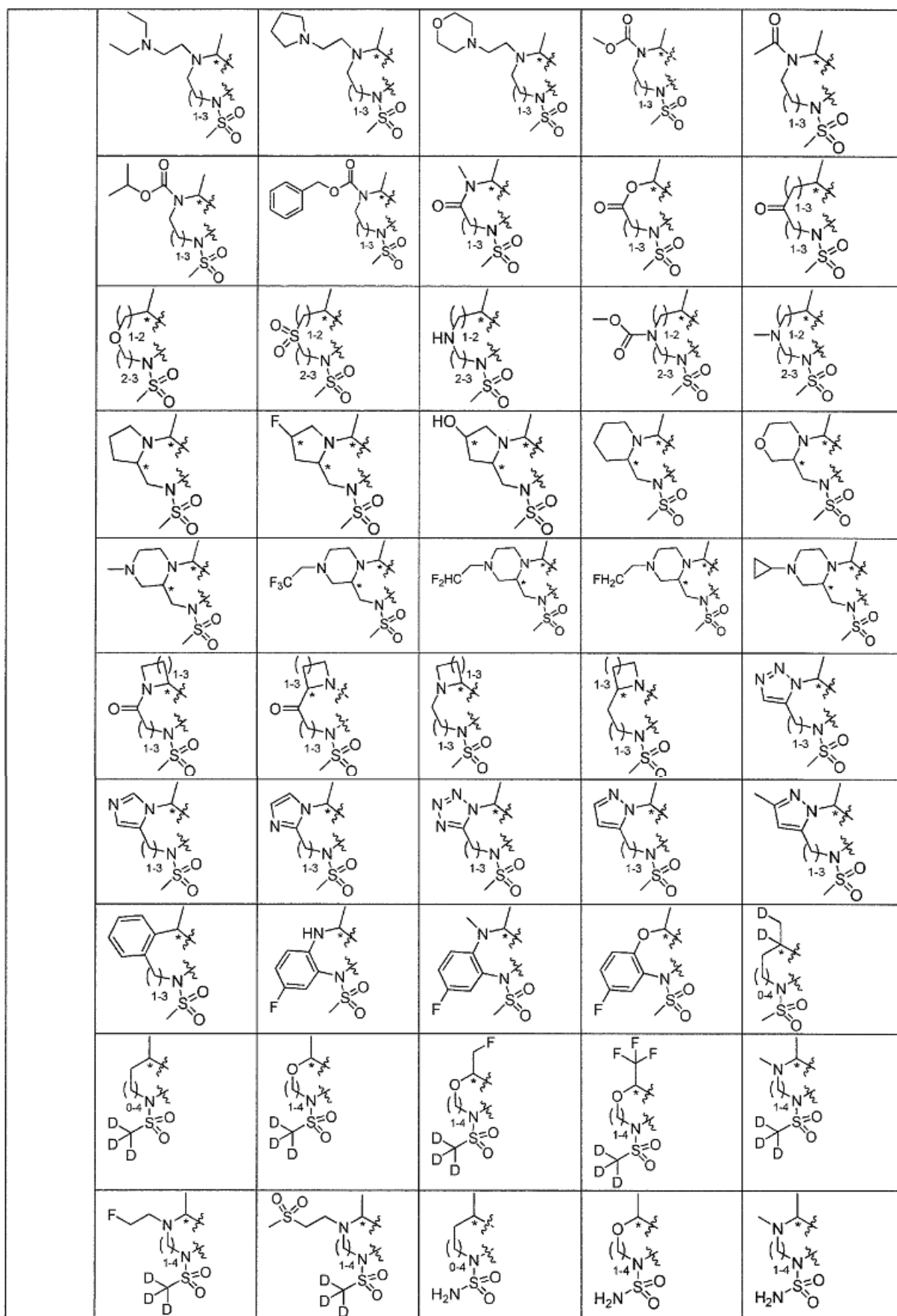


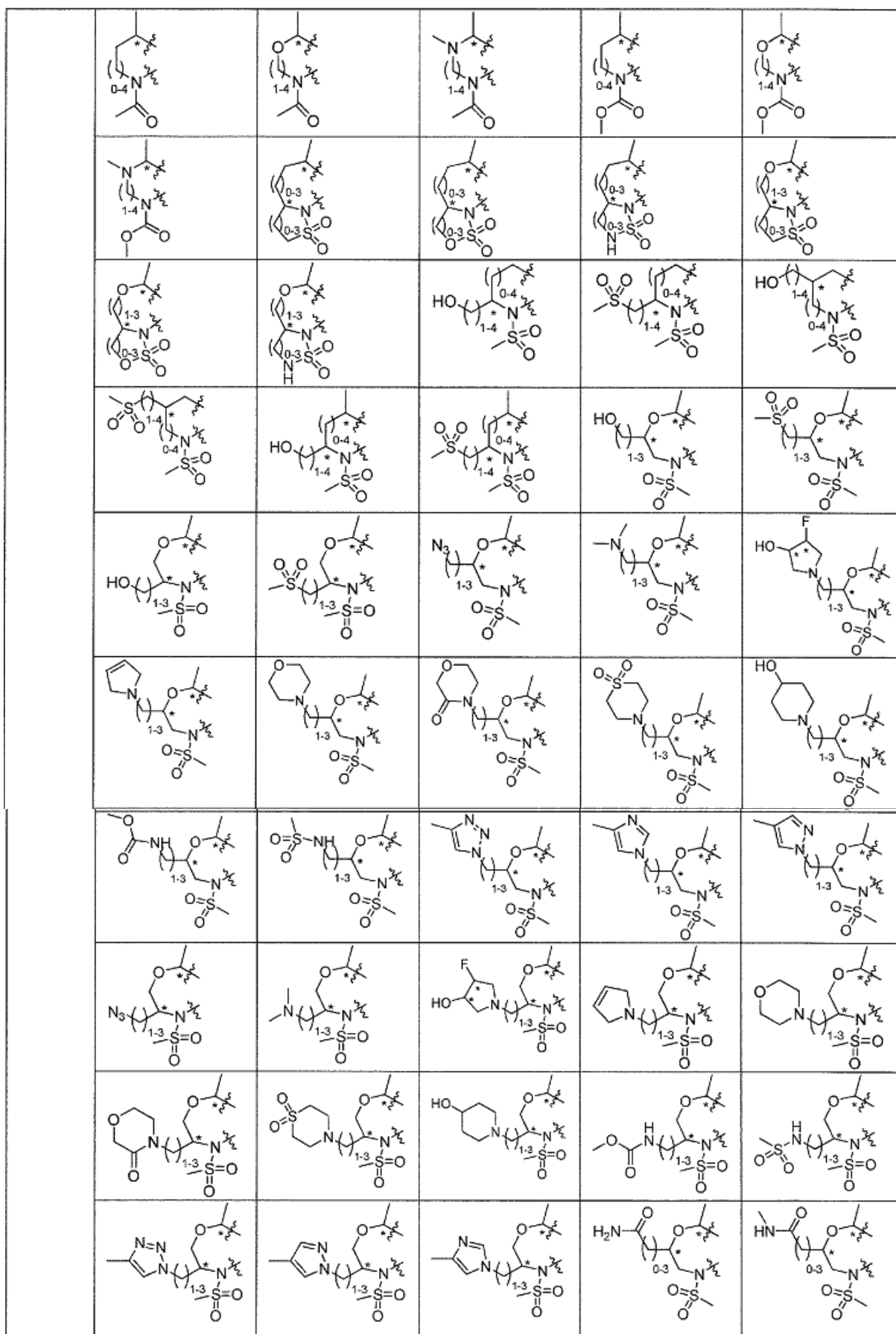
5

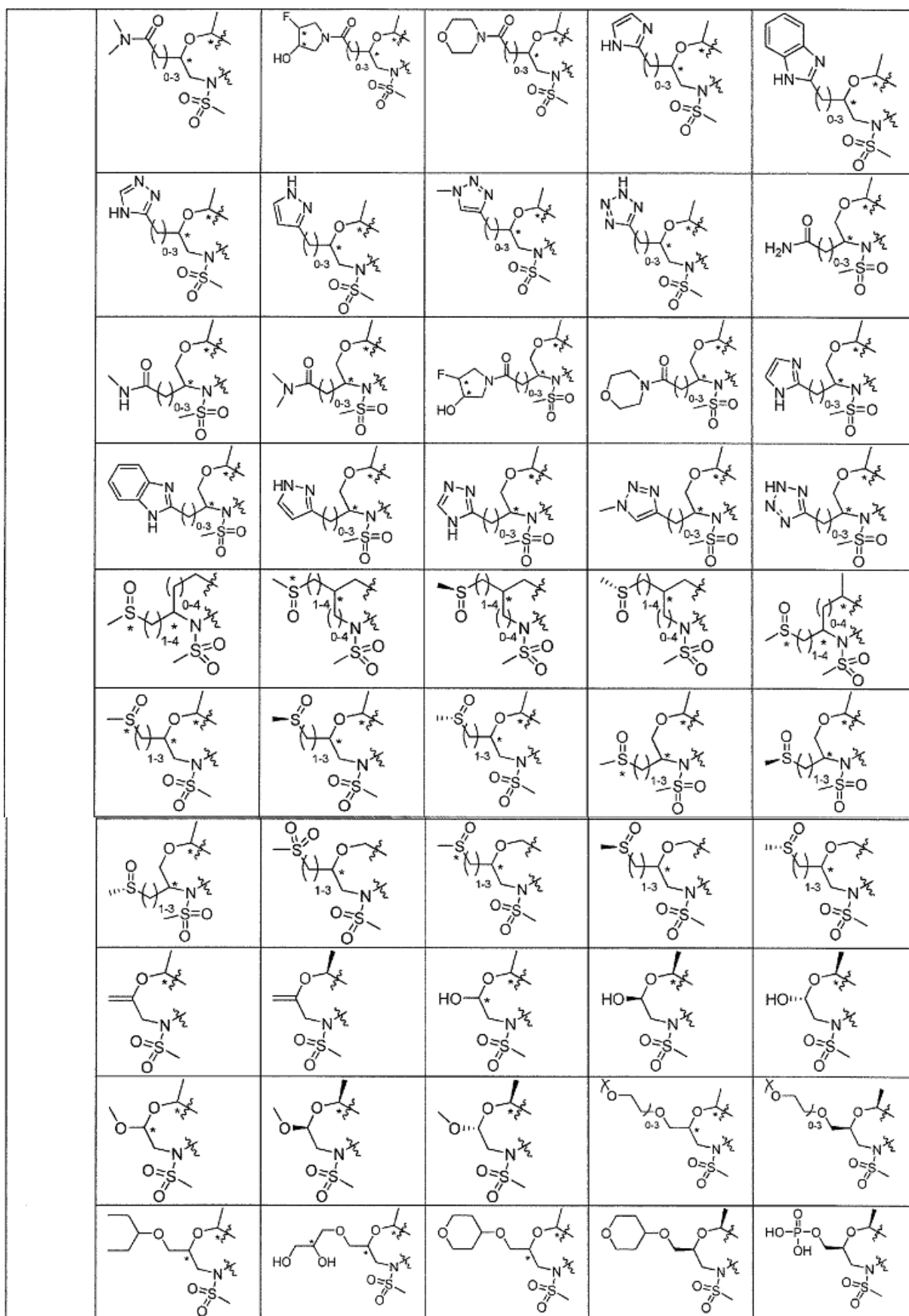
R ¹					
R ²					

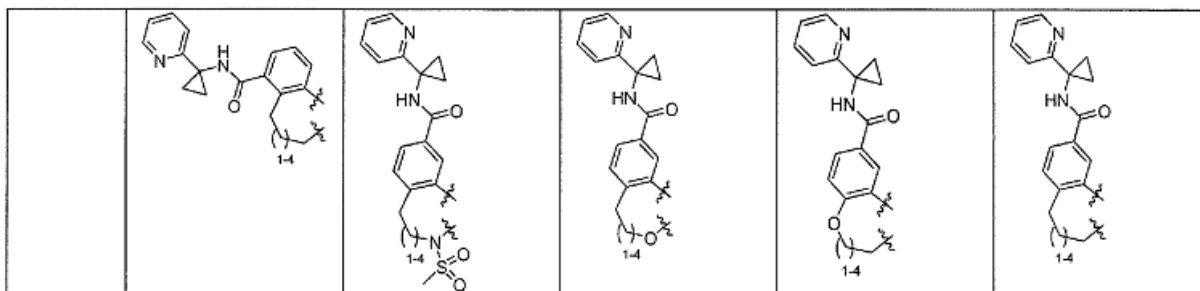
R^{14}	-H	-F	-Cl	-Me	-CF ₃
V	CH	N	C-Me	C-F	C-Cl





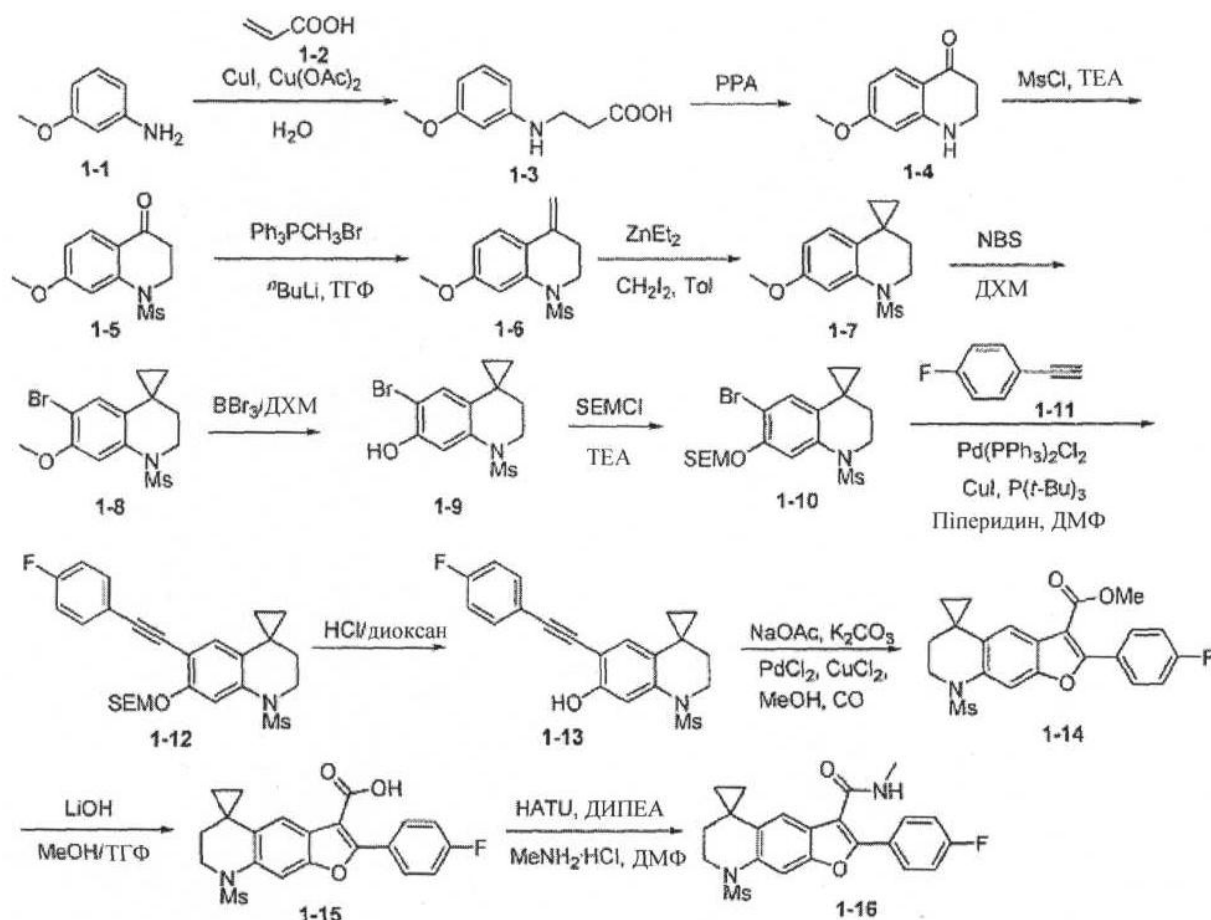






[00149] Наступні приклади ілюструють одержання та протівірусну оцінку сполук у рамках даного винаходу. Наступні приклади та композиції представлені для того, щоб фахівці в даній галузі могли більш чітко розуміти і застосовувати даний винахід на практиці. Їх слід вважати такими, які не обмежують рамки даного винаходу, а лише ілюстративними і типовими.

Схема 1



[00150] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 1. До розчину сполуки 1-1 (40,0 г, 325 ммоль) у воді (40 мл) послідовно додали сполуку 1-2 (12 г, 162 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,6 г, 3,25 ммоль) і CuI (0,6 г, 3,25 ммоль). Після перемішування за 100°C протягом 48 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і додали 30 % (вага/вага) водний розчин NaOH (20 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (60 мл \times 3), а pH водної фази довели до 7-8 додаванням концентрованої водної HCl . Отриману суміш концентрували in vacuo для видалення води, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (DCM/MeOH = від 60/1 до 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-3 (18 г, вихід 57 %) у вигляді коричневої твердої речовини. PX-MS (ESI): m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00151] Етап 2. Суміш сполуки 1-3 (40,0 г, 20,5 ммоль) у поліфосфорній кислоті (PPA) (100 мл) механічно перемішували за 90°C протягом 3 годин. Суміш остудили до 60°C і додали крижану воду (50 мл), перемішуючи, за 30 хвилин. Потім суміш екстрагували EtOAc (120 мл \times 3). Органічні екстракти об'єднали, промили водою (40 мл) і насиченим сольовим розчином (40 мл) і

висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 100/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-4 (18 г, вихід 50 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 [00152] Етап 3. До розчину сполуки 1-4 (4,00 г, 22,6 ммоль) і Et_3N (9,40 мл, 67,8 ммоль) у ДХМ (200 мл) додали MsCl (6,46 г, 56,4 ммоль) при 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакцію погасили додаванням крижаної води (250 мл), а водну фазу екстрагували ДХМ (100 мл \times 2). Органічні екстракти об'єднали, промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 400/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-5 (4,5 г, вихід 78 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H) ppm.

15 [00153] Етап 4. До суспензії $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (14,0 г, 39,2 ммоль) в 130 мл ТГФ додали $n\text{-BuLi}$ (2,5 М у гексані, 15,7 мл, 39,2 ммоль) за 0°C . Після перемішування за 0°C протягом 2 годин додали розчин сполуки 1-5 (4,00 г, 15,7 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш погасили додаванням водного розчину NH_4Cl (насичений, 20 мл). Суміш екстрагували EtOAc (600 мл \times 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ) для одержання сполуки 1-6 (1,2 г, вихід 30 %). PX-MC (ESI): m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6 Hz, 2H) ppm..

25 [00154] Етап 5. До розчину сполуки 1-6 (2,70 г, 10,7 ммоль) у сухому толуолі (200 мл) додали ZnEt_2 (1 М у гексані, 85,4 мл, 85,4 ммоль), а потім CH_2I_2 (46 г, 171 ммоль) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш розділили між EtOAc (100 мл) і 5 % HCl (100 мл). Органічний шар висушили безводним Na_2SO_4 і концентрували, а залишок очистили колонковою силікагелевою хроматографією (ДХМ) для одержання сполуки 1-7 (2,1 г, вихід 72 %). PX-MC (ESI): m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.81 - 1.83 (m, 2H), 1.01 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 5 Hz, 2H), 0.85 (dd, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 5 Hz, 2H) ppm.

35 [00155] Етап 6. До розчину сполуки 1-7 (290 мг, 1,09 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали NBS (194 мг, 1,09 ммоль) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/етилацетат = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-8 (220 мг, вихід 59 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.39 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 5 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 5 Hz, 2H) ppm.

40 [00156] Етап 7. До розчину сполуки 1-8 (200 мг, 0,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) додали BBr_3 (4 н. у ДХМ, 0,6 мл, 2,4 ммоль) за -20°C . Після перемішування за 0°C протягом 1 години реакцію погасили додаванням крижаної води (50 мл). Суміш екстрагували ДХМ (50 мл \times 2), а об'єднані екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/етилацетат = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-9 (120 мг, вихід 63 %) у вигляді твердої червоної речовини. PX-MC (ESI): m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.44 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.89 - 3.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.89 - 1.01 (m, 2H), 0.87 - 0.89 (m, 2H) ppm.

50 [00157] Етап 8. До розчину сполуки 1-9 (1,60 г, 4,82 ммоль) в 30 мл ТГФ додали ДМАП (30 мг) і TEA (1,46 г, 14,46 ммоль). Отриману суміш остудили до 0°C і додали SEMCl (1,60 г, 9,64 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 10 годин реакційну суміш вилили у воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (60 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 1-10 (2,2 г, вихід 99 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 485 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

55 [00158] Етап 9. До розчину сполуки 1-10 (1,60 г, 3,47 ммоль) в 20 мл ДМФ додали 1-11 (0,50 г, 4,16 ммоль), CuI (33 мг, 0,17 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (244 мг, 0,35 ммоль), $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (140 мг, 0,69 ммоль) і піперидин (1,18 г, 13,9 ммоль). Отриману суміш продули Ar і перемішували за 80°C протягом ночі. Потім реакційну суміш остудили до кімнатної температури, вилили у воду (60 мл)

і екстрагували EtOAc (100 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-12 (780 мг, вихід 45 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 524 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

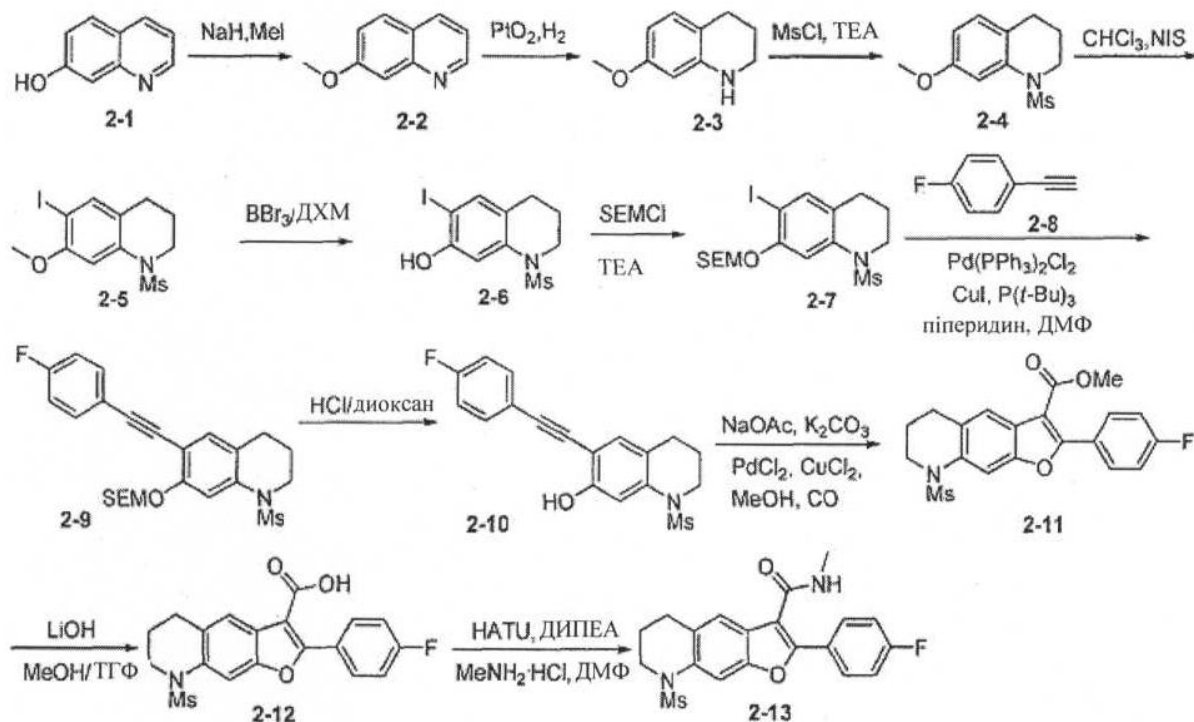
[00159] Етап 10. До розчину сполуки 1-12 (750 мг, 1,50 ммоль) у діоксані (10 мл) додали 4 н. HCl у діоксані (2 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин реакційну суміш концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 1-13 (600 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00160] Етап 11. До розчину сполуки 1-13 (600 мг, 1,62 ммоль) в MeOH (20 мл) додали NaOAc (265 мг, 3,24 ммоль), K_2CO_3 (448 мг, 3,24 ммоль), PdCl_2 (28 мг, 0,16 ммоль) і CuCl_2 (653 мг, 4,86 ммоль). Отриману суміш продули CO і перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою CO. Суміш розбавили EtOAc (80 мл) і відфільтрували через Целіт®545. Фільтрат промили водою (30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 16/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-14 (70 мг, вихід 10 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00161] Етап 12. До розчину сполуки 1-14 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/ТГФ (1 мл/2 мл) додали LiOH (0,65 ммоль). Після перемішування за 70 °C протягом 2 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і підкислили додаванням 1 н. водного розчину HCl (7 мл). Отриману суміш відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 1-15 (60 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 454 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

[00162] Етап 13. До розчину сполуки 1-15 (60 мг, 0,14 ммоль) у ДМФ (1,5 мл) додали HATU (66 мг, 0,17 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин до суміші додали ДІПЕА (181 мг, 1,40 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (47 мг, 0,70 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 хвилин і вилили у воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а отриману тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 600/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 1-16 (30 мг, вихід 50 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74 (br s, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.17 - 1.19 (m, 2H), 0.90 - 0.93 (m, 2H) ppm.

Схема 2



[00163] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 2. Суспензію NaH (16,1 г, 402 ммоль) у безводному

ДМФ (300 мл) остиудили до 0 °С, перемішуючи під аргоном, додали сполуку 2- 1 (20,0 г, 134 ммоль) у безводному ДМФ (200 мл) і перемішували суміш за 0 °С під аргоном протягом 1 години. Потім суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і додали MeI (22,8 г, 161 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакцію погасили

5 додаванням крижаної води (3000 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (500 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним MgSO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 2-2 (12,5 г, вихід 65 %) у вигляді коричневої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 160 [M+H]⁺.

10 [00164] Етап 2. Розчин сполуки 2-2 (12,5 г, 79 ммоль) і PtO₂ (1,1 г, 4,8 ммоль) в MeOH (500 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин під атмосферою H₂. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт®545, а фільтрат концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір = 1/8 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 2-3 (9,0 г, вихід 78 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI):

15 m/z 164 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 - 3.28 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.91 (dd, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 2H) ppm.

[00165] Етап 3. До розчину сполуки 2-3 (9,0 г, 55 ммоль) і TEA (13,6 г, 135 ммоль) у ДХМ (200 мл) за 0 °С додали MsCl (9,1 г, 80 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури

20 протягом 30 хвилин до реакційної суміші додали крижану воду (250 мл). Суміш екстрагували ДХМ (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір = 1/6 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 2-4 (10,6 г, вихід 80 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI):

25 m/z 242 [M+H]⁺.

[00166] Етап 4. N-йодсукцинімід (NIS) (19,8 г, 88,0 ммоль) додали до розчину сполуки 2-4 (10,6 г, 44 ммоль) в CHCl₃ (200 мл) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури

30 протягом 16 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір = 1/6 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 2-6 (12,6 г, вихід 80 %). PX-MC (ESI): m/z 368 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.79 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H) ppm.

[00167] Етап 5. Розчин BBr₃ (13,6 мл / 4,0 М, 54,4 ммоль) у ДХМ додали до розчину сполуки 2-5 (5,04 г, 13,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) за -20 °С. Після перемішування за -20 °С протягом 1 години до реакційної суміші додали крижану воду (200 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/петролейний ефір = 1/12 (об'єм/об'єм)) для одержання

40 сполуки 2-6 (1,4 г, вихід 25 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 354 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.42 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H) ppm.

[00168] Етап 6. До розчину сполуки 2-6 (1,2 г, 3,4 ммоль) в 20 мл ТГФ додали ДМАП (20 мг), а потім Et₃N (0,69 г, 6,8 ммоль) за кімнатної температури. Отриману суміш остиудили до 0 °С і додали SEMCl (0,68 г, 4,08 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш вилили в крижану воду (50 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (60

45 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 2-7 (1,6 г, кількісний вихід) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 506 [M+Na]⁺.

50 [00169] Етап 7. До розчину 2-7 (1,60 г, 3,31 ммоль) в 20 мл ДМФ додали 2-8 (0,48 г, 4,0 ммоль), CuI (32 мг, 0,17 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (232 мг, 0,330 ммоль), P(t-Bu)₃ (133 мг, 0,660 ммоль) і піперидин (1,13 г, 13,2 ммоль). Отриману суміш продули Ar і перемішували за 80 °С протягом ночі. Отриману суміш вилили в крижану воду (60 мл) і екстрагували EtOAc (100 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (250 мл × 5) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ацетон/петролейний ефір = 1/10 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 2-9 (1,2 г, вихід 76 %) у

55 вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 498 [M+Na]⁺.

[00170] Етап 8. До розчину сполуки 2-9 (1,2 г, 2,52 ммоль) в 16 мл діоксану додали 4 н. HCl у діоксані (7,6 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури

60 протягом 30 хвилин реакційну суміш концентрували, а залишок висушили in vacuo для

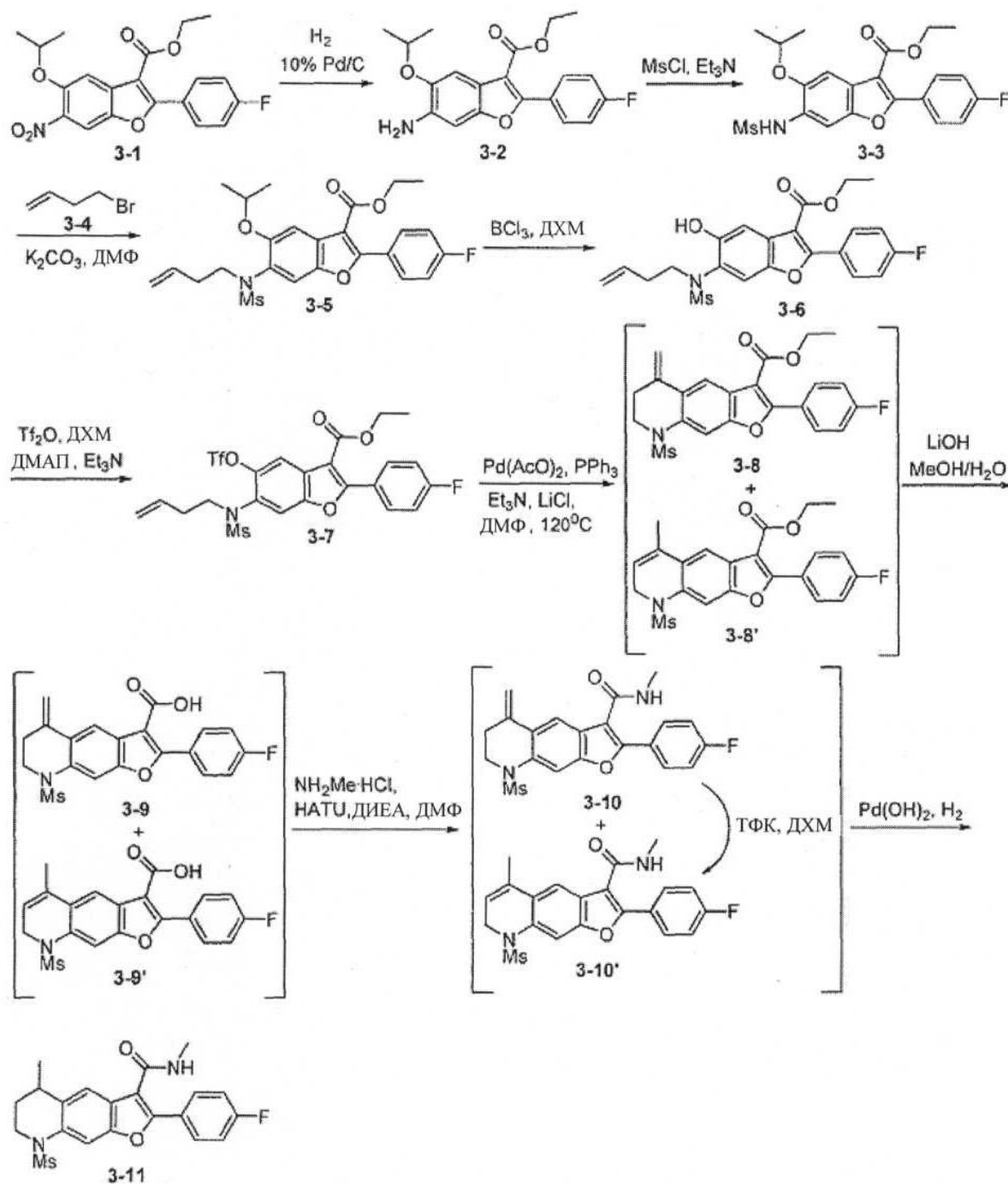
одержання неочищеної сполуки 2-10 (870 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовували на наступному етапі без очищення. PX-MC (ESI): m/z 346 $[M+H]^+$.

5 [00171] Етап 9. До розчину сполуки 2-10 (600 мг, 1,74 ммоль) в MeOH (17 мл) додали NaOAc (285 мг, 3,48 ммоль), K_2CO_3 (481 мг, 3,48 ммоль), $PdCl_2$ (31,0 мг, 0,17 ммоль) і $CuCl_2$ (702 мг, 5,22 ммоль), і отриману суміш продули CO. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (100 мл) і відфільтрували. Фільтрат промили водою (30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ацетон/петролейний ефір = 1/10 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 2-11 (140 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 404 $[M+H]^+$.

10 [00172] Етап 10. До розчину сполуки 2-11 (140 мг, 0,35 ммоль) в MeOH/ТГФ (2 мл/4 мл) додали $LiOH \cdot H_2O$ (58 мг, 1,4 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 70 °C протягом 1 години реакційну суміш остудили до 0 °C і підкислили 1 н. водним розчином HCl (3 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 2-12 (136 мг, кількісний вихід) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 390 $[M+H]^+$.

15 [00173] Етап 11. До розчину сполуки 2-12 (60 мг, 0,15 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали HATU (68,4 мг, 0,18 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додали N,N-диізопропілетиламін (DIEA або ДІПЕА) (194 мг, 1,5 ммоль) і $MeNH_2 \cdot HCl$ (52 мг, 0,77 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин реакційну суміш вилили в крижану воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а зібрану тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією для одержання сполуки 2-13 (20 мг, вихід 33 %). PX-MC (ESI): m/z 403 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88 - 7.93 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 3.85 - 3.89 (m, 2H), 3.00 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.01 - 2.06 (m, 2H) ppm.

Схема 3



5 [00174] Етап 1. Додержуйтея Схеми 3. Суміш сполуки 3-1 (2,00 г, 5,16 ммоль) (отриманої способом, описаним у публікації WO200759421 з деякими змінами) і 10 % Pd/C (1,0 г) в EtOAc (40 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин під атмосферою H_2 . Реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання сполуки 3-2 (1,7 г, вихід 92 %). РХ-МС (ESI): m/z 358 $[M+H]^+$.

10 [00175] Етап 2. До розчину сполуки 2 (1,70 г, 4,76 ммоль) і ТЕА (1,32 мл, 9,52 ммоль) у ДХМ (50 мл) додали MsCl (0,660 г, 5,71 ммоль) за $0^\circ C$. Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин до реакційної суміші додали крижану воду (250 мл). Суміш екстрагували ДХМ (100 мл \times 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 3-3 (2,07 г, кількісний вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI):

15

m/z 436 [M+H]⁺.

[00176] Етап 3. До розчину сполуки 3-3 (4,00 г, 9,5 ммоль) у ДМФ (50 мл) за кімнатної температури додали K₂CO₃ (5,25 г, 38,0 ммоль) і сполуку 3-4 (1,54 г, 11,4 ммоль). Після перемішування за 80 °С протягом ночі реакційну суміш вилили в крижану воду (60 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 3-5 (4,2 г, вихід 92 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 512 [M+Na]⁺.

[00177] Етап 4. До розчину сполуки 3-5 (2,1 г, 4,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) додали BCl₃ (1 н. у ДХМ, 12,9 мл) за -78 °С; розчин залишили перемішуватися за -30 °С протягом 1 години, а потім погасили крижаною водою (200 мл). Суміш екстрагували ДХМ (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 3-6 (1,7 г, вихід 86 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 448 [M+H]⁺.

[00178] Етап 5. До розчину сполуки 3-6 (3,30 г, 7,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (160 мл) послідовно додали ДМАП (45 мг, 0,37 ммоль), DІЕА (2,58 мл, 14,8 ммоль) і Tf₂O (1,5 мл, 8,9 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 20 хвилин до реакційної суміші додали крижану воду (100 мл). Органічний шар промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 3-7 (3,2 г, вихід 86 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 602 [M+Na]⁺.

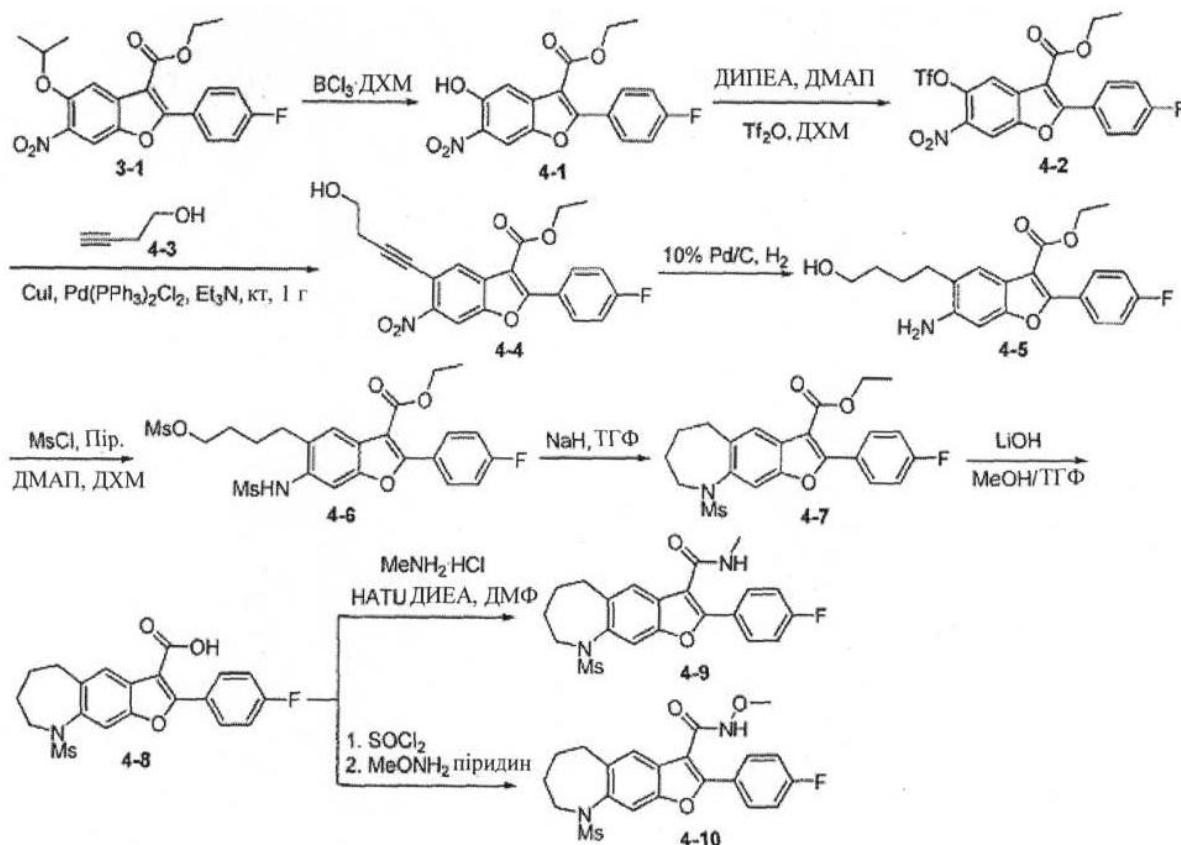
[00179] Етап 6. До розчину сполуки 3-7 (3,00 г, 5,18 ммоль) в 20 мл ДМФ за кімнатної температури додали Pd(OAc)₂ (116 мг, 0,520 ммоль), PPh₃ (136 мг, 0,520 ммоль), LiCl (242 мг, 5,70 ммоль) і Et₃N (1,44 мл, 10,4 ммоль). Отриману суміш продули Ar і перемішували за 120 °С протягом ночі. Суміш остудили до кімнатної температури і вилили в 60 мл води. Отриману суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 3) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання суміші сполук 3-8 і 3-8' (1,4 г, вихід 63 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 430 [M+H]⁺.

[00180] Етап 7. До розчину сполук 3-8 і 3-8' (1,00 г, 2,33 ммоль) в MeOH/ТГФ (14 мл/14 мл) додали LiOH (335 мг, 13,97 ммоль). Отриману суміш перемішували за 80 °С протягом 1 години, остудили до кімнатної температури і підкислили 1 н. водним розчином HCl (5 мл). Суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою і висушили in vacuo для одержання суміші сполук 3-9 і 3-9' (980 мг, вихід 98 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі. PX-MC (ESI): m/z 402 [M+H]⁺.

[00181] Етап 8. До розчину сполук 3-9 і 3-9' (950 мг, 2,37 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали HATU (1,35 г, 3,55 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин і додали DІЕА (3,30 мл, 19,0 ммоль) і MeNH₂·HCl (639 мг, 9,47 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин реакційну суміш вилили в крижану воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією для одержання суміші сполук 3-10 і 3-10' (580 мг, вихід 59 %). PX-MC (ESI): m/z 415 [M+H]⁺. Сполуку 3-10 легко перетворили на сполуку 3-10' в CH₂Cl₂ за присутності ТФК. PX-MC (ESI): m/z 415 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.93 - 7.96 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

[00182] Етап 9. Суміш сполук 3-10 і 3-10' (41,4 мг, 0,10 ммоль) і Pd(OH)₂ (22 мг) в EtOAc (20 мл) і MeOH (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин під атмосферою H₂. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт®545, а фільтрат концентрували. Залишок очистили перекристалізацією (гексан/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 3-11 (23 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 417 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 5.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17 - 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.93 (br s, 1H), 3.89 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.86 (m, 1H), 3.03 - 3.06 (m, 1H), 3.00 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.13 - 2.16 (m, 1H), 1.70 - 1.73 (m, 1H), 1.42 (d, 3H) ppm.

Схема 4



5 [00183] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 4. До розчину сполуки 3-1 (4,00 г, 10,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) додали BCl_3 (1 н. в CH_2Cl_2 , 20,6 ммоль) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години до реакційної суміші додали крижану воду (100 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (800 мл \times 2), об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 4-1 (3,4 г, вихід 96 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 [00184] Етап 2. До розчину сполуки 4-1 (3,4 г, 9,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) додали ДМАП (120 мг, 0,980 ммоль) і ДІЕА (1,52 г, 11,8 ммоль), а потім Tf_2O (3,20 г, 11,3 ммоль) за 0°C . Після перемішування за 0°C протягом 2 годин до реакційної суміші додали крижану воду (100 мл). Органічний шар відокремили, промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 4-2 (4,6 г, кількісний вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 [00185] Етап 3. До розчину 4-2 (2,0 г, 4,2 ммоль) в 20 мл ДМФ додали 4-3 (0,44 г, 6,3 ммоль), CuI (0,16 г, 0,84 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,29 г, 0,42 ммоль) і Et_3N (20 мл). Отриману суміш продули Ar , перемішували за кімнатної температури протягом 1 години і вилили в крижану воду (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (50 мл \times 5), об'єднані органічні екстракти промили водою і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 4/1 (об'єм/об'єм) до 3/2 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 4-4 (1,10 г, вихід 69 %) у вигляді сірої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

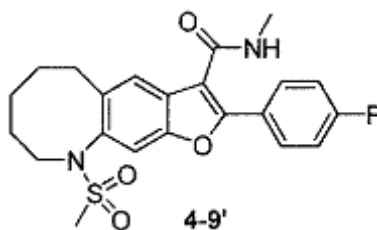
20 [00186] Етап 4. До розчину сполуки 4-4 (2,00 г, 5,03 ммоль) в EtOAc (150 мл) додали 10 % Pd/C (2,0 г). Отриману суміш продули H_2 і перемішували за кімнатної температури протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш відфільтрували через Целіт® 545, фільтрат концентрували і висушили *in vacuo* для одержання сполуки 4-5 (1,8 г, вихід 97 %). PX-MC (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.98 - 8.01 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.39 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69 - 1.80 (m, 4), 1.40 (t, $J = 7$ Hz, 3H) ppm.

[00187] Етап 5. До розчину сполуки 4-5 (1,80 г, 4,85 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) додали ДМАП (6 мг) і безводний піридин (3,07 г, 38,8 ммоль), а потім MsCl (1,60 г, 14,5 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин до реакційної суміші додали крижану воду (50 мл). Органічний шар відокремили, промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 4-6 (1,4 г, вихід 55 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 449 $[\text{M}-\text{Ms}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02 - 8.05 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.42 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.04 - 3.08 (m, 6H), 2.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.81 - 1.92 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

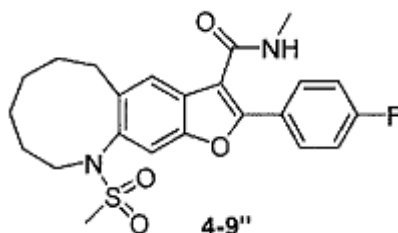
[00188] Етап 6. До суспензії NaN (0,21 г, 60 % у мінеральному маслі, 5,31 ммоль) у безводному ТГФ (160 мл) додали розчин сполуки 4-6 (1,40 г, 2,65 ммоль) у безводному ТГФ (40 мл) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин до реакційної суміші додали насичений водний розчин NH_4Cl (10 мл). Отриману суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (100 мл). Суміш промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 4-7 (1,1 г, вихід 96 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.02 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 4.42 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.94 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.40 - 1.43 (m, 3H) ppm.

[00189] Етап 7. До розчину сполуки 4-7 (50 мг, 0,12 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (2 мл/4 мл) додали LiOH (2,0 н, 0,46 ммоль). Отриману суміш перемішували за 70 °С протягом 2 годин, остудили до кімнатної температури і підкислили 1 н. водним розчином HCl (5 мл). Потім суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 4-8 (46 мг, вихід 95 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00190] Етап 8. До розчину сполуки 4-8 (46 мг, 0,12 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали HATU (54 мг, 0,14 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин і додали DIEA (154 мг, 1,20 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (41 мг, 0,60 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин реакційну суміш вилили в крижану воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 4-9 (30 мг, вихід 61 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.89 - 7.92 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98 - 3.03 (m, 5H), 1.93 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H) ppm.



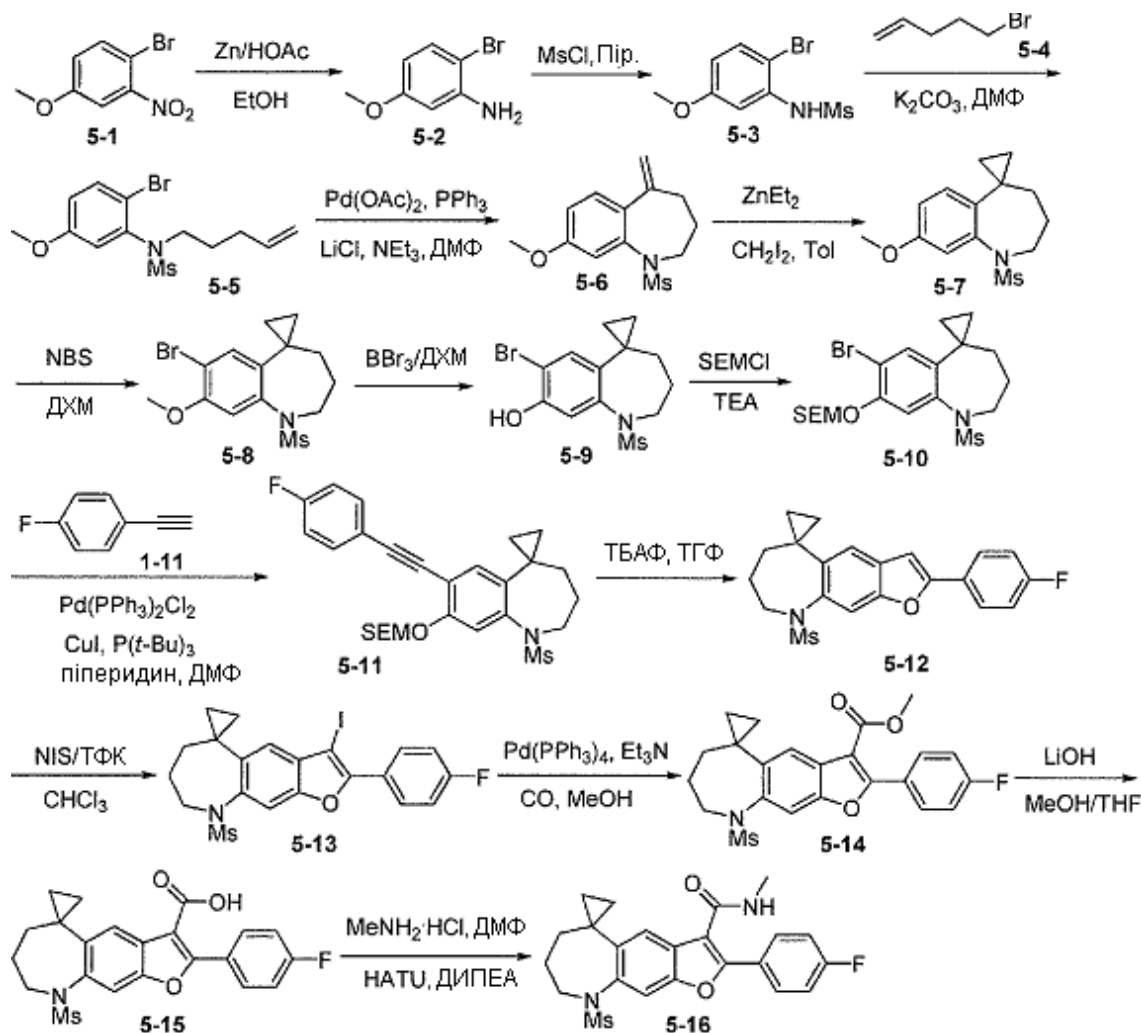
[00191] Синтез сполуки 4-9'. За Схемою 4, замінивши сполуку 4-3 (бут-3-ін-1-ол) на пент-4-ін-1-ол, отримали сполуку 4-9' у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.08 (m, 5H), 3.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.59 (m, 6H) ppm.



[00192] Синтез сполуки 4-9''. За Схемою 4, замінивши сполуку 4-3 (бут-3-ін-1-ол) на гекс-5-ін-1-ол, одержали сполуку 4-9'' у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 447 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 - 3.02 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 1.90 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 1H), 1.26 - 1.65 (m, 4H), 1.06 (m, 1H) ppm.

[00193] Синтез сполуки 4-10. Суміш сполуки 4-8 (50 мг, 0,12 ммоль) в $SOCl_2$ (1,5 мл) перемішували за 80 °С протягом 2 годин. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеного хлорангідриду кислоти, який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Потім неочищений хлорангідрид кислоти розчинили у безводному піридині (1,5 мл), а потім додали О-метилгідроксиламіну гідрохлорид (124 мг, 0,490 ммоль). Після перемішування за 100 °С протягом 1,5 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 4-10 (20 мг, вихід 37 %) у вигляді білого порошку. РХ-МС (ESI): m/z 433 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.97 - 3.00 (m, 2H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 1.69 - 1.76 (m, 2H) ppm.

Схема 5



[00194] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 5. До суспензії Zn (3,92 г, 60,3 ммоль) в EtOH (80 мл) додали HOAc (3 мл), а потім розчин сполуки 5-1 (2,0 г, 8,6 ммоль) в EtOH (20 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш відфільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок розбавили EtOAc (150 мл). Суміш промили водою (200 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 19/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-2 (1,15 г, вихід 48 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 202 [M+H]⁺.

[00195] Етап 2. До розчину сполуки 5-2 (10,0 г, 49,8 ммоль) у безводному піридині (50 мл) додали MsCl (4,04 мл, 52,2 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавили EtOAc (200 мл). Суміш промили 1 н. водним розчином HCl (100 мл × 3), насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-3 (9,3 г, вихід 67 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 280 [M+H]⁺.

[00196] Етап 3. До розчину сполуки 5-3 (800 мг, 2,86 ммоль) у ДМФ (10 мл) додали сполуку 5-4 (511 мг, 3,43 ммоль) і K₂CO₃ (1,58 г, 11,4 ммоль). Після перемішування за 80 °C протягом 4 годин до реакційної суміші додали крижану воду (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний шар промили водою (50 мл × 5) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-5 (980 мг, вихід 99 %). PX-MC (ESI): m/z 347 [M+H]⁺.

[00197] Етап 4. До розчину сполуки 5-5 (980 мг, 2,83 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали Pd(OAc)₂ (64 мг, 0,28 ммоль), PPh₃ (297 мг, 1,13 ммоль), LiCl (132 мг, 3,11 ммоль) і Et₃N (572 мг, 5,66 ммоль), і отриману суміш продули Ar і перемішували за 120 °C протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш остудили до кімнатної температури і вилили у воду (60 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 2), об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 5) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-6 (600 мг, вихід 79 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 268 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.80 - 3.83 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6 Hz, 2H), 1.89 - 1.93 (m, 2H) ppm.

[00198] Етап 5. До розчину сполуки 5-6 (3,60 г, 13,5 ммоль) у толуолі (60 мл) додали ZnEt₂ (1 М у гексані, 108 ммоль) і CH₂Cl₂ (57,6 г, 216 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш розбавили EtOAc (100 мл); отриману суміш промили 5 % (вага/вага) водним розчином HCl (100 мл), насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = від 20/1 до 8/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-7 (2,5 г, вихід 66 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 282 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.92 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 0.90 (br s, 2H), 0.73 (br s, 2H) ppm.

[00199] Етап 6. До розчину сполуки 5-7 (1,80 г, 6,43 ммоль) у ДХМ (65 мл) додали NBS (2,28 г, 12,9 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом 24 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 15/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-8 (860 мг, вихід 38 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 360 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.90 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), 0.90 (br s, 2H), 0.75 (br s, 2H) ppm.

[00200] Етап 7. До розчину сполуки 5-8 (800 мг, 2,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) додали BBr₃ (4 н у ДХМ, 8,91 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 20 хвилин реакційну суміш вилили в крижану воду (150 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (50 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 5-9 (670 мг, вихід 87 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 346 [M+H]⁺.

[00201] Етап 8. До розчину сполуки 5-9 (670 мг, 1,94 ммоль) у ТГФ (30 мл) додали ДМАП (20 мг) і TEA (588 мг, 5,82 ммоль). Отриману суміш остудили до 0 °C і додали SEMCl (643 мг, 3,87 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1,5 години реакційну суміш вилили у воду (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (60 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти

промили насиченим сольовим розчином (30 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-10 (460 мг, вихід 50 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 498 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5 [00202] Етап 9. До розчину сполуки 5-10 (460 мг, 0,970 ммоль) у ДМФ (6 мл) додали сполуку 1-11 (139 мг, 1,16 ммоль), CuI (9,3 мг, 0,050 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (68 мг, 0,097 ммоль), $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (39 мг, 0,19 ммоль) і піперидин (330 мг, 3,88 ммоль). Отриману суміш продули Ar і перемішували за 80°C протягом ночі. Потім реакційну суміш додали у воду (60 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл \times 5) і висушили безводним Na_2SO_4 .
10 Розчинник вилучили, а залишок очистили колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = від 10/1 до 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-11 (300 мг, вихід 60 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 538 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[00203] Етап 10. До розчину сполуки 5-11 (280 мг, 0,54 ммоль) у ТГФ (15 мл) додали ТБАФ (851 мг, 3,26 ммоль) під атмосферою Ar . Після дефлегмації протягом ночі реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 8/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-12 (100 мг, вихід 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 86 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.64 - 3.69 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.96 (br s, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.01 (br s, 2H), 0.81 (br s, 2H) ppm.

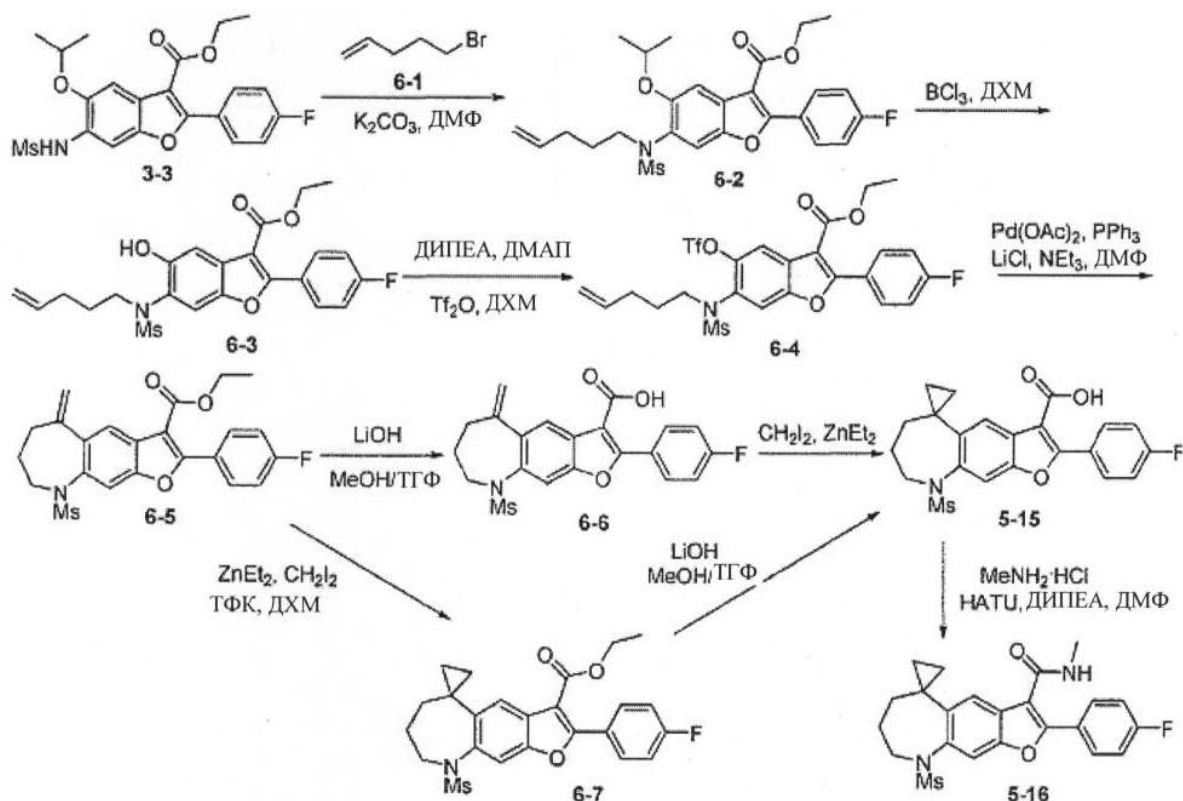
20 [00204] Етап 11. До розчину сполуки 5-12 (80 мг, 0,21 ммоль) у ТЕА (0,5 мл) і CHCl_3 (0,5 мл) додали NIS (70 мг, 0,31 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-13 (80 мг, вихід 75 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 [00205] Етап 12. До розчину сполуки 5-13 (80 мг, 0,16 ммоль) у ДМФ (3 мл) і MeOH (3 мл) додали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (91 мг, 0,080 ммоль) і Et_3N (64 мг, 0,64 ммоль). Отриману суміш продули CO і перемішували за 60°C протягом 4 годин під атмосферою CO . Потім до суміші додали воду (20 мл) та екстрагували EtOAc (60 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (60 мл \times 5) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 8/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-14 (70 мг, кількісний вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 [00206] Етап 13. До розчину сполуки 5-14 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH /ТГФ (1 мл/2 мл) додали LiOH (0,63 ммоль). Після перемішування за 70°C протягом ночі реакційну суміш остудили до 0°C і підкислили 1 н. водним розчином HCl (7 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 5-15 (60 мг, кількісний вихід) у вигляді білої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 [00207] Етап 14. До розчину сполуки 5-15 (60 мг, 0,14 ммоль) у ДМФ (1,5 мл) додали НАТУ (66 мг, 0,17 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додали ДІПЕА (181 мг, 1,40 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (47 мг, 0,70 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 20 хвилин і вилили у воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 9/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 5-16 (10,5 мг, вихід 18 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.02 (br s, 2H), 0.82 (s, 2H) ppm.

Схема 6



5 [00208] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 6. До розчину сполуки 3-3 (4,35 г, 10,0 ммоль) у ДМФ (40 мл) додали K_2CO_3 (5,52 г, 40,0 ммоль) і сполуку 6-1 (1,79 г, 12,0 ммоль). Після перемішування за 80 °С протягом ночі реакційну суміш остудили до кімнатної температури і вилили у воду (60 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили

10 силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 6-2 (4,53 г, вихід 90 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 526 $[M+Na]^+$.

[00209] Етап 2. До розчину сполуки 6-2 (2,0 г, 4,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) додали BCl_3 (1 н у ДХМ, 8,0 ммоль) за -30 °С. Після перемішування за температури від -30 до -20 °С протягом 30

15 хвилин реакційну суміш вилили в крижану воду (100 мл). Суміш екстрагували ДХМ (80 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 7/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 6-3 (1,4 г, вихід 76 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 462 $[M+H]^+$.

[00210] Етап 3. До розчину сполуки 6-3 (1,40 г, 3,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) додали ДМАП (19 мг, 0,15 ммоль) і ДІЕА (0,590 г, 4,56 ммоль), а потім Tf_2O (1,03 г, 3,64 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 20 хвилин реакційну суміш додали до крижаної води (50 мл). Органічний шар промили водою і насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 .

20 Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 20/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 6-4 (1,6 г, вихід 89 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 594 $[M+H]^+$.

[00211] Етап 5. До розчину сполуки 6-4 (1,00 г, 1,69 ммоль) в 20 мл ДМФ додали $Pd(OAc)_2$ (38 мг, 0,17 ммоль), PPh_3 (177 мг, 0,680 ммоль), $LiCl$ (79,0 мг, 1,86 ммоль) і Et_3N (1,00 мл, 6,75 ммоль). Отриману суміш продули Ar і перемішували за 120 °С протягом ночі. Потім суміш остудили до кімнатної температури і вилили в 60 мл води. Отриману суміш екстрагували EtOAc (80 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою і висушили безводним Na_2SO_4 .

30 Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 15/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 6-5 (610 мг, вихід 81 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 444 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.04 - 8.07 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

35

4.42 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.96 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm

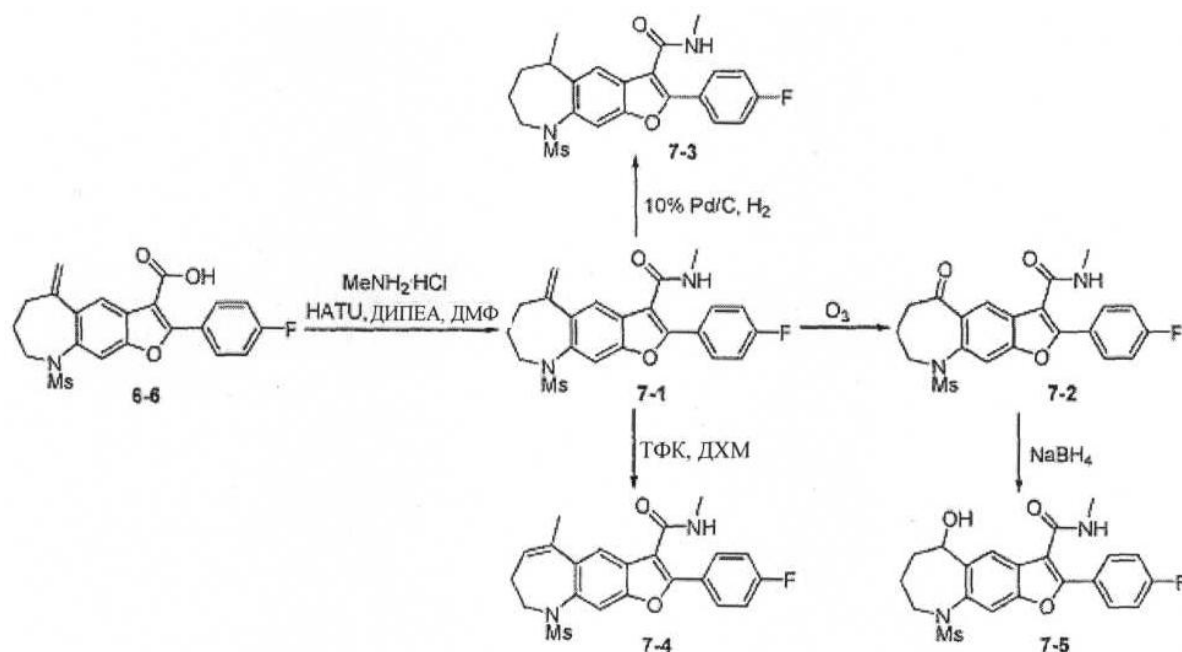
[00212] Етап 6. До розчину сполуки 6-5 (300 мг, 0,680 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл/8 мл) додали 2,0 н. водний розчин LiOH (2,72 мл, 1,36 ммоль). Після перемішування за 75 °С протягом 2 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і підкислили 2 н. водним розчином HCl до pH 5-6. Суспензію відфільтрували, а тверду речовину промили водою і висушили in vacuo для одержання сполуки 6-6 (260 мг, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 416 $[M+H]^+$.

[00213] Етап 7. До розчину Et₂Zn (1,1 М у толуолі, 10 мл, 11 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) додали розчин CH₂I₂ (5,87 г, 22 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) за -78 °С під атмосферою N₂. Після перемішування за -15 °С протягом 30 хвилин суміш остудили до -78 °С. Потім додали розчин сполуки 6-6 (200 мг, 0,481 ммоль) в 1,2-дихлоретані (15 мл). Потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 годин і додали 1 М водний розчин HCl за 0 °С. Суміш екстрагували ДХМ (50 мл × 2), а об'єднані органічні екстракти концентрували in vacuo. До залишку додали ТГФ (20 мл), MeOH (2,5 мл), воду (2,5 мл) і LiOH (76 мг). Після перемішування за 70 °С протягом 2 годин суміш обробили 1 М водним розчином HCl (1,5 мл) за 0 °С. Суміш концентрували, залишок екстрагували ДХМ (50 мл × 4), а об'єднані органічні екстракти висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою хроматографією для одержання сполуки 5-15 (113 мг, вихід 55 %). PX-MC (ESI): m/z 430 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.04 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.06 (br s, 2H), 0.86 (s, 2H) ppm.

[00214] Етап 8. До розчину сполуки 5-15 (60 мг, 0,14 ммоль) у ДМФ (3,00 мл) додали HATU (64,0 мг, 0,168 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин і додали 2 М CH₃NH₂ у ТГФ (1,4 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 5-16 (20 мг, вихід 32 %) у вигляді білого порошку. PX-MC (ESI): m/z 443 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.02 (br s, 2H), 0.82 (s, 2H) ppm.

[00215] Синтез сполуки 6-7. До розчину Et₂Zn (1,1 М у толуолі, 0,22 ммоль) у ДХМ (2 мл) по краплях додали CH₂I₂ (117 мг, 0,440 ммоль) за -78 °С під атмосферою N₂. Після перемішування за -78 °С протягом 30 хвилин до реакційної суміші по краплях додали суміш сполуки 6-5 (4,43 мг, 0,01 ммоль) і ТФК (0,01 мл) у ДХМ (1 мл). Потім реакційну суміш перемішували за 60 °С протягом 30 хвилин, а потім остудили до кімнатної температури і розбавили водою (25 мл) і ДХМ (50 мл). Органічний шар відокремили, промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 6-7. PX-MC (ESI): m/z 458.1 $[M+H]^+$.

Схема 7



[00216] Синтез сполуки 7-1. Додержуйтеся Схеми 7. До розчину сполуки 6-6 (250 мг, 0,60 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали HATU (275 мг, 0,72 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додали ДІЕА (154 мг, 1,2 ммоль) і MeNH₂·HCl (122 мг, 1,8 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин реакційну суміш вилили у воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo*. Тверду речовину розчинили в ДХМ (2 мл), а отриманий розчин додали до гексану (80 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 7-1 (230 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): *m/z* 429 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.88 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.01 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.96 (m, 2H) ppm.

[00217] Синтез сполуки 7-2. Розчин сполуки 7-1 (40 мг, 0,094 ммоль) у ДХМ (4 мл) продували O₃ за -78 °C, доки не зникла сполука 7-1 (близько 1 хвилини). Потім реакційну суміш наситили N₂ і додали PPh₃ (591 мг, 0,26 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією для одержання сполуки 7-2 (20 мг, вихід 50 %). PX-MC (ESI): *m/z* 431 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.88 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.08 - 4.13 (m, 1H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.89 - 2.04 (m, 2H), 1.67 (br s, 2H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

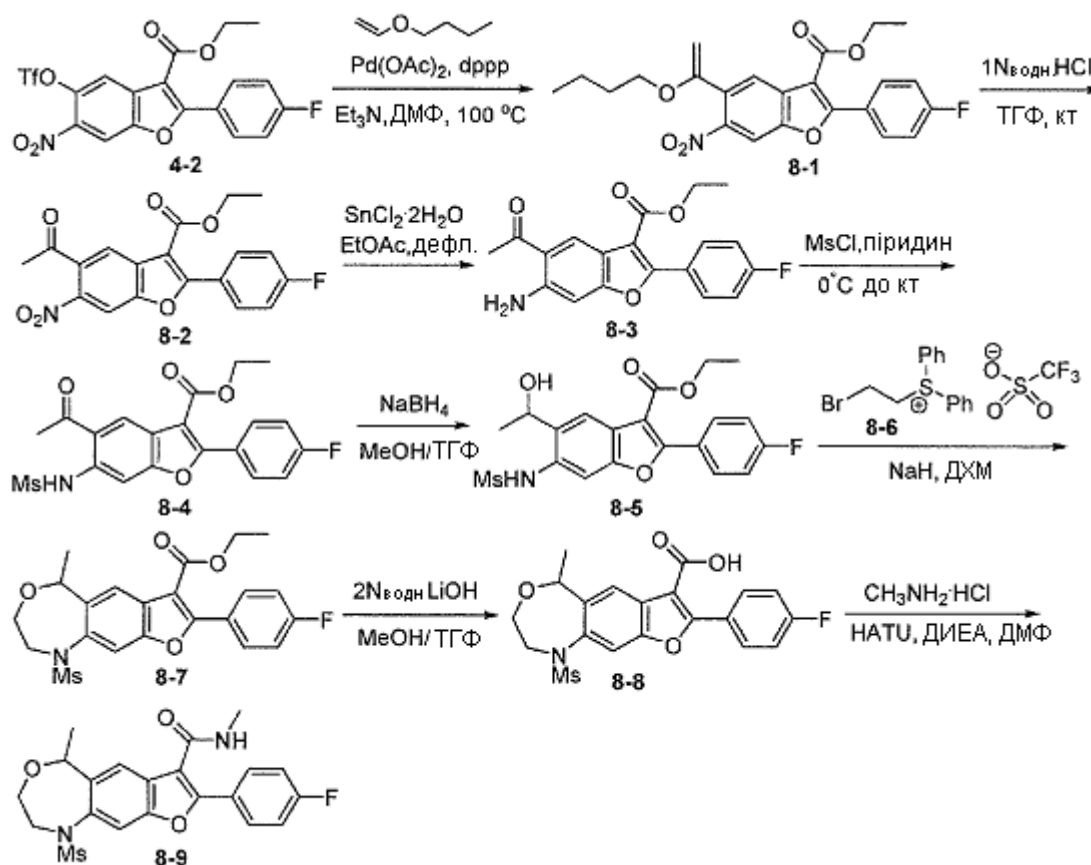
[00218] Синтез сполуки 7-3. До розчину сполуки 7-1 (70 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (30 мл) додали 10 % Pd/C (20 мг). Отриману суміш продули H₂ і перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтрували, фільтрат концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 7-3 (40 мг, вихід 58 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): *m/z* 431 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 6.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.89 (br s, 1H), 3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 - 3.05 (m, 6H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.04 - 2.08 (m, 2H) ppm. Сполуку 7-3 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 7-3_A (t_R = 9,420 хвилини) та енантіомер 7-3_B (t_R = 12,173 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією при 214 нм на колонці ChiralPak® IA 4,0 мм × 150 мм × 5 мкм (елюент: гексан/EtOH = 70/30 (об'єм/об'єм) з 0,1 % диетиламіну (об'єм/об'єм) і швидкість потоку: 1 мл/хв.).

[00219] Синтез сполуки 7-4. До розчину сполуки 7-1 (50 мг, 0,12 ммоль) у ДХМ (4 мл) додали CF₃COOH (0,02 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш концентрували. Залишок розчинили в ДХМ (0,5 мл) і отриманий розчин додали до гексану (20 мл). Суспензію відфільтрували і тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 7-4 (30 мг, вихід 58 %). PX-MC (ESI): *m/z* 429 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.89 (dd, J₁ = 8

Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 3.75 - 4.50 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 6$ Hz, 2H) ppm.

[00220] Синтез сполуки 7-5. До розчину сполуки 7-2 (40 мг, 0,093 ммоль) в MeOH (1 мл) і ТГФ (1 мл) додали NaBH_4 (10 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування за 0 °С протягом 10 хвилин реакцію погасили додаванням декількох крапель ацетону. Розчинник вилучили, а залишок розчинили в EtOAc (25 мл). Суміш промили водою і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, залишок розчинили в ДХМ (0,5 мл), і отриманий розчин додали до гексану (20 мл). Суспензію відфільтрували, і тверду речовину висушили in vacuo для одержання сполуки 7-5 (10 мг, вихід 25 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.92 - 7.94 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.87 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 - 3.02 (m, 4H), 2.32 (br s, 1H), 2.03 (br s, 3H) ppm.

Схема 8



[00221] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 8. До перемішаного розчину сполуки 4-2 (9,00 г, 18,9 ммоль) у ДМФ (100 мл) додали Et_3N (7,84 мл, 56,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (212 мг, 0,94 ммоль), dppf (469 мг, 1,13 ммоль) і бутилвініловий ефір (12,1 мл, 94,4 ммоль) під атмосферою Ar . Після перемішування за 100 °С протягом 2 годин реакційну суміш концентрували. Залишок розбавили EtOAc (250 мл), отриману суміш промили водою (100 мл \times 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 16/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 8-1 (3,9 г, вихід 48 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00222] Етап 2. До розчину сполуки 8-1 (3,90 г, 9,13 ммоль) у ТГФ (60 мл) додали 1 н. водний розчин HCl (10 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом 15 хвилин реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили ДХМ (100 мл). Отриману суміш промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 8-2 (3,27 г, вихід 96 %) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00223] Етап 3. До перемішаного розчину сполуки 8-2 (2,00 г, 5,38 ммоль) в EtOAc (50 мл) додали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,47 г, 16,2 ммоль). Після перемішування за 80 °С протягом 1 години до

реакційної суміші додали насичений водний розчин NaHCO_3 (50 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім суміш відфільтрували через Целіт®545 і осад на фільтрі промили EtOAc (50 мл × 3). Органічний шар фільтрату промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 8-3 (1,8 г, вихід 98 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00224] Етап 4. До перемішаного розчину сполуки 8-3 (900 мг, 2,64 ммоль) у безводному піридині (15 мл) додали MsCl (0,25 мл, 3,17 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш розбавили EtOAc (100 мл), отриману суміш промили 2 н. водним розчином HCl (20 мл × 2) і H_2O (50 мл × 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ $\text{DХМ}/\text{EtOAc}$ = 8/4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 8-4 (520 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 442 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

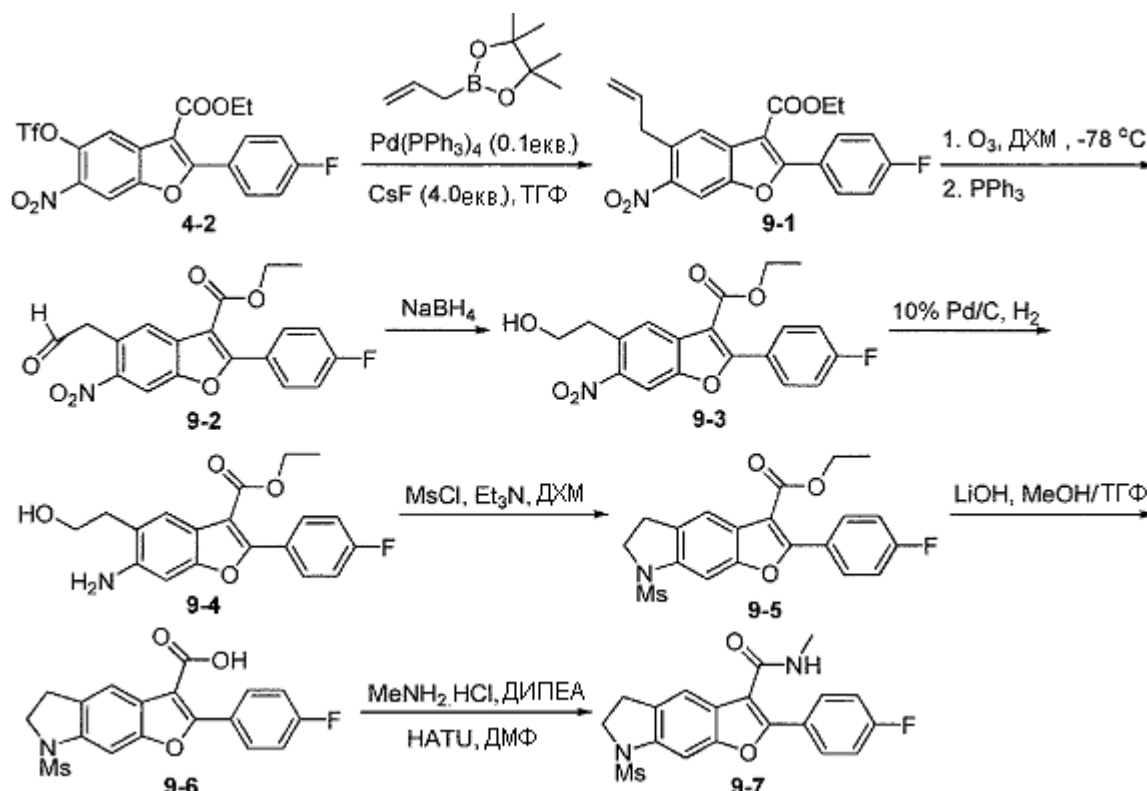
[00225] Етап 5. До розчину сполуки 8-4 (380 мг, 0,91 ммоль) в MeOH (10 мл) і ТГФ (10 мл) декількома частинами додали NaBH_4 (172 мг, 4,54 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 15 хвилин реакцію погасили додаванням ацетону (1 мл). Суміш концентрували і залишок розбавили EtOAc (100 мл). Отриману суміш промили 2 н. водним розчином HCl (20 мл) і H_2O (50 мл × 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 8-5 (240 мг, вихід 63 %), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 444 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[00226] Етап 6. До перемішаного розчину сполуки 8-5 (50 мг, 0,12 ммоль) у ТГФ (15 мл) додали NaN (24 мг, 0,6 ммоль) за 0 °C під атмосферою Ar . Після перемішування за кімнатної температури протягом 15 хвилин до суміші додали сполуку 8-6 (106 мг, 0,24 ммоль) (отриману способом, описаним у публікації *Angew. Chem. Intl. Ed.* 2008, 47, 3784) за 0 °C, отриману суміш перемішували за 0 °C протягом 3 годин і за кімнатної температури - протягом ночі. Потім додали насичений водний розчин NH_4Cl (10 мл), щоб погасити реакцію, і концентрували суміш. Залишок розбавили EtOAc (50 мл), промили суміш насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 8-7 (30 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00227] Етап 7. До розчину сполуки 8-7 (40 мг, 0,09 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (2 мл/4 мл) додали 2,0 н. водний розчин LiOH (0,18 ммоль, 0,36 ммоль). Після перемішування за 75 °C протягом 3 годин реакційну суміш остудили до 0 °C і підкислили 2 н. водним розчином HCl , щоб довести значення pH до 5~6. Потім суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання сполуки 8-8 (38 мг, вихід 97 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 442 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[00228] Етап 8. До розчину сполуки 8-8 (40 мг, 0,10 ммоль) у ДМФ (3 мл) додали HATU (43 мг, 0,12 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 60 хвилин, потім додали DIPEA (0,16 мл, 0,95 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (20 мг, 0,29 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 15 хвилин реакційну суміш додали у воду (30 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo*. Залишок розчинили в ДХМ (1,5 мл) і додали цей розчин до гексану (40 мл). Отриману суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 8-9 (23 мг, вихід 56 %). PX-MC (ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.88 - 7.91 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.96 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 4.09 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. Сполуку 8-9 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 8-9_A (t_R = 3,34 хвилини) і енантіомер 8-9_B (t_R = 3,89 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці *Daicel CHIRALPAK AS-H* (елюент: $\text{MeOH}/\text{рідкий CO}_2$ = 10/90 (об'єм/об'єм), швидкість потоку: 60 г/хв. і зворотний тиск: 100 бар).

Схема 9



5 [00229] Етап 1. Додержуйтея Схеми 9. До розчину сполуки 4-2 (2,37 г, 5,00 ммоль) у безводному ТГФ (70 мл) додали наявний у продажу 2-аліл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,09 г, 6,50 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,58 г, 0,50 ммоль) і CsF (3,0 г, 19,87 ммоль) під атмосферою Ar . Отриману суміш перемішували за 80°C протягом 3 годин і концентрували. Залишок розбавили водою (100 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 200/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 9-1 (670 мг, вихід 36 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 [00230] Етап 2. Розчин сполуки 9-1 (670 мг, 1,82 ммоль) у ДХМ (110 мл) продували O_3 за -78°C , поки реакційний розчин не став світлоблакитним. Потім додали PPh_3 (1,19 г, 4,5 ммоль) і перемішували суміш за кімнатної температури протягом ночі. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = від 20/1 до 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 9-2 (570 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 [00231] Етап 3. До розчину сполуки 9-2 (420 мг, 1,13 ммоль) в MeOH (11 мл) і ТГФ (11 мл) додали NaBH_4 (172 мг, 4,53 ммоль) за 0°C . Після перемішування за 0°C протягом 30 хвилин додали декілька крапель ацетону, щоб погасити реакцію. Суміш концентрували, а залишок розбавили водою (50 мл) і EtOAc (50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (50 мл \times 2), об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 9-3 (422 мг, кількісний вихід), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 [00232] Етап 4. До розчину сполуки 9-3 (410 мг, 1,10 ммоль) в EtOAc (150 мл) додали 10 % Pd/C (400 мг). Отриману суміш продули H_2 і перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою H_2 . Потім реакційну суміш відфільтрували через Целіт® 545, а осад на фільтрі промили EtOAc (50 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 9-4 (372 мг, вихід 99 %). РХ-МС (ESI): m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

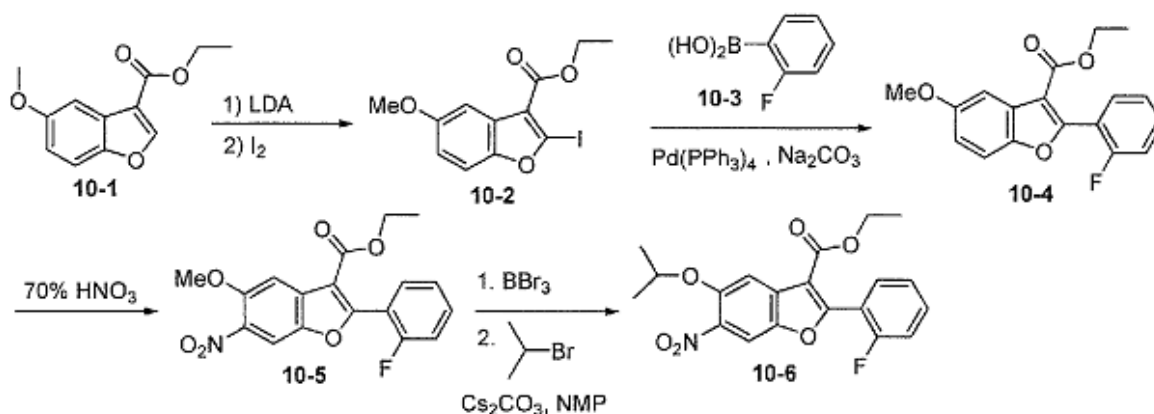
35 [00233] Етап 5. До розчину сполуки 9-4 (372 мг, 1,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) додали ДМАП (20 мг), Et_3N (654 мг, 6,48 ммоль) і MsCl (500 мг, 4,33 ммоль) за 0°C . Після перемішування за 0°C протягом 30 хвилин і за кімнатної температури - протягом 1,5 години, до реакційної суміші додали насичений водний розчин NaHCO_3 (5 мл). Суміш розбавили ДХМ (50 мл), органічний

шар промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 9-5 (200 мг, вихід 46 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00234] Етап 6. До розчину сполуки 9-5 (200 мг, 0,500 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (6 мл/12 мл) додали LiOH (2,0 н. водний розчин, 2,0 ммоль). Отриману суміш перемішували за 70°C протягом ночі, а потім підкислили 1 н. водним розчином HCl (водний, 4 мл) за 0°C . Суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 9-6 (170 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00235] Етап 7. До розчину сполуки 9-6 (70 мг, 0,18 ммоль) у ДМФ (4 мл) додали HATU (85 мг, 0,22 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім додали DIEA (0,33 мл, 1,8 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (76,0 мг, 1,12 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин реакційну суміш додали у воду (50 мл). Отриману суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo*. Потім залишок розчинили в ДХМ і додали цей розчин у гексан, щоб осадити продукт. Отриману суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 9-7 (40 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.85 - 7.88 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.82 (br s, 1H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.90 (s, 3H) ppm.

Схема 10



[00236] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 10. До суміші $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (27 мл, 190,7 ммоль) у ТГФ (140 мл) по краплях додали $n\text{BuLi}$ (2,5 М у гексанах, 73 мл, 181,6 ммоль) за -78°C . Суміш перемішували за -78°C протягом 30 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури, перемішуючи ще 20 хвилин. Потім до суміші сполуки 10-1 (10 г, 45,4 ммоль) (отриманої способом, описаним у публікації WO2009051306) та I_2 (28,5 г, 114 ммоль) у ТГФ (70 мл) по краплях додали свіжоприготовлений розчин LDA за -78°C . Сполука 10-1 була витрачена при додаванні 3,5 еквівалентів LDA , і реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Суміш нагріли до кімнатної температури і концентрували. Залишок розбавили водою та екстрагували EtOAc (100 мл \times 3). Органічні екстракти об'єднали, промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (гексани/ EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 10-2 (13 г, вихід 83 %) у вигляді твердої жовтої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.48 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.45 (t, 3H) ppm.

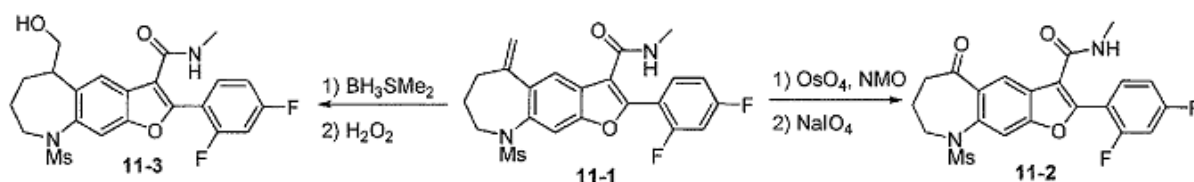
[00237] Етап 2. Суміш сполуки 10-1 (3,34 г, 10 ммоль), 10-2 (1,40 г, 10 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,58 г, 0,5 ммоль) у 2 М водному розчині Na_2CO_3 (15 мл) і діоксані (75 мл) дегазували і заповнили азотом. Процедуру повторили 3 рази. Потім суміш перемішували за 90°C у закритій колбі протягом 24 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували. Залишок розділили між ДХМ і водою. Водний шар кілька раз екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc /гексани = від 1/20 до 1/15 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 10-3 (2,54 г, вихід 88 %). РХ-МС (ESI): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 1.3$ і 8.9 Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz) ppm.

[00238] Етап 3. До розчину сполуки 10-3 (2,54 г, 8,7 ммоль) у хлороформі повільно додали

70 % HNO_3 (вага/вага, 4,7 мл, 105 ммоль). Завершивши додавання, розчин перемішували за -20°C протягом 30 хвилин і за кімнатної температури - протягом ночі. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном (150 мл), промили водою (50 мл \times 5) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/гексани = від 1/9 до 1/6 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 10-4 (1,98 г, вихід 68 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 2H), 4.35 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz) ppm.

[00239] Етап 4. До розчину сполуки 10-4 (1,98 г, 5,91 ммоль) у дихлорметані за -45°C повільно додали розчин BBr_3 (0,68 мл, 7,1 ммоль) у дихлорметані (6 мл). Отриману суміш перемішували за цієї температури протягом 30 хвилин, а потім на крижаній бані - протягом 30 хвилин. Потім холодну реакційну суміш розбавили дихлорметаном (100 мл) і в розчин повільно додали крижану воду (10 мл), щоб зруйнувати надлишкову кількість BBr_3 . Органічний шар промили водою і висушили над безводним N_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеного деметильованого напівпродукту сполуки 10-4, який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 344 $[\text{M}-1]^+$. Потім у розчин отриманого вище неочищеного продукту додали Cs_2CO_3 (3,85 г, 12 ммоль) в NMP (20 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 10 хвилин до реакційної суміші додали 2-бромпропан (0,67 мл, 7,1 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин і за 50°C - протягом 18 годин. Реакційну суміш додали в крижану воду (150 мл) і екстрагували суміш EtOAc (50 мл \times 3). Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 10-5 (2,15 г, вихід 94 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

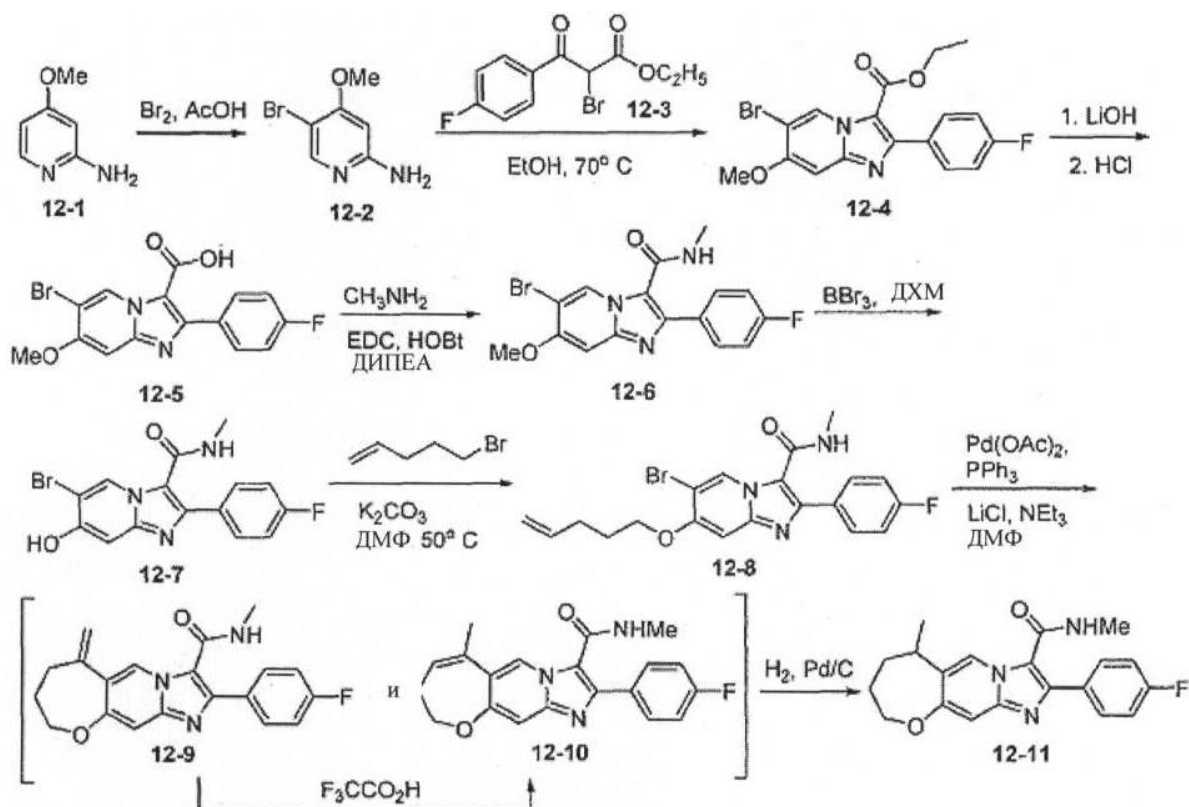
Схема 11



[00240] Синтез сполуки 11-2. Додержуйтеся Схеми 11. До розчину сполуки 11-1 (100 мг, 0,22 ммоль) у ТГФ (6,0 мл) і воді (1,5 мл) додали OsO_4 (1,5 мл, 4 % у воді, 0,23 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, а потім додали NMO (0,028 мл, 0,027 ммоль). Після перемішування протягом 4 годин реакцію погасили додаванням Na_2SO_3 (454 мг, 3,6 ммоль). Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (25 мл \times 2); екстракти об'єднали, промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок повторно розчинили в дихлорметані (5 мл). Потім до суміші додали NaIO_4 (103 мг, 0,48 ммоль), силікагель (650 мг) і воду (0,2 мл) за кімнатної температури. Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш розбавили дихлорметаном (50 мл), промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/гексани = 1/10 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 11-2 (70 мг, вихід 70 %). PX-MC (ESI): m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 2H), 5.80 - 5.81 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.83 - 2.97 (m, 2H), 2.02 - 2.08 (m, 2H) ppm.

[00241] Синтез сполуки 11-3. До розчину сполуки 11-1 (65 мг, 0,14 ммоль) у ТГФ (6,0 мл) додали $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2 М у ТГФ, 0,22 мл, 0,44 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі повільно додали 3 н. водний розчин NaOH (0,42 мл, 1,26 ммоль). Перемішавши за кімнатної температури протягом 30 хвилин, додали H_2O_2 (30 % (вага/вага) у воді, 0,42 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури ще 30 хвилин. Потім реакційну суміш розбавили EtOAc (50 мл), органічний шар промили насиченим сольовим розчином і водою і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/гексани = 1/10 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 11-3 (50 мг, вихід 77 %). PX-MC (ESI): m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 2H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 3.55 - 3.80 (m, 3H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.75 - 1.95 (m, 4H) ppm.

Схема 12



5 [00242] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 12. Розчин Br_2 (1 М у AcOH , 10 мл, 10 ммоль) повільно додали до розчину наявної в продажу сполуки 12-1 (1,24 г, 10 ммоль) в AcOH (35 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 12-2 (1,41 г, вихід 69 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7.84 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.

10 [00243] Етап 2. Суміш сполуки 12-2 (1,41 г, 6,9 ммоль) і етилового ефіру 2-бром-3-(4-фторфеніл)-3-оксо-пропіонової кислоти (12-3) (1,01 г, 3,5 ммоль) в етанолі (100 мл) перемішували за 70°C протягом 22 годин. Розчинник вилучили, а залишок розділили між DXM (50 мл) і водою (25 мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином Na_2CO_3 і водою і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією ($\text{EtOAc}/\text{DXM} = 1/10$ (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 12-4 (0,90 г, вихід 65 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.57 (s, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

[00244] Етап 3. Розчин LiOH (0,25 г, 6,0 ммоль) у воді (4,5 мл) додали до розчину сполуки 12-4 (0,90 г, 2,3 ммоль) у ТГФ (9 мл). Після перемішування за 50°C протягом 24 годин реакційну суміш підкислили до $\text{pH} \sim 3,0$ додаванням 1 н. водного розчину HCl . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 12-5, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00245] Етап 4. Суміш сполуки 12-5 (0,83 г, 2,28 ммоль), $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (0,31 г, 4,56 ммоль), $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (0,66 г, 3,42 ммоль), $\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,52 г, 3,4 ммоль) і DIPEA (1,88 мл, 11,4 ммоль) у DMF (22 мл) перемішували за 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш додали в крижану воду (250 л) і відфільтрували. Тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 12-6. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.70 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (broad s, 1H, NH), 4.00 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H) ppm.

[00246] Етап 5. BBr_3 (1,73 мл, 19 ммоль) повільно додали до розчину сполуки 12-6 (0,68 г, 1,8 ммоль) у DXM (4 мл) за 0°C . Отриману реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин під атмосферою N_2 і обробили крижаною водою (25 мл). Після доведення pH суміші до лужного значення за допомогою 5 н. водного розчину NaOH суміш екстрагували DXM (25 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією для одержання сполуки 12-7 (0,36 г, вихід 55 %). PX-MC (ESI): m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

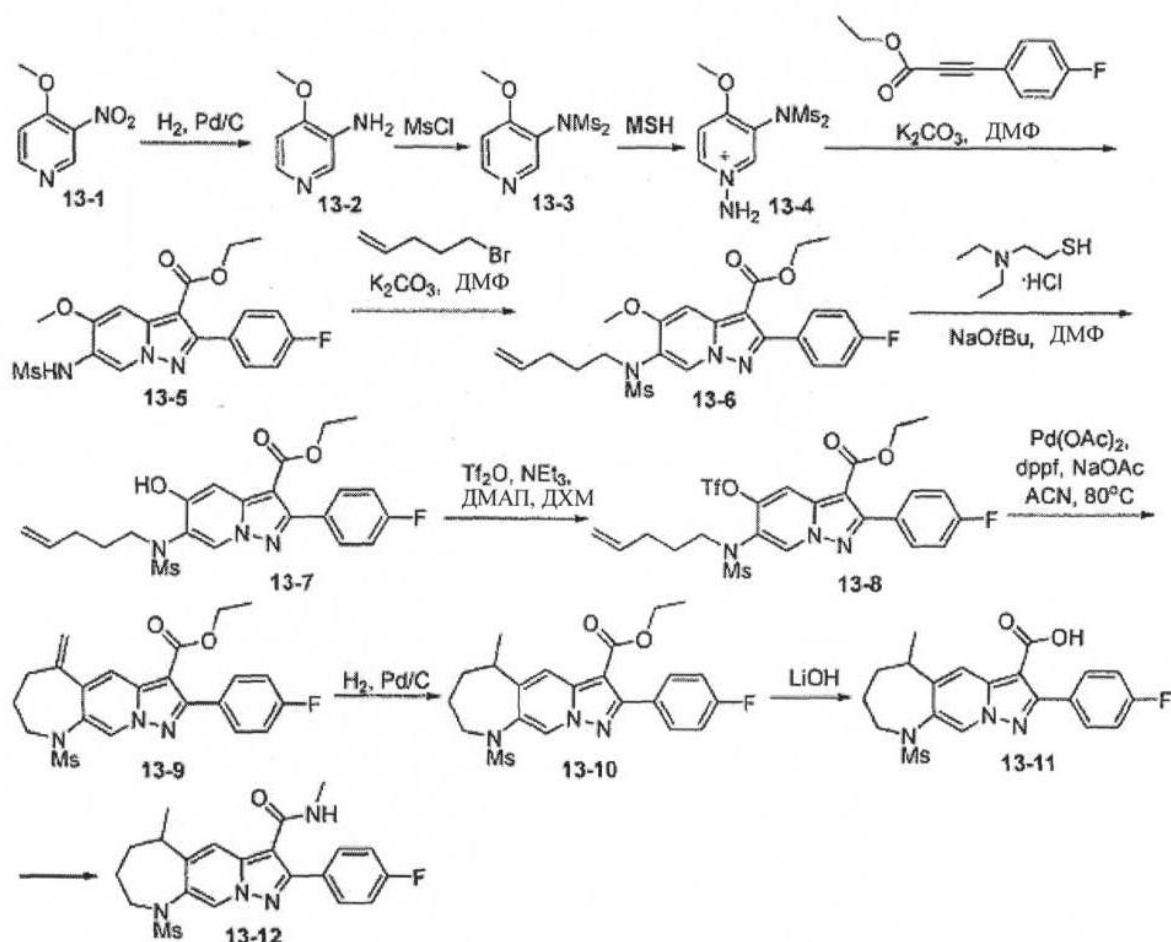
[00247] Етап 6. Суміш сполуки 12-7 (0,36 г, 1,0 ммоль), 5-бром-1-пентену (163 мг, 1,1 ммоль) і K_2CO_3 (113 мг, 2,0 ммоль) у ДМФ (12 мл) перемішували за 50 °С протягом 8 годин. Реакційну суміш вилили у воду, а осад зібрали фільтрацією. Неочищений продукт очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/ДХМ = 1/7 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 12-8 (0,21 г, вихід 49 %). РХ-МС (ESI): m/z 432 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.67 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.69 - 5.97 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.02 - 5.16 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 2H), 1.96 - 2.06 (m, 2H) ppm.

[00248] Етап 7. Суміш сполуки 12-8 (200 мг, 0,46 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (10,3 мг, 0,046 ммоль), PPh_3 (48,5 мг, 0,19 ммоль), LiCl (21,5 мг, 0,51 ммоль) і Et_3N (0,26 мл, 1,8 ммоль) у ДМФ (6,0 мл) дегазували і заповнили N_2 . Процедуру повторили 3 рази. Після перемішування за 120 °С протягом 18 годин суміш додали в крижану воду (100 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/ДХМ = 1/7 (об'єм/об'єм)) для одержання суміші сполук 12-9 і 12-10 (100 мг, вихід 62 %) зі співвідношенням 3/1, визначеним за протонним ЯМР. РХ-МС (ESI): m/z 352 $[M+H]^+$. Сполука 12-9: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.48 (s, 1H), 6.68 - 7.72 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.28 - 4.34 (m, 2H), 2.87 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.05 - 2.12 (m, 2H) ppm.

[00249] Синтез сполуки 12-11. Суміш сполук 12-9 і 12-10 (10 мг, 0,028 ммоль) і 10 % Pd/C (5 мг) в етанолі (4 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин під атмосферою H_2 . Суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили ДХМ (20 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок очистили колонковою хроматографією (EtOAc/ДХМ = 1/7 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 12-11 (8 мг, вихід 80 %). РХ-МС (ESI): m/z 354 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.28 (s, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 2H), 6.06 - 6.14 (m, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 2H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 1.90 - 2.05 (m, 2H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[00250] Синтез сполуки 12-10. Розчин сполук 12-9 і 12-10 (28 мг) в CF_3CO_2H (3 мл) перемішували за 70 °С протягом 48 годин. Розчинник вилучили, а залишок розбавили ДХМ (25 мл). Суміш промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/ДХМ = 1/7 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 12-10 (22 мг, вихід 79 %). РХ-МС (ESI): m/z 352 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.63 (s, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 6.04 - 6.08 (m, 1H), 5.66 - 5.74 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

Схема 13



5 [00251] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 13. До розчину сполуки 13-1 (10,0 г, 64,9 ммоль) в EtOH (400 мл) додали 10 % Pd/C (вага/вага) (4,60 г). Реакційну суміш залишили перемішуватися за кімнатної температури під атмосферою H₂ на 24 години. Потім реакційну суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили EtOAc (100 мл × 3). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 13-2 (8,0 г, вихід 99 %) у вигляді темнокервої маслянистої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 125 [M+H]⁺.

10 [00252] Етап 2. До перемішаного розчину сполуки 13-2 (7,99 г, 64,4 ммоль) і Et₃N (59,4 мл, 386 ммоль) у ДХМ (100 мл) по краплях за 30 хвилин додали MsCl (6,50 мл, 193 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 6/1 до 3/2 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-3 (6,9 г, вихід 38 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 281 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.56 - 8.57 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.97 - 6.98 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (s, 6H) ppm.

20 [00253] Етап 3. До розчину O-(метизилсульфоніл)гідроксиаміну (MSH) (17,8 ммоль) у ДХМ (100 мл) додали сполуку 13-3 (5,00 г, 17,8 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 13-4, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 297 [M+H]⁺.

25 [00254] Етап 4. До розчину сполуки 13-4 (неочищена, 17,8 ммоль) та етил 3-(4-фторфеніл)пропілату (3,43 г, 17,8 ммоль) у ДМФ (80 мл) однієї порцією додали K₂CO₃ (9,82 г, 71,2 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 5/1 до 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-5. PX-MC (ESI): m/z 408 [M+H]⁺.

[00255] Етап 5. До розчину сполуки 13-5 (1,00 г, 2,45 ммоль) у ДМФ (25 мл) додали K_2CO_3 (1,02 г, 7,36 ммоль) і 5-бромпент-1-ен (732 мг, 4,91 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 80 °С протягом 2 годин реакційну суміш вилили в крижану воду (100 мл). Отриманий розчин екстрагували EtOAc (100 мл × 3), органічні екстракти об'єднали, промили водою (50 мл × 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-6 (1,0 г, вихід 86 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 476 $[M+H]^+$.

[00256] Етап 6. Суміш 2-(диетиламіно)етантіолуHCl (535 мг, 3,15 ммоль) і t -BuONa (637 г, 6,62 ммоль) у безводному ДМФ (25 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин під атмосферою N_2 . Потім додали розчин сполуки 13-6 (1,0 г, 2,1 ммоль) у безводному ДМФ (5 мл); отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом 30 хвилин, вилили в крижану воду (50 мл) і зберігали за 0 °С. Значення pH реакційної суміші довели до 3-4 додаванням 1 н. водного розчину HCl, і отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Органічні екстракти об'єднали, промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (гексани/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-7 (370 мг, вихід 38 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 462 $[M+H]^+$.

[00257] Етап 7. До розчину сполуки 13-7 (164 мг, 0,35 ммоль) і ДМАП (2,0 мг, 0,016 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) додали Et_3N (100 мкл, 0,72 ммоль), а потім Tf_2O (70 мкл, 0,42 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 7/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-8 (102 мг, вихід 48 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 594 $[M+H]^+$.

[00258] Етап 8. Розчин сполуки 13-8 (215 мг, 0,36 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (8 мг, 0,036 ммоль), $dppf$ (66 мг, 0,12 ммоль) і ацетату натрію (36 мг, 0,43 ммоль) у ДМФ (20 мл) нагрівали за

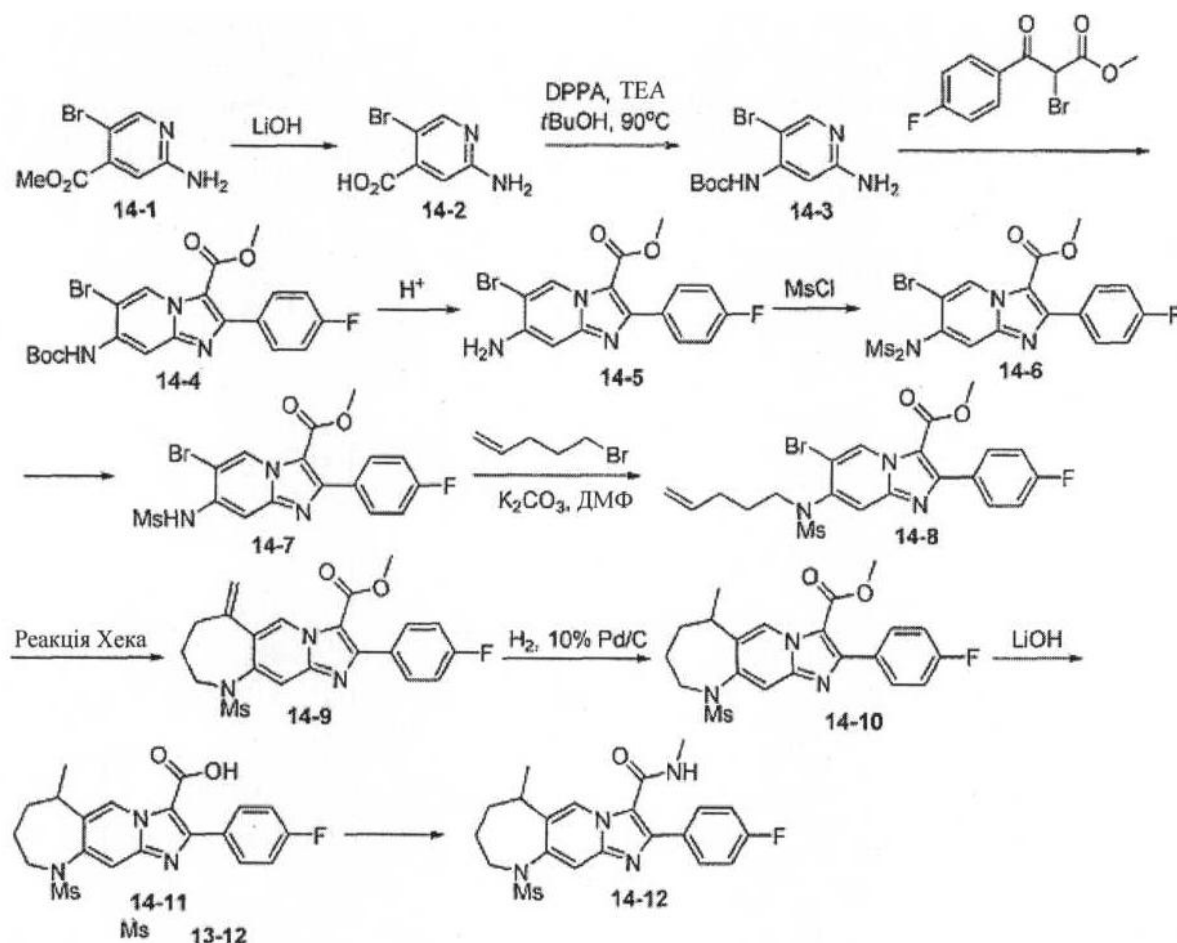
80 °С протягом 3 годин під атмосферою N_2 . Реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 13-9 (115 мг, вихід 61 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 444 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[00259] Етап 9. До розчину сполуки 13-9 (95 мг, 0,21 ммоль) в EtOH (40 мл) і ТГФ (10 мл) додали 10 % Pd/C (40 мг). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин під атмосферою H_2 . Отриману суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 13-10, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 446 $[M+H]^+$.

[00260] Етап 10. Суміш сполуки 13-10 (95 мг, 0,213 ммоль) і LiOH (2,0 М, 0,852 ммоль) в MeOH (4 мл) і ТГФ (8 мл) перемішували за 75 °С протягом 48 годин. Суміш остудили до кімнатної температури і концентрували. Залишок розбавили водою (30 мл) і довели значення його pH до 5-6, додавши 2 н. водний розчин HCl. Отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 3); органічні екстракти об'єднали, промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 13-11 (85 мг, вихід 95 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 418 $[M+H]^+$.

[00261] Етап 11. До розчину сполуки 13-11 (85,0 мг, 0,20 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали HATU (93,0 мг, 0,24 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин до реакційної суміші додали ДІПЕА (53 мг, 0,41 ммоль) і $MeNH_2 \cdot HCl$ (17 мг, 0,24 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш вилили в крижану воду і відфільтрували суспензію. Тверду речовину зібрали і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 13-12. PX-MC (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 Гц, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.66 (dd, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.5 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. Сполуку 13-12 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 13-12_A (t_R = 11,306 хвилини) і енантіомер 13-12_B (t_R = 14,966 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Daicel CHIRALPAK IA 4,0 мм × 150 мм × 5 мкм (елюент: гексан/EtOH = 70/30 (об'єм/об'єм) з 0,1 % (об'єм/об'єм) диетиламіну, і швидкість потоку: 1 мл/хв.).

Схема 14



5 [00262] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 14. Суміш сполуки 14-1 (10,0 г, 43,28 ммоль) і LiOH (5,46 г, 129,8 ммоль) у ТГФ (400 мл), MeOH (200 мл) і воді (100 мл) перемішували за 70 °С протягом 2 годин під атмосферою N₂. Потім реакційну суміш остудили до 0 °С і довели значення її рН до 6 додаванням концентрованого водного розчину HCl. Отриману суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили in vacuo для одержання сполуки 14-2 (7,8 г, вихід 83 %). PX-МС (ESI): m/z 217 [M+H]⁺.

10 [00263] Етап 2. Суміш сполуки 14-2 (7,81 г, 35,6 ммоль), DPPA (9,40 мл, 43,5 ммоль) і Et₃N (5,90 мл, 42,5 ммоль) в t-BuOH (300 мл) перемішували при 90 °С протягом 6 годин під атмосферою N₂. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = від 5/1 до 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 14-3 (4,9 г, вихід 47 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-МС (ESI): m/z 234 [M-56+H]⁺.

15 [00264] Етап 3. Суміш сполуки 14-3 (5,10 г, 17,7 ммоль) і метил 2-бром-3-(4-фторфеніл)-3-оксoproпаноату (5,84 г, 21,2 ммоль) у ДМФ (80 мл) перемішували за 80 °С протягом 42 годин під атмосферою N₂. Потім реакційну суміш остудили до 0 °С, потім додали розчин NaHCO₃ (1,9 г) у воді (20 мл). Після перемішування за 0 °С протягом 15 хвилин суміш розбавили водою (100 мл), а отриману суспензію екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Органічні екстракти об'єднали, промили водою (10 мл × 3) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = від 40/1 до 20/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 14-4 (1,9 г, вихід 23 %). PX-МС (ESI): m/z 464 [M+H]⁺.

20 [00265] Етап 4. До розчину сполуки 14-4 (1,8 г, 3,9 ммоль) у діоксані (10 мл) додали 4 н. розчин HCl у діоксані (10 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 14-5, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-МС (ESI): m/z 364 [M+H]⁺.

30 [00266] Етап 5. До перемішаного розчину сполуки 14-5 (1,4 г, 3,86 ммоль) у піридині (30 мл) додали MsCl (1,33 г, 11,6 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури

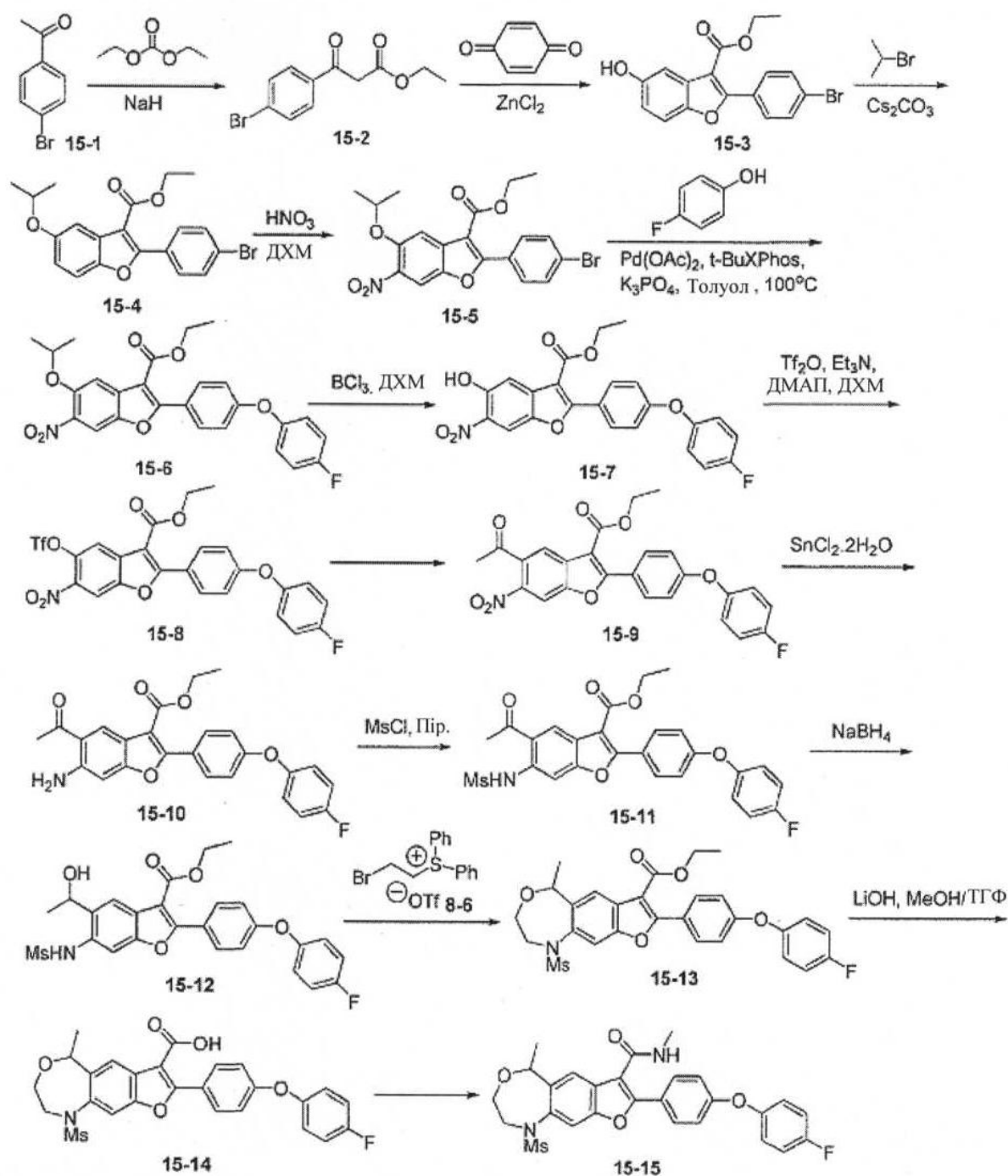
протягом 1,5 години реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили водою (50 мл). Потім значення рН суміші довели до 5-6, додавши 2 н. водний розчин HCl. Отриману суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 14-6, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 520 $[M+H]^+$.

5 [00267] Етап 6. Розчин сполуки 14-6 (2,00 г, 3,86 ммоль) і K_2CO_3 (532 мг, 3,86 ммоль) в MeOH (100 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Суспензію відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 2/1 до 1/2 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 14-7 (970 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 442

10 $[M+H]^+$.
[00268] Етап 7. До розчину сполуки 14-7 (970 мг, 2,19 ммоль) у ДМФ (30 мл) додали K_2CO_3 (1,21 г, 8,76 ммоль) і 5-бромпент-1-ен (784 мг, 5,26 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 80 °C протягом 16 годин і за 90 °C - протягом 24 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили водою (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Органічні екстракти об'єднали, промили водою (50 мл × 2) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 14-8 (380 мг, вихід 34 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 510 $[M+H]^+$.

15
20 [00269] Етап 8. Дотримуючись способу, описаного для синтезу сполуки 13-11, і замінивши сполуку 13-8 на 14-8, одержали сполуку 14-12. PX-MC (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 Гц, $CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.74 - 2.02 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

Схема 15



- 5 [00270] Етап 1. Додержуйтея Схеми 15. До розчину NaH (80 г, 60 % дисперсія в мінеральному маслі, 2 моль) у толуолі (1,2 л) додали диетилкарбонат (295 г, 2,50 моль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин суміш по краплях додали до розчину сполуки 15-1 (99 г, 0,50 моль) у толуолі (400 мл) при дефлегмації. Після нагрівання з дефлегматором протягом ночі реакційну суміш остудили до кімнатної температури і послідовно обробили HOAc (140 мл) і водним розчином HCl (2 М, 864 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (400 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (500 мл × 4), насиченим сольовим розчином (200 мл × 2) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 15-2 (122 г, вихід 90 %) у вигляді маслянистої речовини. PX-МС (ESI): m/z 271,0 [M+H]⁺.
- 10 [00271] Етап 2. До розчину сполуки 15-2 (100 г, 369 ммоль) у ДМФ (70 мл) додали п-
- 15

бензохінон (40 г, 369 ммоль), а потім частинами ZnCl_2 (50 г, 369 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 105°C протягом 3,5 годин реакційну суміш розділили між водою (800 мл) і EtOAc (800 мл) і відфільтрували. Водну фазу екстрагували EtOAc (500 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (1000 мл \times 2) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 15-3 (26 г, вихід 20 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 361,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00272] Етап 3. До розчину сполуки 15-3 (26 г, 72 ммоль) в NMP (200 мл) додали Cs_2CO_3 (47,0 г, 144 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин додали 2-бромпропан (20,0 мл, 216 ммоль). Отриману суміш перемішували за 80°C протягом 4 годин, потім розбавили аміаком і струшували протягом 30 хвилин. Суміш розбавили водою (200 мл), а водну фазу екстрагували EtOAc (150 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (200 мл \times 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 15-4 (27,5 г, вихід 95 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 403,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00273] Етап 4. До розчину HNO_3 (концентрована, 66 мл, 0,89 моль) і CH_2Cl_2 (300 мл) по краплях за 1 годину додали розчин сполуки 15-4 (27,5 г, 68,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (120 мл) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавили водою (200 мл) і екстрагували ДХМ (150 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (200 мл \times 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок перекристалізували в метил-трет-бутиловому ефірі (МТБЕ) для одержання сполуки 15-5 (24,6 г, вихід 80 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 448,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.69 - 4.74 (m, 1H), 4.40 - 4.44 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.41 - 1.45 (t, 3H) ppm.

[00274] Етап 5. Суміш сполуки 15-5 (5,0 г, 11,2 ммоль), 4-фторфенолу (1,7 г, 14,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (250 мг, 1,12 ммоль), *t*-BuXphose (380 мг, 0,9 ммоль) і K_3PO_4 (4,8 г, 22,4 ммоль) у толуолі (50 мл) перемішували за 100°C під атмосферою Ar і контролювали за PX-MC. Через 2 години реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили водою (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл \times 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл \times 2) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 15-6 (4,8 г, вихід 90 %) у вигляді жовтого порошку. PX-MC (ESI): m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00275] Етап 6. До розчину сполуки 15-6 (2,0 г, 4,2 ммоль) у ДХМ (30 мл) по краплях додали BCl_3 (8,4 мл, 8,4 ммоль) за -78°C . Після перемішування за -40°C протягом 1 години реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (20 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (50 мл \times 2), а об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл \times 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-7 (1,6 г, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00276] Етап 7. До розчину сполуки 15-7 (1,6 г, 3,9 ммоль) і ДМАП (24 мг, 0,2 ммоль) у ДХМ (30 мл) за 0°C додали Et_3N (790 мг, 7,8 ммоль), а потім Tf_2O (1,6 г, 5,82 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години дані аналізу PX-MC показали, що реакція підійшла до завершення. Суміш розбавили ДХМ (100 мл), промили водою (50 мл \times 3) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-8 (1,8 г, вихід 94 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 570,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00277] Етап 8. До розчину сполуки 15-8 (1,8 г, 3,2 ммоль) в CH_3CN (50 мл) додали NaOAc (1,6 г, 16 ммоль), *drpf* (180 мг, 0,32 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 мг, 0,64 ммоль), і отриману суміш наситили Ar . Після додавання 1-(вінілокси)бутану (1,6 г, 16 ммоль) суміш перемішували за 100°C протягом 2 годин під атмосферою Ar . Потім реакційну суміш остудили до кімнатної температури, концентрували і розбавили EtOAc (100 мл). Отриману суміш промили водою (50 мл \times 2) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок розчинили в ТГФ (50 мл) і водному розчині HCl (2 н, 12 мл). Після дефлегмації протягом 1 години суміш остудили до кімнатної температури і концентрували для видалення більшої частини органічного розчинника. Отриману суміш екстрагували EtOAc (50 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл \times 3) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-9 (1,4 г, вихід 98 %). PX-MC (ESI): m/z 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00278] Етап 9. До розчину сполуки 15-9 (1,4 г, 3,4 ммоль) в EtOAc (50 мл) додали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,8 г, 13,6 ммоль) за кімнатної температури, і отриману суміш перемішували за

80 °C протягом 1 години. Суміш остудили до кімнатної температури і значення її pH довели до 8 ~ 9 додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Суміш відфільтрували, а фільтрат екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-10 (1,1 г, вихід 85 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00279] Етап 10. До розчину сполуки 15-10 (1,1 г, 2,5 ммоль) у безводному піридині (20 мл) додали MsCl (1,8 мл) за 0 °C. Після перемішування суміші за 30 °C протягом 2 годин аналіз PX-MC показав, що реакція підійшла до завершення. Суміш розбавили водою (100 мл) і EtOAc (50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином NH_4Cl (50 мл × 3) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-11 (1,1 г, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 512,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00280] Етап 11. До розчину сполуки 15-11 (1,1 г, 2,1 ммоль) у ТГФ (30 мл) частинами додали NaBH_4 (560 мг, 14,7 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 30 хвилин аналіз PX-MC показав, що реакція підійшла до завершення, і додали ацетон (2 мл), щоб погасити надлишкову кількість NaBH_4 . Суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (100 мл). Отриману суміш промили водою (50 мл × 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 15-12 (0,9 г, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

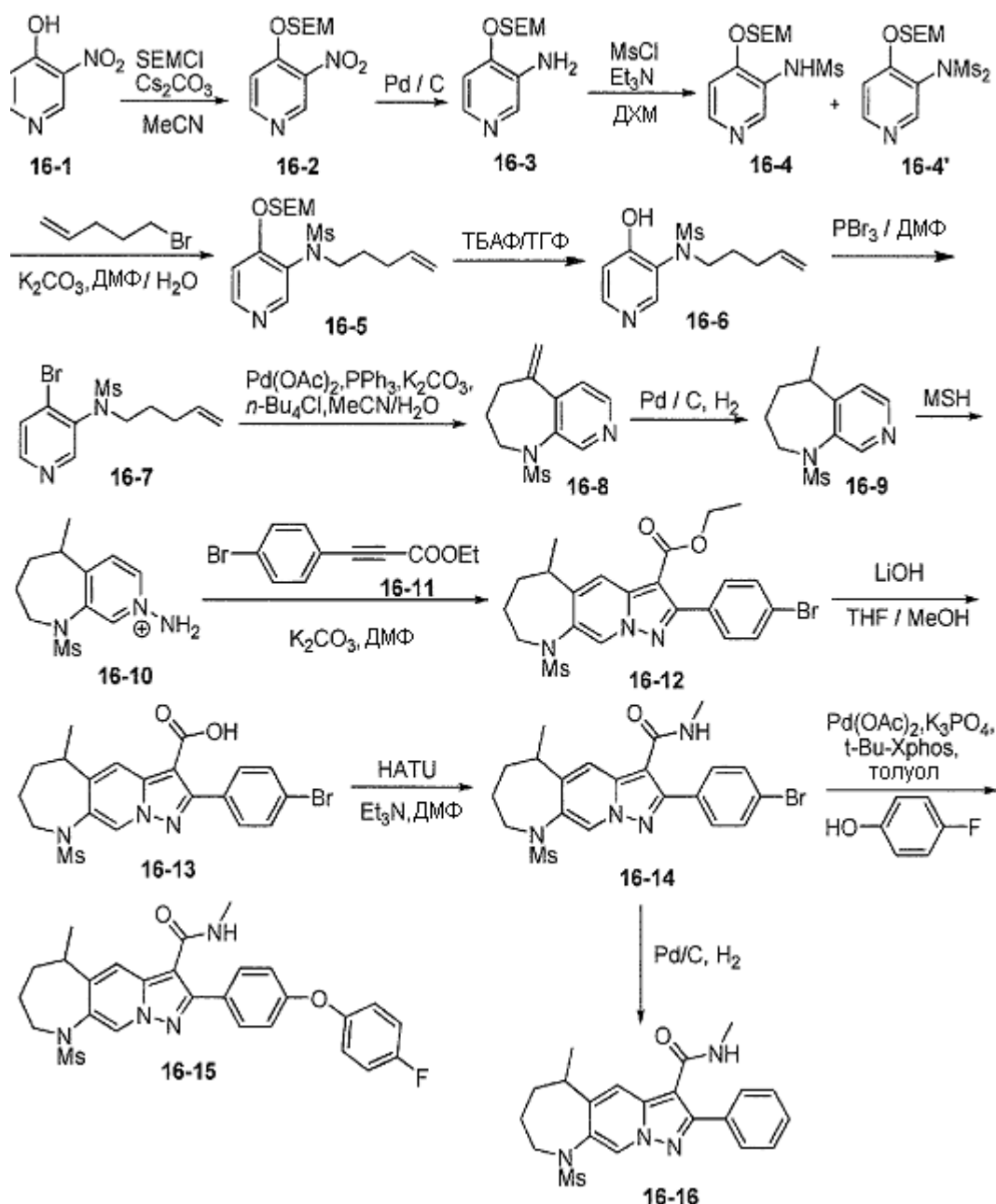
[00281] Етап 12. До розчину сполуки 15-12 (0,9 г, 1,7 ммоль) у безводному ДХМ (30 мл) додали NaN (60 % у парафіновому маслі, 200 мг, 5 ммоль) за 0 °C, а потім сполуку 8-6 (1,1 г, 2,55 ммоль). Після перемішування за 0 °C протягом 3 годин і за кімнатної температури - протягом 12 годин реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (10 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (30 мл × 3), об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 15-13 (520 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 540,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00282] Етап 13. До розчину сполуки 15-13 (520 мг, 0,96 ммоль) в MeOH /ТГФ (4 мл/8 мл) додали водний розчин LiOH (2,0 М, 2 мл) за кімнатної температури. Після перемішування за 80 °C протягом 12 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і довели значення її pH до 2 ~ 3 додаванням водного розчину HCl (2,0 М). Органічний розчинник вилучили, а залишок розбавили EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремили, промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 15-14 (442 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 512,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00283] Етап 14. Сполуку 15-14 (442 мг, 0,86 ммоль) розчинили в ДМФ (5 мл), а потім додали HATU (450 мг, 1,17 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години до реакційної суміші додали ДІПЕА (503 мг, 3,9 ммоль) і MeNH_2HCl (157 мг, 2,34 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури ще 1 годину, а потім концентрували. Залишок розбавили водою (25 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремили, промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 15-15 (360 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 525,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.82 - 7.84 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 6H), 5.85 (m, 1H), 4.94 - 4.98 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 4.06 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.07 - 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

Сполуку 15-15 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 15-15a (t_R = 3,66 хвилини) і енантіомер 15-15b (t_R = 4,25 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Daicel CHIRALPAK AS-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,7 °C; елюент: MeOH /рідкий CO_2 = 20/80 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 2,4 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,6 г/хв.; фронтальний тиск: 198 бар і зворотний тиск: 150 бар).

Схема 16



- 5 [00284] Етап 1. Додержуйтея Схеми 16. До розчину сполуки 16-1 (1,00 г, 7,14 ммоль) і SEMCl (0,670 мл, 7,14 ммоль) в CH₃CN (10 мл) повільно додали Cs₂CO₃ (1,57 г, 7,86 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = від 3/1 до 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-2 (1,35 г, вихід 70 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 271,1 [M+H]⁺.
- 10 [00285] Етап 2. До розчину сполуки 16-2 (1,25 г, 4,61 ммоль) в EtOH (20 мл) додали 10 % Pd/C (311 мг), реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою водню. Суміш відфільтрували через Целіт®545, і осад на фільтрі промили EtOH (20 мл × 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 16-3 (1,10 г, вихід 99 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 241,1 [M+H]⁺.
- 15 [00286] Етап 3. До розчину сполуки 16-3 (1,10 г, 4,58 ммоль) і Et₃N (3,72 мл, 26,7 ммоль) у ДХМ (15 мл) по краплях додали розчин MsCl (0,63 мл, 8,0 ммоль) у ДХМ (30 мл) за 30 хвилин за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили ДХМ (30 мл × 2). Фільтрат

концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання суміші сполук 16-4 і 16-4' (2,30 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 319,1 $[M+H]^+$ і 397,1 $[M+H]^+$ для сполук 16-4 і 16-4', відповідно.

5 [00287] Етап 4. До розчину сполук 16-4 і 16-4' (2,30 г, 5,81 ммоль) у ДМФ (20 мл) і H_2O (4 мл) додали K_2CO_3 (2,94 г, 21,3 ммоль) і 5-бромпент-1-ен (1,31 г, 8,83 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 80 °C протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 4/1 до 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-5 (1,60 г, вихід 90 % за два етапи зі сполуки 16-3) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 387,2 $[M+H]^+$.

10 [00288] Етап 5. До розчину сполуки 16-5 (1,15 г, 2,98 ммоль) у ТГФ (25 мл) додали тетрабутиламонію фторид (ТБАФ) (2,33 г, 8,93 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за 45 °C протягом ночі реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 3/1 до 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-6 (564 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 257,1 $[M+H]^+$.

15 [00289] Етап 6. До розчину сполуки 16-6 (564 мг, 2,20 ммоль) у ДМФ (30 мл) додали PBr_3 (1,77 г, 6,61 ммоль) і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин під атмосферою Ar . Потім реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину $NaHCO_3$ (100 мл). Суміш екстрагували $EtOAc$ (100 мл \times 3); об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл \times 5), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 16-7 (350 мг, вихід 50 %) у вигляді жовтого порошку. PX-MC (ESI): m/z 319,0 $[M+H]^+$.

20 [00290] Етап 7. Суміш сполуки 16-7 (400 мг, 1,26 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,13 ммоль), PPh_3 (66 мг, 0,25 ммоль), $n-Bu_4Cl$ (350 мг, 1,26 ммоль) і K_2CO_3 (442 мг, 3,20 ммоль) в $MeCN/H_2O$ (10 мл/1 мл) перемішували за 80 °C протягом ночі під атмосферою N_2 . Суміш остудили до кімнатної температури і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 5/1 до 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-8 (135 мг, вихід 45 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 239,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.68 (s, 1H), 8.50 - 8.51 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.23 - 7.24 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.79 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.49 - 2.51 (m, 2H), 1.96 - 1.99 (m, 2H) ppm.

25 [00291] Етап 8. Суміш сполуки 16-8 (130 мг, 0,544 ммоль) і 10 % Pd/C (50 мг) в $MeOH$ (30 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин під атмосферою H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через Целіт[®]545, а осад на фільтрі промили $MeOH$ (30 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 16-9 (120 мг, вихід 92 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 241,1 $[M+H]^+$.

30 [00292] Етап 9. До розчину O -(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну (MSH) (0,498 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали сполуку 16-9 (120 мг, 0,498 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 16-10 у вигляді блідожовтої твердої речовини, яку використовували прямо для наступної реакції без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 257,1 $[M+H]^+$.

35 [00293] Етап 10. До розчину сполук 16-10 (0,50 ммоль) і 16-11 (128 мг, 0,50 ммоль) у ДМФ (6 мл) однією порцією додали K_2CO_3 (275 мг, 2,0 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 24 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розділили між $EtOAc$ (100 мл) і водою (100 мл). Органічний шар промили водою (50 мл \times 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 10/1 до 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-12 (90 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 506,1 $[M+H]^+$.

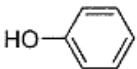
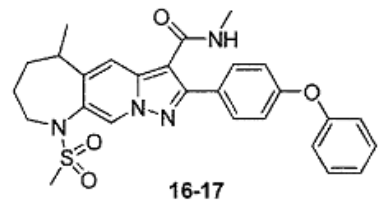
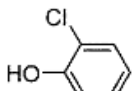
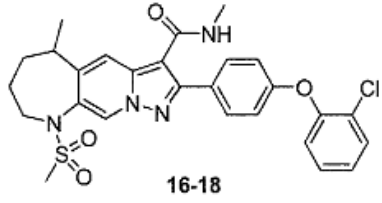
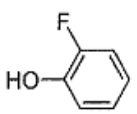
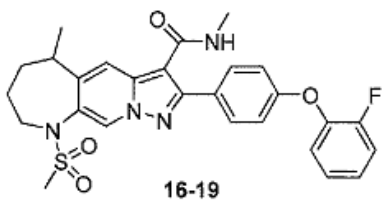
40 [00294] Етап 11. До суміші сполуки 16-12 (80 мг, 0,16 ммоль) в $MeOH$ (1 мл) і ТГФ (2 мл) додали водний розчин $LiOH$ (2,0 М, 1,3 ммоль). Після перемішування за 70 °C протягом 24 годин суміш остудили до кімнатної температури і довели значення її рН до 5~6 додаванням 2 М водного розчину HCl . Потім додали H_2O (30 мл) і отриману суміш екстрагували ДХМ (50 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл \times 2) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 16-13 (80 мг) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 478,0 $[M+H]^+$.

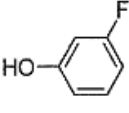
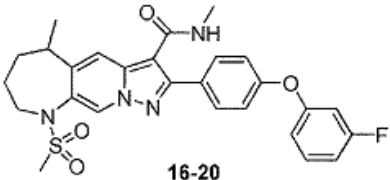
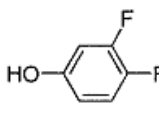
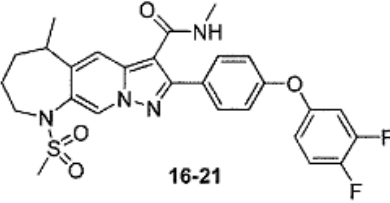
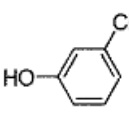
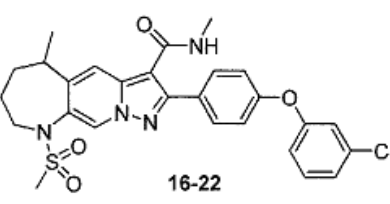
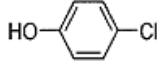
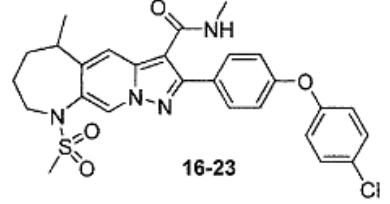
45 [00295] Етап 12. До розчину сполуки 16-13 (80 мг, 0,16 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали НАТУ (71 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 10 хвилин до

реакційної суміші додали Et₃N (81 мг, 0,80 ммоль), а потім MeNH₂·HCl (13 мг, 0,19 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім розділили між EtOAc (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар відокремили, промили водою (25 мл × 3), насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 10/1 до 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 16-14 (65 мг, вихід 83 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 491,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[00296] Етап 13. Суміш сполуки 16-14 (60,0 мг, 0,122 ммоль), 4-фторфенолу (16,4 мг, 0,146 ммоль), Pd(OAc)₂ (2,7 мг, 0,012 ммоль), t-BuXphos (2,6 мг, 0,0061 ммоль) і K₃PO₄ (51,7 мг, 0,244 ммоль) у толуолі (4 мл) перемішували за 80 °C протягом 4 годин під атмосферою N₂. Суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (25 мл) і відфільтрували через Целіт®545. Фільтрат концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 16-15 (13 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 523,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.60 (m, 6H), 7.19 - 7.49 (m, 3H), 5.50 - 5.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.14 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.76 - 2.77 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.42 - 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[00297] Синтез аналогів сполуки 16-15. Таким же способом, як описано на Етапі 12, і замінивши 4-фторфенол на відповідні заміщені феноли (ArOH), одержали наступні аналоги сполуки 16-15.

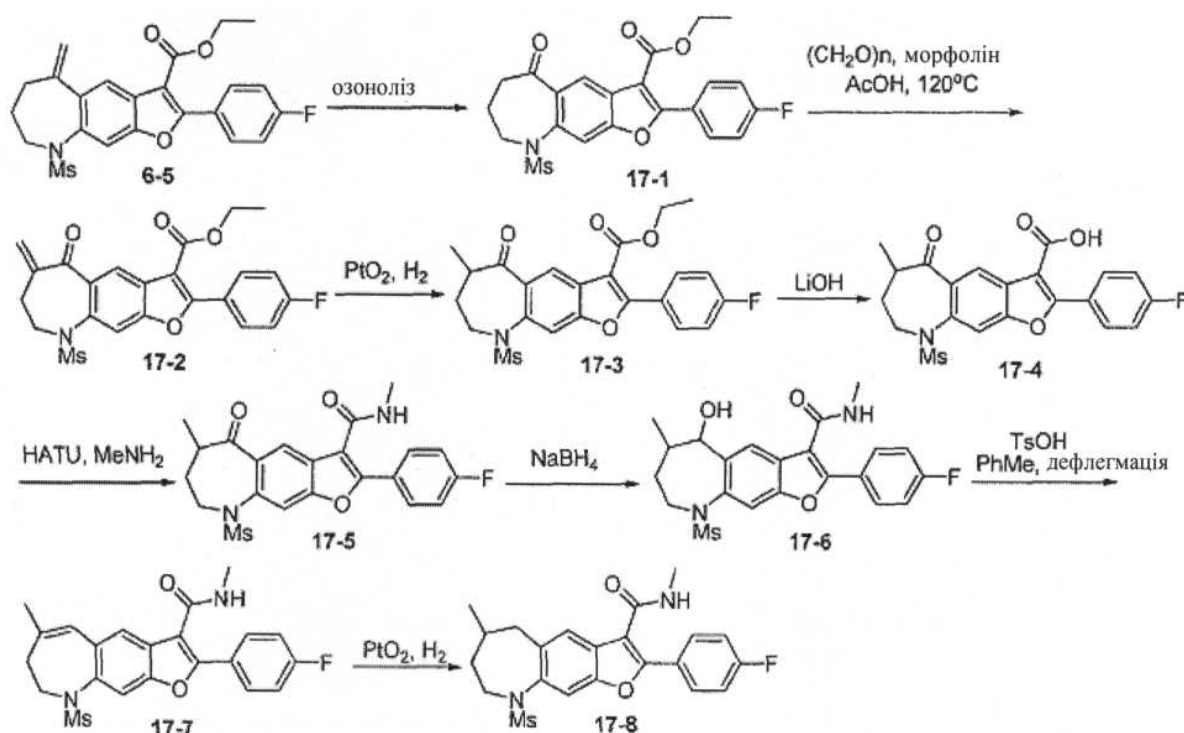
ArOH	Задана сполука	[M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) (δ, ppm)
	 16-17	505.2	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 - 7.13 (m, 5H), 5.58 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.80 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.89 - 2.02 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
	 16-18	539.1	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 - 7.23 (m, 5H), 5.56 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
	 16-19	523.2	8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (d, J =

			5.0 Hz, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)
	 16-20	523.2	8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.73 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
	 16-21	541.2	8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 18.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.03 – 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
	 16-22	539.1	8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 – 7.10 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.91 – 1.98 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
	 16-23	539.1	8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.11

		(m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.93 – 2.00 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
--	--	--

[00298] Синтез сполуки 16-16. Сполуку 16-16 одержали у вигляді твердої білої речовини гідрогенуванням сполуки 16-14 за присутності 5 % Pd/C в EtOH. PX-MC (ESI): m/z 413,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 - 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

Схема 17



[00299] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 17. Суміш сполуки 17-1 (100 мг, 0,225 ммоль) (яку легко одержати озоноліз сполуки 6-5), параформальдегіду (20 мг, 0,67 ммоль) і морфоліну (2 мкл, 0,02 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл) нагрівали за 120 °C протягом 2 годин під атмосферою N_2 . Реакційну суміш концентрували, а залишок розчинили в ТГФ/EtOH (10 мл/10 мл) і додали PtO_2 (22 мг). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою H_2 реакційну суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили EtOH (20 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 17-3 (45 мг, вихід 33 % за два етапи з 17-1) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 460,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.07 (s+m, 3+1H), 2.33 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

[00300] Етап 2. Суміш сполуки 17-3 (182 мг, 0,396 ммоль) і LiOH (50 мг, 1,19 ммоль) у ТГФ (20 мл), MeOH (5 мл) і воді (5 мл) нагрівали з дефлегматором і контролювали за РХ-МС. Після завершення реакції реакційну суміш остидили до 0 °C і довели значення її рН до 7 додаванням 1 М водного розчину HCl. Органічний розчинник вилучили, залишок розтерли з водою (15 мл), а потім відфільтрували. Тверду речовину промили водою (10 мл \times 3) і висушили in vacuo для одержання сполуки 17-4, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

PX-MC (ESI): m/z 432,1 $[M+H]^+$.

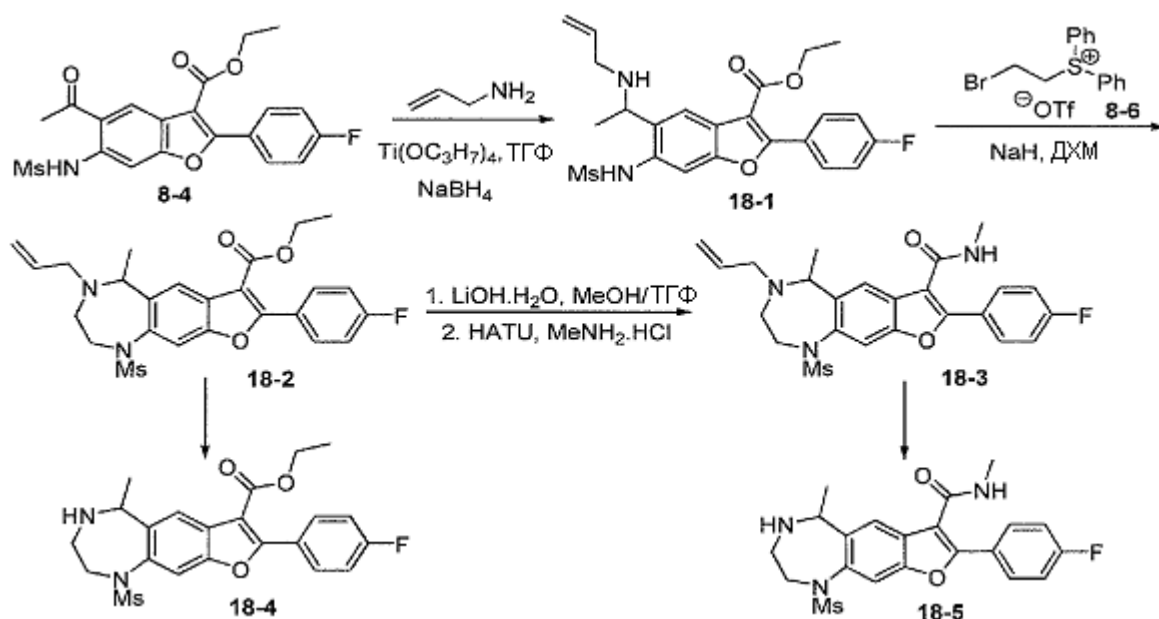
[00301] Етап 3. До розчину сполуки 17-4 (близько 0,396 ммоль, неочищене) і НАТУ (181 мг, 0,475 ммоль) у ДМФ (4 мл) додали ДІПЕА (131 мкл, 0,792 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 15 хвилин до суміші додали ДІПЕА (196 мкл, 1,19 ммоль), а потім метиламіну гідрохлорид (80 мг, 1,19 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім суміш концентрували, а залишок розбавили водою і відфільтрували. Тверду речовину зібрали і очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 17-5 у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 445,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

[00302] Етап 4. До розчину сполуки 17-5 (40 мг, 0,090 ммоль) в MeOH (4 мл) додали $NaBH_4$ (10 мг, 0,27 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 30 хвилин реакцію погасили додаванням декількох крапель ацетону. Розчинник вилучили, а залишок розбавили водою (25 мл) і екстрагували ДХМ (25 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим соловим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 17-6 у вигляді твердої білої речовини і у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. PX-MC (ESI): m/z 447,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, основний ізомер): δ 7.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.03 (br s, 3H) ppm.

[00303] Етап 5. Суміш сполуки 17-6 (88 мг, 0,20 ммоль) і TsOH (8 мг, 0,04 ммоль) у толуолі (6 мл) нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин під атмосферою N_2 . Розчинник вилучили, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 17-7 у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 429,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm.

[00304] Етап 6. Суміш сполуки 17-7 (56 мг, 0,13 ммоль) і PtO_2 (23 мг) у ТГФ (4 мл) і MeOH (4 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою H_2 . Суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили MeOH (25 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 17-8 у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 431,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 5.79 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.68 - 1.90 (m, 3H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm.

Схема 18



[00305] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 18. До розчину сполуки 8-4 (656 мг, 1,57 ммоль) і амінопропену (3,70 мл, 50,0 ммоль) у ТГФ (сухий) повільно додали $Ti(OiPr)_4$ (16,5 мл, 20,0 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Потім

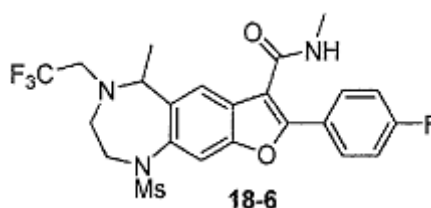
додали EtOH (30 мл) і NaBH₄ (760 мг, 20,0 ммоль) і перемішували суміш за кімнатної температури протягом ночі. Потім суміш вилили в крижану воду (100 мл) і відфільтрували суспензію. Фільтрат концентрували, а залишок розбавили EtOAc (200 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 18-1 (7,0 г, вихід 87 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 459,2 [M+H]⁺.

[00306] Етап 2. До розчину сполуки 18-1 у безводному ДХМ (30 мл) додали NaNH (172 мг, 43,0 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин додали сполуку 8-6 (640 мг, 1,44 ммоль), і отриману суміш перемішували за 0 °С протягом 3 годин і за кімнатної температури - протягом ночі. Потім додали насичений водний розчин NH₄Cl (10 мл) і екстрагували водну фазу ДХМ (25 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 6/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 18-2 (200 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 487,1 [M+H]⁺.

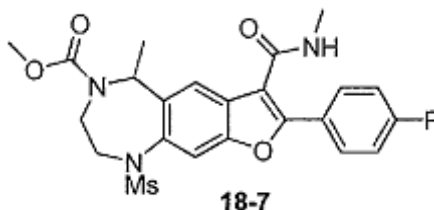
[00307] Етап 3. До розчину сполуки 18-2 (100 мг, 0,100 ммоль) в MeOH/ТГФ (1 мл/2 мл) додали водний розчин LiOH (2,0 М, 0,5 мл). Після перемішування за 80 °С протягом 12 годин реакційну суміш підкислили до pH 2~3, додавши водний розчин HCl (2,0 М), а потім концентрували. Залишок розчинили в EtOAc (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної кислоти, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 459,1 [M+H]⁺. Потім неочищену кислоту розчинили в ДМФ (3 мл) і додали HATU (74 мг, 0,25 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, а потім додали ДІПЕА (0,40 мл, 2,02 ммоль) і MeNH₂·HCl (82 мг, 1,2 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (50 мл). Розчин промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 5/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 18-3 (70 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 472,1 [M+H]⁺.

[00308] Етап 4. До розчину сполуки 18-3 (42 мг) у ТГФ (1 мл) додали поліметилгідросилоксан (PMHS) (0,18 ммоль), ZnCl₂ (3,0 мг, 0,02 ммоль) і Pd[PPh₃]₄ (1,04 мг, 0,009 ммоль); суміш перемішували за 25 °С протягом 12 годин під атмосферою N₂. Розчинник вилучили, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 18-5 (9 мг, вихід 23 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 432,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.49 (m, 1H), 7.94 (dd, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.25 (m, 5H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

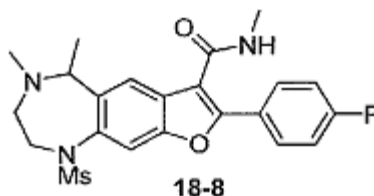
[00309] Синтез сполуки 18-4. Таким же способом, як описано на Етапі 4, замінивши сполуку 18-3 на 18-2, одержали сполуку 18-4. PX-MC (ESI): m/z 447,1 [M+H]⁺.



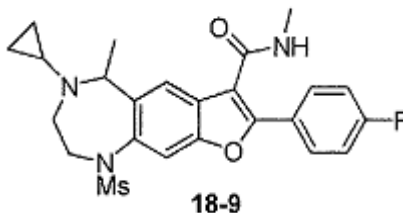
[00310] Синтез сполуки 18-6. Спосіб А. До розчину сполуки 18-4 (120 мг, 0,248 ммоль) і NaHCO₃ (42 мг, 0,50 ммоль) у ДМФ (3 мл) додали CF₃CH₂OTf (69 мг, 0,30 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Розчинник вилучили, а залишок розбавили EtOAc (50 мл). Суміш промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання складного ефіру, PX-MC (ESI): m/z 529,1 [M+H]⁺, який потім гідролізували і виконали одержання метиламіду, дотримуючись умов, описаних на Етапі 3, для одержання сполуки 18-6. PX-MC (ESI): m/z 514,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.51 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.86 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm.



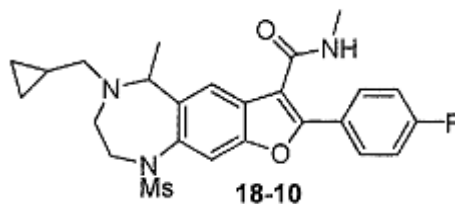
[00311] Синтез сполуки 18-7. Спосіб В. До розчину сполуки 18-4 (100 мг, 0,224 ммоль) і піридину (106 мг, 1,34 ммоль) у ДХМ (5 мл) додали метилхлорформіат (37 мг, 0,47 ммоль) за 0 °С, і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакцію погасили додаванням декількох крапель концентрованого водного розчину NaHCO_3 і концентрували суміш. Залишок розбавили ДХМ (60 мл) і промили суміш насиченим сольовим розчином (25 мл), і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання складного ефіру, PX-MC (ESI): m/z 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, який потім гідролізували і використовували для утворення метиламіду, дотримуючись умов, описаних на Етапі 3, для одержання сполуки 18-7. PX-MC (ESI): m/z 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN): δ 7.96 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.78 (br, 1H), 5.45 - 5.54 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.99 - 4.04 (m, 4H), 3.24 - 3.28 (m, 4H), 2.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.68 (br, 3H) ppm.



[00312] Синтез сполуки 18-8. Спосіб С. До розчину сполуки 18-4 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (5 мл) додали 37 % водний розчин HCHO (0,050 мл, 0,63 ммоль) і HOAc (0,020 мл, 0,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 40 °С протягом 2 годин, а потім остудили до кімнатної температури. Потім повільно додали NaBH_4 (50 мг, 0,79 ммоль) і перемішували суміш за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Розчинник вилучили, а залишок розбавили EtOAc (25 мл). Суміш промили насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеного складного ефіру (70 мг) у вигляді твердої жовтої речовини, PX-MC (ESI): m/z 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, який потім гідролізували і використовували для утворення метиламіду, дотримуючись умов, описаних на Етапі 3, для одержання сполуки 18-8. PX-MC (ESI): m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, d^6 - DMSO): δ 7.92 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 3.42 (br, 3H), 3.29 - 3.30 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.10 (br, 3H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.



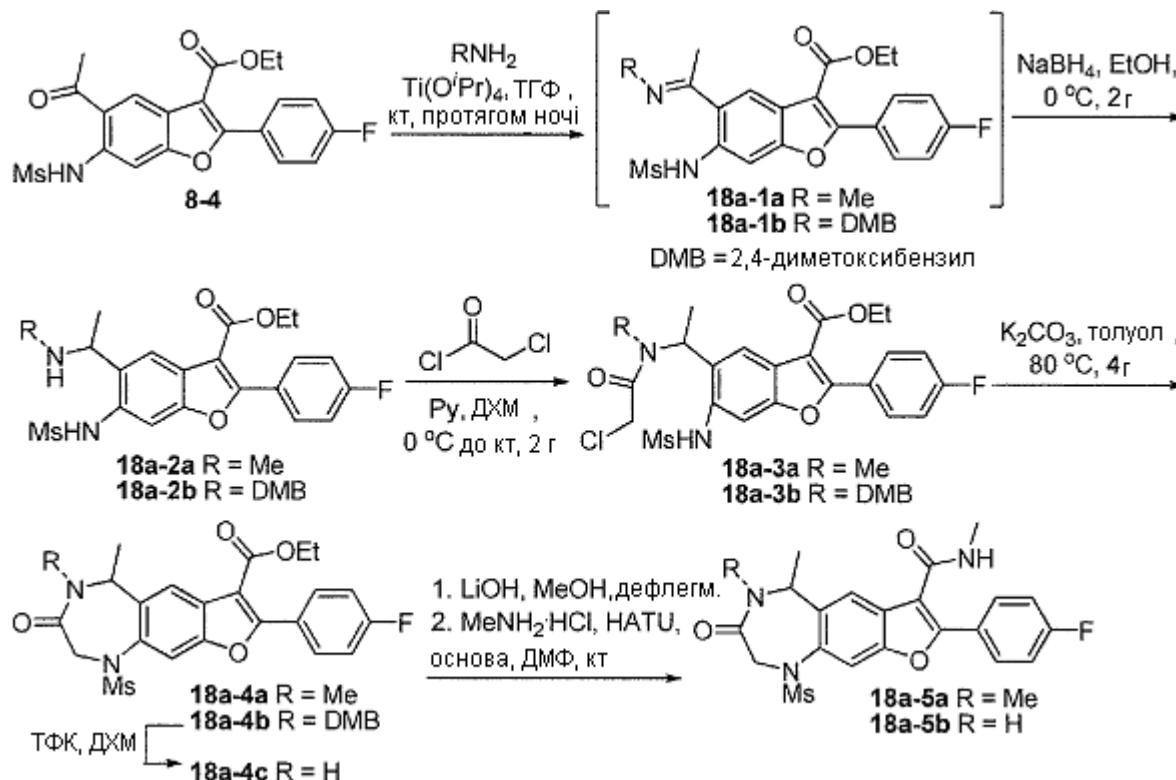
[00313] Синтез сполуки 18-9. Таким же способом, як описаний у Спосібі С, замінивши 37 % водний розчин HCHO на (1-етоксициклопропокси)триметилсилан, одержали сполуку 18-9. PX-MC (ESI): m/z 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00314] Синтез сполуки 18-10. Таким же способом, як описаний у Спосібі С, замінивши 37 % водний розчин НСНО на циклопропанкарбальдегід, одержали сполуку 18-10. РХ-МС (ESI): m/z 486,2 $[M+H]^+$.

5

Схема 18a



[00315] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 18a. До розчину сполуки 8-4 (2,1 г, 5 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) додали $MeNH_2$ (2 М у ТГФ, 20 мл, 40 ммоль), а потім $Ti(O^iPr)_4$ (6 мл, 20 ммоль) під атмосферою N_2 . Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш остидили до $0^\circ C$ і послідовно додали EtOH (20 мл) і $NaBH_4$ (945 мг, 25 ммоль). Реакційну суміш перемішували за $0^\circ C$ протягом 2 годин і повільно додали H_2O (20 мл). Суспензію відфільтрували, а фільтрат екстрагували ДХМ (100 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 18a-2a (2,17 г) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 435,1 $[M+H]^+$.

[00316] Етап 2. До розчину сполуки 18a-2a (2,17 г, 5,0 ммоль) у ДХМ (40 мл) за $0^\circ C$ додали безводний піридин (0,8 мл, 10 ммоль), а потім 2-хлорацетилхлорид (0,75 мл, 10 ммоль). Після перемішування за $0^\circ C$ протягом 2 годин реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і обробили 1 М водним розчином HCl (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл \times 3), об'єднані органічні екстракти промили H_2O (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 18a-3a (1,8 г, вихід 71 %) у вигляді світложовтої твердої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 511,1 $[M+H]^+$.

[00317] Етап 3. До розчину сполуки 18a-3a (2,55 г, 5,0 ммоль) у толуолі (50 мл) додали K_2CO_3 (1,38 г, 10 ммоль). Після перемішування за $80^\circ C$ протягом 4 годин реакційну суміш

остудили до кімнатної температури і відфільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 18a-4a (2,4 г) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 475,1 $[M+H]^+$.

5 [00318] Етап 4. Таким же способом, як описано на Схемі 18 для одержання сполуки 18-3, і замінивши сполуку 18-2 на 18a-4a, одержали сполуку 18a-5a (1,1 г, вихід 57 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 460,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.82 (br, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4.69 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6$ Hz, 3H) ppm. Сполуку 18a-5a розділили на пару енантіомерів: енантіомер 18a-5a_A ($t_R = 2,48$ хвилини) і енантіомер 18a-5a_B ($t_R = 3,28$ хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Daicel CHIRALPAK® OD-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,3 °C; елюент: MeOH/рідкий $CO_2 = 50/50$ (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 1,5 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 1,5 г/хв.; фронтальний тиск: 235 бар і зворотний тиск: 152 бар).

15 [00319] Синтез сполуки 18b-2b. Таким же способом, як описано на Схемі 18a для синтезу сполуки 18a-2a, і замінивши метиламін на 2, 4-диметоксибензиламін, одержали сполуку 18a-2b (6,5 г неочищеного продукту) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 571,2 $[M+H]^+$.

[00320] Синтез сполуки 18b-3b. Таким же способом, як описано на Схемі 18a для синтезу сполуки 18a-3a, і замінивши сполуку 18a-2a на 18a-2b, одержали сполуку 18a-3b (4,9 г, вихід 75 %) у вигляді твердої світложовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 647,2 $[M+H]^+$.

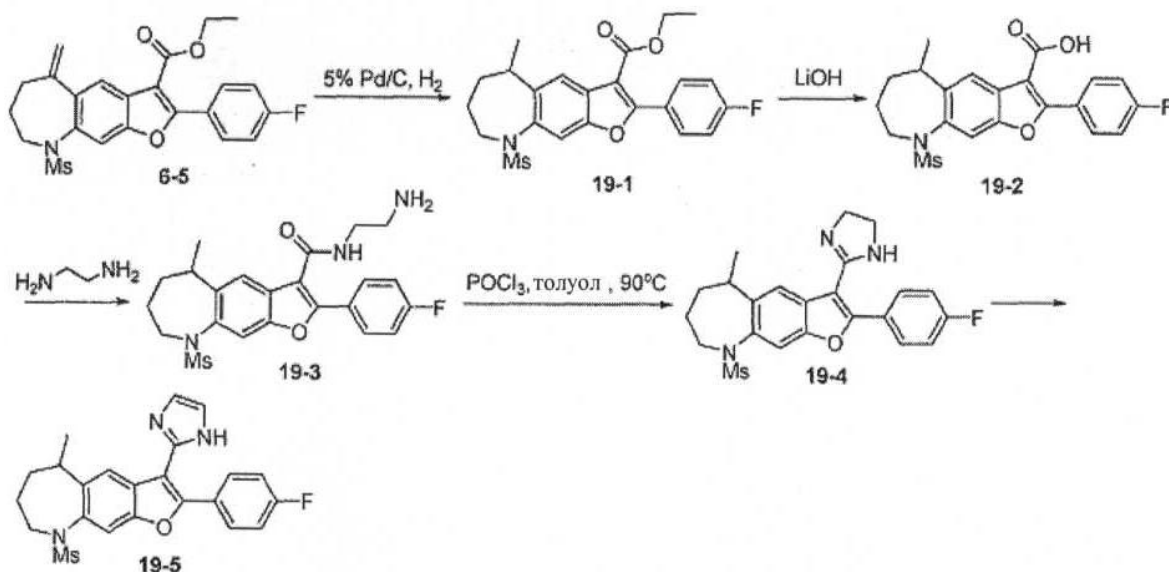
20 [00321] Синтез сполуки 18a-4b. Таким же способом, як описано на Схемі 18a для синтезу сполуки 18a-4a, і замінивши сполуку 18a-3a на 18a-3b, одержали сполуку 18a-4b (3,4 г неочищеного продукту) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 611,2 $[M+H]^+$.

25 [00322] Синтез сполуки 18a-4c. До перемішаного розчину сполуки 18a-4b (3,4 г, 7,3 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали ТФК (20 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш концентрували, а залишок очистили колонковою хроматографією для одержання сполуки 18a-4c у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 461,1 $[M+H]^+$.

30 [00323] Синтез сполуки 18a-5b. Таким же способом, як описано на Схемі 18 для одержання сполуки 18-3, і замінивши сполуку 18-2 на 18a-4c, одержали сполуку 18a-5b (700 мг, вихід 40 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 446,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 5.24 - 5.26 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 7$ Hz, 3H) ppm. Сполуку 18a-5a розділили на пару енантіомерів: енантіомер 18a-5b_A ($t_R = 3,67$ хвилини) і енантіомер 18a-5b_B ($t_R = 4,53$ хвилини, виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® OD-H 4,6 мм ×

250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,7 °C; елюент: MeOH/рідкий $CO_2 = 30/70$ (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; фронтальний тиск 207 бар і зворотний тиск: 150 бар).

40 Схема 19



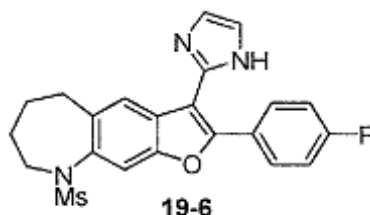
[00324] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 19. Суміш сполуки 6-5 (1,00 г, 2,25 ммоль) і 5 % Pd/C (1,0 г) у ТГФ/MeOH (50 мл/50 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою H₂. Суміш відфільтрували через Целіт®545, а осад на фільтрі промили MeOH (25 мл × 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 19-1 (970 мг, вихід 97 %). PX-MC (ESI): m/z 446,1 [M+H]⁺.

[00325] Етап 2. До розчину сполуки 19-1 (970 мг, 2,18 ммоль) в MeOH/ТГФ (10 мл/10 мл) додали водний розчин LiOH (2,0 н, 4,36 ммоль, 8,72 ммоль). Після перемішування за 75 °С протягом 2 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і довели до pH 5~6 додаванням водного розчину HCl (2,0 н). Суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (100 мл) і H₂O (25 мл). Органічний шар висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 19-2 (880 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 418,1 [M+H]⁺.

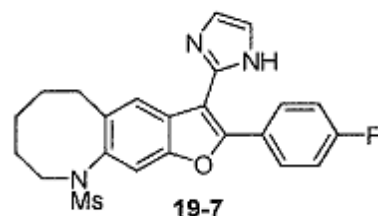
[00326] Етап 3. До розчину сполуки 19-2 (830 мг, 2,0 ммоль) у ДХМ (50 мл) додали (COCl)₂ (379 мг, 3,0 ммоль) за кімнатної температури, і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Потім суміш остудили до 0 °С і додали етилендіамін (359 мг, 6,0 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім концентрували для одержання неочищеної сполуки 19-3, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 460,2 [M+H]⁺.

[00327] Етап 4. Розчин сполуки 19-3 (900 мг, 1,96 ммоль) і POCl₃ (1,20 г, 7,84 ммоль) у толуолі (30 мл) перемішували за 90 °С протягом ночі під атмосферою N₂. Реакційну суміш концентрували, а до залишку додали насичений водний розчин NaHCO₃, щоб довести pH до 7~8. Отриману суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 19-4 у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 442,2 [M+H]⁺.

[00328] Етап 5. Розчин сполуки 19-4 (250 мг, 0,57 ммоль), PhI(OAc)₂ (201 мг, 0,62 ммоль) і K₂CO₃ (86 мг, 0,62 ммоль) у ДМСО (5 мл) перемішували за 25 °С протягом 24 годин. Суміш концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 19-5 (30 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 440,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 12,43 (br, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,92 (br, 4H), 1,36 (d, 2H, J = 7,0 Hz) ppm.

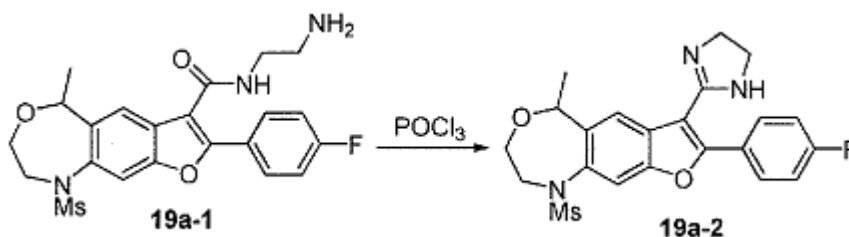


[00329] Синтез сполуки 19-6. Таким же способом, як описаний у синтезі сполуки 19-5, і замінивши сполуку 19-2 відповідним деметильованим аналогом, одержали сполуку 19-6. PX-MC (ESI): m/z 426,1 [M+H]⁺.

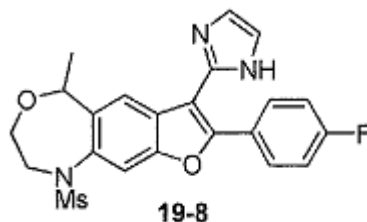


[00330] Синтез сполуки 19-7. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 19-5, і замінивши сполуку 19-2 відповідним деметильованим восьмичленним кільцевим аналогом, одержали сполуку 19-7. PX-MC (ESI): m/z 440,1 [M+H]⁺.

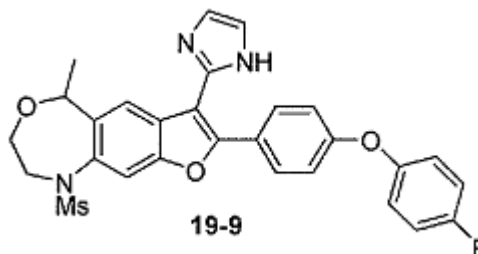
Схема 19а



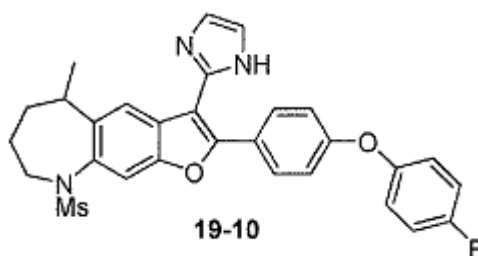
[00331] Синтез сполуки 19a-2. Додержуйтеся Схеми 19a. Розчин сполуки 19a-1 (250 мг, 0,54 ммоль) (отриманої зі сполуки 8-8 способом перетворення сполуки 19-2 на 19-3, описаним на Схемі 19) в POCl₃ (5 мл) перемішували за 75 °С протягом 3 годин під атмосферою N₂, а потім концентрували для видалення POCl₃ під зниженим тиском. Потім до залишку додали насичений водний розчин NaHCO₃ (25 мл), і отриману суспензію екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 19a-2 (100 мг) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували на наступному етапі ароматизації без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 444,1 [M+H]⁺.



[00332] Синтез сполуки 19-8. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки 19-5, наведеним на Схемі 19, замінивши сполуку 19-4 на 19a-2, одержали сполуку 19-8. PX-MC (ESI): m/z 442,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 12.46 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.01 - 8.03 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.87 - 4.88 (m, 1H), 3.87 - 4.06 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

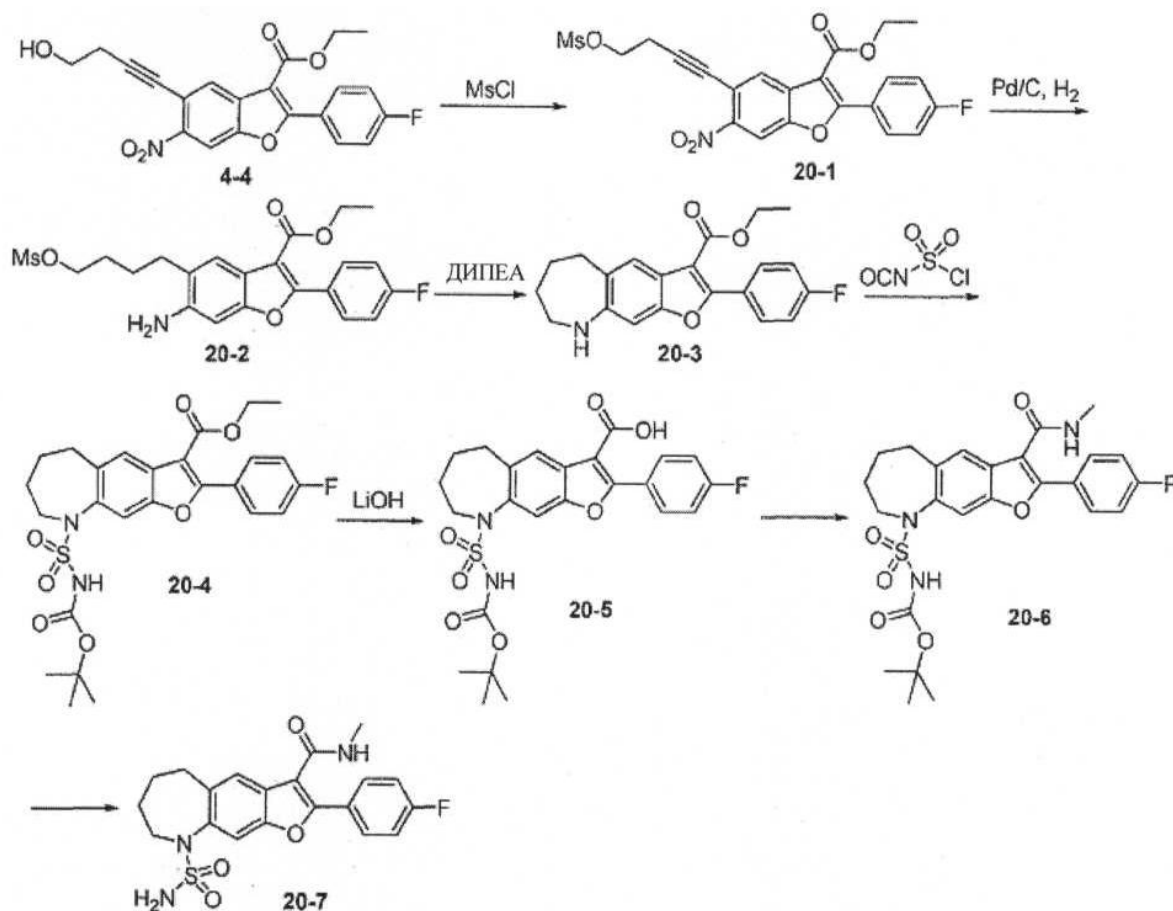


[00333] Синтез сполуки 19-9. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки 19-5, наведеним на Схемі 19, замінивши сполуку 19-2 на 15-14 і використовуючи модифіковані умови утворення дигідрімідазолу, показані на Схемі 19a, одержали сполуку 19-8. PX-MC (ESI): m/z 534,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 12.46 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.00 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 - 3.19 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.



[00334] Синтез сполуки 19-10. Таким же способом, який описано на Схемі 19 для одержання сполуки 19-5, замінивши сполуку 19-2 повним вуглецевим аналогом сполуки 15-14 (отриманим зі сполуки 23-6, показаним на Схемі 23, гідрогенуванням кінцевого алкенового залишку і гідролізом складноєфірного етилового фрагмента), і використовуючи модифіковані умови утворення дигідроімідазолу, показані на Схемі 19а, одержали сполуку 19-10. РХ-МС (ESI): m/z 532,2 $[M+H]^+$.

Схема 20



[00335] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 20. До розчину сполуки 4-4 (1,0 г, 2,5 ммоль), ДМАП (20 мг) і безводного піридину (1,98 г, 25,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) по краплях додали MsCl (0,86 г, 7,6 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин до реакційної суміші додали крижану воду (100 мл). Органічний шар промили водою (20 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 20-1 (1,15 г, вихід 96 %). РХ-МС (ESI): m/z 476,1 $[M+H]^+$.

[00336] Етап 2. Суміш сполуки 20-1 (1,1 г, 2,3 ммоль) і 10 % Pd/C (1,1 г) в EtOAc (100 мл) перемішували за кімнатної температури під атмосферою H₂. Суміш відфільтрували через Целіт® 545, а осад на фільтрі промили EtOAc (25 мл × 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 20-2 (1,0 г, вихід 98 %). РХ-МС (ESI): m/z 450,1 $[M+H]^+$.

[00337] Етап 3. До розчину сполуки 20-2 (1,00 г, 2,23 ммоль) у ТГФ (35 мл) додали ДІПЕА (7 мл) і отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 20-3 (760 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 354,1 $[M+H]^+$.

[00338] Етап 4. Розчин хлорсульфонил ізоціанату (0,3 мл, 3,4 ммоль) у безводному ДХМ (3 мл) по краплях додали до трет-бутанолу (0,3 мл, 3,4 ммоль) за 0 °С, і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Потім суміш остудили до 0 °С і по краплях додали розчин сполуки 20-3 (60 мг, 0,17 ммоль) і ТЕА (0,6 мл) у безводному ДХМ (3 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш

розбавили водою (10 мл) і ДХМ (20 мл). Органічний шар промили насиченим сольовим розчином і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 20-4 (70 мг, вихід 77 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 477,1 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H}]^+$.

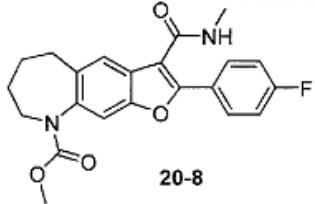
5 [00339] Етап 5. Суміш сполуки 20-4 (70 мг, 0,13 ммоль) і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (28 мг, 0,66 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 мл/3 мл/1,5 мл) перемішували за 70 °C протягом 2 годин. Потім до суміші додали 2 н. водний розчин HCl , щоб довести значення pH до 3, і отриману суспензію відфільтрували. Тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання сполуки 20-5 (60 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 449,1 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H}]^+$.

10 [00340] Етап 6. До розчину сполуки 20-5 (60 мг, 0,12 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали HATU (90 мг, 0,24 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, а потім додали ДІПЕА (154 мг, 1,19 ммоль) і $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (40 мг, 0,60 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш додали в крижану воду (30 мл) і відфільтрували отриману суспензію. Тверду речовину промили водою і висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 20-6 (60 мг, вихід 97 %). PX-MC (ESI): m/z 462,1 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H}]^+$.

15 [00341] Етап 7. До розчину сполуки 20-6 (60 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1 мл) додали 3,5 М HCl у діоксані (20 мл). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі суміш концентрували, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 20-7 (35 мг, вихід 72 %). PX-MC (ESI): m/z 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.63 (br, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.76 (br, 2H) ppm.

20 [00342] Синтез аналогів сполуки 20-7. За такою ж стратегією синтезу обробкою сполуки 20-3 різними ацилхлоридами або сульфонилхлоридами замість хлорсульфонил ізоціанату, з наступним гідролізом і утворенням метиламіду, були отримані наступні аналоги сполуки 20-7.

25

RCOCl або RSO_2Cl	Задана сполука	$[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) (δ , ppm)
MeOCOC	 <p>20-8</p>	397.1	7.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.81 (br s, 1H), 4.46 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.79 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.02 – 1.74 (m, 3H), 1.37 (br s, 1H)

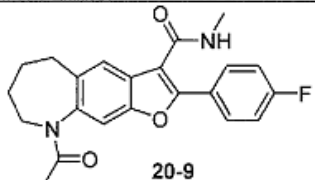
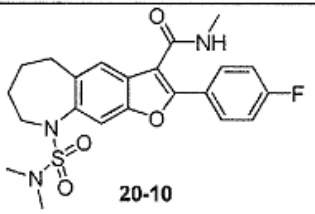
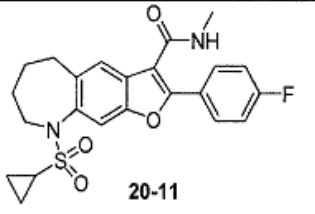
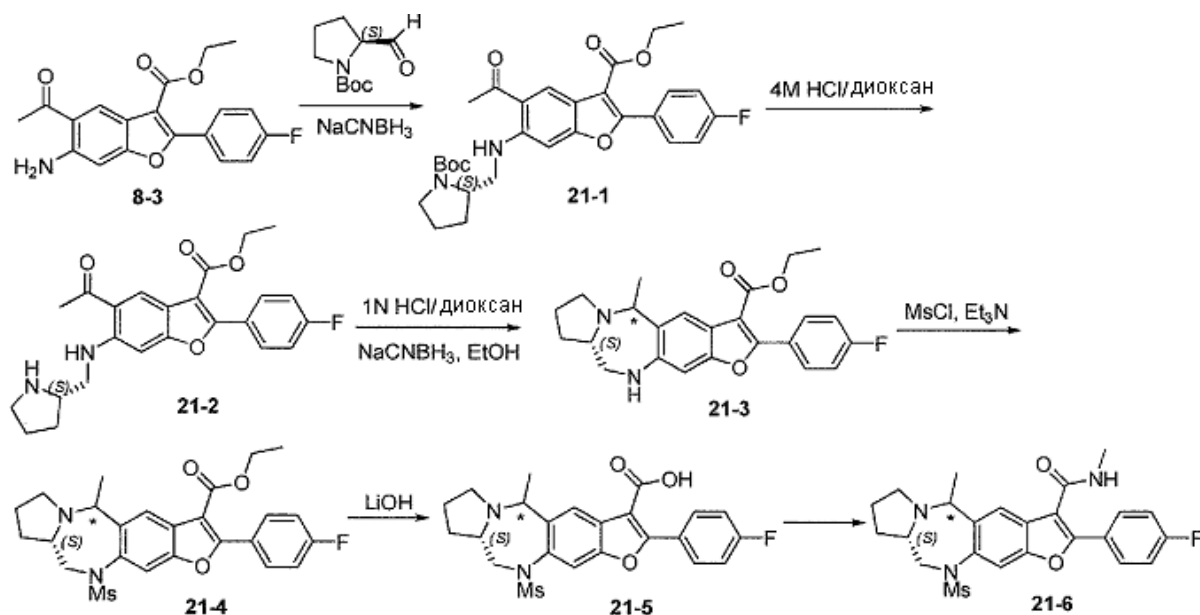
CH ₃ COCl	 20-9	381.2	7.93-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 5.82 (br, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.80 – 1.77 (m, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 1H)
Me ₂ NSO ₂ Cl	 20-10	446.1	8.53 (br s, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.90 (s, 5H), 1.95 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H)
<i>c</i> -PrSO ₂ Cl	 20-11	443.2	7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 5.82 (br, 1H), 3.67 (br, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 0.99 – 0.98 (m, 2H)

Схема 21



[00343] Етап 1. Додержуйтея Схеми 21. До розчину сполуки 8-3 (600 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (150 мл) додали (S)-трет-бутил 2-формілпіролідін-1-карбоксилат (1,05 г, 5,27 ммоль) і крижану АсОН (106 мг, 1,76 ммоль). Після перемішування за 35 °С протягом 2 годин суміш остудили до 0 °С і додали NaCNBH₃ (200 мг, 3,52 ммоль). Потім суміш нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин і концентрували. Залишок розчинили в EtOAc (100 мл), промили розчин H₂O (50 мл × 3) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок

очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 21-1 (630 мг, вихід 68 %) у вигляді жовтої пухкої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 525,2 $[M+H]^+$.

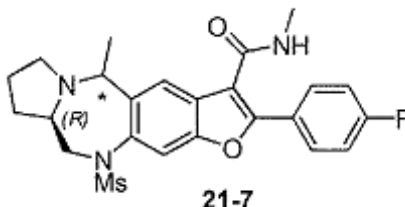
[00344] Етап 2. До розчину сполуки 21-1 (600 мг, 1,15 ммоль) у діоксані (10 мл) додали 4 н. НСІ у діоксані (20 мл). Після перемішування за 35 °С протягом 2 годин реакційну суміш концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 21-2 (500 мг, кількісний вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 425,2 $[M+H]^+$.

[00345] Етап 3. До перемішаного розчину сполуки 21-2 (500 мг, 1,2 ммоль) в EtOH (30 мл) додали 1 н. НСІ у діоксані (2 мл). Після перемішування за 35 °С протягом 2 годин реакційну суміш остудили до 0 °С і додали $NaCNBH_3$ (148 мг, 2,4 ммоль). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин і концентрували. Залишок розчинили в EtOAc (100 мл), розчин промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 21-3 (420 мг, вихід 87 %) у вигляді жовтої піни. РХ-МС (ESI): m/z 409,2 $[M+H]^+$. ВЕРХ із довгою колонкою (30 хвилин) і хіральна ВЕРХ показали, що на етапі відбудовного елімінування утворювався тільки один діастереомер; однак хіральність бензильового вуглецю у сполуці 21-3 не визначали.

[00346] Етап 4. До розчину сполуки 21-3 (300 мг, 0,73 ммоль) і Et_3N (0,3 мл) у ДХМ (30 мл) по краплях додали $MsCl$ (85 мг, 0,73 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин реакційну суміш промили H_2O (20 мл \times 3) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 21-4 (186 мг, вихід 52 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 487,2 $[M+H]^+$.

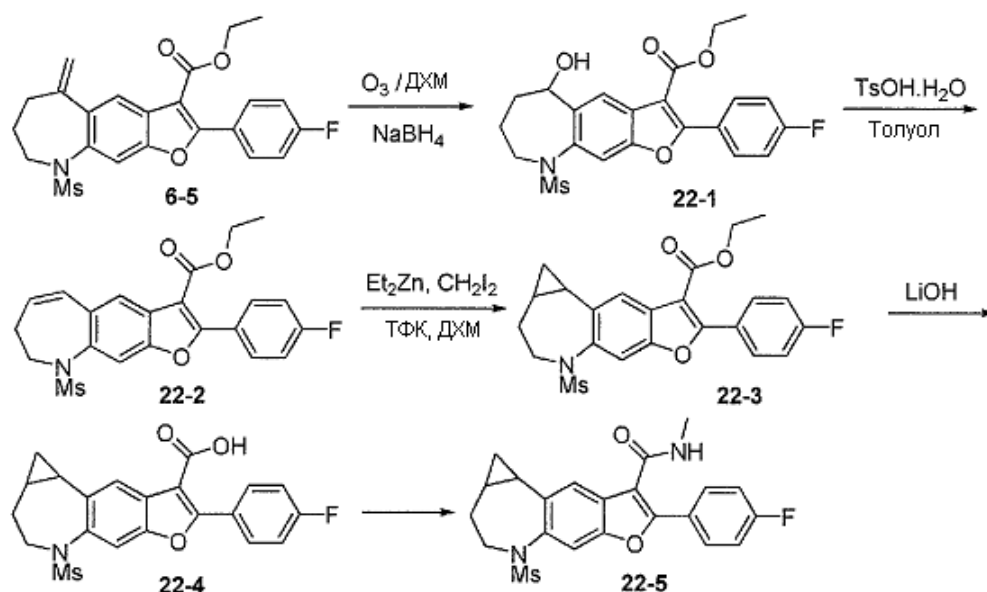
[00347] Етап 5. Суміш сполуки 21-4 (180 мг, 0,371 ммоль) і $LiOH \cdot H_2O$ (47 мг, 1,1 ммоль) і $MeOH/THF/H_2O$ (2 мл/4 мл/1 мл) перемішували за 75 °С протягом 30 хвилин. Отриману суміш підкислили до рН 5~6 додаванням 2 н. водного розчину НСІ. Суспензію відфільтрували, а тверду речовину висушили *in vacuo* для одержання сполуки 21-5 (150 мг, вихід 93 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 459,1 $[M+H]^+$.

[00348] Етап 6. До розчину сполуки 21-5 (150 мг, 0,327 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали НАТУ (187 мг, 0,491 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин до суміші додали ДІПЕА (127 мг, 0,982 ммоль) і $MeNH_2 \cdot HCl$ (66 мг, 0,98 ммоль). Потім суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин і вилили в крижану воду (50 мл). Суспензію відфільтрували, а тверду речовину очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 21-6 (32 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 472,2 $[M+H]^+$.



[00349] Синтез сполуки 21-7. За такою ж схемою і замінивши (S)-трет-бутил 2-формілпіролідін-1-карбоксилат на його (R)-енантіомер, одержали сполуку 21-7. РХ-МС (ESI): m/z 472,2 $[M+H]^+$. ВЕРХ із довгою колонкою (30 хвилин) і хіральна ВЕРХ показали, що на етапі відбудовного елімінування утворювався тільки один діастереомер; однак хіральність бензильового вуглецю у сполуці 21-7 не визначали.

Схема 22



[00350] Етап 1. Додержуйтея Схеми 22. Розчин сполуки 6-5 (1,0 г, 2,28 ммоль) у ДХМ (200 мл) остиудили до $-78^\circ C$ і продували через нього O_3 до зникнення вихідного матеріалу, за даними ТСХ. Надлишок O_3 повністю вилучили продуванням через реакційну суміш N_2 . Потім до суміші додали $NaBH_4$ (866 мг, 22,8 ммоль) і MeOH (40 мл). Після перемішування за $-78^\circ C$ протягом 3 годин реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і додали воду (200 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (50 мл \times 3), об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл \times 2) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 22-1 (958 мг, вихід 94 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 430,1 $[M-H_2O]^+$.

[00351] Етап 2. Суміш сполуки 22-1 (1,0 г, 2,24 ммоль) і $TsOH \cdot H_2O$ (170 мг, 0,90 ммоль) у толуолі (40 мл) нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1) для одержання сполуки 22-2 (600 мг, вихід 63 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 430,1 $[M+H]^+$.

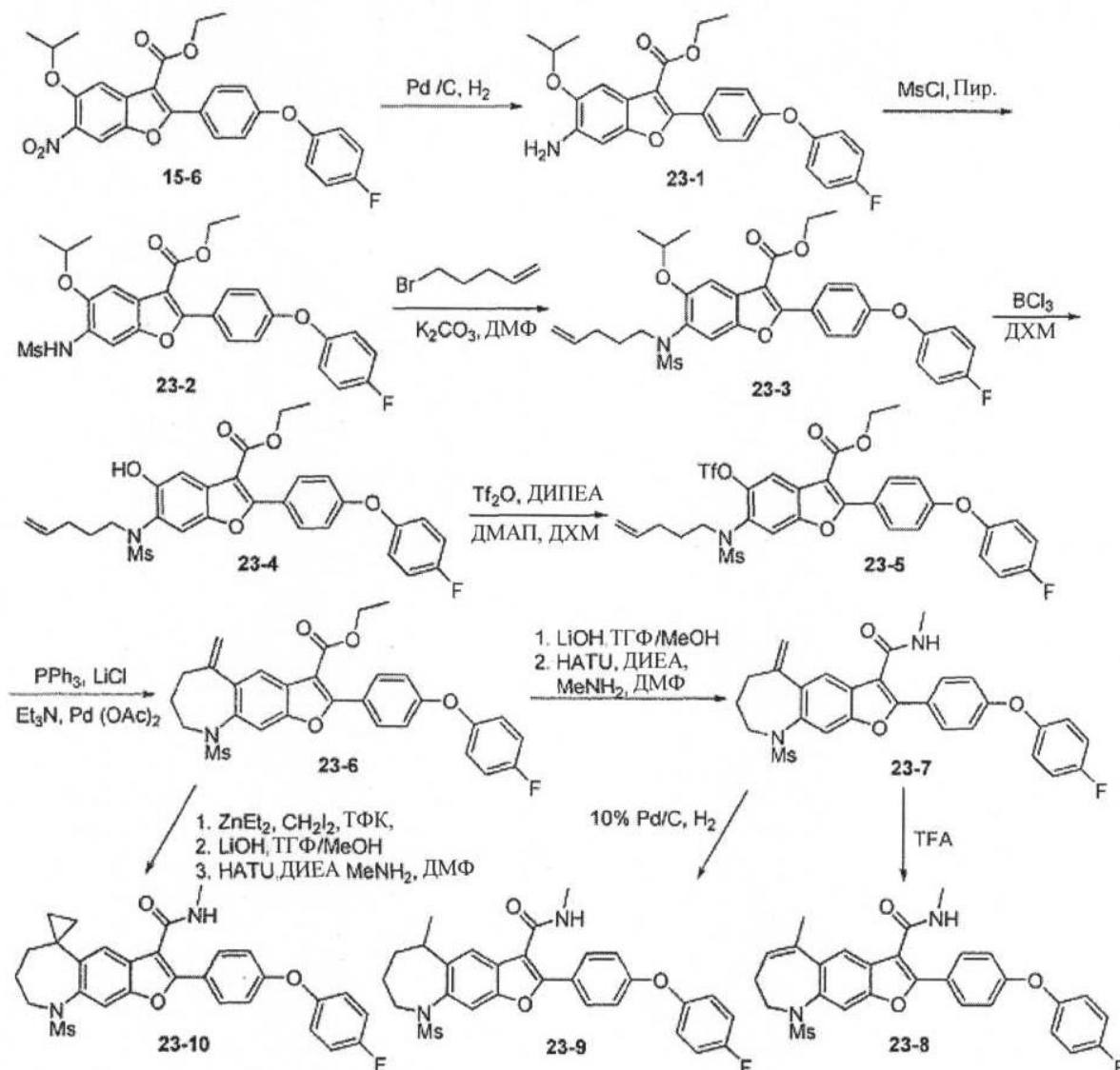
[00352] Етап 3. Розчин Et_2Zn (1,1 М у гексані, 27,5 мл, 27,5 ммоль) по краплях додали в ДХМ (30 мл) за $-78^\circ C$ під атмосферою N_2 , а потім додали CH_2I_2 (4,4 мл, 55,0 ммоль). Після перемішування реакційної суміші за $-78^\circ C$ протягом 30 хвилин додали розчин сполуки 22-2 (536 мг, 1,25 ммоль) і ТФК (0,5 мл) у ДХМ (10 мл). Отриману суміш перемішували за $-78^\circ C$ протягом 3 годин, а потім розділили між водою (80 мл) і ДХМ (80 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (50 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл \times 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ $EtOAc$ = 10/1 (об'єм/ об'єм)) для одержання сполуки 22-3 (190 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 444,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.11 (m, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 4.41 - 4.44 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.41 (m, 1H) ppm.

[00353] Етап 4. До розчину сполуки 22-3 (190 мг, 0,429 ммоль) в MeOH/ТГФ (5 мл/5 мл) додали 2 н. водний розчин $LiOH$ (0,857 мл, 1,761 ммоль). Отриману суміш перемішували за $75^\circ C$ протягом ночі, потім остиудили до кімнатної температури, підкислили 2 н. водним розчином HCl до pH 5~6 і екстрагували $EtOAc$ (30 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили H_2O (25 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 22-4 (178 мг, вихід 99 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 337,1 $[M-Ms]^+$.

[00354] Етап 5. До розчину сполуки 22-4 (138 мг, 0,33 ммоль) у ДМФ (3 мл) додали НАТУ (152 мг, 0,40 ммоль) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім додали ДІПЕА (86 мг, 0,67 ммоль) і $CH_3NH_2 \cdot HCl$ (45 мг, 0,67 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин, реакційну суміш вилили у воду, а

суспензію відфільтрували. Тверду речовину промили водою, висушили *in vacuo* і перекристалізували в EtOAc і гексані для одержання сполуки 22-5 у вигляді твердої білої речовини (120 мг, вихід 84 %). РХ-МС (ESI): m/z 429,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8.49 (s, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.14 - 2.23 (m, 2H), 1.11 - 1.22 (m, 2H), 0.44 - 0.52 (m, 1H), 0.30 - 0.33 (m, 1H) ppm. Сполуку 22-5 розділили, щоб одержати пару енантіомерів: енантіомер 22-5_A ($t_R = 2,48$ хвилини) і енантіомер 22-5_B ($t_R = 4,90$ хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Lux Amylose-24,6 мм \times 250 мм \times 5 мкм (температура колонки: 40,2 °C; елюент: MeOH/рідкий $CO_2 = 40/60$ (об'єм/об'єм)); швидкість потоку CO_2 : 1,8 г/хв., а швидкість спільного розчинника: 1,2 г/хв.; фронтальний тиск: 207 бар, а зворотний тиск: 151 бар).

Схема 23



[00355] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 23. Суміш сполуки 15-6 (8,0 г, 16,7 ммоль) і 10 % Pd/C (4,0 г) в EtOAc (200 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин під атмосферою H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через шар Целіту®545, а осад на фільтрі промили EtOAc (50 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 23-1 (7,5 г, кількісний вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 450,2 $[M+H]^+$.

[00356] Етап 2. До розчину сполуки 23-1 (7,5 г, 16,7 ммоль) у безводному піридині (100 мл) по краплях додали розчин MsCl (1,4 мл, 17,54 ммоль) у безводному ДХМ (20 мл) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 3 годин, реакційну суміш розбавили EtOAc (500 мл). Отриману

суміш промили 1 М водним розчином HCl (200 мл × 3), насиченим сольовим розчином (100 мл × 2) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок перекристалізували в EtOAc для одержання сполуки 23-2 (7,9 г, вихід 90 %) у вигляді біло-коричневої твердої речовини. PX-МС (ESI): m/z 528,1 [M+H]⁺.

5 [00357] Етап 3. До розчину сполуки 23-2 (7,9 г, 15,0 ммоль) у ДМФ (150 мл) додали K₂CO₃ (8,3 г, 60,0 ммоль), а потім 5-бром-1-пентен (2,68 г, 18,0 ммоль). Після перемішування за 80 °С протягом 2 годин реакційну суміш концентрували. Залишок розбавили EtOAc (200 мл) і водою (200 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (150 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили (250 мл) і насиченим сольовим розчином (250 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 23-3 (7,9 г, вихід 93 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС (ESI): m/z 618,2 [M+Na]⁺.

10 [00358] Етап 4. До розчину сполуки 23-3 (7,6 г, 12,8 ммоль) у ДХМ (100 мл) по краплях додали BCl₃ у ДХМ (31,9 г, 31,9 ммоль) за -30 °С під атмосферою N₂. Після перемішування за -30 °С протягом 2 годин реакційну суміш вилили в крижану воду (300 мл), і отриману суміш екстрагували ДХМ (150 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл × 3) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 23-4 (7,2 г, вихід 98 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС (ESI): m/z 554,2 [M+H]⁺.

20 [00359] Етап 5. До розчину сполуки 23-4 (7,5 г, 13,6 ммоль) у ДХМ (100 мл) додали ДІПЕА (5,25 г, 40,7 ммоль) і ДМАП (165 мг, 1,4 ммоль), а потім розчин Tf₂O (5,0 г, 17,6 ммоль) у ДХМ (25 мл) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш розбавили ДХМ (300 мл) і водою (300 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (300 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (250 мл × 3), насиченим сольовим розчином (250 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 20/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 23-5 (8,0 г, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС (ESI): m/z 686,1 [M+H]⁺.

25 [00360] Етап 6. Суміш сполуки 23-5 (8,0 г, 11,7 ммоль), LiCl (539 мг, 12,8 ммоль), Et₃N (3,24 мл, 23,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (392 мг, 1,8 ммоль) і PPh₃ (1,22 г, 4,7 ммоль) у ДМФ (80 мл) перемішували за 120 °С протягом 2 годин під атмосферою Ar. Потім реакційну суміш концентрували, а залишок розділили між водою (200 мл) і EtOAc (200 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (150 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (250 мл × 3), насиченим сольовим розчином (250 мл) і висушили безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 23-6 (4,0 г, вихід 64 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС (ESI): m/z 536,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.02 - 8.04 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 4H), 7.03 - 7.05 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.40 - 4.44 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H) ppm.

40 [00361] Синтез сполуки 23-7. Такими ж способами гідролізу і утворення метиламіду, як описано в синтезі сполук 6-6 і 7-1, відповідно, одержали сполуку 23-7. PX-МС (ESI): m/z 521,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.83 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 6H), 5.86 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.99 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.85 (3, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.93 (m, 2H) ppm.

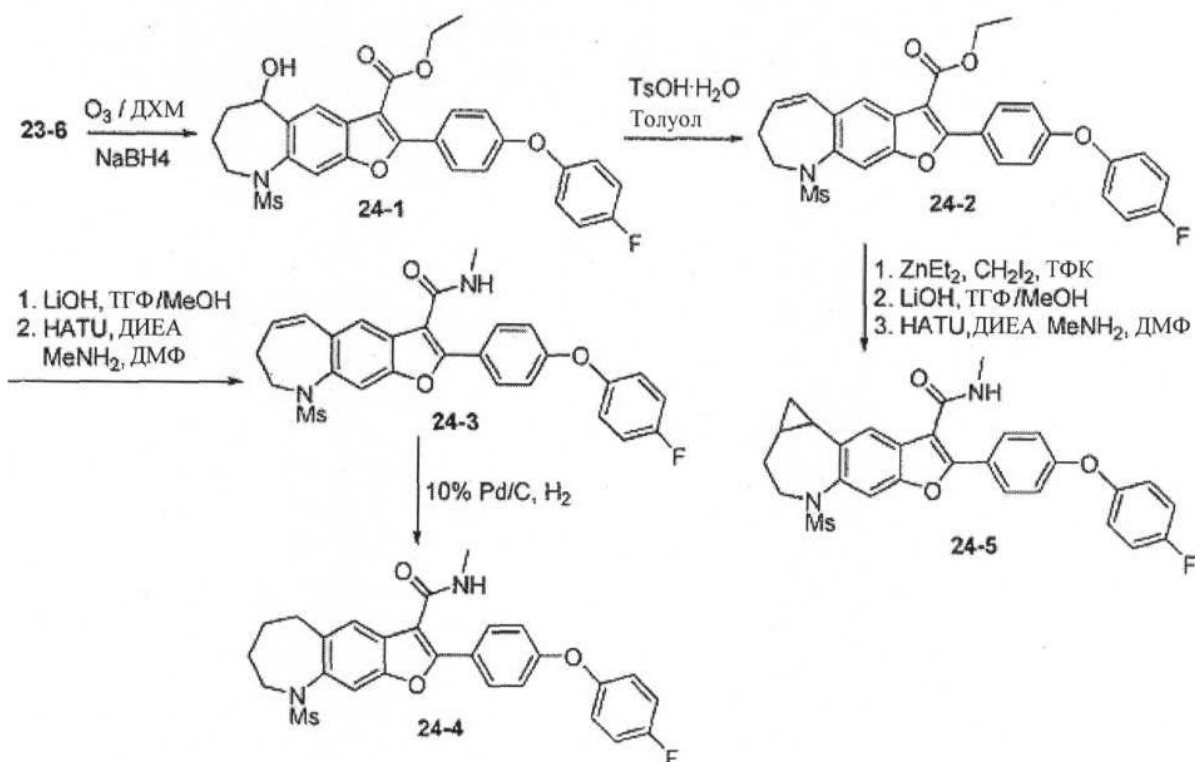
45 [00362] Синтез сполуки 23-8. Таким же способом ізомеризації, як описаний у синтезі сполуки 7-4, одержали сполуку 23-8. PX-МС (ESI): m/z 521,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.81 (dd, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 6H), 6.04 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.98 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (m, 2H) ppm.

50 [00363] Синтез сполуки 23-9. Таким же способом гідрогенування, як описаний у синтезі сполуки 7-3, одержали сполуку 23-9. PX-МС (ESI): m/z 523,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.92 - 2.02 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm. Сполуку 23-9 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 23-9_A (t_R = 3,82 хвилини) і енантіомер 23-9_B (t_R = 4,99 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Chiralpak® IB (температура колонки: 40,3 °С; елюент: MeOH/рідкий CO₂ = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO₂, 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; фронтальний зворотний тиск: 152 бар).

60 [00364] Синтез сполуки 23-10. Таким же способом циклопропанування, як описаний у синтезі сполуки 6-7, з наступним гідролізом і утворенням метиламіду, одержали сполуку 23-10. PX-МС (ESI): m/z 535,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.82 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 5.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97 - 7.10 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 3.58 - 3.71 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00

(d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.92 (m, 2H) ppm.

Схема 24



5

[00365] Етап 1. Додержуйтея Схеми 24. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 22-1, одержали сполуку 24-1 у вигляді твердої жовтої речовини з виходом 80 %. PX-MC (ESI): m/z 540,1 [M+H]⁺.

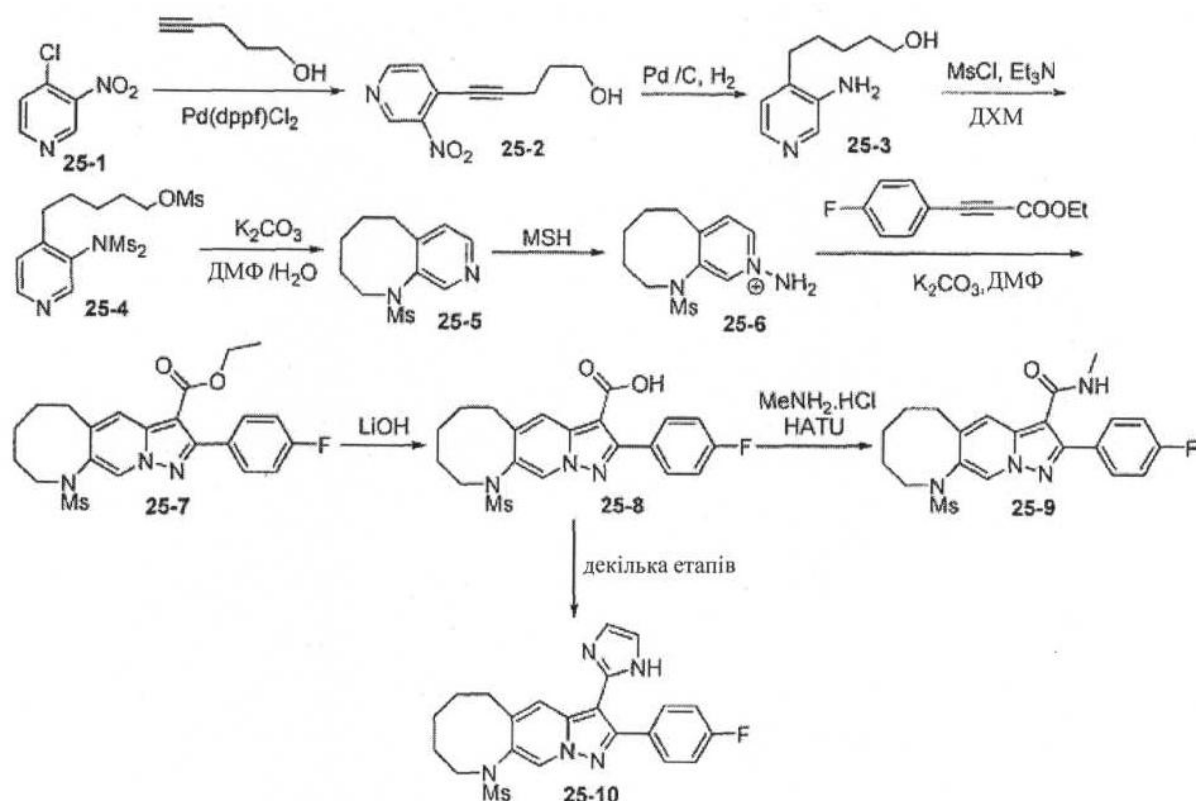
10 [00366] Етап 2. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 22-2, одержали сполуку 24-2 у вигляді твердої жовтої речовини з виходом 57 %. PX-MC (ESI): m/z 522,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.03 - 8.06 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.07 - 7.09 (m, 4H), 7.03 - 7.05 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.41 - 4.45 (m, 2H), 3.85 - 3.91 (br s, 2H), 2.80 (br s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

15 [00367] Синтез сполуки 24-3. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 23-7, одержали сполуку 24-3 у вигляді твердої білої речовини з виходом 88 %. PX-MC (ESI): m/z 507,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 6H), 6.60 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.99 (m, 1H), 5.81 (br, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 2.99 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.78 (br, 2H), 2.75 (s, 3H) ppm.

20 [00368] Синтез сполуки 24-4. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 23-9, одержали сполуку 24-4 у вигляді твердої білої речовини з виходом 50 %. PX-MC (ESI): m/z 509,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 6H), 5.83 (br, 1H), 3.69 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.97 - 3.00 (m, 5H), 1.92 - 1.94 (m, 2H), 1.74 (br, 2H) ppm.

25 [00369] Синтез сполуки 24-5. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 23-10, одержали сполуку 24-5. PX-MC (ESI): m/z 521,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 6H), 5.84 (m, 1H), 4.10 (dt, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 13.0 Hz, 1H), 3.00 (s и d, J = 3.5 Hz, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.39 (m, 1H) ppm. Сполуку 24-5 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 24-5_A (t_R = 7,237 хвилини) і енантіомер 24-5_B (t_R = 10,044 хвилини), виявлені за
30 УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® AS-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40 °C; елюент: н-гексан/EtOH/DEA = 70/30/0,1 (об'єм/об'єм/об'єм); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.).

Схема 25



5 [00370] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 25. Суміш сполуки 25-1 (600 мг, 3,8 ммоль), 4-пентин-1-олу (620 мг, 7,4 ммоль), CuI (141 мг, 0,74 ммоль), Et_3N (1,57 г, 11,4 ммоль) і Pd(dppf)Cl_2 (266 мг, 0,38 ммоль) у DMF (30 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою N_2 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 4/1 до 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 25-2 (250 мг, вихід 32 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 [00371] Етап 2. Суміш сполуки 25-2 (250 мг, 1,2 ммоль) і 10 % Pd/C (150 мг) в MeOH (20 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі під атмосферою H_2 . Суміш відфільтрували через шар Целіту®545, а осад на фільтрі промили MeOH (25 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 25-3 (200 мг, вихід 91 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 181,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 [00372] Етап 3. До розчину сполуки 25-3 (200 мг, 1,1 ммоль) і Et_3N (0,90 мл, 6,6 ммоль) у DХМ (10 мл) по краплях додали розчин MsCl (376 мг, 3,3 ммоль) у DХМ (5 мл) за 10 хвилин за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години реакційну суміш відфільтрували через шар Целіту®545, а осад на фільтрі промили DХМ (25 мл \times 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеної сполуки 25-4 (495 мг) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ESI): m/z 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 [00373] Етап 4. Суміш сполуки 25-4 (495 мг, 1,1 ммоль) і K_2CO_3 (607 мг, 4,4 ммоль) у DMF (10 мл) і H_2O (2 мл) перемішували за 80 °С протягом ночі. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ацетон = від 3/1 до 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 25-5 (100 мг, вихід 37 %, за два етапи зі сполуки 25-3) у вигляді білої маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 241,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 8.34 - 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.52 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (br, 2H), 1.63 (br, 2H), 1.50 (br, 2H), 1.40 (br, 2H) ppm.

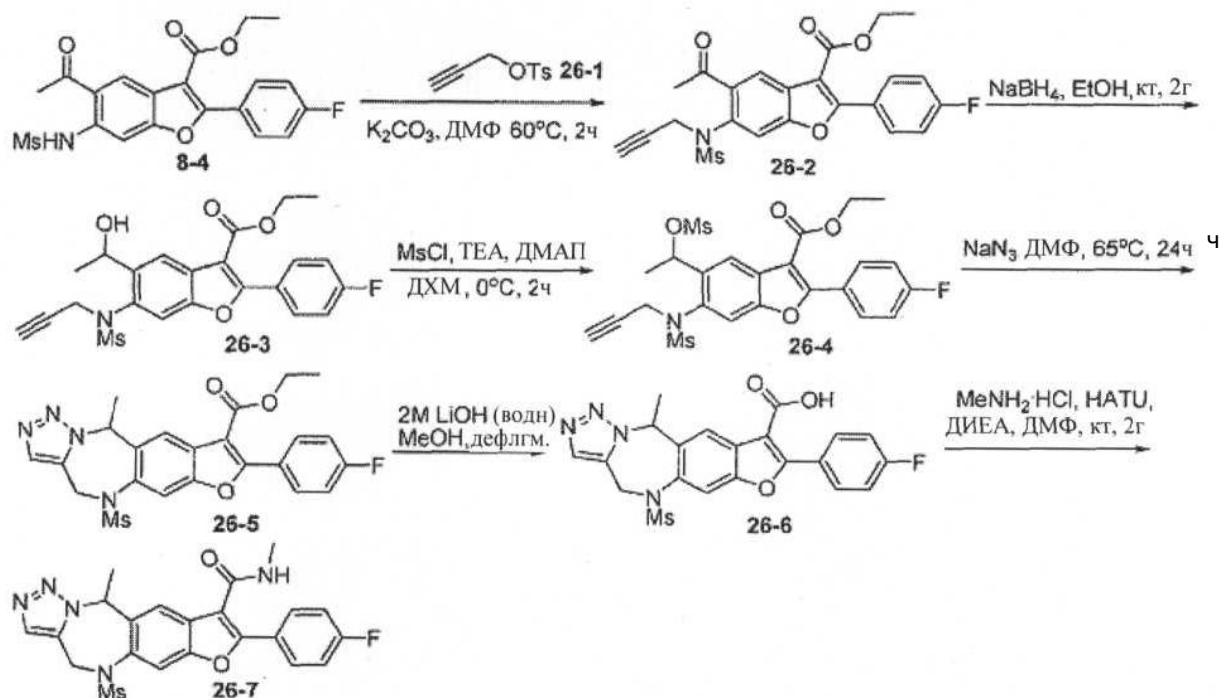
30 [00374] Синтез сполуки 25-7. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 13-5 з 13-3, одержали сполуку 25-7 у вигляді твердої жовтої речовини з виходом 33 % (за два етапи з 25-5). PX-MC (ESI): m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 [00375] Синтез сполуки 25-9. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 13-12 з 13-10, одержали сполуку 25-9 у вигляді твердої жовтої речовини з виходом 62 % (за два етапи з

25-7). PX-MC (ESI): m/z 431,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 5.48 (br, 1H), 3.65 (br, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.95 (br, 2H), 2.85 - 2.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.54 - 1.65 (m, 6H) ppm.

[00376] Синтез сполуки 25-10. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 19-5 з 19-2, одержали сполуку 25-10 у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 440,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 9.04 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.69 (s, 3H), 7.59 - 7.62 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (br, 2H), 1.70 (br, 6H) ppm.

Схема 26



[00377] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 26. До розчину проп-2-ін-1-олу (2,24 г, 40 ммоль) в DME (80 мл) додали КОН (2,7 г, 48 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин до суміші по краплях додали розчин TsCl (8,36 г, 44 ммоль) в DME (40 мл), і отриману суміш перемішували за 0 °С протягом 4 годин. Потім реакційну суміш концентрували, а до залишку додали ДХМ (50 мл) і воду (50 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (100 мл × 3), об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією для одержання сполуки 26-1 (4,3 г, вихід 51 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 211,0 $[M+H]^+$.

[00378] Етап 2. До розчину сполуки 8-4 (712 мг, 1,7 ммоль) у ДМФ (30 мл) додали K_2CO_3 (414 мг, 3 ммоль) під атмосферою аргону. Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години до реакційної суміші додали 26-1 (714 мг, 3,4 ммоль) і отриману суміш перемішували за 60 °С протягом 2 годин. Суміш концентрували, а залишок розділили між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (50 мл × 3), об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 2) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 26-2 (700 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 458,1 $[M+H]^+$.

[00379] Етап 3. До розчину сполуки 26-2 (685 мг, 1,5 ммоль) в EtOH (20 мл) частинами додали $NaBH_4$ (114 мг, 3 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 2 годин реакцію погасили додаванням декількох крапель ацетону. Суміш концентрували, а залишок розділили між EtOAc (25 мл) і водою (25 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (25 мл × 3), об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання сполуки 26-3 (640 мг, вихід 93 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. PX-MC (ESI): m/z 460,1 $[M+H]^+$.

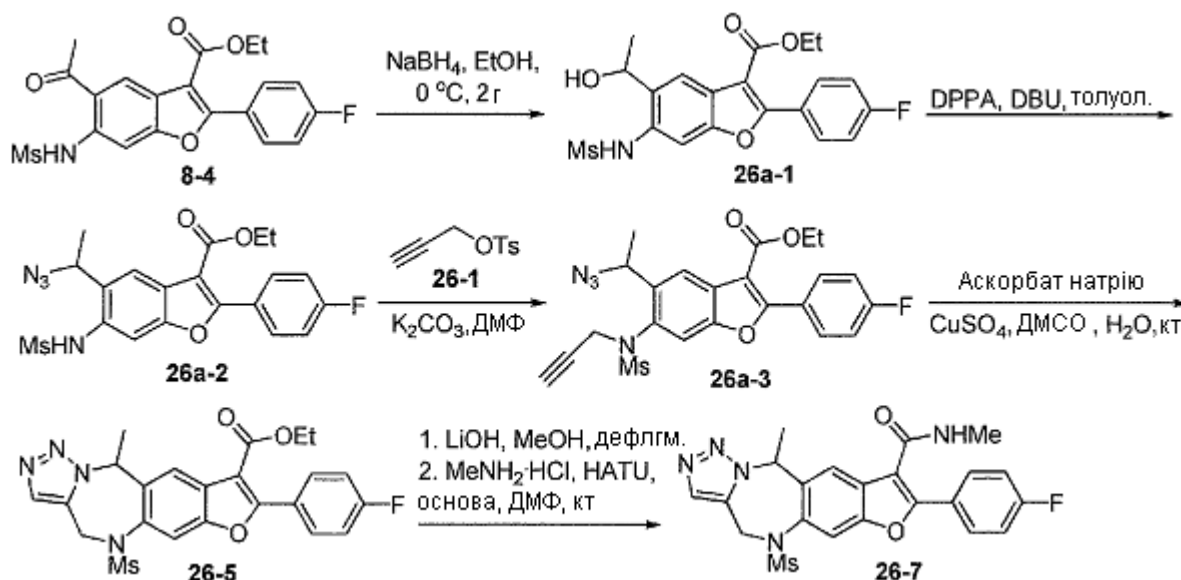
[00380] Етап 4. До розчину сполуки 26-3 (640 мг, 1,4 ммоль) і ДМАП (10 мг, 0,075 ммоль) у ДХМ (50 мл) додали Et_3N (0,83 мл, 6 ммоль) за 0 °С, а потім MsCl (0,5 мл, 3 ммоль). Після перемішування за 0 °С протягом 2 годин реакційну суміш розбавили ДХМ (50 мл). Суміш

промили насиченим водним розчином NH_4Cl (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26-4 (450 мг, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 538,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00381] Етап 5. До розчину NaN_3 (390 мг, 6 ммоль) у ДМФ (5 мл) за 65°C додали сполуку 26-4 (322 мг, 0,6 ммоль). Після перемішування за 65°C протягом 24 годин реакційну суміш концентрували. Залишок розділили між EtOAc (25 мл) і водою (25 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (25 мл \times 3), а об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/ EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26-5 (121 мг, вихід 41 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00382] Синтез сполуки 26-7. Таким же способом, який описаний у синтезі сполуки 25-9 з 25-7, одержали сполуку 26-7 у вигляді твердої білої речовини з виходом 43 % (за два етапи зі сполуки 26-5). PX-MC (ESI): m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.21 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.97 і 5.17 (AB, J_{AB} = 16.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

Схема 26а



[00383] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 26а. До розчину сполуки 8-4 (4,6 г, 11 ммоль) у змішаному розчиннику із ДХМ (20 мл) і EtOH (60 мл) за 0°C невеликими частинами додали NaBH_4 (756 мг, 20 ммоль). Після перемішування за 0°C протягом 2 годин до реакційної суміші повільно додали H_2O (20 мл), а потім концентрували. Залишок екстрагували ДХМ (100 мл \times 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл \times 3) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26a-1 (4,3 г, вихід 92 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 404,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

[00384] Етап 2. До розчину сполуки 26a-1 (4,3 г, 10 ммоль) у толуолі (120 мл) додали DPPA (4,3 мл, 20 ммоль) і DBU (3 мл, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 50°C протягом 4 годин. Потім суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26a-2 (4,0 г, вихід 85 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

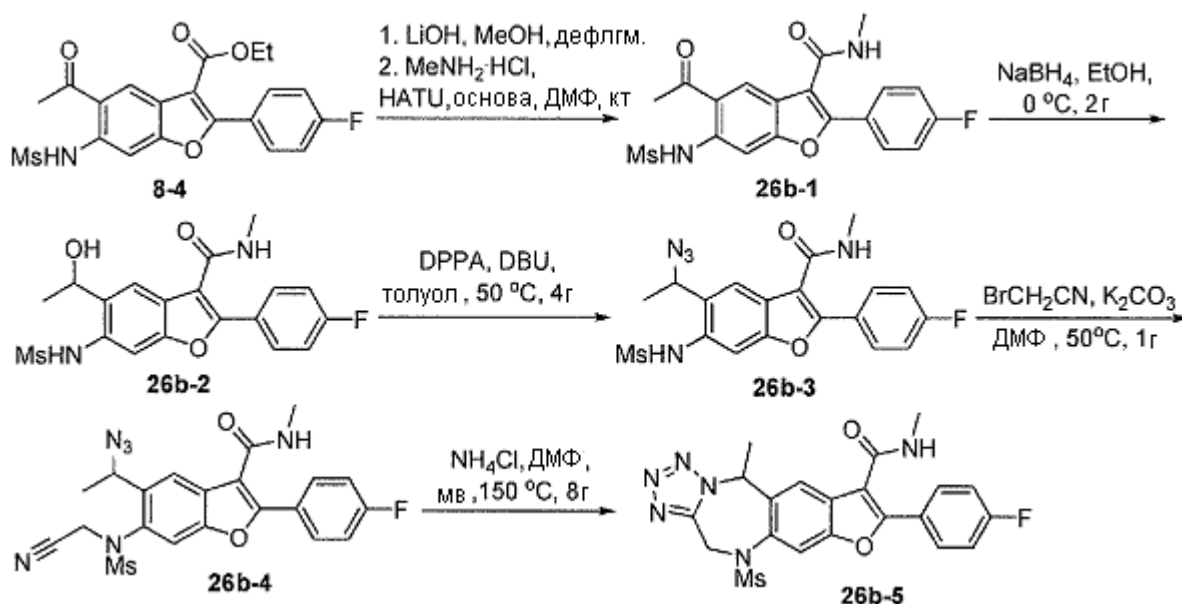
[00385] Етап 3. До розчину сполуки 26a-2 (3,95 г, 8,8 ммоль) у ДМФ (50 мл) додали K_2CO_3 (1,38 г, 10 ммоль) і перемішували суміш за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім додали розчин сполуки 26-1 (2,52 г, 12 ммоль) в 20 мл ДМФ. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш вилили в H_2O (150 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл \times 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл \times 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили

силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26a-3 (3,3 г, вихід 78 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 485,1 [M+H]⁺.

[00386] Етап 4. До розчину сполуки 26a-3 (3 мг, 6,2 ммоль) у ДМСО/Н₂O (60 мл/20 мл) додали аскорбат натрію (2,32 г, 9,3 ммоль) і CuSO₄·5H₂O (1,55 г, 6,2 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш вилили в Н₂O (100 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (50 мл × 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 40/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26-5 (2,1 г, вихід 66 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 485,1 [M+H]⁺.

[00387] Етап 5. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 26-5, одержали сполуку 26-7 (1,3 г, вихід 67 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 470,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.53 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.39 і 4.72 (AB, J_{AB} = 17.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. Сполуку 26-7 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 26-7_A (t_R = 8,596 хвилини) і енантіомер 26-7_B (t_R = 11,887 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® AS 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40 °C; елюент: н-гексан/EtOH/DEA = 70/30/0,1 (об'єм/об'єм/об'єм); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.).

Схема 26b



[00388] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 26b. Таким же способом, який описано на Схемі 26 для синтезу сполуки 26-7, і замінивши сполуку 26-5 на 8-4, одержали сполуку 26b-1. PX-MC (ESI): m/z 405,1 [M+H]⁺.

[00389] Етап 2. Таким же способом, який описано на Схемі 26a для синтезу сполуки 26a-1, і замінивши сполуку 8-4 на 26b-1, одержали сполуку 26b-2. PX-MC (ESI): m/z 407,1 [M+H]⁺.

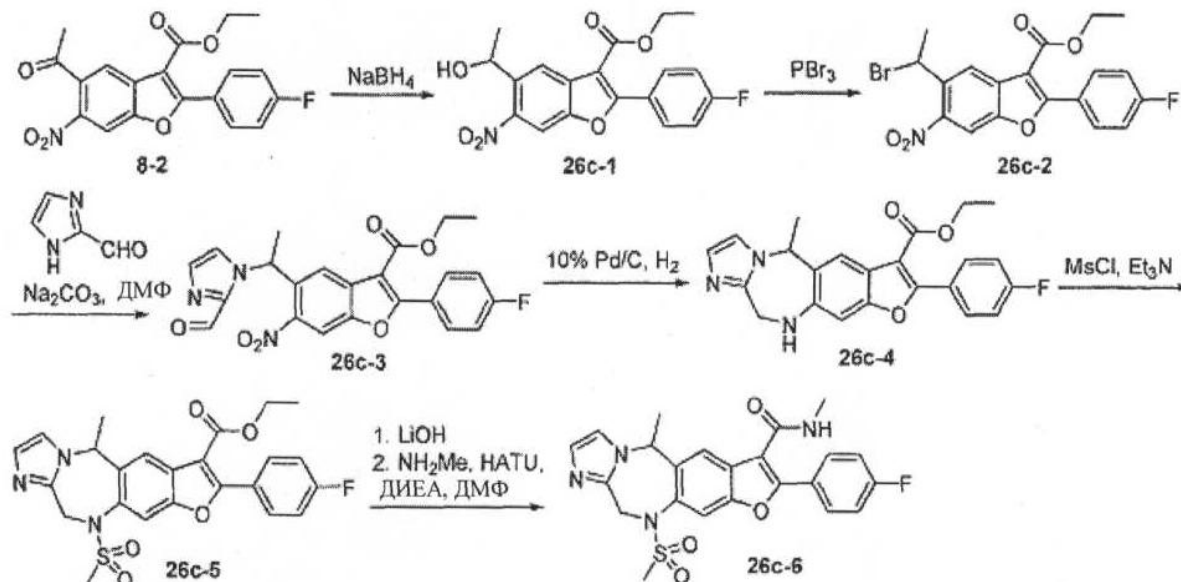
[00390] Етап 3. Таким же способом, який описано на Схемі 26a для синтезу сполуки 26a-2, замінивши сполуку 26a-1 на 26b-2, одержали сполуку 26b-3 у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 390,1 [M-N₃+H]⁺.

[00391] Етап 4. До розчину сполуки 26b-3 (43 мг, 0,1 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали K₂CO₃ (28 мг, 0,2 ммоль) і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім додали розчин 2-бромацетонітрилу (24 мг, 0,2 ммоль) в 1 мл ДМФ. Після перемішування за кімнатної температури протягом 4 годин суміш вилили в Н₂O (20 мл). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (15 мл × 3), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26b-4 (42 мг, вихід 89 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 429,1 [M-N₃+H]⁺.

[00392] Етап 5. До розчину сполуки 26b-4 (24 мг, 0,05 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали NH₄Cl

(26, 0,5 ммоль). Після нагрівання за 150 °С у мікрохвильовому реакторі протягом 8 годин реакційну суміш остидили до кімнатної температури і вилили в H₂O (30 мл). Суспензію екстрагували EtOAc (20 мл × 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (15 мл × 3), насиченим сольовим розчином (10 мл × 1) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 26b-5 (15 мг, вихід 63 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 471,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7.95 - 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.34 (q, J = 7 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H) ppm.

Схема 26с



[00393] Етап 1. Звертайтеся до Схеми 26с. До розчину сполуки 8-2 (5,0 г, 13,5 ммоль) в EtOH (150 мл) додали NaBH₄ (921 мг, 24,3 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом 4 годин до реакційної суміші додали декілька крапель ацетону і концентрували. Залишок розбавили водою (20 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний шар промили водою (25 мл × 2), насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26c-1 (4,3 г, вихід 85 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 356,2 [M-H₂O+H]⁺.

[00394] Етап 2. До розчину сполуки 26c-1 (1,0 г, 2,7 ммоль) у ДМФ (20 мл) за 0 °С по краплях додали розчин PBr₃ (0,78 мл, 8,1 ммоль) у ДМФ (3 мл). Після перемішування за 0 °С протягом 10 хвилин до реакційної суміші додали воду (20 мл). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26c-2 (500 мг, вихід 43 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 356,1 [M-Br+H]⁺.

[00395] Етап 3. До розчину сполуки 26c-2 (1,0 г, 2,7 ммоль) і 1H-імідазол-2-карбальдегіду (220 мг, 2,3 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали Na₂CO₃ (366 мг, 3,45 ммоль). Після перемішування за 80 °С протягом 2 годин реакційну суміш розбавили водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (20 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26c-3 (300 мг, вихід 58 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 452,1 [M+H]⁺.

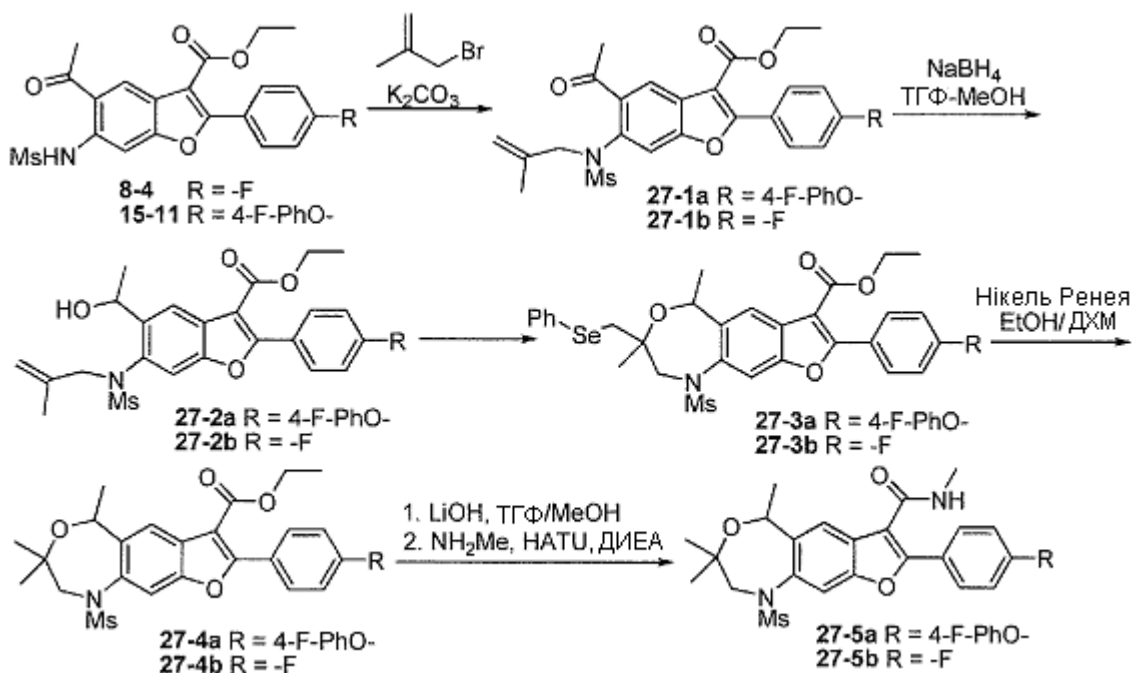
[00396] Етап 4. До розчину сполуки 26c-3 (300 мг, 0,67 ммоль) в EtOAc (10 мл) додали 10 % Pd/C (150 мг), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин під атмосферою H₂. Після завершення реакції реакційну суміш відфільтрували через Целіт® 545, а осад на фільтрі промили EtOAc (20 мл × 2). Фільтрат концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 50/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26c-4 (150 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 406,1

[M+H]⁺.

[00397] Етап 5. До розчину сполуки 26с-4 (150 мг, 0,37 ммоль) у ДХМ (3 мл) додали Et₃N (0,1 мл, 0,74 ммоль), а потім MsCl (43 мкл, 0,56 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин реакційну суміш розбавили ДХМ (35 мл), промили водою (15 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (15 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і випарили. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH = 50/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 26с-5 (60 мг, вихід 34 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 484,1 [M+H]⁺.

[00398] Етап 6. Таким же способом, який використовувався для одержання 1-16, описаним на Схемі 1, замінивши сполуку 1-14 на 26с-5, одержали сполуку 26с-6 у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 469,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.67 - 5.68 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.05 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

Схема 27



[00399] Етап 1. Додержуйтеся Схеми 27. До перемішаного розчину сполуки 15-11 (1,0 г, 2,0 ммоль) у ДМФ (25 мл) додали K₂CO₃ (1,1 г, 8,0 ммоль) за кімнатної температури, а потім 3-бром-2-метилпропен (324 мг, 2,4 ммоль). Після перемішування за 80 °C протягом 2 годин реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розділили між водою (60 мл) і EtOAc (50 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (40 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промили водою (60 мл × 3), насиченим сольовим розчином (60 × 2 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 27-1a (760 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 588,1 [M+Na]⁺.

[00400] Етап 2. До перемішаного розчину сполуки 27-1a (375 мг, 0,66 ммоль) у змішаному розчиннику із THF (6 мл) і MeOH (6 мл) частинами додали NaBH₄ (75,5 мг, 2,0 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за 0 °C протягом 2 годин реакцію погасили додаванням декількох крапель ацетону, а отриману суміш концентрували. Залишок розділили між водою (20 мл) і EtOAc (20 мл), а водний шар екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Потім об'єднані органічні екстракти промили водою (30 мл × 3) і насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 27-2a (369 мг, вихід 98 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 590,2 [M+Na]⁺.

[00401] Етап 3. До перемішаного розчину сполуки 27-2a (320 мг, 0,56 ммоль) у ДХМ (20 мл) додали фенілселенофталімід (255 мг, 0,85 ммоль) і (±)-камфорсульфонову кислоту (26 мг, 0,11 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш

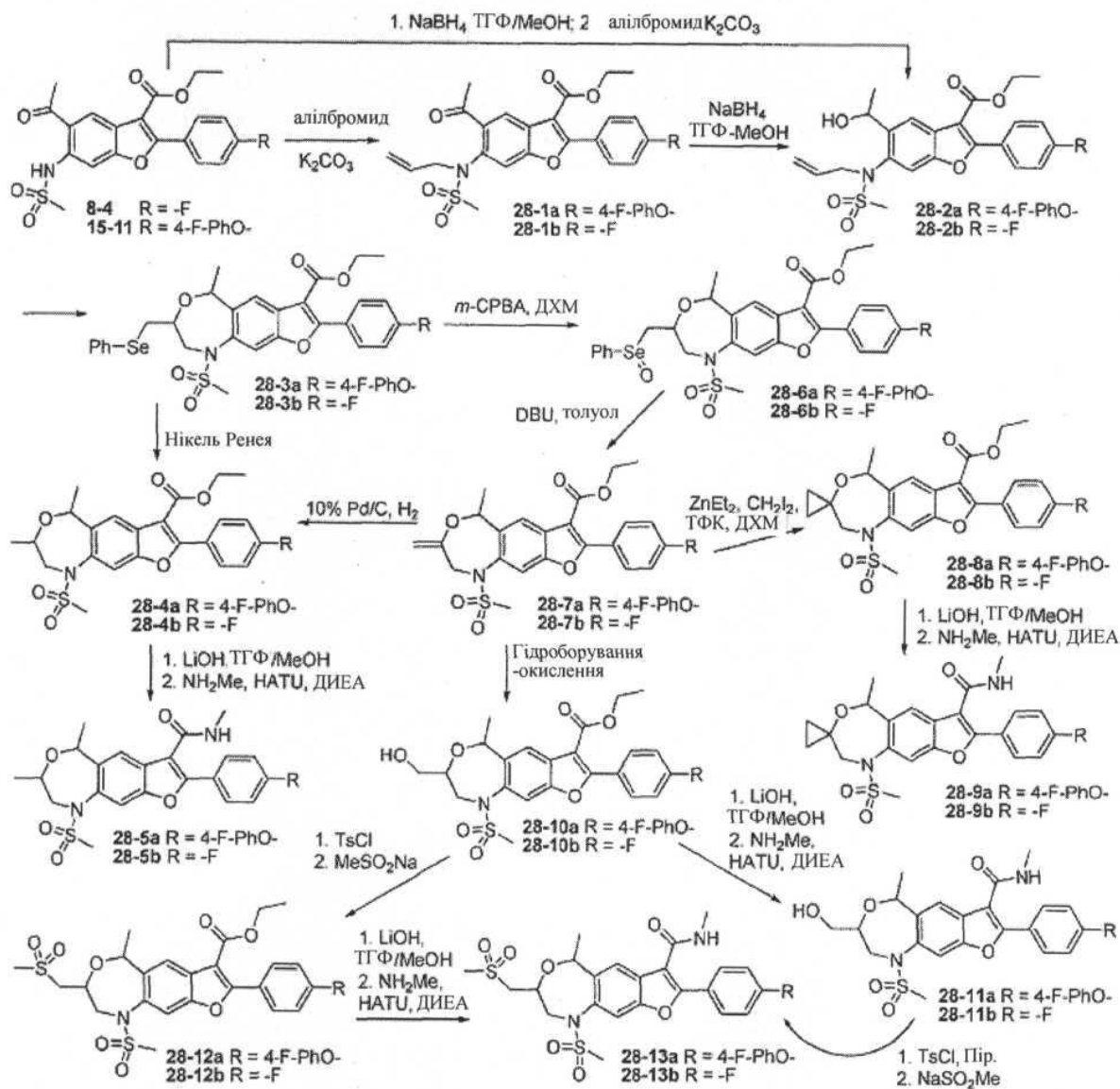
концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 27-3а (290 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 746,1 $[M+Na]^+$.

[00402] Етап 4. До перемішаного розчину сполуки 27-3а (320 мг, 0,44 ммоль) у змішаному розчиннику з CH_2Cl_2 (30 мл) і EtOH (50 мл) додали нікель Ренея (160 мг). Після нагрівання з дефлегматором протягом 2 годин реакційну суміш відфільтрували через шар Целіту®545, і фільтрат концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 27-4а (120 мг, вихід 48 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 590,2 $[M+Na]^+$.

[00403] Етап 5. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 27-4а, одержали сполуку 27-5а у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 553,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.82 - 7.87 (m, 4H), 7.04 - 7.11 (m, 6H), 5.80 - 5.85 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm. Сполуку 27-5а розділили на пару енантіомерів: енантіомер 27-5а_A (t_R = 3,93 хвилини) і енантіомер 27-5а_B (t_R = 4,66 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® IA 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40,2 °C; елюент: MeOH (0,1 % DEA)/рідкий CO_2 = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; зворотний тиск: 152 бар).

[00404] Синтез сполуки 27-5b. Таким же способом, який описано на Схемі 27 для синтезу сполуки 27-5а, замінивши сполуку 15-11 на 8-4, одержали сполуку 27-5b у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 461,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.91 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) ppm. Сполуку 27-5b розділили на пару енантіомерів: енантіомер 27-5b_A (t_R = 2,31 хвилини) і енантіомер 27-5b_B (t_R = 3,38 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® AD-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 39,6 °C; елюент: MeOH/рідкий CO_2 = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; зворотний тиск: 151 бар).

Схема 28



5 [00405] Синтез сполуки 28-3а. Додержуйтеся Схеми 28. Таким же способом, який описано на Схемі 27 для одержання сполуки 27-3а з 15-11, замінивши 3-бром-2-метилпропен на алілбромід, одержали сполуку 28-3а у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 732,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 [00406] Синтез сполуки 28-5а. Таким же способом, який описано на Схемі 27 для одержання сполуки 27-5а з 27-3а, замінивши сполуку 27-3а на 28-3а, одержали сполуку 28-5а у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.89 і 7.78 (s, s, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 і 7.58 (br s, s, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 6H), 5.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.18 і 4.98 (dd, dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 4.13 - 4.16 і 3.78 - 3.81 (m, m, 2H), 3.15 і 3.12 (s, s, 3H), 3.12 і 2.85 (m, m, 1H), 3.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.23 і 1.17 (d, d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно сполука 28-5а може бути отримана з використанням у якості вихідного матеріалу сполуки 28-7а, як описано на Схемі 28.

15 [00407] Синтез сполуки 28-5b. Таким же способом, який описано на Схемі 27 для одержання сполуки 28-5а, замінивши сполуку 27-3а на 28-3b, одержали сполуку 28-5b у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.89 - 7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.15 і 3.12 (s, s, 3H), 3.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.73 і 1.71 (d, d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 і 1.18 (d, d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. Альтернативно сполука 28-5b може бути отримана з використанням

сполуки 28-7b у якості вихідного матеріалу, як описано на Схемі 28.

[00408] Синтез сполуки 28-6a. До розчину сполуки 28-3a (2,1 г, 3,0 ммоль) у ДХМ (200 мл) додали m-CPBA (563 мг, 3,3 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш промили насиченим водним розчином NaHCO_3 і водою. Органічний шар висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували до сухості для одержання неочищеної сполуки 28-6a у вигляді твердої червоної речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ESI): m/z 748,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[00409] Синтез сполуки 28-7a. Сполука 28-6a (375 мг, 0,52 ммоль) розчинили в сухому толуолі (300 мл) і до отриманого розчину додали DBU (4,2 мл, 28,1 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 100 °С протягом 45 хвилин під атмосферою N_2 реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = від 5/1 до 3/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 28-7a (248 мг, вихід 87 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 552,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.46 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[00410] Синтез сполуки 28-8a. Під атмосферою N_2 , ZnEt_2 (1 М у гексані, 7,40 мл, 7,40 ммоль) додали до сухого ДХМ (20 мл) за -78 °С, а потім CH_2I_2 (1,2 мл, 14,8 ммоль) за 10 хвилин. Отриману суміш перемішували за -78 °С протягом 30 хвилин, а потім за -10 °С - протягом 30 хвилин. Суміш остудили до -78 °С і по краплях додали розчин ТФК (137 мкл, 1,9 ммоль) у ДХМ (1 мл). Після перемішування за -78 °С протягом 30 хвилин до суміші по краплях додали розчин сполуки 28-7a (340 мг, 0,62 ммоль) у ДХМ (2 мл) за -78 °С. Отриману суміш перемішували за -78 °С протягом 10 хвилин, за 0 °С - протягом 1 години і за 25 °С - протягом 4 годин. Потім додали насичений водний розчин NH_4Cl (10 мл) і концентрували суміш. Залишок екстрагували ДХМ (20 мл \times 3). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = від 10/1 до 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 28-8a (230 мг, вихід 66 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.06 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 5.09 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.71 - 0.96 (m, 4H) ppm.

[00411] Синтез сполуки 28-9a. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 28-8a, одержали сполуку 28-9a у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.70 - 0.93 (m, 4H) ppm. Сполуку 28-9a розділили на пару енантіомерів: енантіомер 28-9a_A (t_R = 4,13 хвилини) і енантіомер 28-9a_B (t_R = 5,05 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Regis (R,R)-Whelk-ol 4,6 мм \times 250 мм \times 5 мкм (температура колонки: 39,3 °С; елюент: MeOH/рідкий CO_2 = 50/50 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 1,5 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 1,5 г/хв.; фронтальний тиск: 218 бар і зворотний тиск: 152 бар).

[00412] Синтез сполуки 28-9b. Таким же способом, який описано на Схемі 28 для одержання сполуки 28-9a, замінивши сполуку 15-11 на 8-4, одержали сполуку 28-9b у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, d^6 -DMCO): δ 8.53 (m, 1H), 7.97 (dd, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.84 - 0.86 (m, 2H), 0.70 (m, 1H) ppm. Сполуку 28-9b розділили на пару енантіомерів: енантіомер 28-9b_A (t_R = 4,36 хвилини) і енантіомер 28-9b_B (t_R = 6,09 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® AD-H 4,6 мм \times 250 мм \times 5 мкм (температура колонки: 39,8 °С; елюент: MeOH/рідкий CO_2 = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO_2 : 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; зворотний тиск: 150 бар).

[00413] Синтез сполуки 28-10a. До розчину сполуки 28-7a (680 мг, 1,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали BH_3 -ТГФ (7,4 мл, 7,4 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин до реакційної суміші додали 3 н. водний розчин NaOH (7 мл) за 0 °С, а потім 30 % водний розчин H_2O_2 (7 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі і додали крижану воду (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (25 мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (20 мл \times 2), висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (ДХМ/ацетон =

50/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 28-10a (560 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 592,2 $[M+Na]^+$.

[00414] Синтез сполуки 28-10b. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки 28-10a, замінивши сполуку 28-7a на 28-7b, одержали сполуку 28-10b у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 500,1 $[M+Na]^+$.

[00415] Синтез сполуки 28-11a. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 28-10a, одержали сполуку 28-11a у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 555,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 8.42 - 8.50 (m, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 2H), 7.82 и 7.77 (s, s, 1H), 7.56 и 7.54 (s, s, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.17 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.17 и 4.88 (m, m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.18 и 3.99 (m, m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 и 3.36 (s, s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.62 и 1.60 (d, d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

[00416] Синтез сполуки 28-11b. Таким же способом, який описано на Схемі 28 для одержання сполуки 28-11a, замінивши сполуку 28-10a на 28-10b, одержали сполуку 28-11b у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 463,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 8.52 (m, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 7.83 и 7.79 (s, s, 1H), 7.58 и 7.57 (s, s, 1H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.88 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.43 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26 - 3.31 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 1.62 и 1.60 (d, d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm.

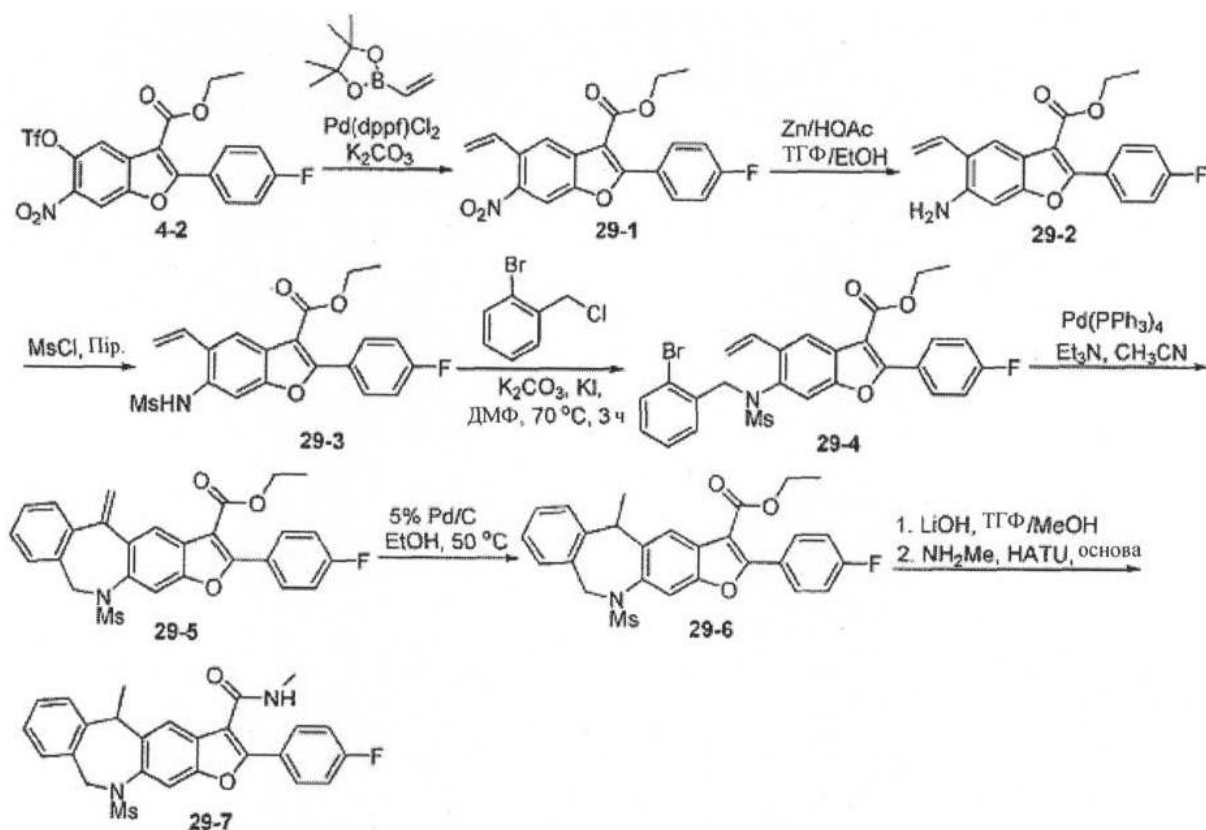
[00417] Синтез сполуки 28-12a. До розчину сполуки 28-10a (200 мг, 0,35 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль) і Et_3N (0,15 мл, 1,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додали TsCl (100 мг, 0,53 ммоль) за 0 °C. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин до реакційної суміші додали крижану воду (10 мл) і ДХМ (25 мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (10 мл \times 2), водою (10 мл \times 2) і насиченим сольовим розчином (10 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (PE/EtOAc = від 6/1 до 2/1 (об'єм/об'єм)) для одержання тозилату у вигляді твердої білої речовини (230 мг, вихід 91 %). PX-MC (ESI): m/z 746,2 $[M+Na]^+$. Потім суміш тозилату (140 мг, 0,19 ммоль), $MeSO_2Na$ (59 мг, 0,58 ммоль) і KI (964 мг, 0,581 ммоль) у ДМФ (2 мл) перемішували за 120 °C протягом 2 годин. Потім суміш вилили у воду (15 мл). Отриманий осад відфільтрували, а білу речовину промили водою (15 мл \times 3) і висушили *in vacuo* для одержання сполуки 28-12a (100 мг, вихід 82 %). PX-MC (ESI): m/z 654,1 $[M+Na]^+$.

[00418] Синтез сполуки 28-12b. Таким же способом, який описано на Схемі 28 для одержання сполуки 28-12a, замінивши сполуку 28-10a на 28-10b, одержали сполуку 28-12b у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 562,1 $[M+H]^+$.

[00419] Синтез сполуки 28-13a. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 28-12a, одержали сполуку 28-13a у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 617,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 6H), 5.82 (m, 1H), 5.09 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05 - 3.13 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 3H) ppm. Альтернативно сполука 28-13a може бути отримана з використанням сполуки 28-11a в якості вихідного матеріалу, як описано на Схемі 28.

[00420] Синтез сполуки 28-13b. Таким же способом, який описано на Схемі 28 для одержання сполуки 28-13a, замінивши сполуку 28-12a на 28-12b, одержали сполуку 28-13b у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 525,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 8.52 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.98 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. Альтернативно сполука 28-13b може бути отримана з використанням сполуки 28-11b у якості вихідного матеріалу, як описано на Схемі 28.

Схема 29



5 [00421] Етап 1. Додержуйтея Схеми 29. До розчину сполуки 4-2 (9,0 г, 18,9 ммоль) в DME (200 мл) і H_2O (400 мл) додали K_2CO_3 (7,8 г, 56,6 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (1,5 г, 1,9 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-диоксаборолан (4,4 г, 28,3 ммоль). Після перемішування за 60°C протягом 2 годин під атмосферою Ar реакційну суміш концентрували, а залишок розділили між водою (150 мл) і EtOAc (150 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (100 мл \times 3), а об'єднані

10 органічні екстракти промили водою (100 мл \times 3) і насиченим сольовим розчином (100 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією ($\text{PE/EtOAc} = 15/1$ (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 29-1 (5,0 г, вихід 75 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 [00422] Етап 2. До розчину сполуки 29-1 (1,2 г, 3,4 ммоль) у ТГФ (50 мл), EtOH (20 мл) і HOAc (40 мл) повільно додали Zn (1,3 г, 20,1 ммоль) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок розділили між водою (80 мл) і EtOAc (80 мл), а органічний шар екстрагували EtOAc (60 мл \times 3). Органічні екстракти об'єднали і промили водою (80 мл \times 2), насиченим водним розчином NaHCO_3 (80 мл) і насиченим сольовим розчином (80 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 29-2 (1,0 г, вихід 91 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 [00423] Етап 3. Розчин сполуки 29-2 (1,0 г, 3,1 ммоль) у безводному піридині (5 мл) обробили ДМАП (20 мг), а потім розчином MsCl (1,1 г, 9,2 ммоль) у ДХМ (3 мл) за 0°C . Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розділили між водою (20 мл) і EtOAc (20 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (30 мл \times 3), а об'єднані органічні екстракти промили водою (60 мл \times 2), насиченим сольовим розчином (60 мл) і висушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник вилучили, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 29-3 (1,1 г, вихід 88 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 [00424] Етап 4. До розчину сполуки 29-3 (700 мг, 1,7 ммоль) у ДМФ (30 мл) додали K_2CO_3 (719 мг, 5,2 ммоль) і KI (144 мг, 0,87 ммоль), а потім 2-бромбензилхлорид (534 мг, 2,6 ммоль). Після перемішування за 70°C протягом 3 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розділили між водою (50 мл) і EtOAc (50 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (3 \times 40 мл), а

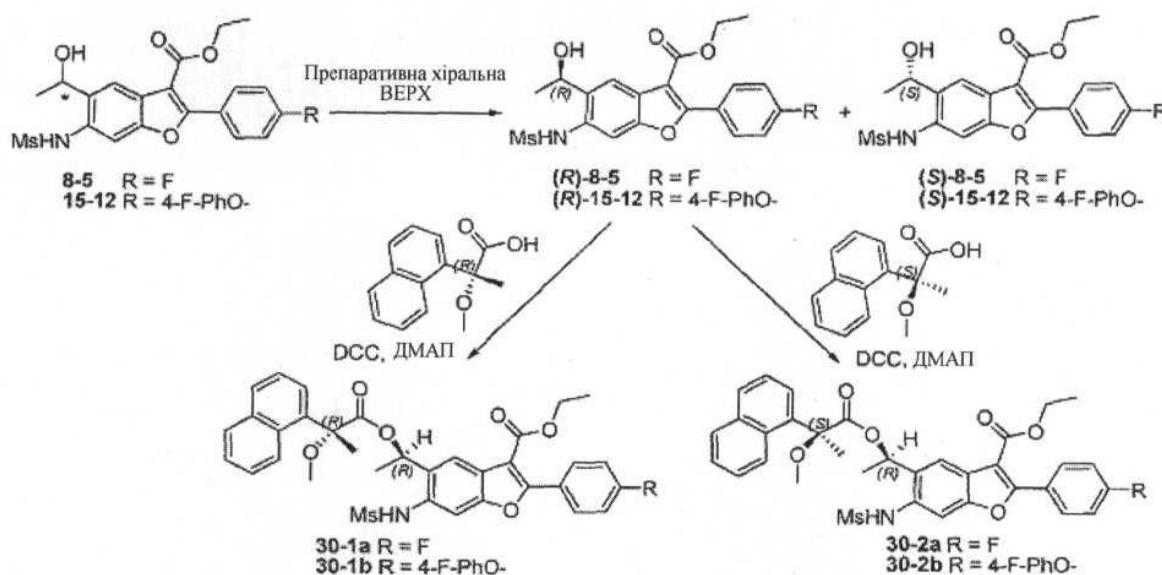
об'єднані органічні екстракти промили водою (80 мл × 3), насиченим сольовим розчином (50 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник вилучили, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 15/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 29-4 (800 мг, вихід 87 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 574,0 [M+H]⁺.

[00425] Етап 5. До розчину сполуки 29-4 (770 мг, 1,34 ммоль) в CH₃CN (25 мл) додали Et₃N (4,6 мл) і Pd(PPh₃)₄ (1,55 г, 1,34 ммоль). Після перемішування за 80 °C протягом декількох годин під атмосферою Ar реакційну суміш концентрували, а залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 10/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 29-5 (260 мг, вихід 40 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 492,1 [M+H]⁺.

[00426] Етап 6. До розчину сполуки 29-5 (150 мг, 0,31 ммоль) в EtOH (30 мл) додали 5 % Pd/C (вага/вага, 200 мг). Після перемішування за 50 °C протягом декількох годин під атмосферою H₂ реакційну суміш відфільтрували через шар Целіту®545. Осад на фільтрі промили EtOH (15 мл × 2). Фільтрат концентрували, а залишок висушили in vacuo для одержання неочищеної сполуки 29-6 (149 мг, вихід 99 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC (ESI): m/z 494,1 [M+H]⁺.

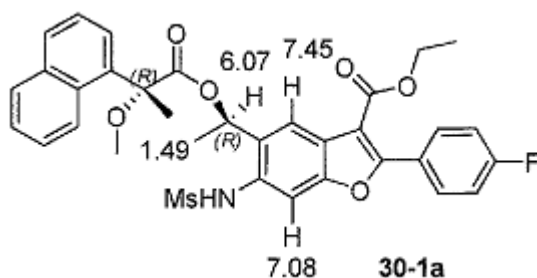
[00427] Етап 7. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 29-6, одержали сполуку 29-7 (130 мг, вихід 90 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. PX-MC (ESI): m/z 479,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.85 - 7.88 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 5H), 5.76 (br s, 2H), 5.12 (d, J = 16 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 16 Hz, 5H), 4.57 - 4.62 (dd, J₁ = 15 Hz, J₂ = 7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 5 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.80 (d, J = 8 Hz, 3H) ppm. Сполуку 29-7 розділили на пару енантіомерів: енантіомер 29-7_A (t_R = 4,16 хвилини) і енантіомер 29-7_B (t_R = 6,05 хвилини), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці Chiralpak® OD-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40,4 °C; елюент: MeOH/рідкий CO₂ = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO₂: 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; фронтальний тиск: 205 бар і зворотний тиск: 148 бар).

Схема 30

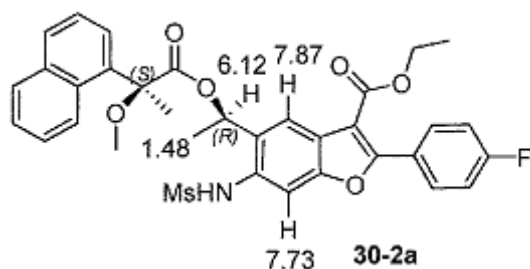


[00428] Хіральне розділення сполуки 8-5. Сполуку 8-5 (3,8 г) розділили на пару енантіомерів: (R)-8-5 (t_R = 2,61 хвилини, 1,6 г, вихід 84 %) і (S)-8-5 (t_R = 3,14 хвилини, 1,6 г, вихід 84 %), виявлені за УФ-абсорбцією за 214 нм на колонці ChiralPak® AD-H 4,6 мм × 250 мм × 5 мкм (температура колонки: 40,2 °C; елюент: MeOH (0,1 % DEA)/рідкий CO₂ = 30/70 (об'єм/об'єм); швидкість потоку CO₂: 2,1 г/хв. і швидкість потоку спільного розчинника: 0,9 г/хв.; фронтальний тиск: 206 бар і зворотний тиск: 149 бар).

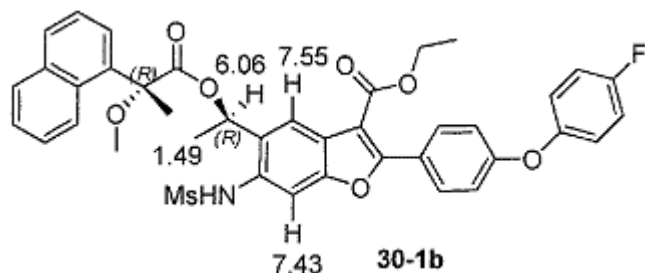
[00429] Хіральне розділення сполуки 15-12. Використовуючи такі ж умови препаративної хіральної ВЕРХ, які використовувалися для розділення сполуки 8-5, сполуку 15-12 (5,6 г) розділили на пару енантіомерів: (R)-15-12 (t_R = 5,71 хвилини, 1,1 г, вихід 39 %) і (S)-15-12 (t_R = 6,58 хвилини, 1,0 г, вихід 36 %).



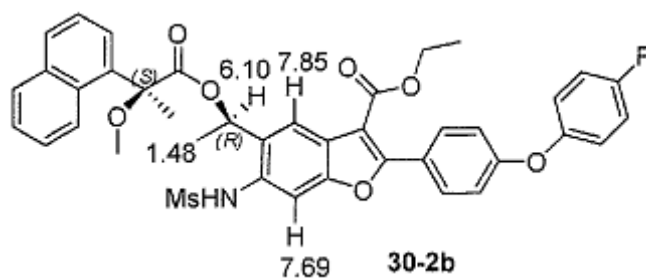
[00430] Синтез сполуки 30-1a. До розчину енантіомера, який вийшов першим під час хірального розділення сполуки 8-5 ($t_R = 2,61$ хвилини) (30 мг, 0,07 ммоль) і (R)-MsNP (18,4 мг, 0,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) додали DCC (72,1 мг, 0,35 ммоль), а потім ДМАП (17,1 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили EtOAc (45 мл). Розчин промили водою (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 30-1a (15 мг) у вигляді білого порошку. PX-MC (ESI): m/z 656,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.11 - 8.13 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.



[00431] Синтез сполуки 30-2a. Таким же способом, який використовували для одержання сполуки 30-1a, і, замінивши (R)-MsNP на (S)-MsNP, одержали сполуку 30-2a. PX-MC (ESI): m/z 656,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.06 - 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.12 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.35 - 4.41 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

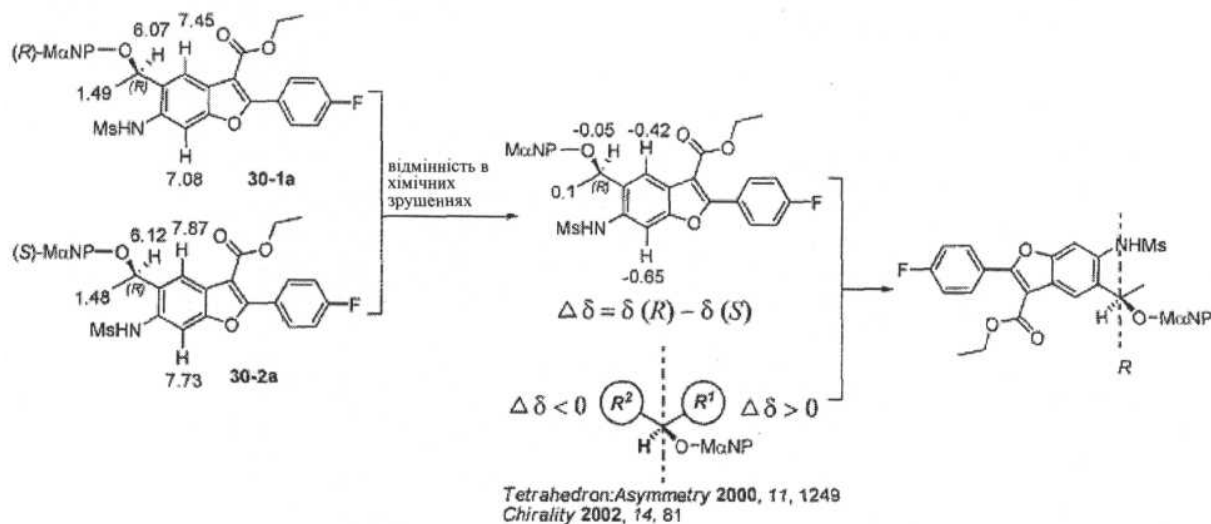


[00432] Синтез сполуки 30-1b. Таким же способом, який використовували для одержання сполуки 30-1a, і використовуючи енантіомер, який вийшов першим під час хірального розділення сполуки 15-12 ($t_R = 5,71$ хвилини), одержали сполуку 30-1b. PX-MC (ESI): m/z 748,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3Cl): δ 8.08 - 8.10 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 7H), 6.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.75 (dt, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.



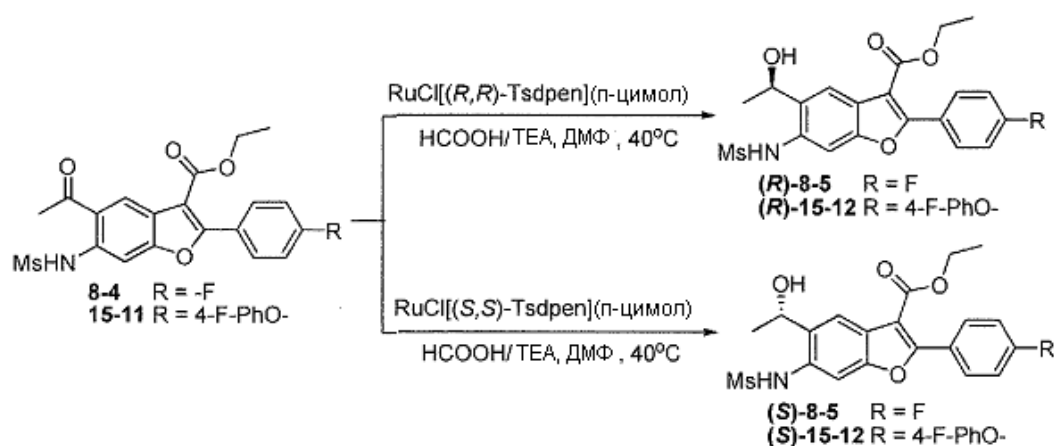
[00433] Синтез сполуки 30-2b. Таким же способом, який використовували для одержання сполуки 30-1b, і замінивши (R)-MαNP на (S)-MαNP, одержали сполуку 30-2b. PX-MC (ESI): m/z 748,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3Cl): δ 8.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 7H), 6.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

Схема 31



[00434] Визначення хіральності. Звертайтеся до Схеми 31. На підставі загального правила хімічних зсувів пари діастереомерних складних ефірів, отриманих зі спирту з (R)-MαNP і (S)-MαNP, хіральність бензилового вуглецю в енантімері, який вийшов першим ($t_R = 2,61$ хвилини) під час хірального розділення сполуки 8-5, визначили як R. Відповідно, хіральність бензилового вуглецю в енантімері, який вийшов першим ($t_R = 5,71$ хвилини) під час хірального розділення сполуки 15-12, визначили як R.

Схема 32



[00435] Синтез сполуки (R)-8-5. Додержуйтесь Схеми 32. В 25 мл колбу завантажили триетиламін (76 мг, 0,75 ммоль, 7 екв.) на крижаній бані, а потім по краплях додали мурашину кислоту (35 мг, 0,75 ммоль, 7 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 20 хвилин додали розчин сполуки 8-4 (45 мг, 0,107 ммоль, 1 екв.) у ДМФ (6 мл) і RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) (1,6 мг, 0,0029 ммоль, 0,024 екв.). Отриману темночервону реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі, а потім концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (EtOAc/PE = 1:1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки (R)-8-5 (30 мг, вихід 66 %, е.і. 95,5 %) у вигляді твердої білої речовини. Абсолютну конфігурацію зразка (t_R = 2,59 хвилини) визначили як R, виконавши хіральну ВЕРХ разом зі сполукою 8-5 з використанням умов хіральної ВЕРХ, показаних на Схемі 30.

[00436] Синтез сполуки (S)-8-5. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки (R)-8-5, замінивши RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) на RuCl[(S,S)-Tsdpen](п-цимол), одержали сполуку (S)-8-5 (28 мг, вихід 66 %, е.і. 94,0 %, t_R = 3,12 хвилини, конфігурація S) зі сполуки 8-4 (42 мг, 0,1 ммоль).

[00437] Синтез сполуки (R)-15-12. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки (R)-8-5, замінивши сполуку 8-4 сполукою 15-11 (50 мг, 0,1 ммоль), одержали сполуку (S)-8-12 (38 мг, вихід 75 %, е.і. 95,9 %, t_R = 5,76 хвилини, конфігурація R).

[00438] Синтез сполуки (S)-15-12. Таким же способом, який описаний для одержання сполуки (R)-15-12, замінивши RuCl[(R,R)-Tsdpen](п-цимол) на RuCl[(S,S)-Tsdpen](п-цимол), одержали сполуку (S)-15-12 (70 мг, вихід 70 %, е.і. 96,6 %, t_R = 6,70 хвилини, конфігурація S) з сполуки 15-11 (100 мг, 0,2 ммоль).

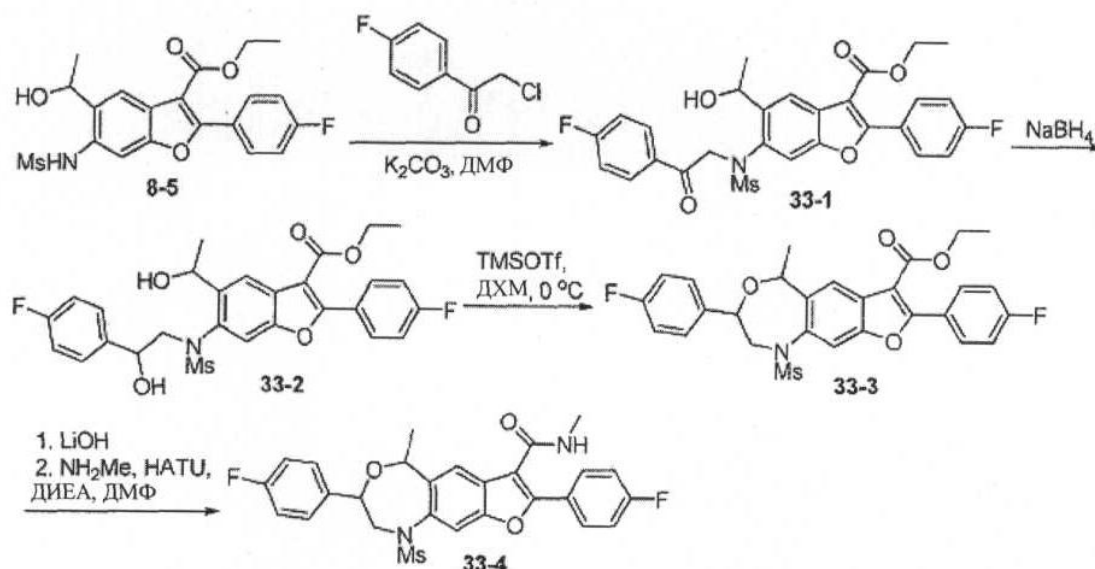
[00439] Синтез сполуки (R)-8-9. Використовуючи сполуку (R)-8-5 як вихідний матеріал і таким же способом, який описано на Схемі 8 для одержання сполуки 8-9, одержали сполуку (R)-8-9. Аналізом хіральної ВЕРХ визначили, що сполука (R)-8-9 та енантіомер 8-9_A, отриманий хіральним розділенням сполуки 8-9, є ідентичними.

[00440] Синтез сполуки (R)-15-15. Використовуючи сполуку (R)-15-12 як вихідний матеріал і таким же способом, який описано на Схемі 15 для одержання сполуки 15-15, одержали сполуку (R)-15-15. Аналізом хіральної ВЕРХ визначили, що сполука (R)-15-15 і енантіомер 15-15_A, отриманий хіральним розділенням сполуки 15-15, є ідентичними.

[00441] Синтез діастереомерів сполук 28-11a і -13a. Використовуючи сполуки (R)-15-12 або (S)-15-12 як вихідний матеріал і таким же способом, як описано на Схемі 28 для одержання сполук 28-11a і -13a, одержали діастереомери сполук 28-11a і -13a, відповідно. Абсолютні конфігурації цих діастереомерів визначили за спектрами 2D-COSY і NOESY.

[00442] Синтез діастереомерів сполук 28-11b і -13b. Використовуючи сполуки (R)-8-5 або (S)-8-5 як вихідний матеріал і таким же способом, який описано на Схемі 28 для одержання сполук 28-11b і -13b, одержали діастереомери сполук 28-11b і -13b, відповідно. Абсолютні конфігурації цих діастереомерів визначили за спектрами 2D-COSY і NOESY.

Схема 33



5 [00443] Етап 1. Додержуйтея Схеми 33. Суміш сполуки 8-5 (500 мг, 1,2 ммоль), 2-хлор-1-(4-фторфеніл)етанону (266 мг, 1,5 ммоль) і K_2CO_3 (492 мг, 3,6 ммоль) у ДМФ (4 мл) перемішували за 50 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш вилили у воду (100 мл) і відфільтрували суспензію. Отриману тверду речовину очистили силікагелевою колонковою хроматографією (РЕ/ЕтОАс = 4/1 (об'єм/об'єм)) для одержання сполуки 33-1 (500 мг, вихід 76 %) у вигляді

10 твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 461,1 $[M-H_2O-Ms+H]^+$.

[00444] Етап 2. До розчину сполуки 33-1 (300 мг, 0,54 ммоль) у ТГФ/ЕтОН (5 мл/5 мл) додали $NaBH_4$ (102 мг, 2,7 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за кімнатної температури протягом 2 годин до реакційної суміші додали декілька крапель ацетону і концентрували. Залишок розбавили водою (25 мл) і екстрагували ДХМ (25 мл × 3). Об'єднані екстракти промили водою

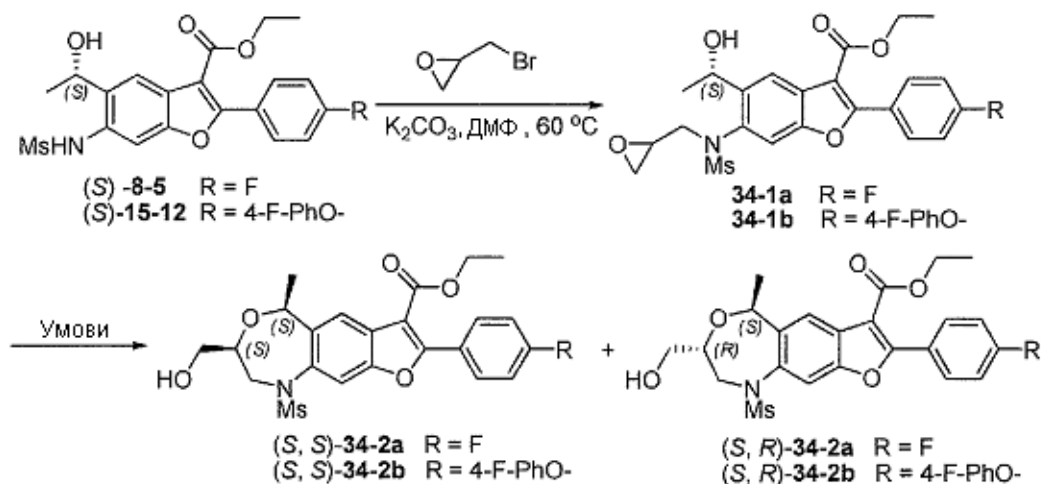
15 (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 33-2 (300 мг, вихід 99 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 463,2 $[M-H_2O-Ms+H]^+$.

[00445] Етап 3. До розчину сполуки 33-2 (180 мг, 0,322 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) додали TMSOTf (143 мг, 0,64 ммоль) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 10 хвилин до реакційної суміші додали насичений водний розчин $NaHCO_3$ (25 мл), і отриману суміш екстрагували ДХМ (25 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промили водою (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок висушили *in vacuo* для одержання сполуки 33-3 (160 мг, вихід 92 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 564,0 $[M+Na]^+$.

20

[00446] Етап 4. Таким же способом, який описано на Схемі 1 для одержання сполуки 1-16, замінивши сполуку 1-14 на 33-3, одержали сполуку 33-4 (100 мг, вихід 65 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС (ESI): m/z 527,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, d^6 -ДМСО): δ 8.50 - 8.56 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 2H), 7.89 и 7.84 (s, s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 5.35 и 5.08 (q, q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10 Hz, 0.5H), 4.20 (d, J = 14 Hz, 0.5H), 4.06 и 3.45 (m, 30 m, 1H), 3.46 и 3.44 (s, s, 3H), 3.28 и 2.99 (m, m, 1H), 2.85 - 2.87 (m, 3H), 1.67 - 1.70 (m, 3H) ppm.

Схема 34

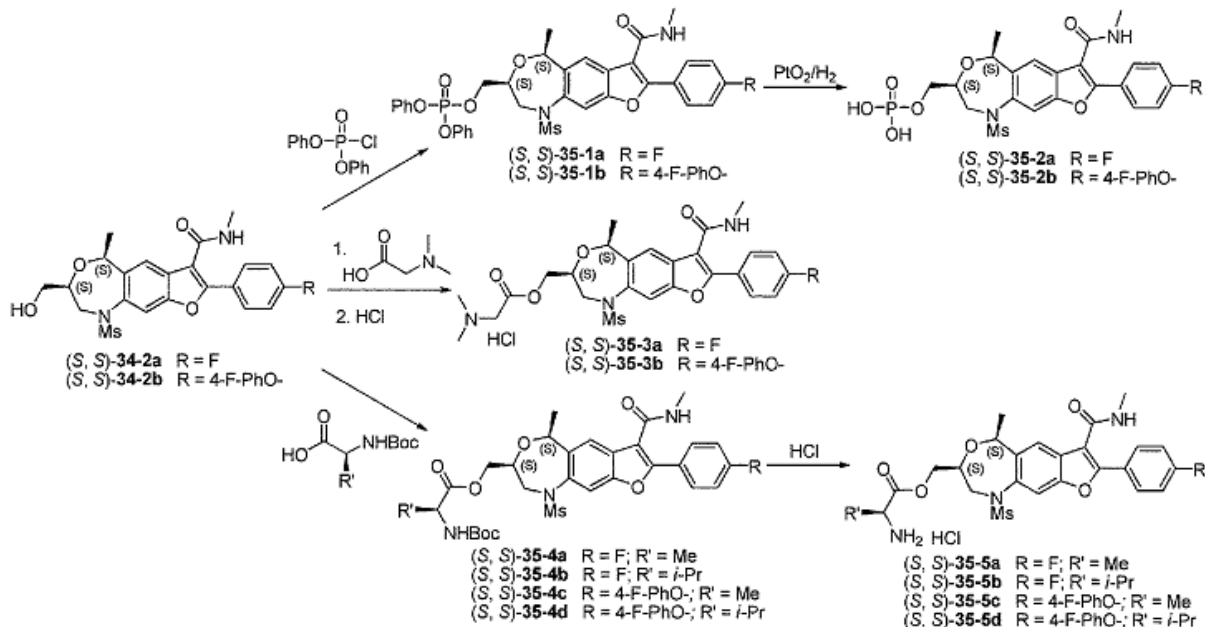


- 5 [00447] Етап 1. Додержуйтея Схеми 34. До розчину (S)-15-12 (5,13 г, 10 ммоль) у ДМФ (40 мл) додали K₂CO₃ (2,07 г, 15 ммоль), отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім до цієї суміші по краплях додали розчин рацемічного 2-(бромметил)оксирану (1,23 мл, 15 ммоль) у ДМФ (10 мл). Після перемішування за 60 °C протягом ночі реакційну суміш концентрували. Залишок розбавили H₂O (100 мл) і EtOAc (150
- 10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (150 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти об'єднали, промили H₂O (100 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (100 мл), висушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили силікагелевою колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання 34-1b (4,8 г, вихід 84 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 570,1 [M+H]⁺.
- 15 [00448] Етап 2. До розчину TsOH (38 мг, 0,2 ммоль) у толуолі (4 мл) за 100 °C додали 34-1b (57 мг, 0,1 ммоль). Після перемішування за 100 °C протягом 4 годин реакційну суміш концентрували, а залишок розчинили в ДХМ (25 мл). Суміш промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (25 мл × 2) і насиченим сольовим розчином (25 мл), висушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили силікагелевою
- 20 колонковою хроматографією (петролейний ефір/EtOAc = 1/1 (об'єм/об'єм)) для одержання суміші (S,S)-34-2b і (S,R)-34-2b (40 мг, вихід 70 %) у вигляді твердої білої речовини зі співвідношенням 7,5/1, визначеним інтегруванням бензилового вуглецю за 5,08 ppm для (S,S)-34-2b і 5,20 ppm для (S,R)-34-2b, відповідно. PX-MC (ESI): m/z 570,1 [M+H]⁺; (S,S)-34-2b ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 6H), 5.08 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 3.73 (dd, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 11.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 11.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.92 (bs, 1H), 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. (S,R)-34-2b ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.94 - 7.97 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 6H), 5.20 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (bm, 1H), 3.71 (dd, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 11.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.92 (bs, 1H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.
- 30 [00449] Порівняння стереоселективності етапу розкриття епоксиду і утворення кільця, яке каталізується кислотою.

Вихідний матеріал	Кислота	Розчинник	Температура і час реакції	Відношення (S,S)-34-2 / (S,R)-34-2
34-1a	TsOH (0,3 екв.)	ДХМ	0 °C, протягом ночі	1,0/3,0
34-1a	TsOH (2,0 екв.)	ДХМ	кімнатна температура, протягом ночі	1,0/1,0
34-1a	TsOH (2,0 екв.)	ДХЕ	60 °C, 4 години	4,0/1,0
34-1b	TsOH (0,3 екв.)	ДХМ	0 °C, протягом ночі	1,0/3,0
34-1b	TsOH (2,0 екв.)	ДХМ	кімнатна температура, протягом ночі	1,0/1,0
34-1b	TsOH (2,0 екв.)	ДХЕ	60 °C, 4 години	6,5/1,0

Вихідний матеріал	Кислота	Розчинник	Температура і час реакції	Відношення (S,S)-34-2 / (S,R)-34-2
34-1b	TsOH (2,0 екв.)	Толуол	100 °С, 4 години	7,5/1,0
34-1b	TsOH (2,0 екв.)	ДМФ	150 °С, 2 години	3,0/2,0

Схема 35



5

[00450] Синтез (S,S)-35-1b. Додержуйтеся Схеми 35. До розчину (S,S)-34-2b (120 мг, 0,22 ммоль) і ДМАП (159 мг, 1,3 ммоль) у ДХМ (2 мл) додали дифеніл фосфорохлоридат (291 мг, 1,08 ммоль) за 0 °С під атмосферою Ar. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі до реакційної суміші додали крижану воду (10 мл) і ДХМ (10 мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мл × 3) і водою (10 мл × 3), висушили над безводним Na₂SO₄, відфільтрували і концентрували. Залишок висушили *in vacuo* для одержання неочищеного (S,S)-35-1b (120 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 787,2 [M+H]⁺.

10

[00451] Синтез (S,S)-35-2b. До розчину (S,S)-35-1b (120 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ (5 мл) додали PtO₂ (50 мг). Отриману суміш продули H₂ і перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім суміш розбавили ТГФ (25 мл) і відфільтрували через Целіт®545. Фільтрат концентрували, а залишок розбавили водою (25 мл). Суспензію відфільтрували, тверду речовину промили водою (10 мл) і CH₃CN (10 мл) і висушили *in vacuo* для одержання (S,S)-35-2b (50 мг, вихід 52 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 635,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.16 (m, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 3.58 - 3.60 (m, 1H), 3.47 (br, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.89 (br, 1H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm.

15

20

[00452] Синтез (S,S)-35-3b. До розчину N,N-диметилгліцину (45 мг, 0,43 ммоль), DCC (149 мг, 0,72 ммоль) і (S,S)-34-2b (80 мг, 0,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) додали ДМАП (89 мг, 0,72 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили препаративною ВЕРХ, а продукт перетворили на його HCl сіль для одержання (S,S)-35-3b (50 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 640,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 10.32 (br, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.92 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.26 (m, 6H), 3.04 (s, 1H), 3.00 (br, 1H), 2.83 (s, 9H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

25

30

[00453] Синтез (S,S)-35-4c. До розчину N-Вос-L-аланіну (68 мг, 0,36 ммоль), DCC (149 мг, 0,72 ммоль) і (S,S)-35-1b (100 мг, 0,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) додали ДМАП (89 мг, 0,72 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування за кімнатної температури протягом ночі реакційну суміш відфільтрували, фільтрат концентрували, а залишок висушили *in vacuo* для

35

одержання неочищеної (S,S)-35-4с (105 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 626,1 [M-Boc+2H]⁺.

[00454] Синтез (S,S)-35-5с. Суміш (S,S)-35-3с (100 мг, 0,14 ммоль) і HCl в 4-діоксані (4,0 М, 3 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Розчинник вилучили, а залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання (S,S)-35-5с (50 мг, вихід 58 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC (ESI): m/z 626,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.48 - 8.51 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.91 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.09 - 4.26 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 2.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[00455] Синтез (S,S)-35-5d. Таким же способом, який використовували для одержання (S,S)-35-4с, замінивши N-Boc-L-аланін на N-Boc-L-валін, одержали (S,S)-35-5d у вигляді твердої білої речовини з виходом 69 %. PX-MC (ESI): m/z 654,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, d⁶-ДМСО): δ 8.49 - 8.51 (m, 1H), 8.08 (br, 2H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.20 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.13 - 2.16 (m, 1H), 2.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.

Біологічна активність

[0456] Біологічну активність сполук даного винаходу визначили, використовуючи аналіз реплікона HCV. Клітинну лінію 1b_Huh-Luc/Neo-et, яка постійно експресує реплікон 1b біцистронного генотипу в клітинах Huh 7, придбали в компанії ReBlikon GmbH. Цю клітинну лінію використовували для випробування інгібуючої здатності сполук, з використанням зчитування активності ферменту люциферази як засобу вимірювання інгібування рівнів реплікона випробуваною сполукою.

[0457] На 1 день (наступний день після посіву на планшет) кожну сполуку додали до клітин у трьох екземплярах. Перед початком аналізу з люциферазою планшети інкубували протягом 72 годин. Активність ферменту виміряли, використовуючи набір Bright-Glo (номер за каталогом E2620) виробництва Promega Corporation. Для одержання процентного контрольного значення для кожної сполуки використовували наступне рівняння.

Контрольний % = (середнє значення для сполуки / середнє контрольне значення)*100

[0458] Значення EC₅₀ визначили з використанням програми GraphPad Prism і наступного рівняння:

$$Y = \text{нижній} + (\text{верхній-нижній}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50}-X) \cdot \text{кут нахилу})})$$

[0459] Значення EC₅₀ досліджуваних сполук в аналізі реплікона одержали кілька разів.

[0460] Сполуки даного винаходу можуть інгібувати багато генотипів HCV, вибрані з 1a, 1b, 2a, 3a і 4a, не обмежуючись цим. Значення EC₅₀ виміряні у відповідних аналізах реплікона, які є аналогічними аналізу реплікона 1b HCV, описаному вище.

[0461] Ілюстративні сполуки розкритого винаходу представлені в Таблицях, включених як Додаток А і Додаток В. У Додатку А показана інгібуюча активність сполук відносно 1b, 1a або 2a HCV і мутантів NS5B C316Y або S365A HCV, як зазначено. Біологічна активність проти 1b, 1a або 2a HCV позначена як *, **, *** або ****, що відповідає діапазонам EC₅₀, які становлять EC₅₀ >1000 нМ, 100 нМ < EC₅₀ ≤ 1000 нМ, 10 нМ < EC₅₀ ≤ 100 нМ або EC₅₀ ≤ 10 нМ, відповідно. Біологічна активність проти мутантів NS5B C316Y або S365A HCV позначена як +, ++ або +++, що відповідає діапазонам EC₅₀, які становлять EC₅₀ >1000 нМ, 200 нМ < EC₅₀ ≤ 1000 нМ, 200 нМ ≤ EC₅₀, відповідно.

[0462] У Додатку А показані структури 242 сполук даного винаходу, ідентифікованих під ID номерами В 1-B242, і для цих 242 сполук були визначені значення EC₅₀. З них 151 сполука з найвищою виміряною активністю може бути розділена на дві групи. Група сполук 1 представляє ті, які мають виміряне значення EC₅₀, яке становить 10 нМ або менше, визначене за концентрацією сполуки, ефективною для забезпечення напівмаксимального інгібування реплікації 1b HCV (EC₅₀) у клітинній лінії 1b_Huh-Luc/Neo-et, відповідно до представленого вище способу. Ця група включає сполуки, ідентифіковані в Додатку А під ID номерами: B5, B15, B20, B33, B35, B45, B67, B85, B92, B94, B107, B118, B120, B121, B127, B128, B130, B131, B132, B138, B139, B145, B148, B158, B163, B168, B169, B171, B187, B190, B191, B192, B196, B197, B198, B201, B207, B208, B212, B214, B218, B221, B226, B232, B233, B236, B237, B238, B239 і B240. Група 2 включає сполуки, які мають виміряне значення EC₅₀ від 10 до 100 нМ, і включає сполуки, ідентифіковані в Додатку А під ID номерами: B2, B3, B4, B6, B7, B9, B16, B18, B19, B22, B29, B31, B32, B34, B36, B47, B48, B54, B55, B57, B60, B63, B71, B84, B93, B100, B101, B106, B108, B109, B111, B112, B113, B115, B116, B119, B123, B124, B134, B136, B137, B142, B144, B146, B147, B150, B151, B153, B154, B155, B156, B157, B159, B160, B161, B162, B164, B165, B166, B167, B170, B172, B173, B174, B175, B176, B178, B179, B180, B181, B183, B184, B186,

B188, B189, B193, B195, B199, B200, B202, B203, B204, B205, B210, B215, B216, B217, B219, B220, B222, B223, B224, B225, B227, B228, B229, B230, B231, B234, B235 і B241.

Фармацевтичні композиції

[0463] В одинадцятому аспекті даного винаходу представлена фармацевтична композиція, яка включає сполуки даного винаходу. Сполуки, описані в даному документі, можуть використовуватися у вигляді фармацевтичних композицій, які включають ці сполуки, необов'язково, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними формотворними засобами або носіями і, необов'язково, з іншими терапевтичними і/або профілактичними інгредієнтами. Такі формотворні засоби відомі фахівцям у даній галузі. У композиціях даного винаходу можуть використовуватися фармацевтично прийнятні солі, які включають, наприклад, солі неорганічних кислот, такі як гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, сульфати і таке інше; і солі органічних кислот, такі як ацетати, пропіонати, малонати, бензоати і таке інше. Докладний огляд фармацевтично прийнятних формотворних засобів і солей представлений у книзі Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^е видання (Істон, штат Пенсільванія: Mack Publishing Company, 1990) та в книзі Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6^е видання, за ред. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and M. E. Quinn (American Pharmacists Association, 2009).

[0464] Залежно від передбачуваного способу введення фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді твердих, напівтвердих або рідких лікарських форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пігулки, капсули, порошки, рідини, суспензії, креми, мазі, лосьйони і таке інше, переважно, в одиничних лікарських формах, придатних для разового введення точної дози. Композиції включають ефективну кількість вибраних ліків у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і, крім того, можуть включати інші фармацевтичні засоби, ад'юванти, розріджувачі, буфери і так далі.

[0465] Даний винахід включає фармацевтичні композиції, які включають сполуку даного винаходу, у тому числі ізомери, рацемічні або нерацемічні суміші ізомерів або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями і, необов'язково, з іншими терапевтичними і/або профілактичними інгредієнтами.

[0466] Стандартні нетоксичні тверді носії для твердих композицій включають, наприклад, фармацевтичні марки маніту, лактози, крохмалю, стеарату магнію, сахарину натрію, тальку, целюлози, глюкози, сахарози, карбонату магнію і таке інше.

[0467] Композиція для перорального введення, як правило, має форму таблетки, капсули, м'яких желатинових капсул, неводного розчину, суспензії або сиропу. Таблетки і капсули є кращими формами для перорального введення. Таблетки і капсули для перорального використання, як правило, включають один або декілька традиційно використовуваних носіїв, таких як лактоза і кукурудзяний крохмаль. Як правило, додаються також змащувальні речовини, такі як стеарат магнію. При використанні рідких суспензій активний агент може змішуватися з емульгуючими та суспендуючими засобами. За бажанням можуть додаватися також ароматизатори, барвники і/або підсолоджувачі. Даний документ включає, не обмежуючись цим, інші необов'язкові компоненти, які вводяться в композицію для перорального використання: консерванти, суспендуючі засоби, згущувачі і таке інше.

[0468] У дванадцятому аспекті даного винаходу представлено застосування сполук даного винаходу у виробництві лікарських засобів.

[0469] У першому варіанті дванадцятого аспекту лікарський засіб призначений для лікування гепатиту С.

[0470] У тринадцятому аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування гепатиту С, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, необов'язково у фармацевтичній композиції. Фармацевтично або терапевтично ефективна кількість композиції доставляється суб'єктові. Точна ефективна кількість варіюється від суб'єкта до суб'єкта і залежить від виду, віку, величини і стану здоров'я суб'єкта, характеру і ступеня стану, який підлягає лікуванню, рекомендацій лікаря і терапевтичних засобів або комбінацій терапевтичних засобів, обраних для введення. Таким чином, ефективна кількість для даної ситуації може бути визначена звичайним експериментуванням. Пацієнтові може вводитися стільки доз, скільки є необхідним для зниження і/або полегшення ознак, симптомів або причин розглянутого розладу, або щоб викликати будь-які інші необхідні зміни біологічної системи. Фахівець в галузі лікування таких захворювань може, без зайвих експериментів, покладаючись на власні знання і опис даного винаходу, визначити терапевтично ефективну кількість сполук даного винаходу для даного захворювання.

Комплексна терапія

[0471] Сполуки даного винаходу, їх ізомерні форми і фармацевтично прийнятні солі є корисними при лікуванні і попередженні інфекції HCV, самостійно або при використанні в комбінації з іншими сполуками, спрямованими на вірусні або клітинні елементи або функції, які беруть участь у життєвому циклі HCV. Класи сполук, які відносяться до даного винаходу, можуть включати, без обмежень, усі класи противірусних засобів HCV, які діють прямо або опосередковано (інгібітори реплікації HCV, "спрямовані на клітину"). Для комплексних терапій механістичні класи засобів, які можуть бути корисними в комбінації зі сполуками даного винаходу, включають, наприклад, нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори протеази HCV, інгібітори гелікази, інгібітори NS5A, інгібітори NS4B і медичні засоби, які функціонально інгібують внутрішній сайт посадки рибосоми (IRES), інші інгібітори NS5B та інші медикаменти, які інгібують приєднання клітини HCV або проникнення вірусу, РНК-трансляцію HCV, РНК-транскрипцію HCV, реплікацію або дозрівання HCV, складання або вивільнення вірусу.

[0472] Певні сполуки цих класів, корисні в даному винаході, включають, не обмежуючись цим, лінійні, макроциклічні і гетероциклічні інгібітори протеази HCV, такі як талапревір (VX-950), боцепревір (SCH-503034), налпревір (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (відомий також як TMC-435), MK-7009, MK-5172, BI-201335, BMS-650032, ACH-1625, ACH-2784, ACH-1095 (інгібітор кофактора протеази NS4A HCV), AVL-181, AVL-192, VX-813, PHX-1766, PHX-2054, IDX-136, IDX-316, IDX-320, GS-9256, GS-9265, GS-9451, ABT-450, EP-013420 (і споріднені сполуки) і VBY-376; нуклеозидні інгібітори полімерази (реплікази) HCV, корисні в даному винаході, включають, не обмежуючись цим, R7128, PSI-7851, PSI-7977, PSI-938, PSI-879, PSI-6130, IDX-184, IDX-102, INX-189, R1479, R1626, UNX-08189 і різні інші нуклеозидні та нуклеотидні аналоги та інгібітори HCV, включаючи, але не обмежуючись цим, отримані з 2'-С-метил-модифікованих нуклеоз(т)идів, 4'-аза-модифікованих нуклеоз(т)идів та 7'-деаза-модифікованих нуклеоз(т)идів. Інгібітори NS5A, корисні для даного винаходу, включають, не обмежуючись цим, PPI-461, BMS-790052, BMS-824393, GS-5885, EDP-239, ACH-2928, AZD-7295, IDX-719, IDX-380, ABT-267, GSK-2336805, CF-102, A-831 і INTM-9916. Ненуклеозидні інгібітори полімерази (реплікази) HCV, корисні в даному винаході, включають, не обмежуючись цим, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554 (філібувір), BI-207127, GS-9190, A-837093, GSK-625433, JKT-109, GL-59728 і GL-60667. Інгібітори NS5A HCV, корисні в даному винаході, включають, не обмежуючись цим, PPI-461, EDP-239, BMS 790052 і BMS 824393, AZD7295, ACH-2928 і GS5885. Інгібітори P7 HCV, корисні в даному винаході, включають BIT-225 та інші інгібітори P7, а також інгібітори NS4B HCV, включаючи, але не обмежуючись цим, гістамінні агенти, які антагонізують функцію NS4B HCV.

[0473] Крім того, інгібітори NS5B даного винаходу можуть використовуватися в комбінації з антагоністами циклофіліну та імунофіліну (наприклад, без обмежень, сполуками DEBIO, NM-811, SCY-635, Ер-сур282, а також циклоспорином і його похідними), інгібіторами кінази, інгібіторами білків теплового шоку (наприклад, HSP90 і HSP70), іншими імуномодулюючими засобами, які можуть включати, без обмежень, інтерферони (-альфа, -бета, -омега, -гамма, -лямбда або синтетичні), такі як IntRon ATM, Roferon-ATM, Canferon-A300TM, AdvaferonTM, InfergenTM, HumoferonTM, Sumiferon MPTM, AltaferoneTM, INF-βTM, FeronTM і таке інше; поліетиленгліколь-дериватизовані (пегільовані) сполуки інтерферону, такі як ПЕГ інтерферон-α-2a (PegasysTM), ПЕГ інтерферон-α-2b (PEGIntronTM), пегільований IFN-α-con1 і таке інше; довгостроково діючі композиції і похідні інтерферонових сполук, такі як альбумін-конденсований інтерферон, AlbuferonTM, LocteronTM і таке інше; інтерферони з різними типами систем контрольованої доставки (наприклад, ITCA-638, омега-інтерферон, який доставляється системою підшкірної доставки DUROSTM); сполуки, які стимулюють синтез інтерферону в клітинах, такі як резиквімод і таке інше; інтерлейкіни; сполуки, що підсилюють розвиток відповіді Т-клітин-хелперів типу 1, такі як SCV-07 і подібне; агоністи TOLL-подібних рецепторів, такі як CpG-10101 (актилон), ізоторабін, ANA773, SD-101, IMO-2125 і подібне; тимозин α-1; ANA-245 і ANA-246; гістаміну дигідрохлорид; пропагерманій; тетрагидрооксид; ампліген; IMP-321; KRN-7000; антитіла, такі як цивацир, XTL-6865 і подібне, та профілактичні і терапевтичні вакцини, такі як GI-5005, TG-4040, InnoVac C, HCV E1E2/MF59 і подібне. Крім того, будь-який із описаних вище способів, включаючи введення інгібітора NS5B, агоніста рецептора інтерферону I типу (наприклад, IFN-α) і агоніста рецептора інтерферону II типу (наприклад, IFN-γ) може бути підсилений введенням ефективною кількістю антагоніста TNF-α. Ілюстративні, необмежуючі антагоністи TNF-α, які придатні для застосування в таких комплексних терапіях, включають ENBRELTM, REMICADETM і HUMIRATM.

[0474] Інгібітори NS5B даного винаходу можуть також використовуватися з альтернативними формами інтерферонів і пегільованих інтерферонів, рибавірину або його аналогів (наприклад,

тарабаварин, левовірон), мікроРНК, сполуками малих інтерферуючих РНК (наприклад, SIRPLEX-140-N і таке інше) і агентами мікроРНК (такими як мікро-РНК-122), нуклеотидними або нуклеозидними аналогами, багатофункціональними інгібіторами, такими як нитазоксанид, імуноглобулінами, гепатопротекторами, протизапальними засобами та іншими прямими і непрямыми інгібіторами реплікації HCV. Інгібітори інших мішеней у життєвому циклі HCV включають інгібітори гелікази NS3; інгібітори кофактора NS4A; інгібітори антизначеннєвого олігонуклеотида, такі як ISIS-14803, ISIS-11, AVI-4065 і таке інше; короткі шпилькові РНК (кшРНК), які кодуються вектором; HCV-специфічні рибозими, такі як гептазим, RPI, 13919 і тому подібні; інгібітори входу, такі як Нерех-С, NuMax-НерС і таке інше; інгібітори альфа-глюкозидази, такі як целгосивір, UT-231В і таке інше; KPE-02003002 і BIVN 401, а також інгібітори IMPDH.

[0475] Інші ілюстративні сполуки-інгібітори HCV включають сполуки, описані в наступних публікаціях: патент США № 5807876, патент США № 6498178; патент США № 6344465; патент США № 6054472; патент США № 7759495; патент США № 7704992; патент США № 7741347; WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 02/18369; WO 05/073216; WO 05/073195; WO 08/021927; US 20080050336; US 20080044379; US 2009004716; US 20090043107; US 20090202478; US 20090068140; WO 10/096302; US 20100068176; WO 10/094977; WO 07/138242; WO 10/096462; US 2010091413; WO 10/075380; WO 10/062821; WO 10/09677; WO 10/065681 і WO 10/065668.

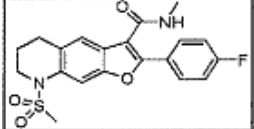
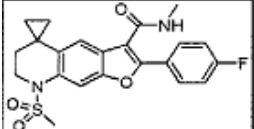
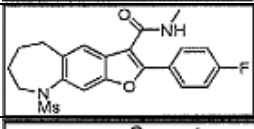
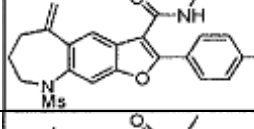
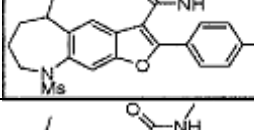
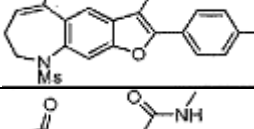
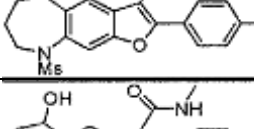
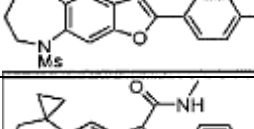
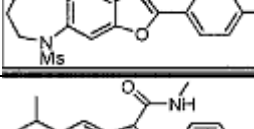
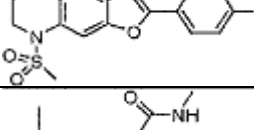
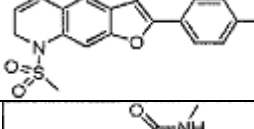
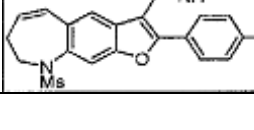
[0476] Крім того, комбінації, наприклад, рибавіріну, інгібітора протеази NS3, інгібітора реплікази та інтерферона, можуть вводитися в якості складної комплексної терапії щонайменше з однією зі сполук даного винаходу. Даний винахід не обмежується згаданими вище класами сполук і охоплює відомі та нові сполуки і комбінації біологічно активних агентів (дивися, наприклад, публікацію Klebl et. al. "Host cell targets in HCV therapy: novel strategy or proven practice, etc." і так далі, кожна з яких включена в даний документ шляхом посилання в повному обсязі). Мається на увазі, що комплексні терапії даного винаходу включають будь-які хімічно сумісні комбінації сполуки даної винахідницької групи або інші сполуки, які виходять за рамки даної винахідницької групи, наскільки така комбінація не виключає протівірусну активність сполуки даної винахідницької групи або протівірусну активність самої фармацевтичної композиції.

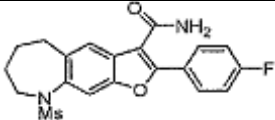
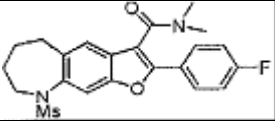
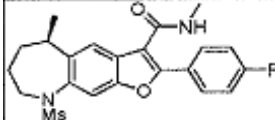
[0477] Комплексна терапія може бути послідовною, тобто спочатку виконуватися одним агентом, а потім другим агентом (наприклад, кожен вид лікування включає різні сполуки даного винаходу або один вид лікування включає сполуку даного винаходу, а інший включає один або декілька біологічно активних засобів) або вона може полягати у лікуванні обома агентами одночасно (паралельно). Послідовна терапія може включати розумний час після завершення першого виду терапії перед початком другого виду терапії. Лікування обома агентами одночасно може здійснюватися однією і тією ж щоденною дозою або окремими дозами. Дози для паралельної і послідовної комплексної терапії залежать від абсорбції, розподілу, швидкості метаболізму та екскреції компонентів комплексної терапії, а також від інших факторів, відомих фахівцям у даній галузі. Кількість дозувань також варіюється від ступеня стану, який підлягає полегшенню. Додатково слід розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта певні режими і схеми дозування можуть коректуватися із часом, відповідно до потреб індивідуума.

[0478] Усі публікації і патентні заявки, які цитуються в даному описі, включені в даний документ шляхом посилання так, ніби кожна окрема публікація або патентна заявка була спеціально і окремо зазначені включеними шляхом посилання.

[0479] Хоча викладений вище винахід був описаний для ясності розуміння деяких подробиць шляхом ілюстрації і прикладів, фахівці в даній галузі легко зрозуміють, у світлі вказівок даного винаходу, що можуть бути зроблені певні зміни і модифікації без відхилення від сутності або рамок даного винаходу, зазначених у доданій формулі винаходу.

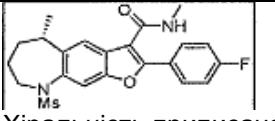
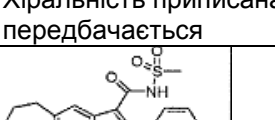
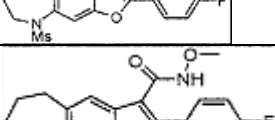
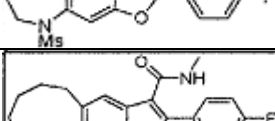
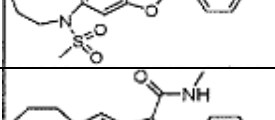
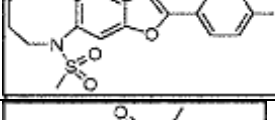
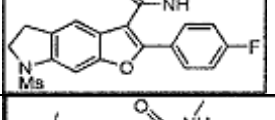
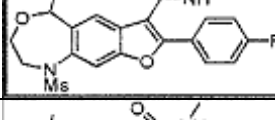
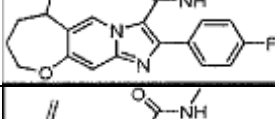
Додаток А

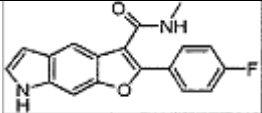
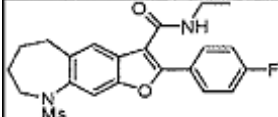
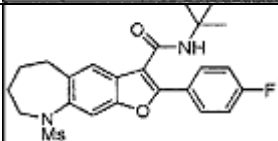
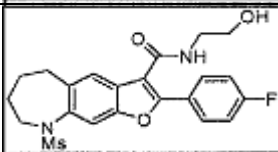
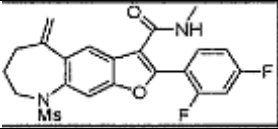
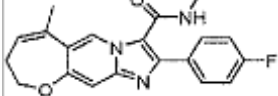
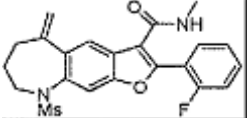
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	Інгібування мутанта C316Y NS5B HCV	Інгібування мутанта S365A NS5B HCV	MS [M+1] ⁺
B1		** (100 нМ < EC ₅₀ ≤ 1000 нМ)	+++ (EC ₅₀ ≤ 200 нМ)	+++ (EC ₅₀ ≤ 200 нМ)	403,1
B2		*** (10 нМ < EC ₅₀ ≤ 100 нМ)			429,1
B3		***			417,1
B4		***			429,1
B5		**** (EC ₅₀ ≤ 10 нМ)			431,1
B6		***			429,1
B7		***			431,1
B8		EC ₅₀ = 106,5 нМ			433,1
B9		***			443,1
B10		** (аналіз реплікона HCV генотипу 2a)			417,1
B11		* (EC ₅₀ > 1000 нМ) (реплікон HCV генотипу 2a)			415,1
B12		** (реплікон HCV генотипу 2a)			415,1

B13			* (реплікон HCV генотипу 2a)			403,1
B14			* (реплікон HCV генотипу 2a)			431,1
B15	 Хіральність приписана, як передбачається		5,5 нМ	+++	+++	431,1

Додаток А, сторінка 1

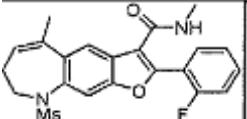
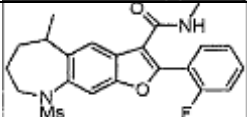
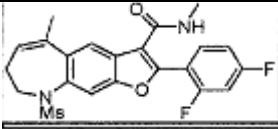
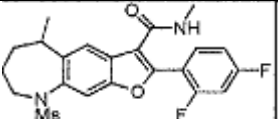
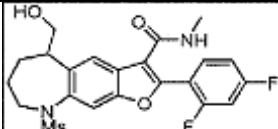
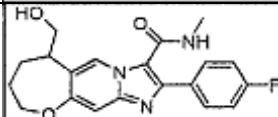
Додаток А

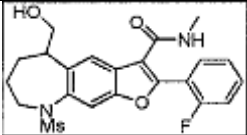
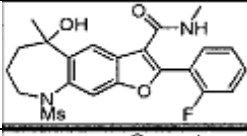
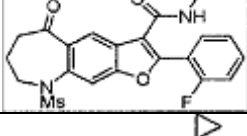
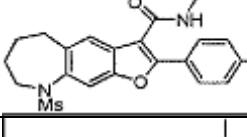
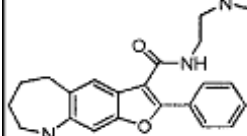
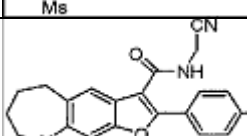
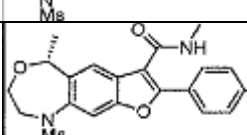
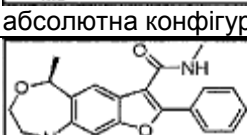
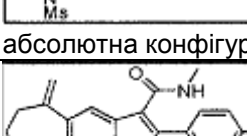
B16	 Хіральність приписана, як передбачається		45,7 нМ			431,1
B17						481,1
B18			***			433,1
B19			***			445,1
B20			****			431,1
B21			**			389,1
B22			***			433,1
B23						354,2
B24						352,1

B25			*			309,1
B26						431,1
B27						459,2
B28						447,1
B29			EC ₅₀ = 56,1 нМ			447,1
B30			*			352,1
B31			***			429,1

Додаток А, сторінка 2

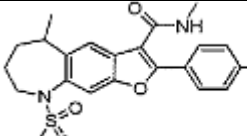
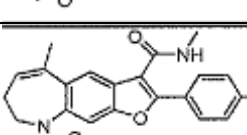
Додаток А

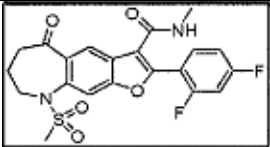
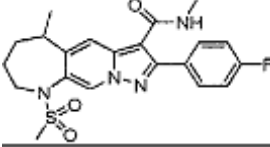
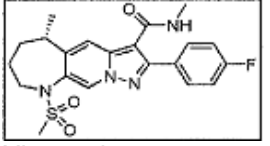
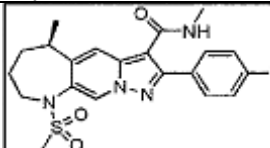
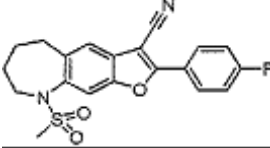
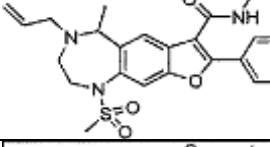
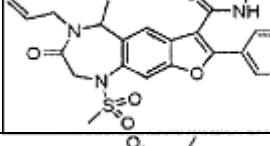
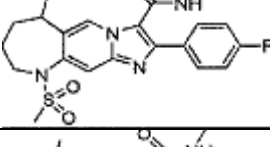
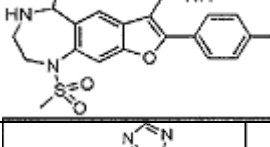
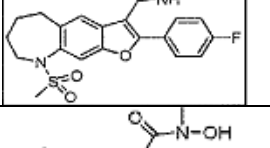
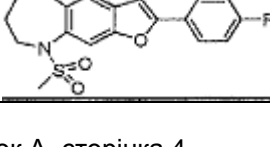
B32			***			429,1
B33			****			431,1
B34			***			447,1
B35			****			449,1
B36			***			465,1
B37						370,1

B38						447,1
B39						447,1
B40						431,1
B41			* (реплікон HCV генотипу 2a)			443,1
B42			* (реплікон HCV генотипу 2a)			474,2
B43			* (реплікон HCV генотипу 2a)			442,1
B44			** (реплікон HCV генотипу 2a)			433,1
B45		абсолютна конфігурація	3,0 нМ	+++	+++	433,1
B46		абсолютна конфігурація	**			521,1

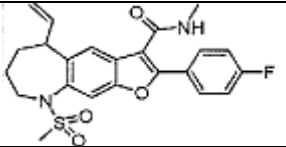
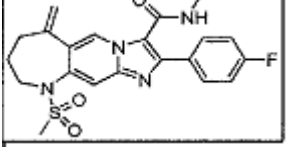
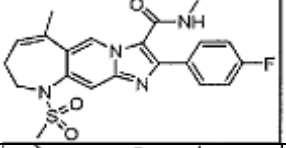
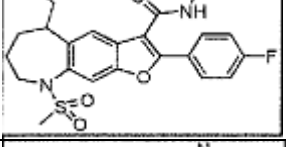
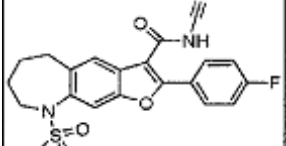
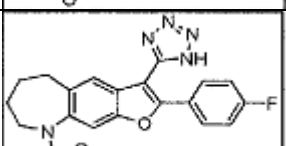
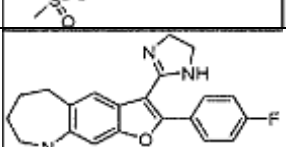
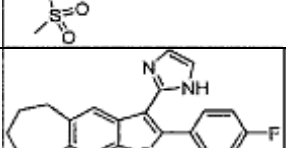
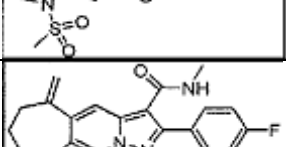
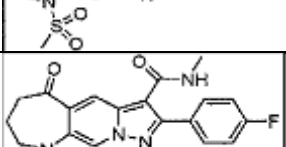
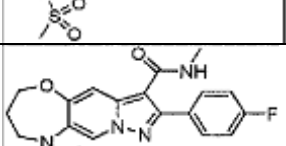
Додаток А, сторінка 3

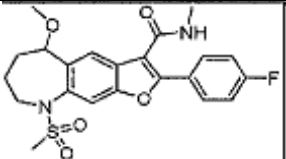
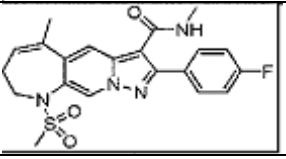
Додаток А

B47			***			523,2
B48			***			521,1

B49			**			449,1
B50			**			431,1
B51	 Хіральність приписана, як передбачається		*			431,1
B52	 Хіральність приписана, як передбачається		**			431,1
B53			*			385,1
B54			***			472,2
B55			***			486,1
B56			**			431,1
B57			***			432,1
B58			**			427,1
B59			**			433,1

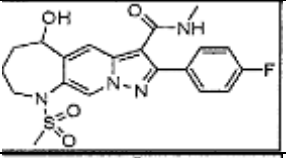
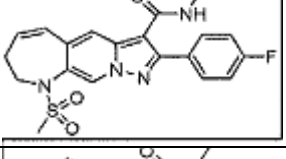
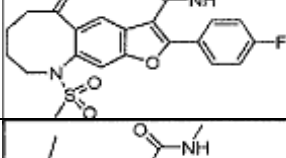
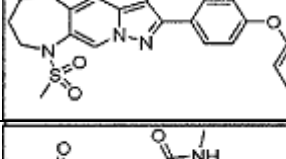
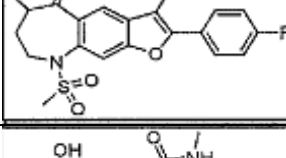
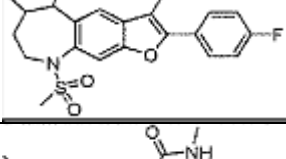
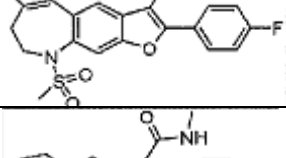
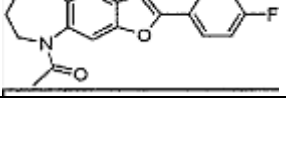
Додаток А

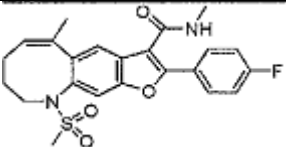
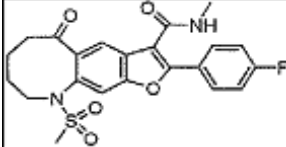
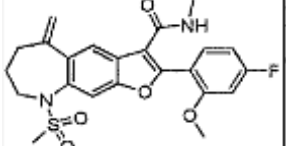
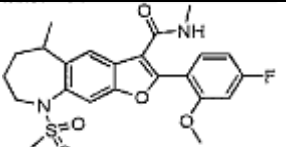
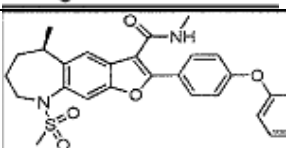
B60		*** (реплікон HCV генотипу 2a)			443,1
B61		* (реплікон HCV генотипу 2a)			429,1
B62		* (реплікон HCV генотипу 2a)			429,1
B63		*** (реплікон HCV генотипу 2a)			445,2
B64		* (реплікон HCV генотипу 2a)			428,1
B65		* (реплікон HCV генотипу 2a)			428,1
B66		* (реплікон HCV генотипу 2a)			428,1
B67		5,2 нМ	+++	++ (200 нМ < EC ₅₀ < 1000 нМ)	426,1
B68		* (реплікон HCV генотипу 2a)			429,1
B69		* (реплікон HCV генотипу 2a)			431,1
B70		* (реплікон HCV генотипу 2a)			419,1

B71		*** (реплікон HCV генотипу 2a)			447,1
B72		* (реплікон HCV генотипу 2a)			429,1

Додаток А, сторінка 5

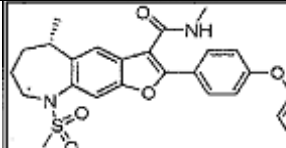
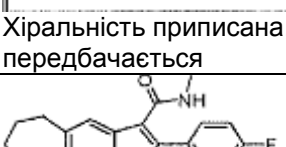
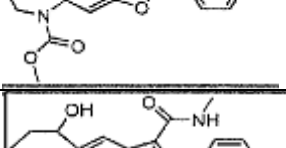
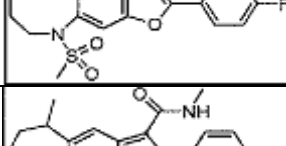
Додаток А

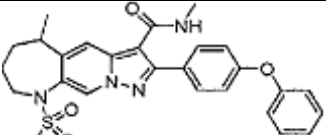
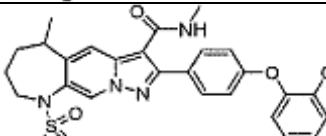
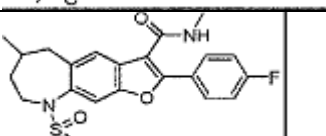
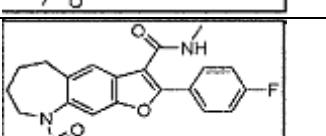
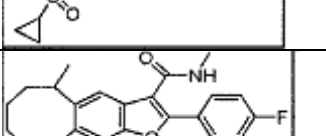
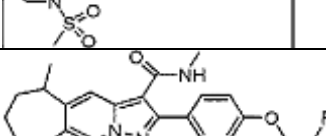
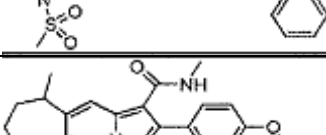
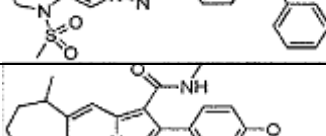
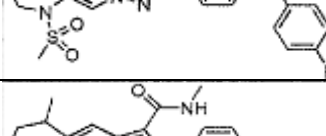
B73		* (реплікон HCV генотипу 2a)			433,1
B74		* (реплікон HCV генотипу 2a)			415,1
B75		** (реплікон HCV генотипу 2a)			443,1
B76		** (реплікон HCV генотипу 2a)			523,2
B77		** (реплікон HCV генотипу 2a)			445,1
B78		** (реплікон HCV генотипу 2a)			447,1
B79		* (реплікон HCV генотипу 2a)			429,1
B80		* (реплікон HCV генотипу 1a)			381,2

B81		** (реплікон HCV генотипу 1a)			443,1
B82		** (реплікон HCV генотипу 1a)			445,1
B83		*			459,1
B84		***			461,1
B85	 Хіральність приписана, як передбачається	3,0 нМ	+++	+++	523,2

Додаток А, сторінка 6

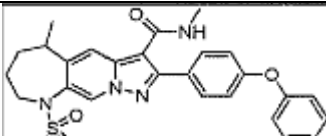
Додаток А

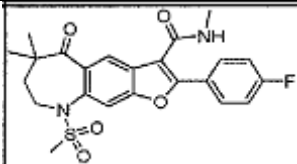
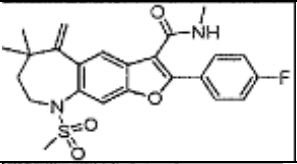
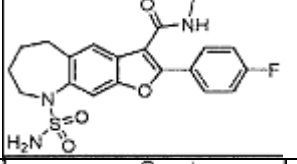
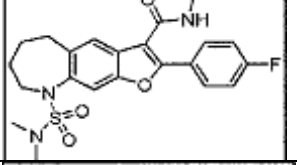
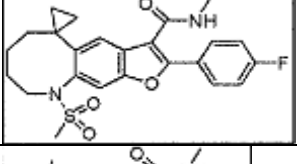
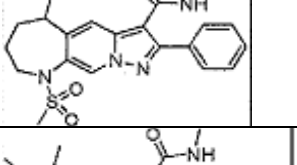
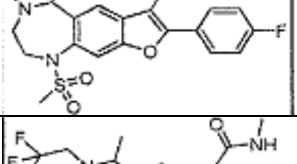
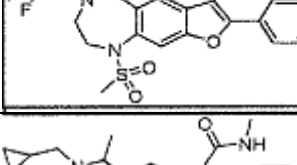
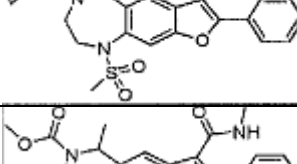
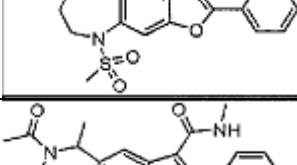
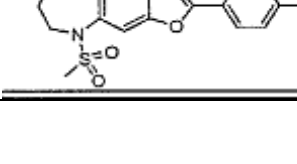
B86	 Хіральність приписана, як передбачається	**			523,2
B87		**			397,1
B88		**			447,1
B89		***			491,1

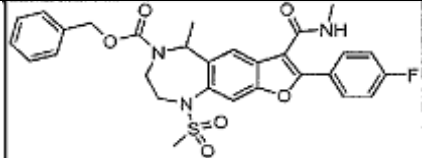
B90			**			505,2
B91			**			539,1
B92			****			431,1
B93			***			443,1
B94			****			445,2
B95			**			523,2
B96			***			523,2
B97 (3)			***			541,2
B98			** (реплікон HCV генотипу 2a)			539,1

Додаток А, сторінка 7

Додаток А

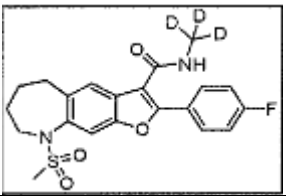
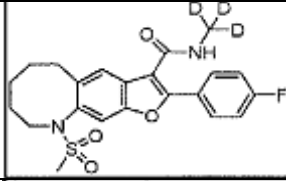
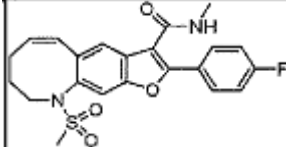
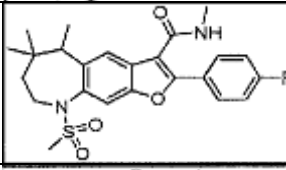
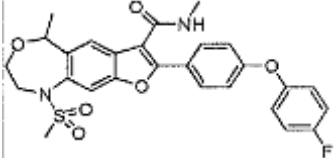
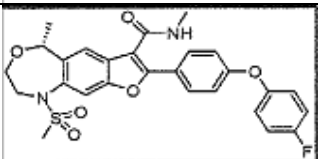
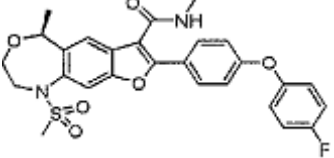
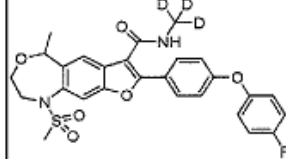
B99			** (реплікон HCV генотипу 2a)			539,1
-----	---	--	-------------------------------------	--	--	-------

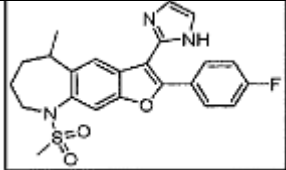
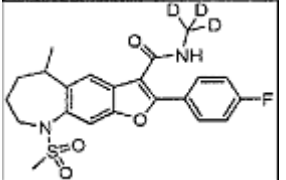
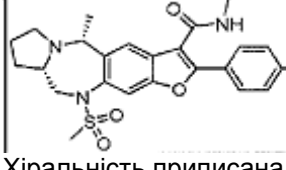
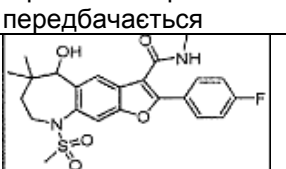
B100		*** (реплікон HCV генотипу 2a)			459,1
B101		*** (реплікон HCV генотипу 2a)			457,2
B102		** (реплікон HCV генотипу 1a)			418,1
B103		** (реплікон HCV генотипу 1a)			446,1
B104		** (реплікон HCV генотипу 1a)			457,2
B105		** (реплікон HCV генотипу 1a)			413,2
B106		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			446,1
B107		****			514,1
B108		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			486,2
B109		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			490,1
B110		** (реплікон HCV генотипу 1a)			474,1

B111		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			566,2
------	---	--------------------------------	--	--	-------

Додаток А, сторінка 8

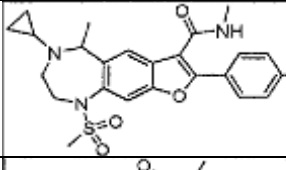
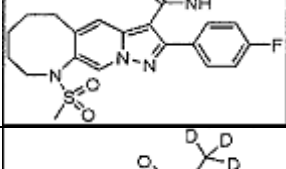
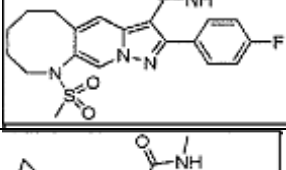
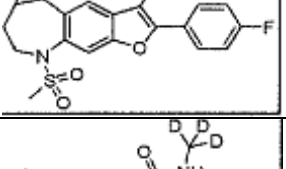
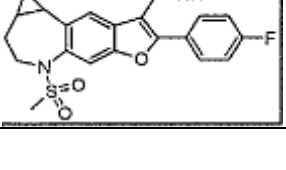
Додаток А

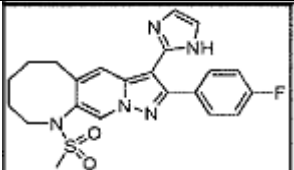
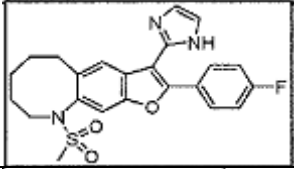
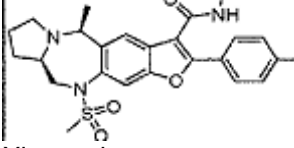
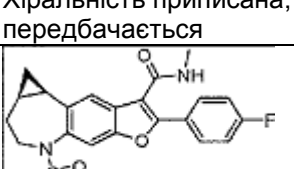
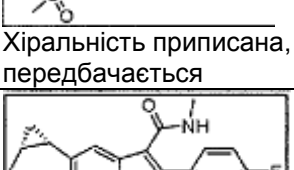
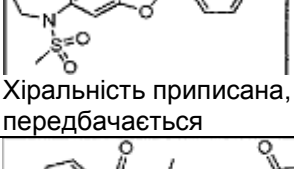
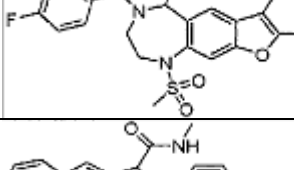
B112		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			420,1
B113		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			434,2
B114		** (реплікон HCV генотипу 1a)			429,1
B115		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			459,2
B116		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			525,1
B117	 абсолютна конфігурація	** (реплікон HCV генотипу 1a)			525,1
B118	 абсолютна конфігурація	3,1 нМ	+++	+++	525,1
B119		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			528,2

B120			**** (реплікон HCV генотипу 1a)	+++	+++	440,1
B121			**** (реплікон HCV генотипу 1a)			434,2
B122	 Хіральність приписана , як передбачається		* (реплікон HCV генотипу 1a)			472,2
B123			***			461,1

Додаток А, сторінка 9

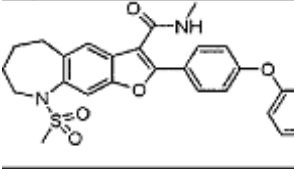
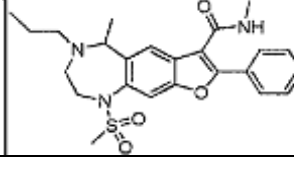
Додаток А

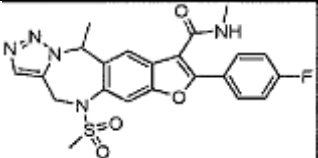
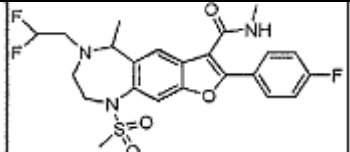
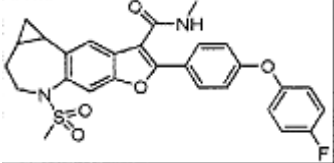
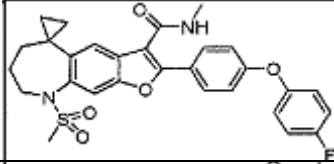
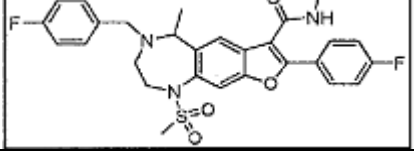
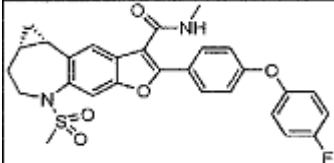
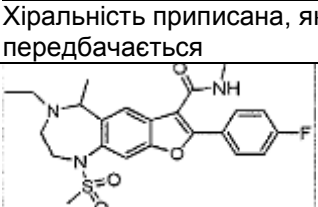
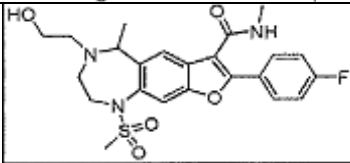
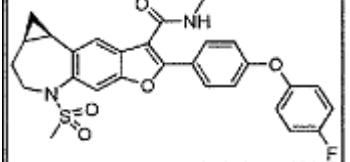
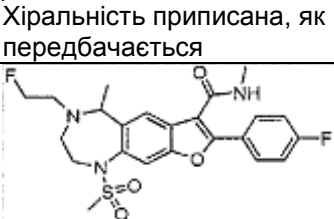
B124			***			472,2
B125			***			431,1
B126			***			434,2
B127			****			429,1
B128			****			432,1

B129			***			440,1
B130			****			440,1
B131	 Хіральність приписана, як передбачається		****			472,2
B132	 Хіральність приписана, як передбачається		****	+++	+++	429,1
B133	 Хіральність приписана, як передбачається		*			429,1
B134			***			554,1
B135			**			507,1

Додаток А, сторінка 10

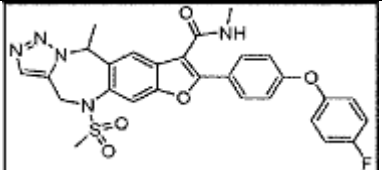
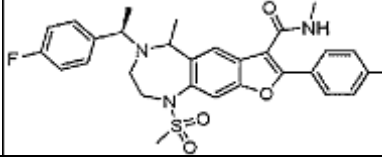
Додаток А

B136			***			509,1
B137			*** (реплікон HCV генотипу 1a)			474,2

B138		****				470,1
B139		****				496,1
B140		** (реплікон HCV генотипу 1a)				521,1
B141		** (реплікон HCV генотипу 1a)				535,2
B142		***				540,2
B143	 Хіральність приписана, як передбачається	** (реплікон HCV генотипу 1a)				521,1
B144		***				460,2
B145		****	+++	++		476,2
B146	 Хіральність приписана, як передбачається	*** (реплікон HCV генотипу 1a)				521,1
B147		***				478,2

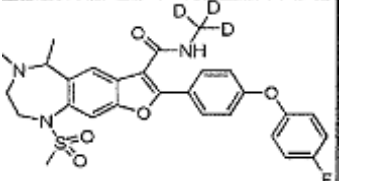
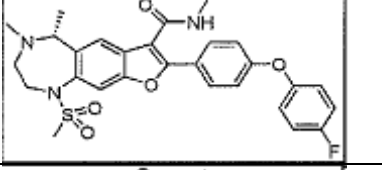
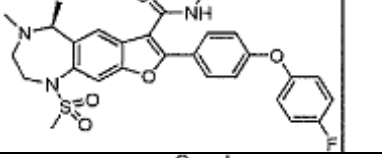
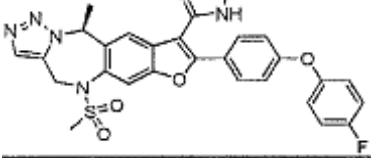

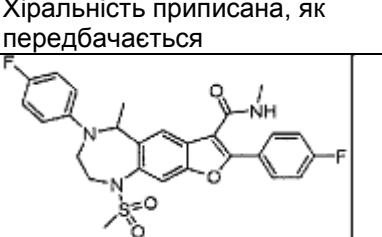
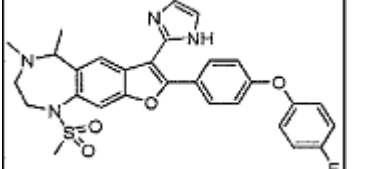
Додаток А, сторінка 11

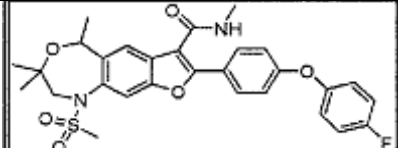
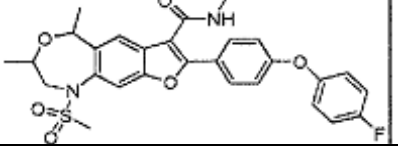
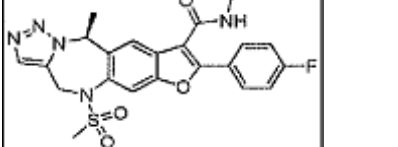
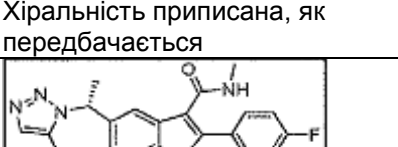
B148		****			487,1
B149		*			490,1
B150		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			517,2
B151		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			538,2
B152		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			449,2
B153		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			451,1
B154		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			490,2
B155		*** (реплікон HCV генотипу 1a)			554,2
B156		***	+++	+++	538,1
B157		***			510,1

B158			****			562,1
B159			***			554,2

Додаток А, сторінка 12

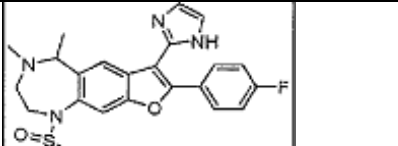
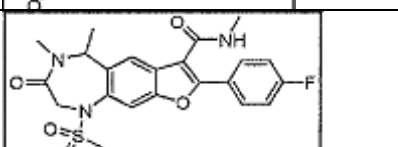
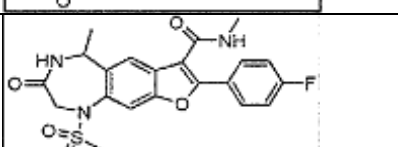
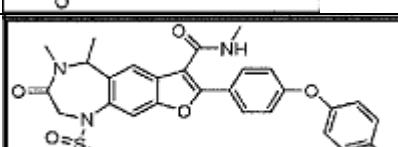
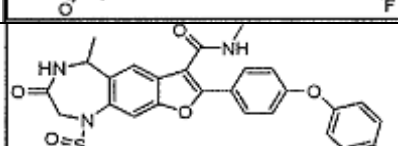
Додаток А

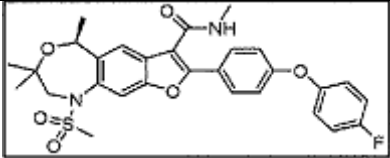
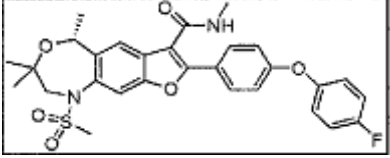
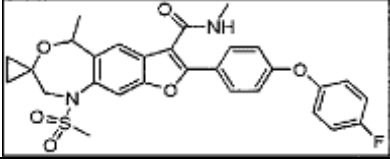
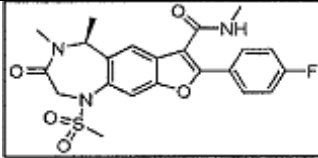
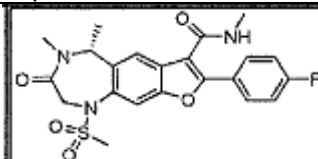
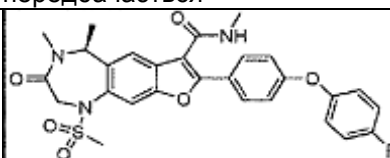
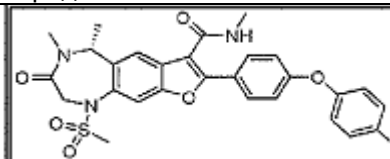
B160			***			541,2
B161			***			541,2
B162			***			541,2
B163	 Хіральність приписана, як передбачається		****	+++	+++	562,1
B164	 Хіральність приписана, як передбачається		***			562,1
B165			***			526,2
B166			***			547,2

B167		***			553,2
B168		****			539,2
B169	 Хіральність приписана, як передбачається	****	+++	+++	470,1
B170	 Хіральність приписана, як передбачається	***			470,1

Додаток А, сторінка 13

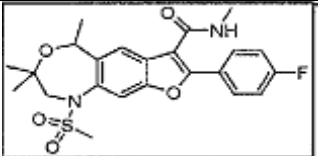
Додаток А

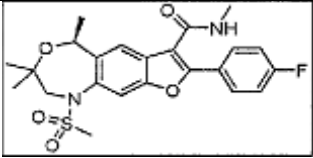
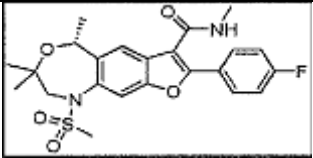
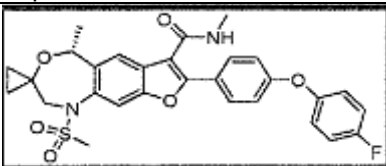
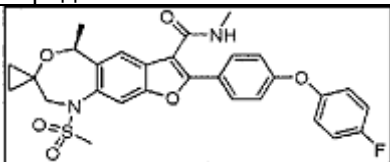
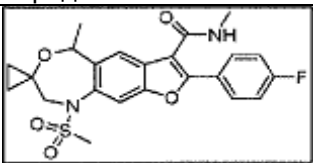
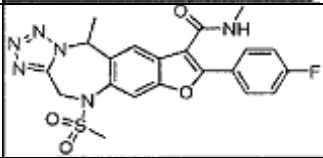
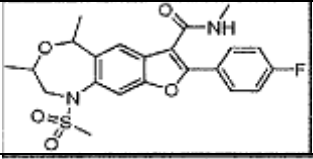
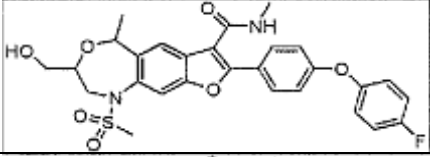
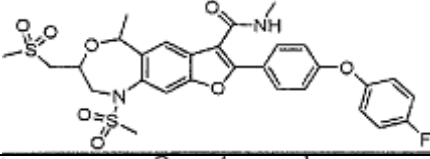
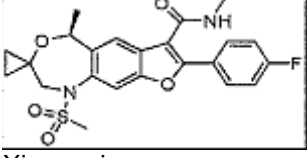
B171		****	+++	++	455,1
B172		***			460,1
B173		***			446,1
B174		***			552,2
B175		***			538,1

B176		13,6 нМ	++ (200 нМ < EC ₅₀ < 1000 нМ)	++	553,2
B177		**			553,2
B178		***			551,2
B179		***	+++	++	460,1
B180		***			460,1
B181		***			552,2
B182		**			552,2

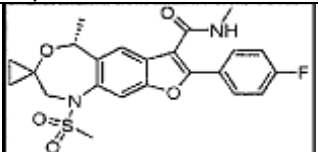
Додаток А, сторінка 14

Додаток А

B183		***			461,1
------	---	-----	--	--	-------

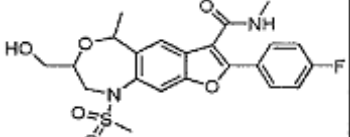
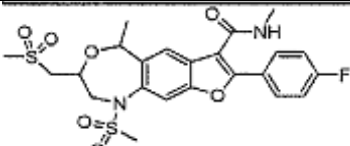
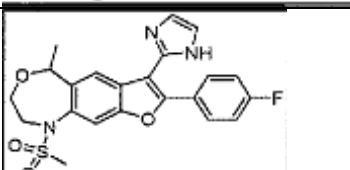
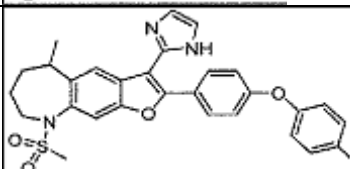
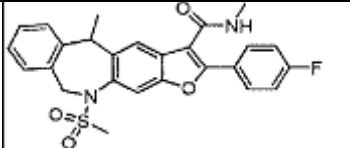
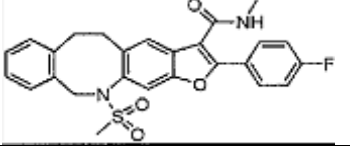
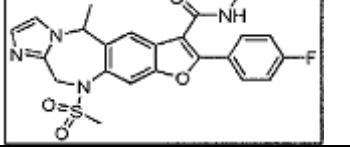
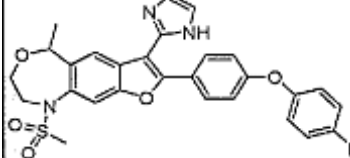
B184		16,5 нМ	+ ($EC_{50} \geq 1000$ нМ)	++	461,1
B185		*			461,1
B186		***			551,2
B187		****	+	+ ($EC_{50} \geq 1000$ нМ)	551,2
B188		***			459,1
B189		***			471,1
B190		****			447,1
B191		****			555,2
B192		****			617,1
B193		***	++	++	459,1

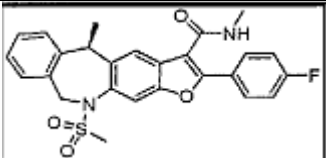
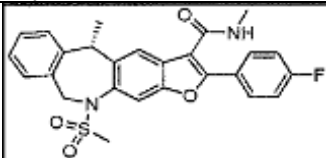
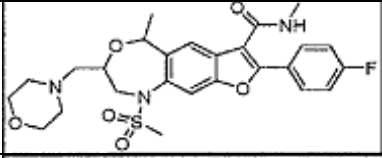
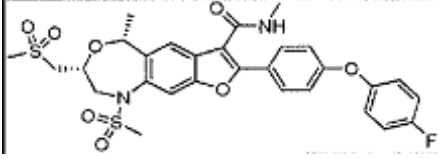
Хіральність приписана, як

	передбачається				
B194	 <p>Хіральність приписана, як передбачається</p>	**			459,1

Додаток А, сторінка 15

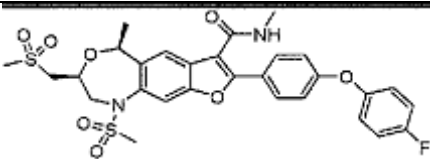
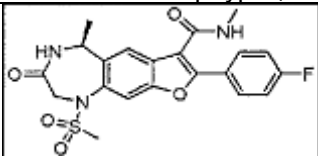
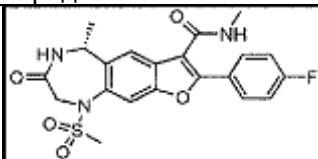
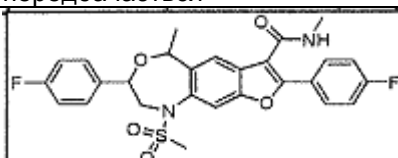
Додаток А

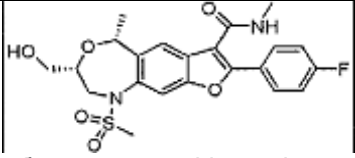
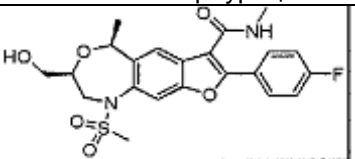
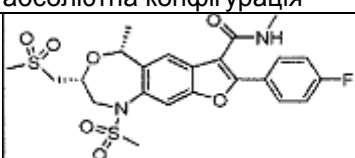
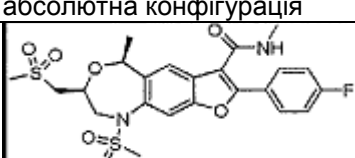
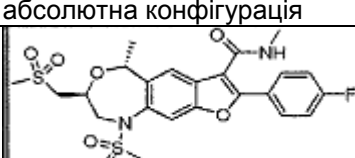
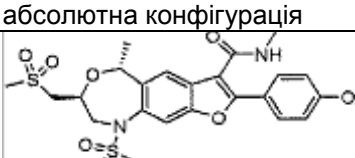
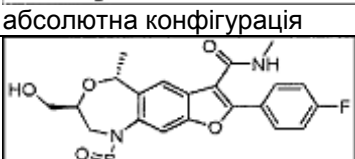
B195		***			463,1
B196		****			525,1
B197		****	+++	++	442,1
B198		****			532,2
B199		***			479,1
B200		***			479,1
B201		****	+++	++	532,2
B202		***			534,1

B203	 Хіральність приписана, як передбачається	***			479,1
B204	 Хіральність приписана, як передбачається	***			479,1
B205		***			532,2
B206	 абсолютна конфігурація	**			617,1

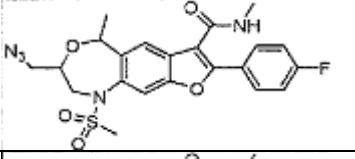
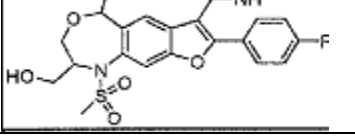
Додаток А, сторінка 16

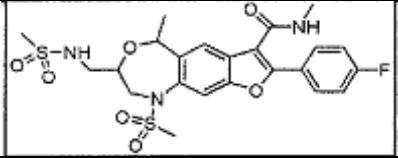
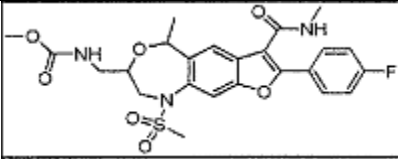
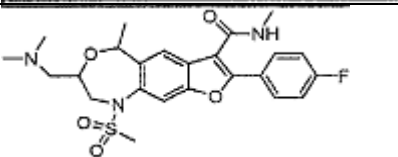
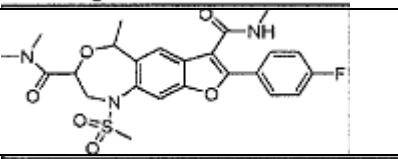
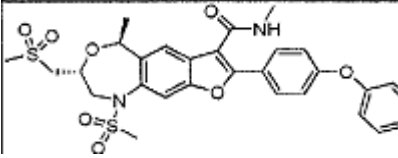
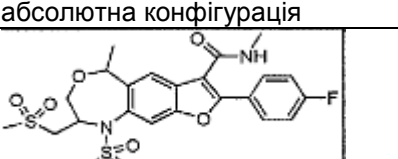
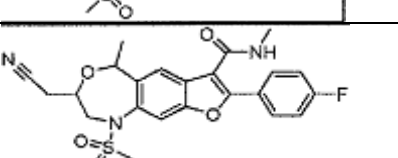
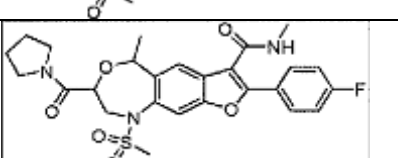
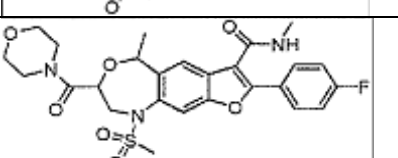
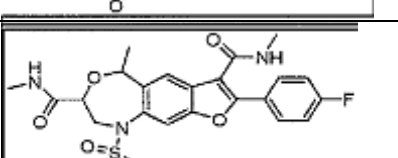
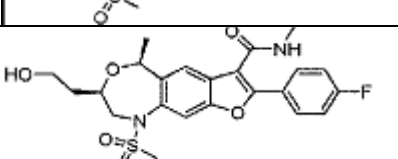
Додаток А

B207	 абсолютна конфігурація	****	+++	+++	617,1
B208	 Хіральність приписана, як передбачається	****	+++	+++	446,1
B209	 Хіральність приписана, як передбачається	**			446,1
B210		***			527,1

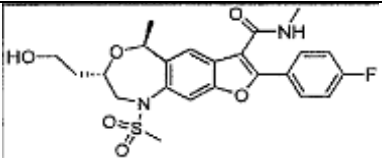
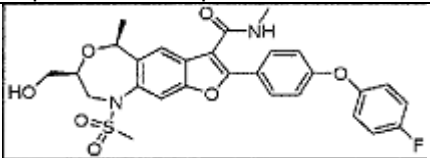
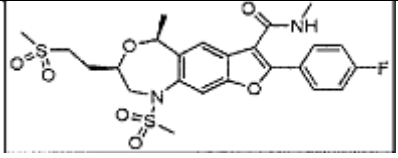
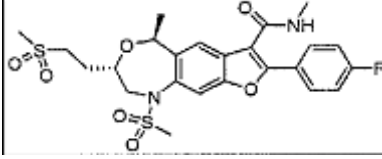
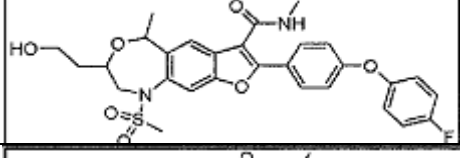
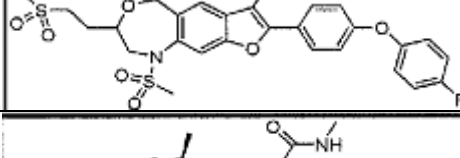
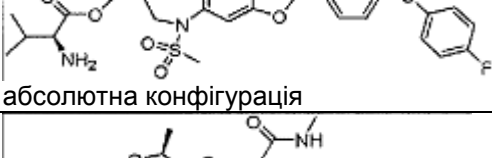
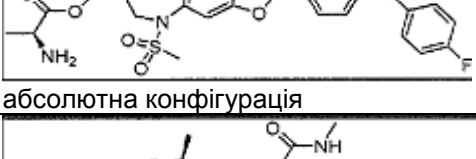
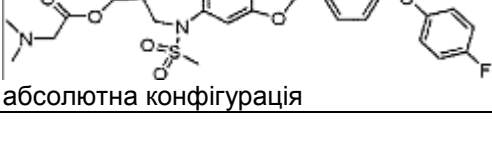
B211			*			463,1
B212			****	+++	+++	463,1
B213			*			525,1
B214			****	+++	+++	525,1
B215			***			525,1
B216			***			617,1
B217			***			463,1

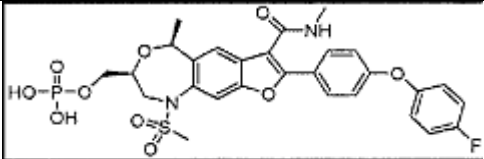
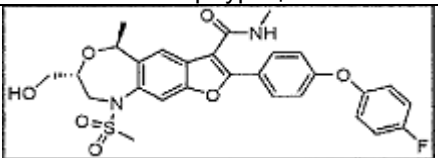
Додаток А, сторінка 17

Додаток А						
B218			****			488,1
B219			***			463,1

B220		***			540,1
B221		****			520,1
B222		***			490,2
B223		***			504,2
B224	 абсолютна конфігурація	***			617,1
B225		***			525,1
B226		****			472,1
B227		***			530,2
B228		***			546,2
B229		***			490,1
B230	 пара син-ізомерів	***			477,1

Додаток А

B231		***			477,1
	пара анти-ізомерів				
B232		****	+++	+++	555,2
	абсолютна конфігурація				
B233		****			539,1
	пара син-ізомерів				
B234		***			539,1
	пара анти-ізомерів				
B235		***			569,2
B236		****			631,2
B237		****			654,2
	абсолютна конфігурація				
B238		****			626,2
	абсолютна конфігурація				
B239		****			640,2
	абсолютна конфігурація				

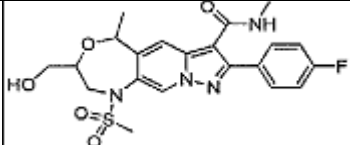
B240		****			635,1
B241		***			555,2

абсолютна конфігурація

абсолютна конфігурація

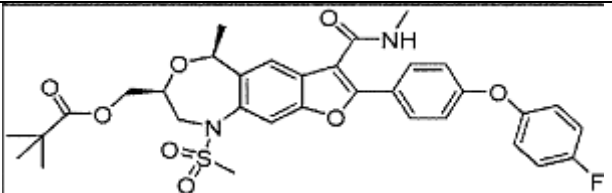
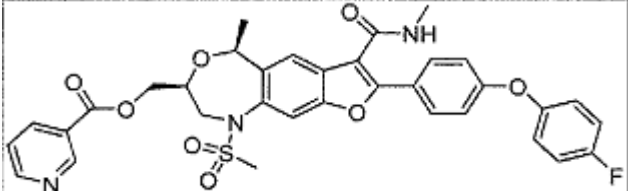
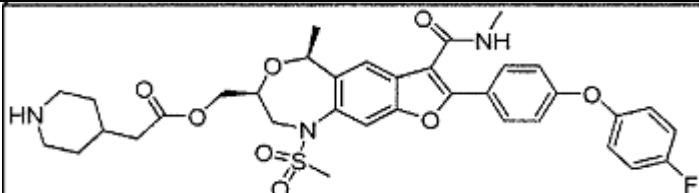
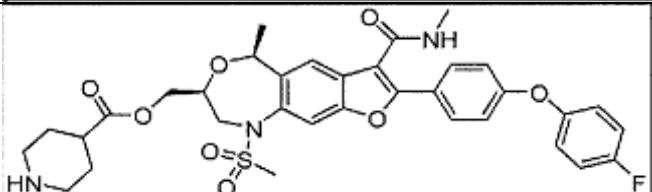
Додаток А, сторінка 19

Додаток А

B242		**			463,1
------	---	----	--	--	-------

Додаток А, сторінка 20

Додаток В

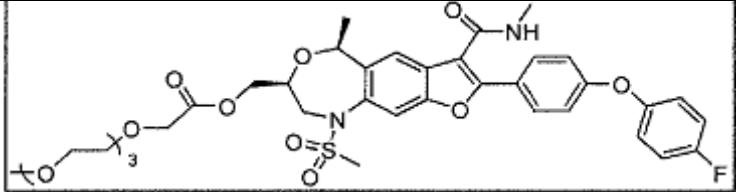
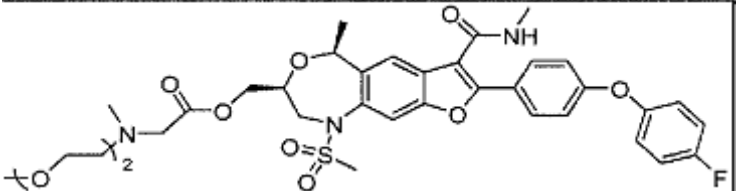
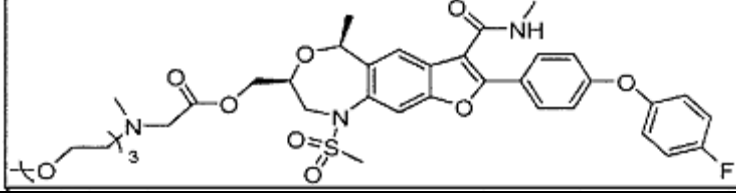
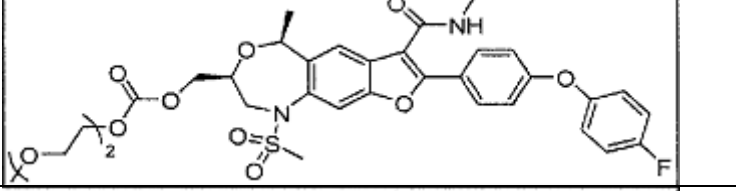
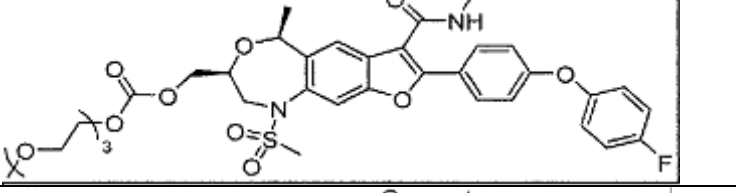
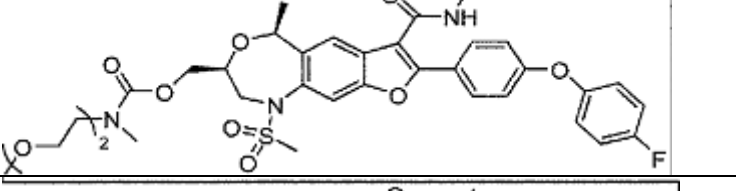
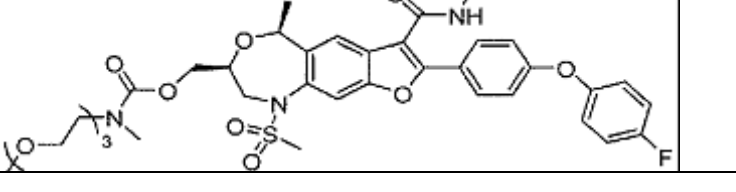
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D1			
D2			
D3			
D4			

D5				
D6				
D7				
D8				
D9				

Додаток В, сторінка 1

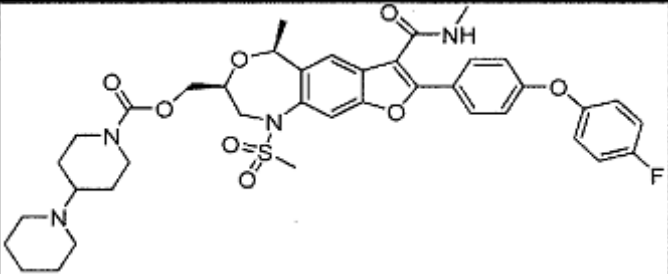
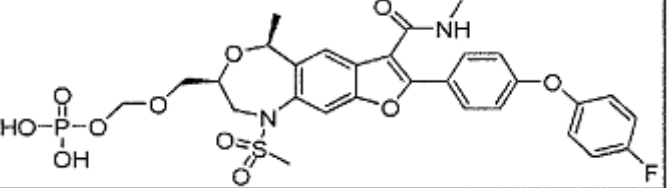
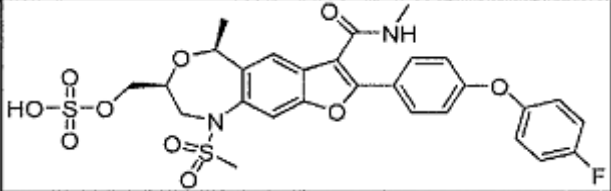
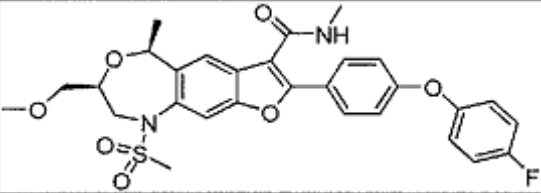
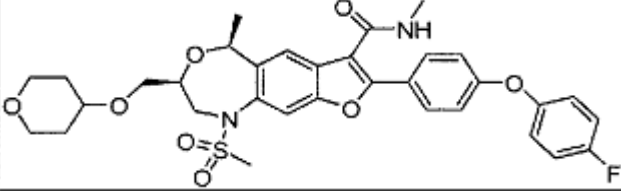
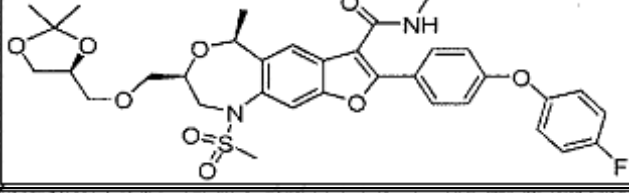
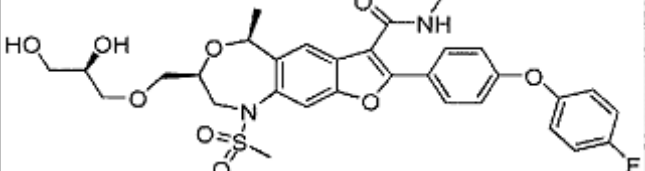
Додаток В

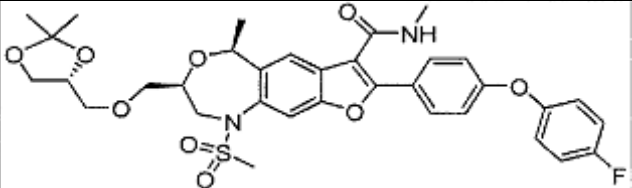
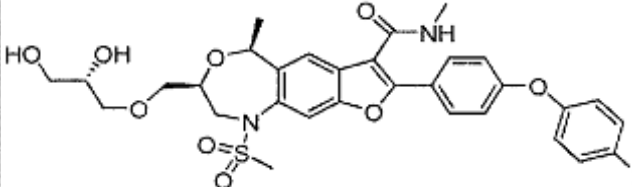
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D10			
D11			

D12				
D13				
D14				
D15				
D16				
D17				
D18				

Додаток В, сторінка 2

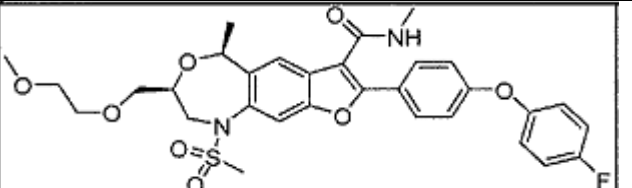
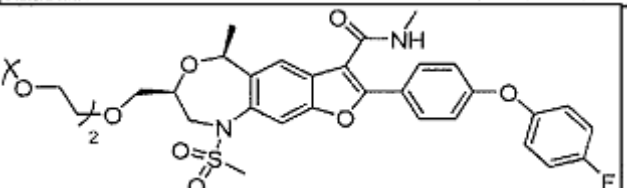
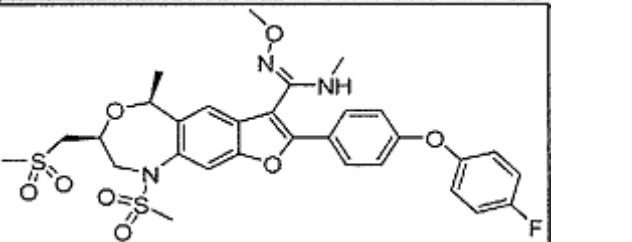
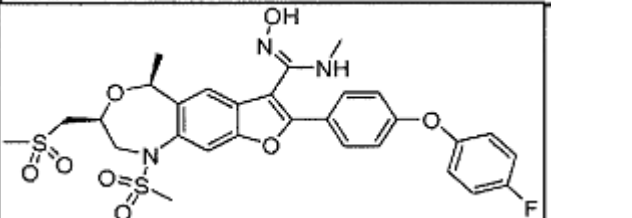
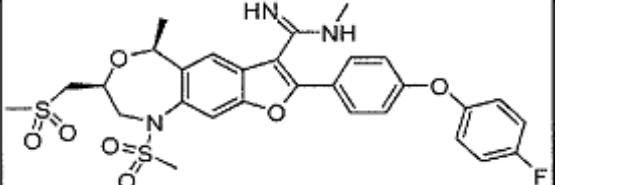
Додаток В

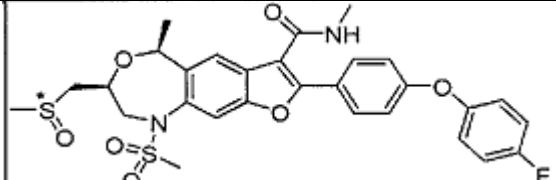
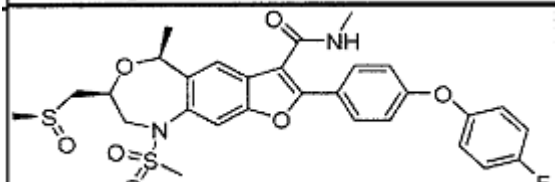
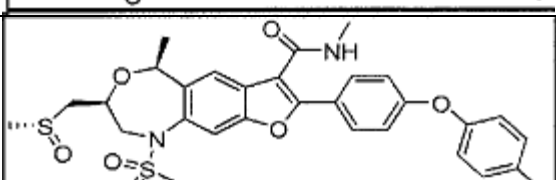
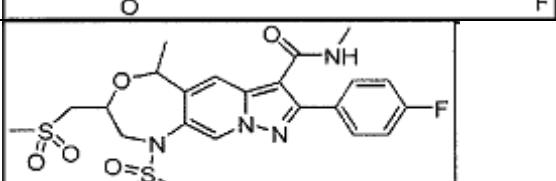
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D19			
D20			
D21			
D22			
D23			
D24			
D25			

D26				
D27				

Додаток В, сторінка 3

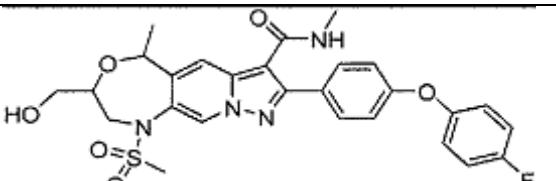
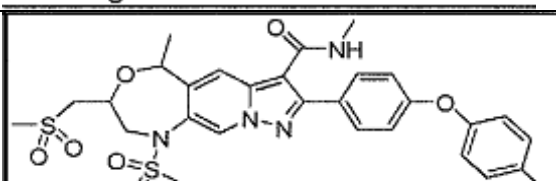
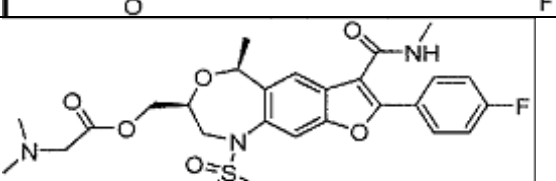
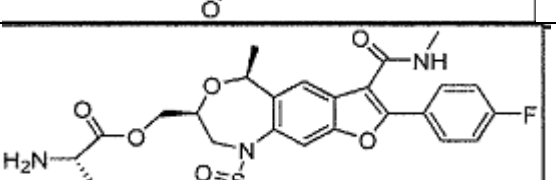
Додаток В

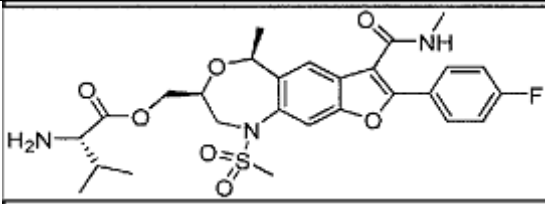
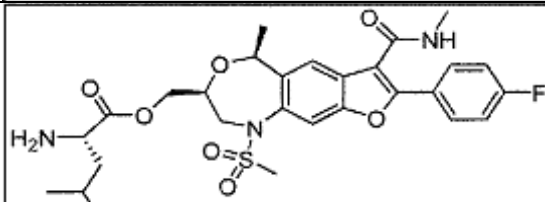
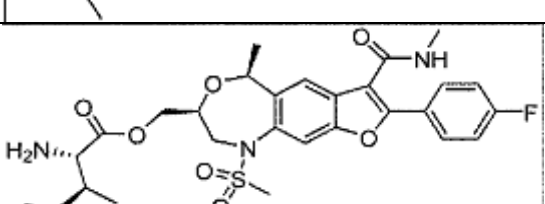
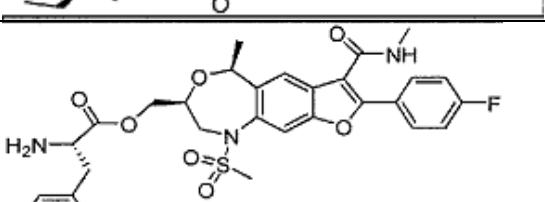
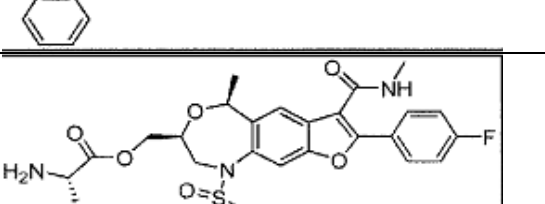
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D28			
D29			
D30			
D31			
D32			

D33			
D34			
D35			
D36			

Додаток В, сторінка 4

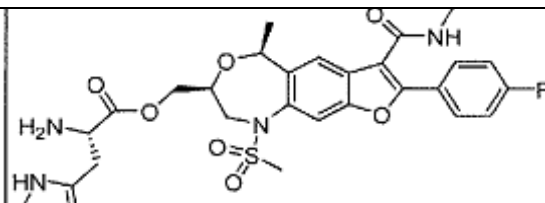
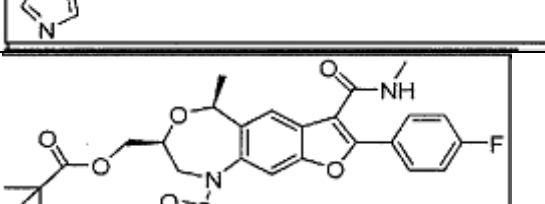
Додаток В

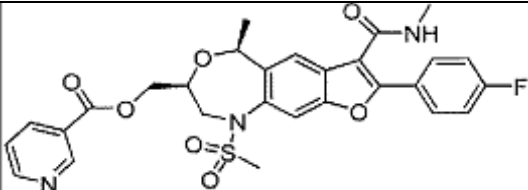
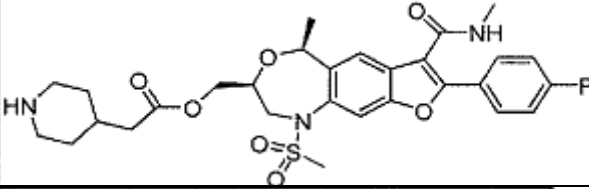
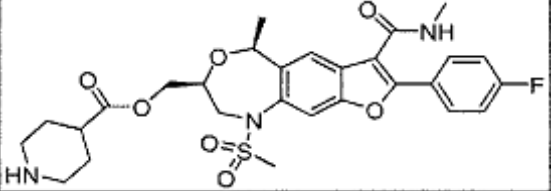
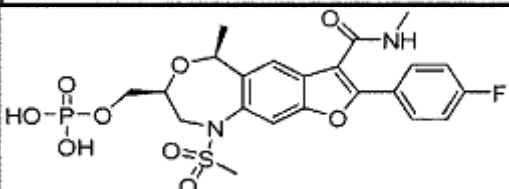
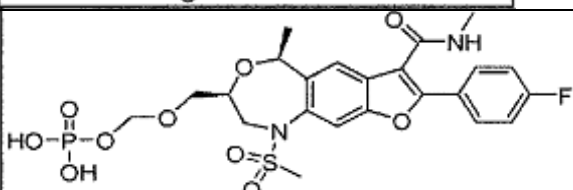
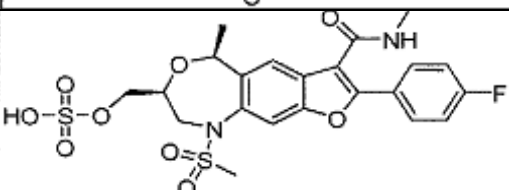
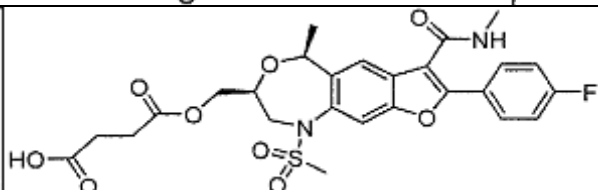
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D37			
D38			
D39			
D40			

D41			
D42			
D43			
D44			
D45			

Додаток В, сторінка 5

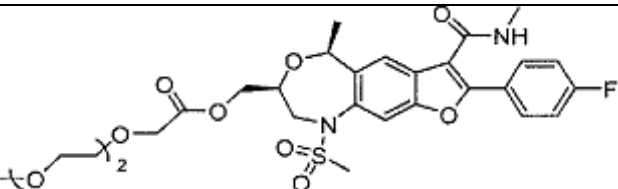
Додаток В

ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D46			
D47			

D48			
D49			
D50			
D51			
D52			
D53			
D54			

Додаток В, сторінка 6

Додаток В

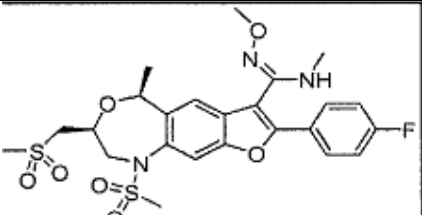
ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D55			

D56				
D57				
D58				
D59				
D60				
D61				
D62				
D63				

Додаток В, сторінка 7

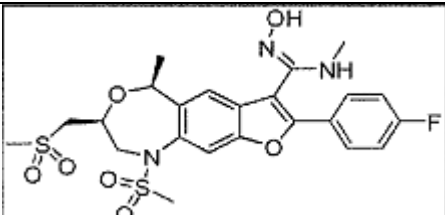
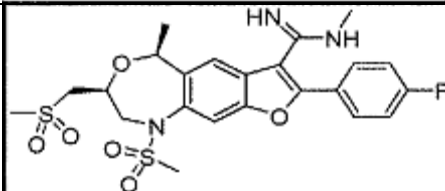
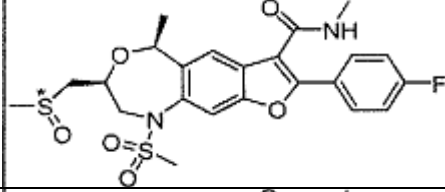
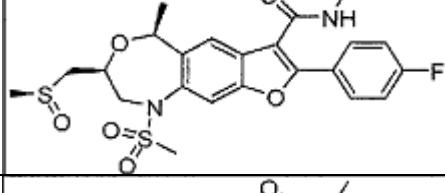
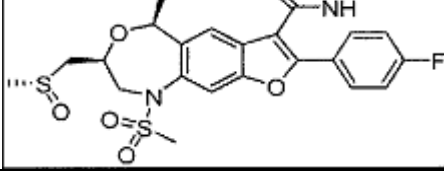
Додаток В

ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D64			
D65			
D66			
D67			
D68			
D69			
D70			
D71			

D72				
-----	---	--	--	--

Додаток В, сторінка 8

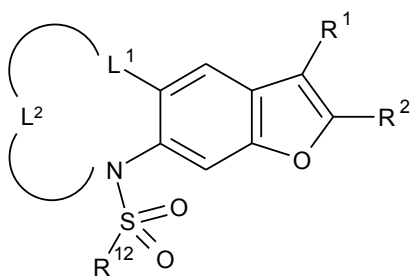
Додаток В

ID сполуки	Структура	Інгібування реплікона HCV генотипу 1b	MS [M+1] ⁺
D73			
D74			
D75			
D76			
D77			

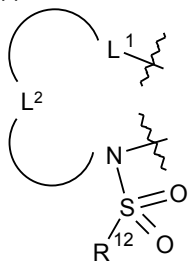
Додаток В, сторінка 9

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

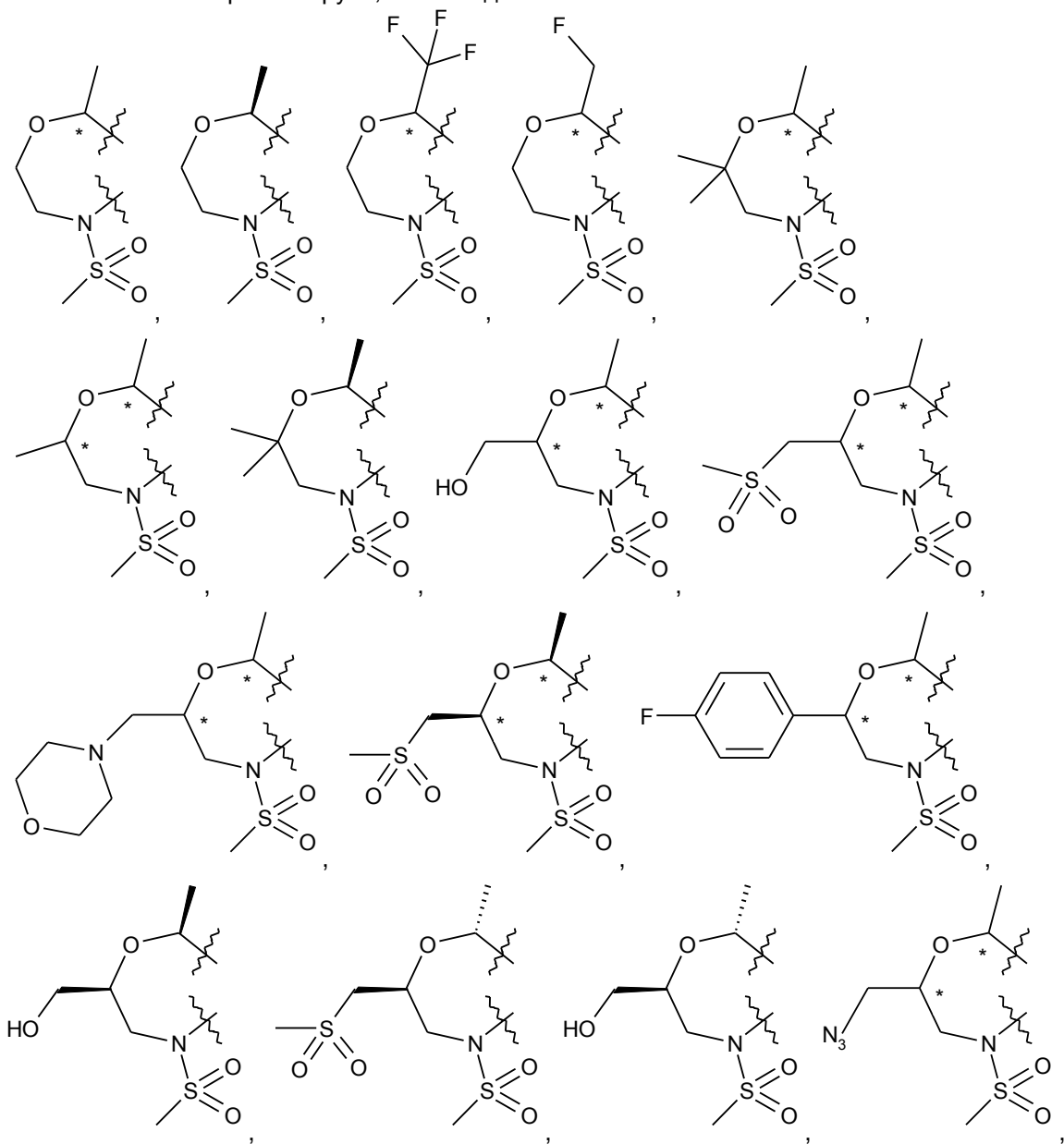
1. Сполука, яка має структуру



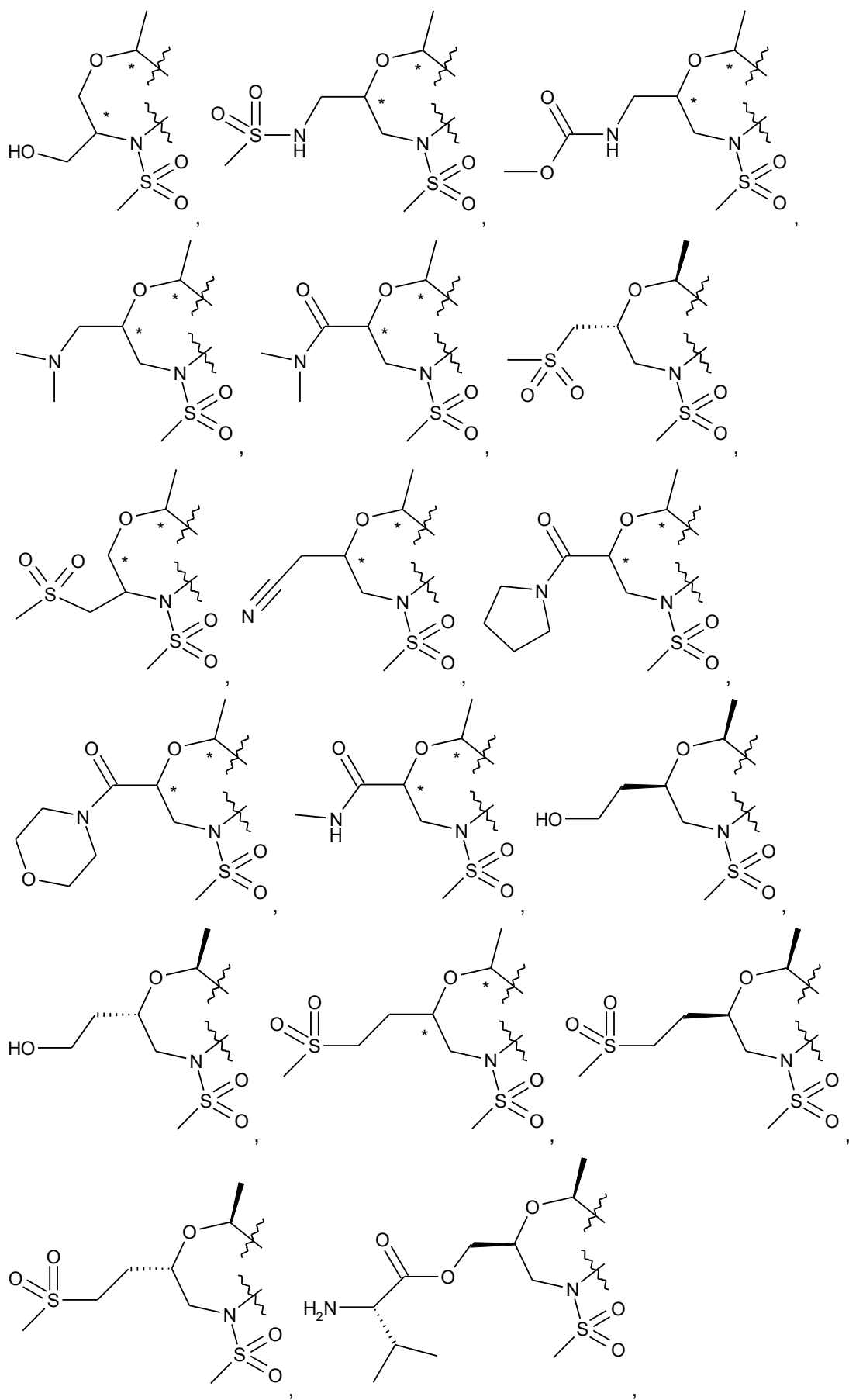
де

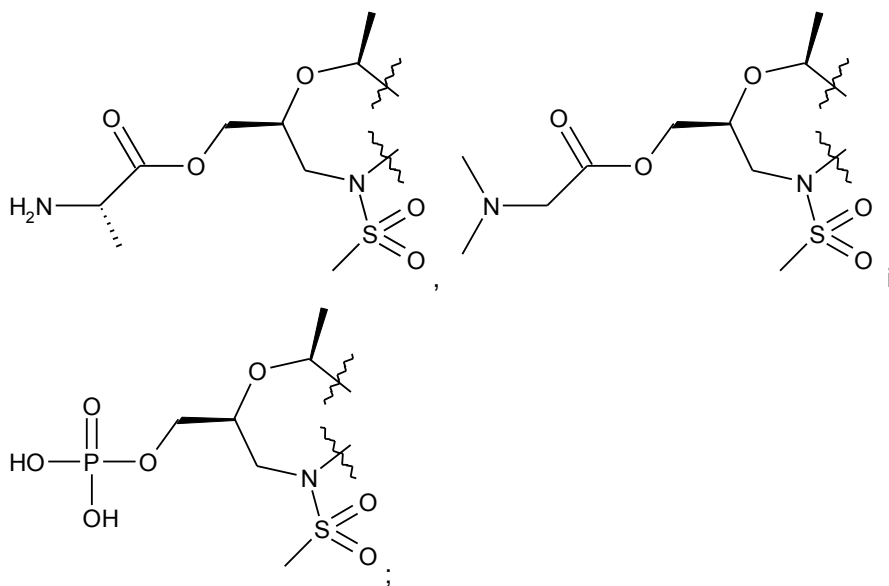


вибрана із групи, яка складається з

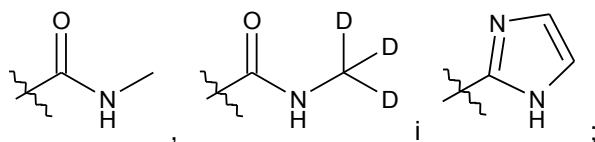


5

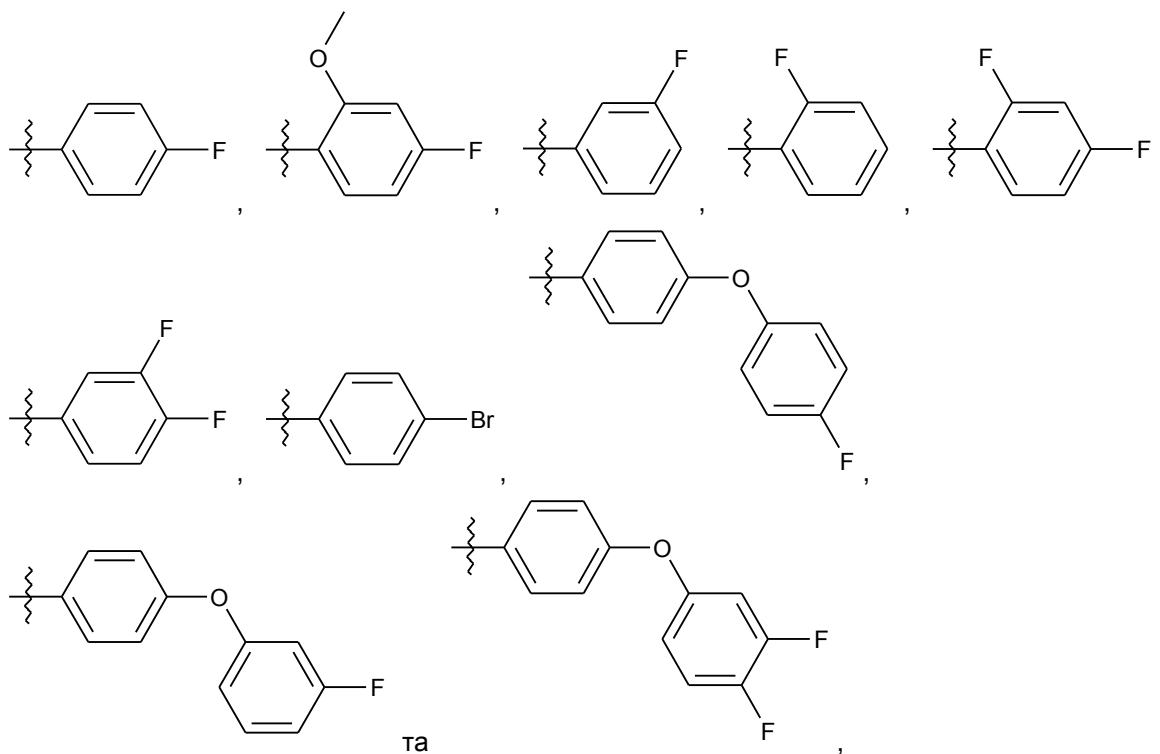




R^1 вибраний із групи, яка складається з
та R^2 вибраний із групи, яка складається з



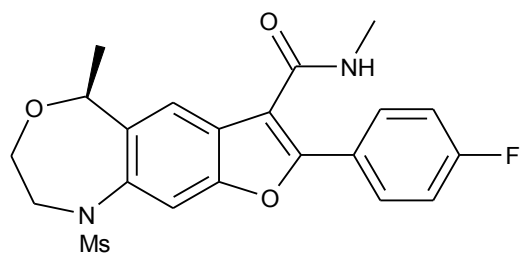
5



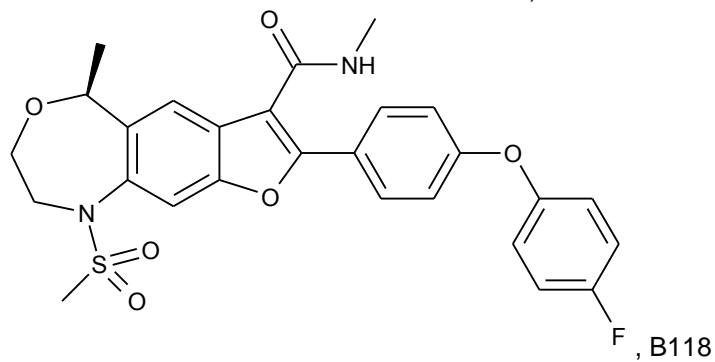
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука, вибрана із групи, яка складається зі сполук, ідентифікованих ID номерами і які мають такі структури:

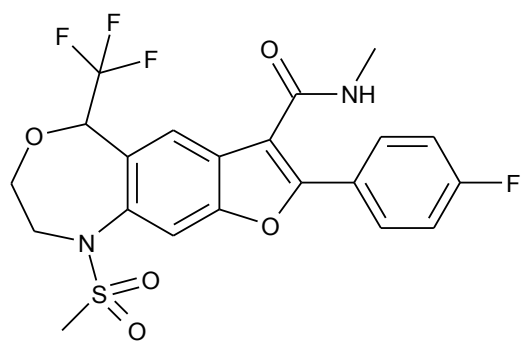
10



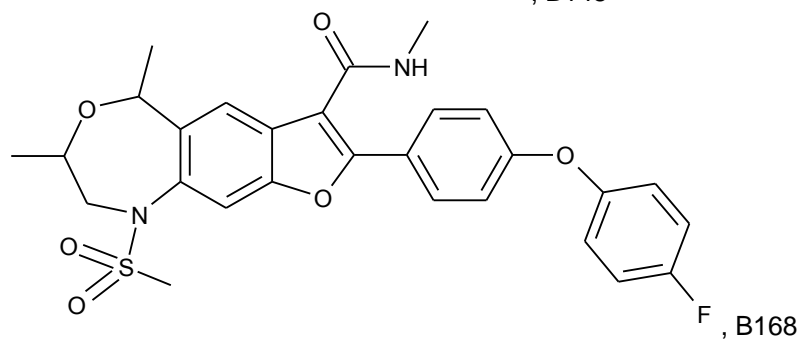
, B45



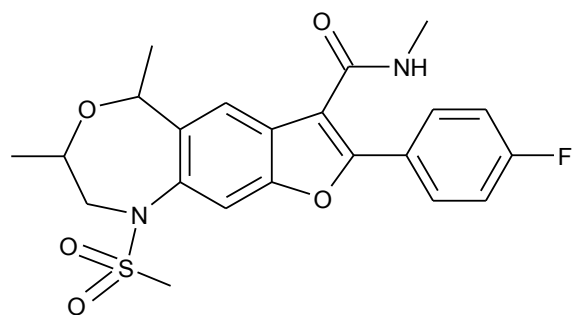
, B118



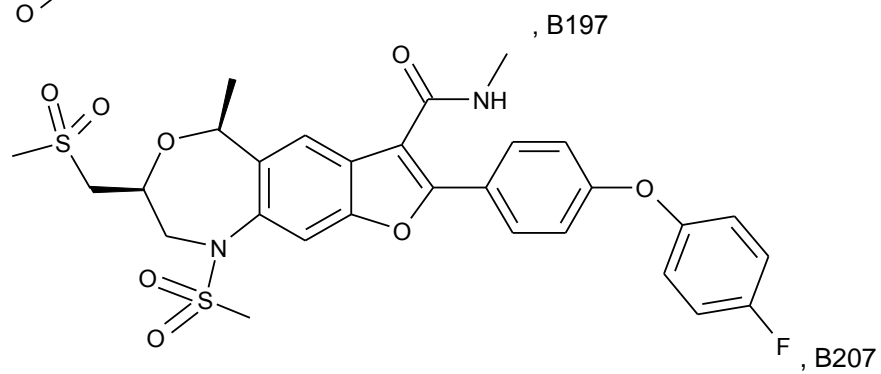
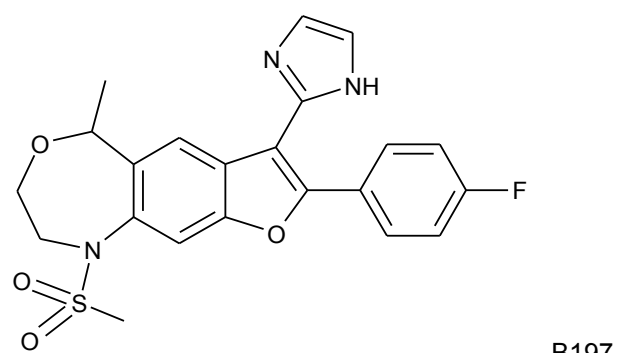
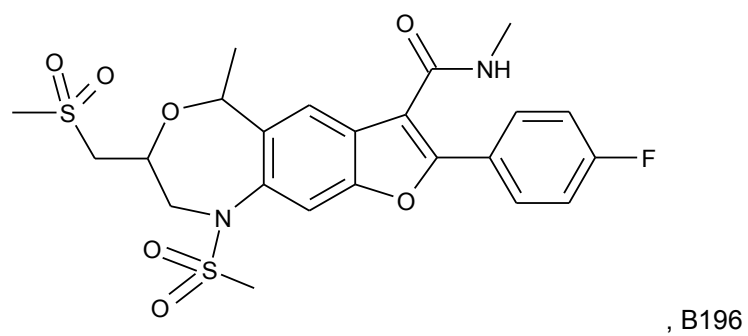
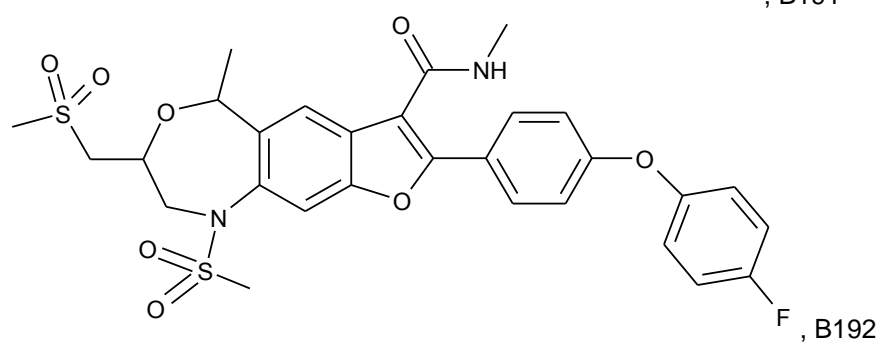
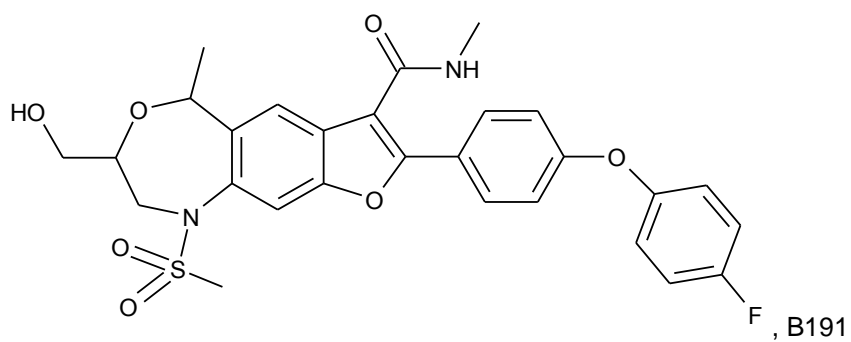
, B148

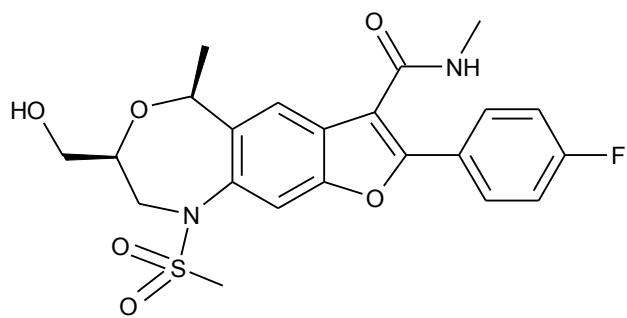


, B168

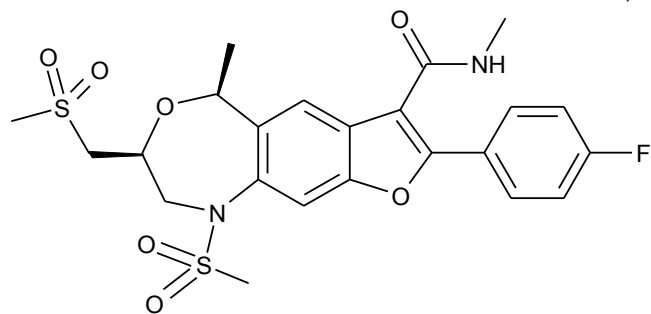


, B190

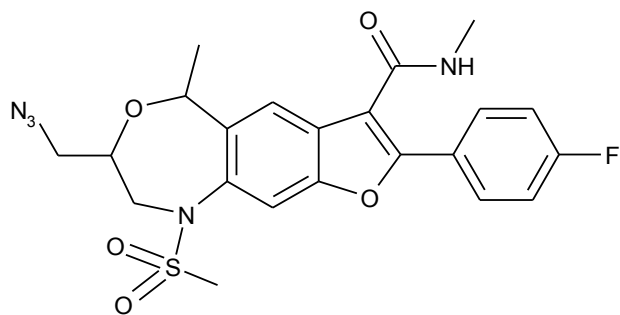




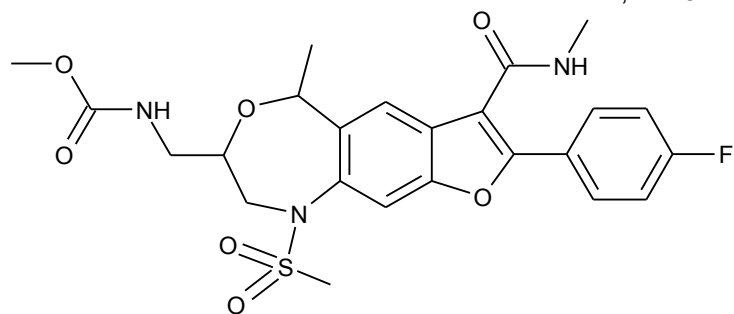
, B212



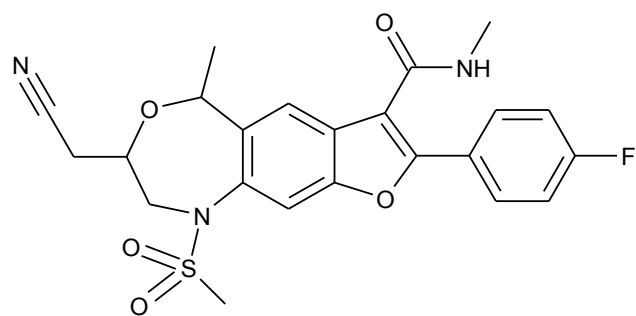
, B214



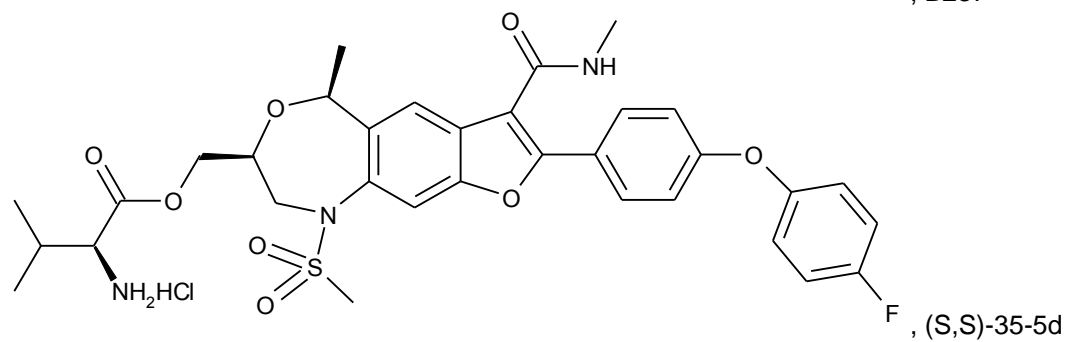
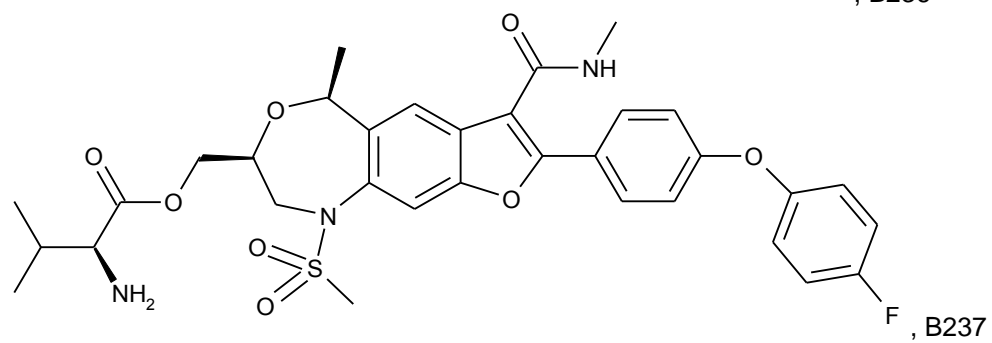
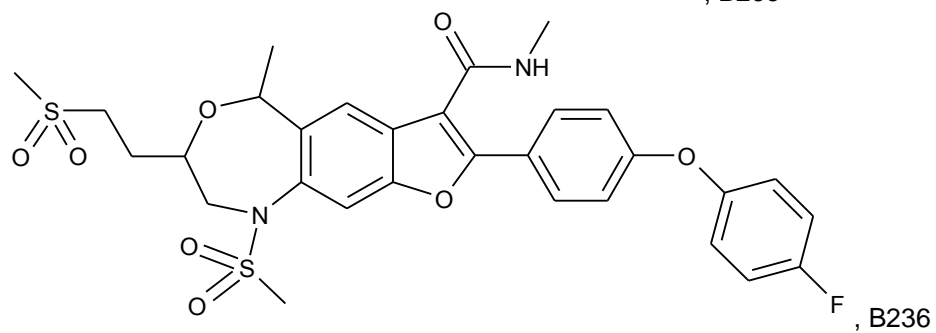
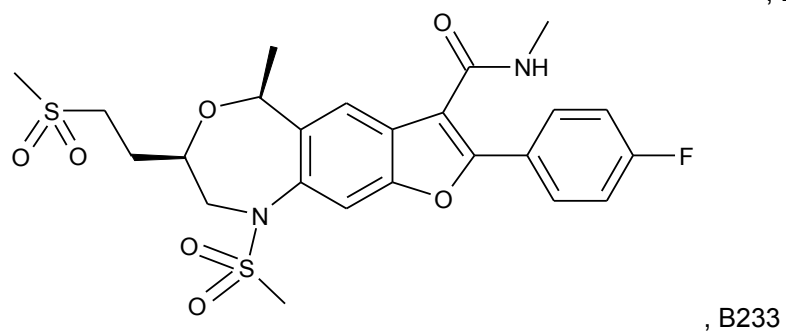
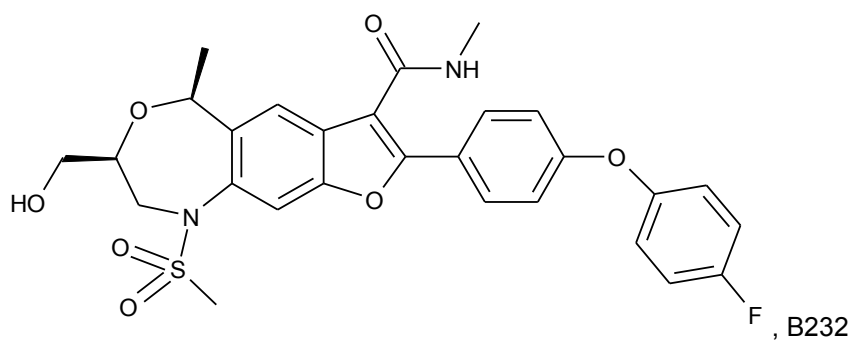
, B218

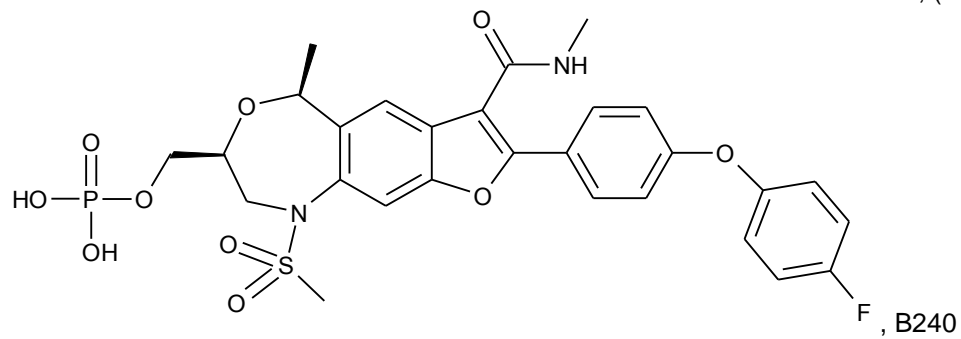
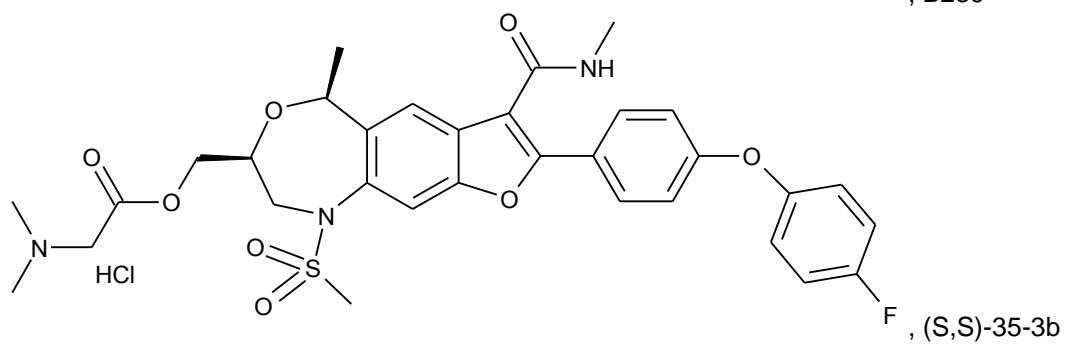
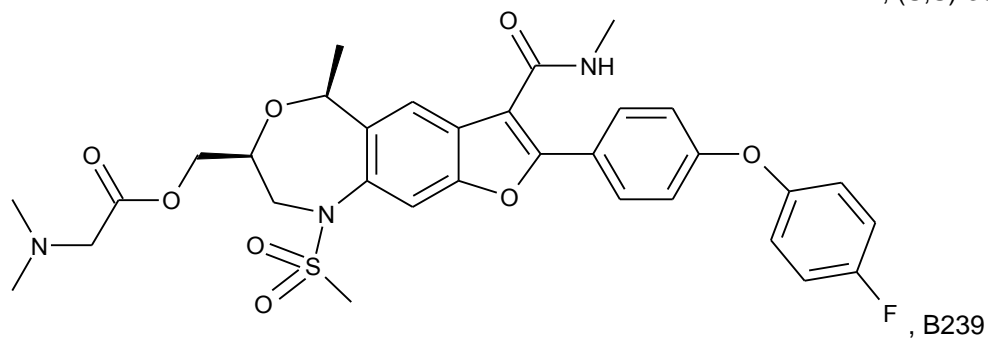
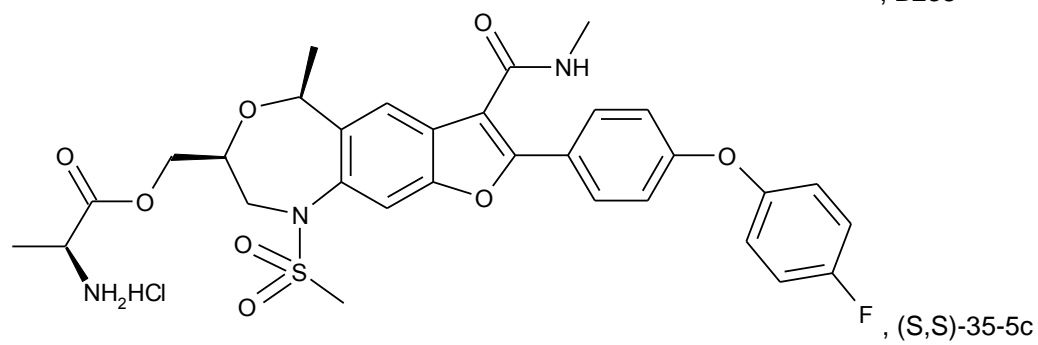
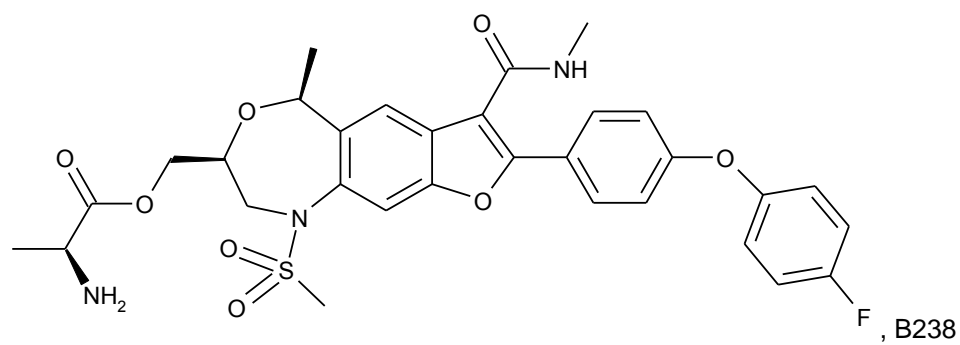


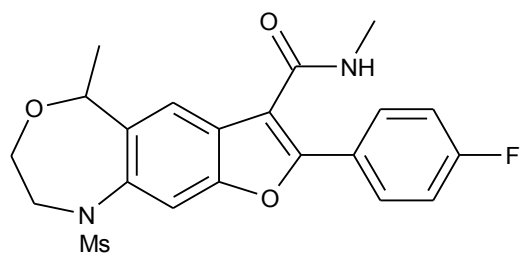
, B221



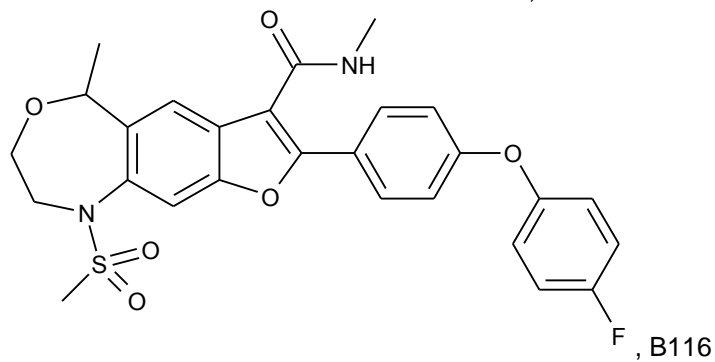
, B226



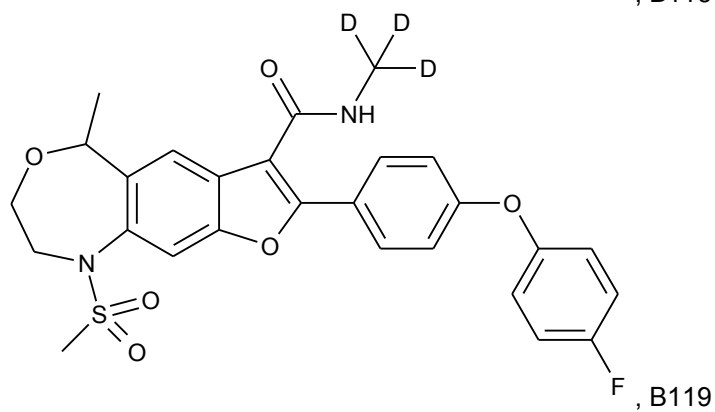




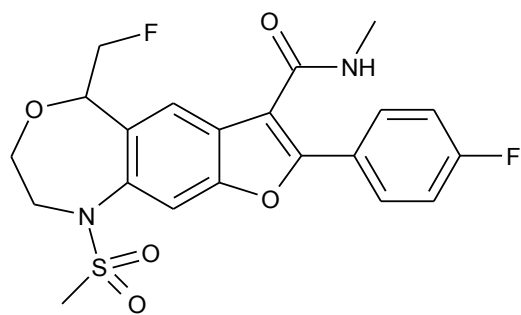
, B22



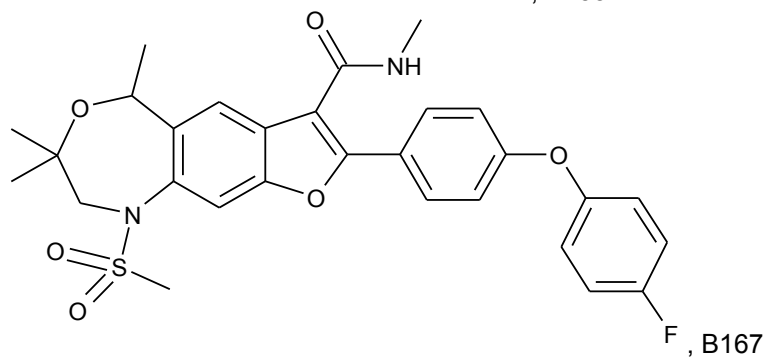
, B116



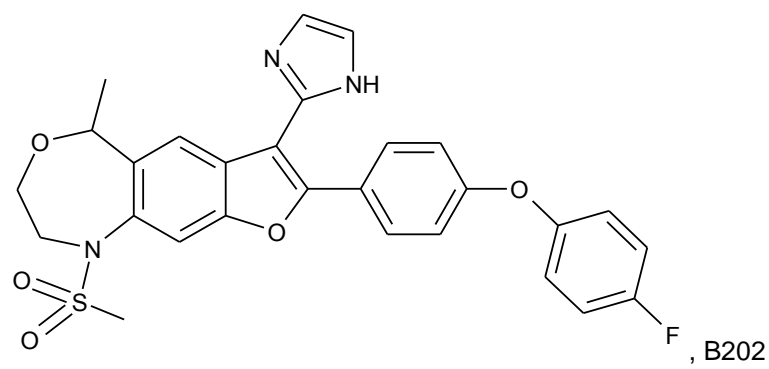
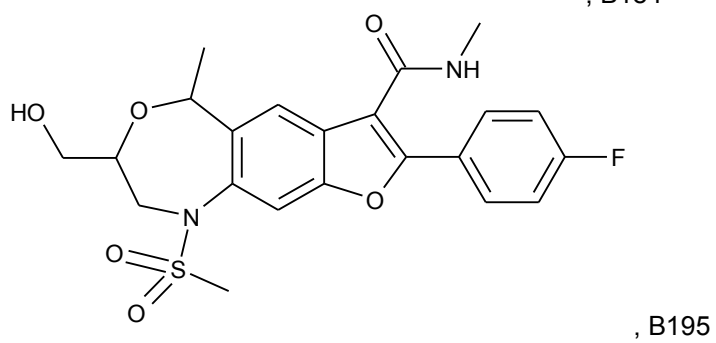
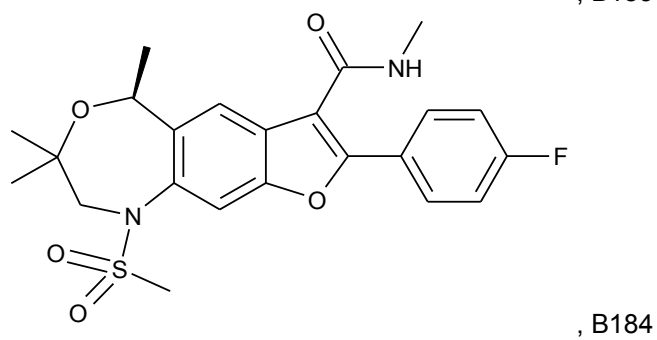
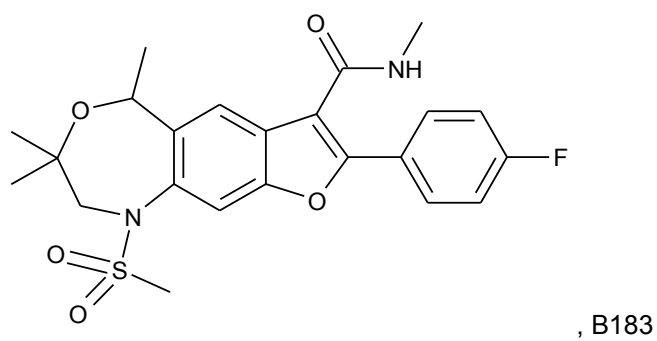
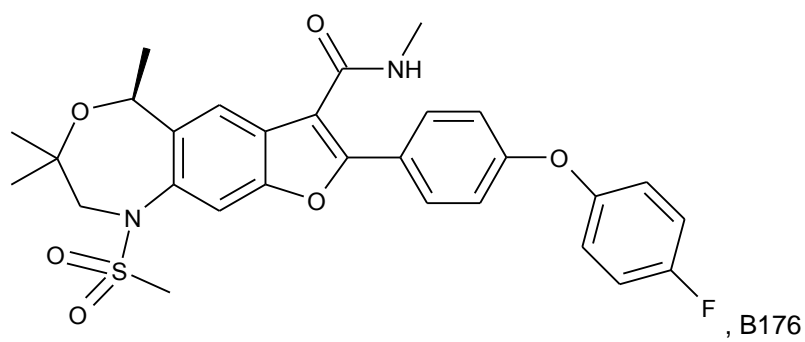
, B119

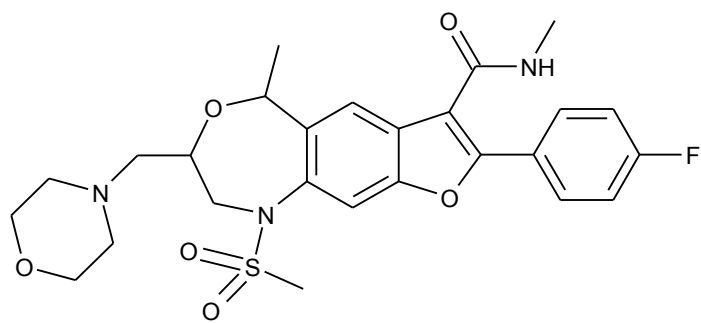


, B153

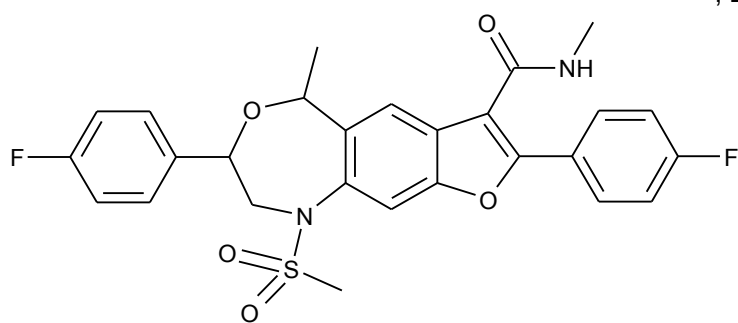


, B167

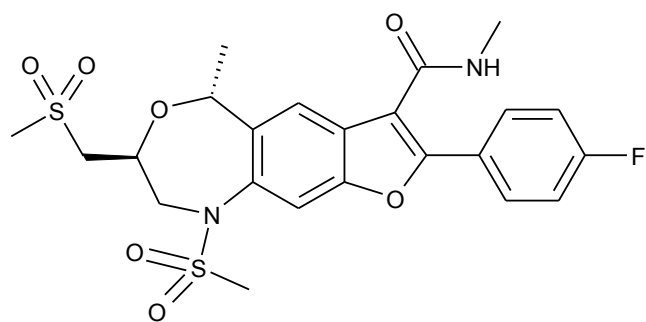




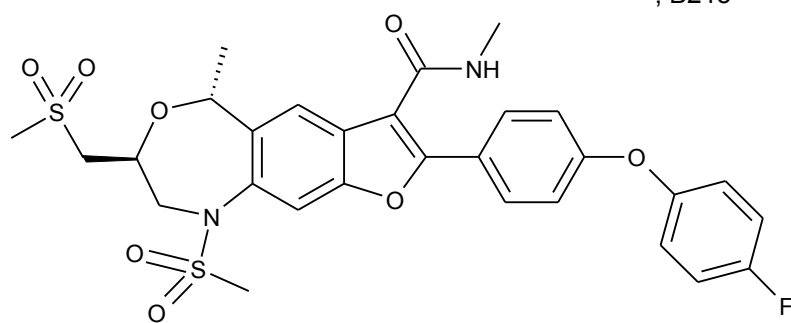
, B205



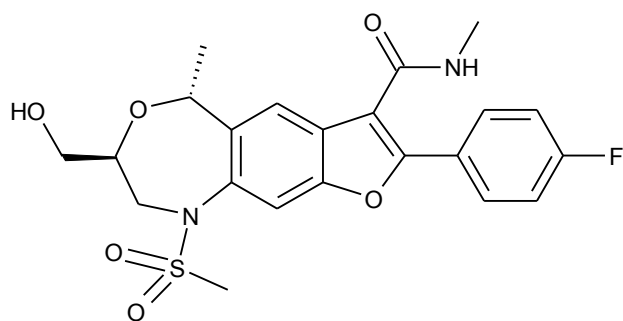
, B210



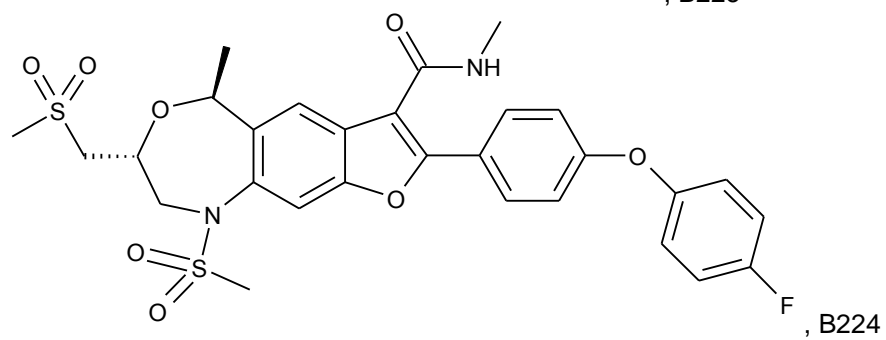
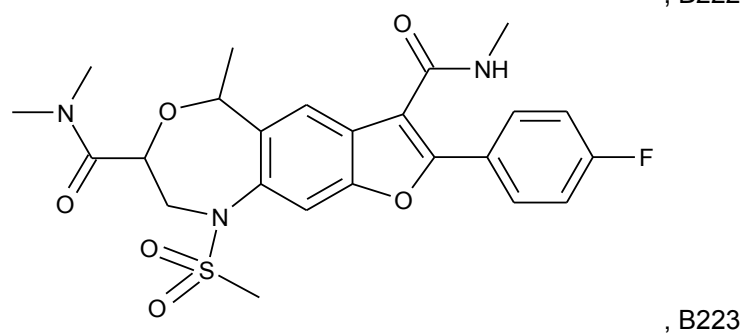
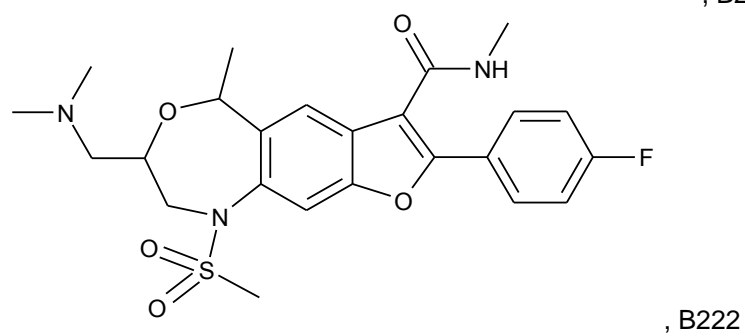
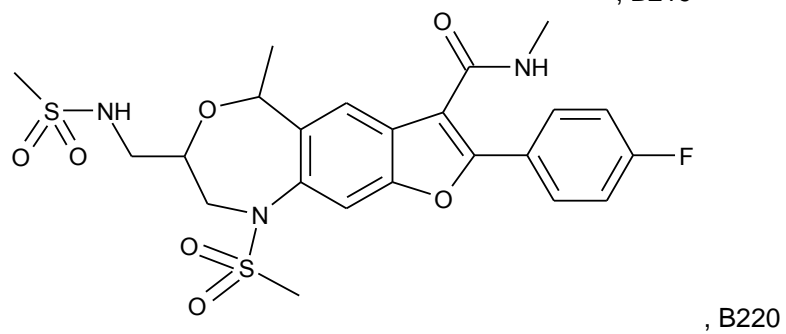
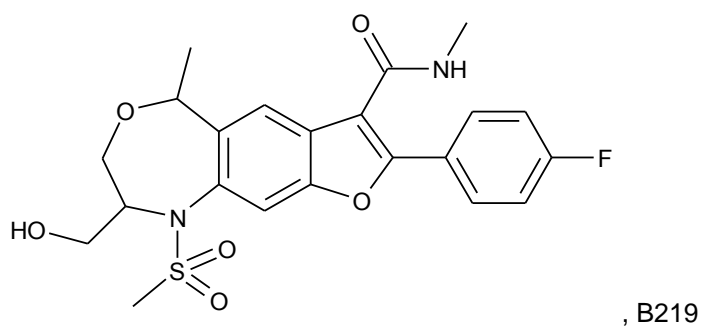
, B215

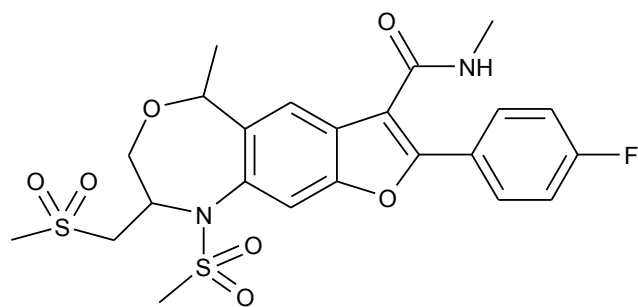


, B216

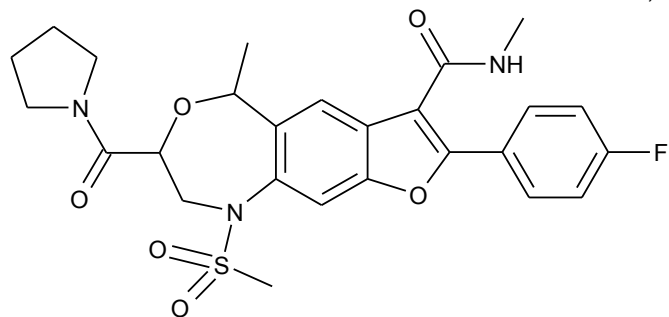


, B217

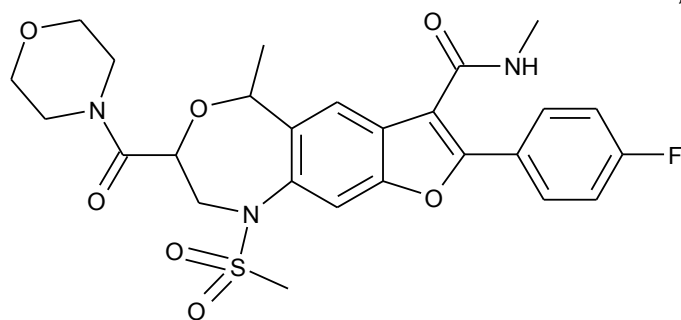




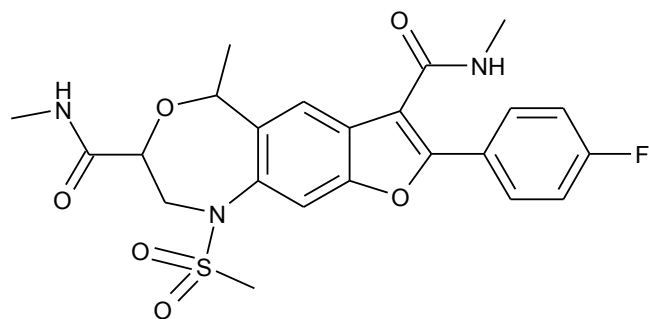
, B225



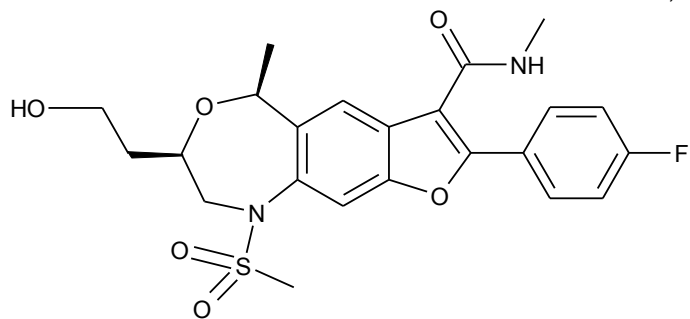
, B227



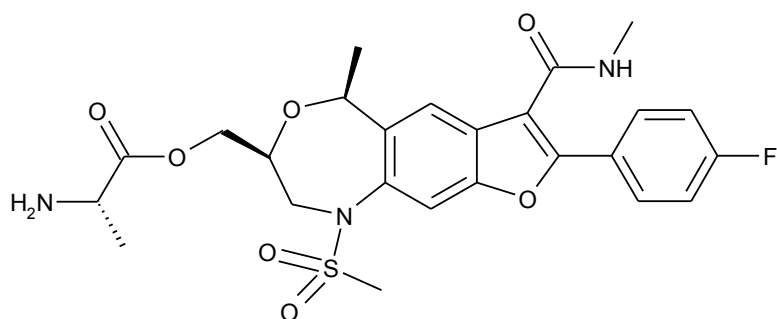
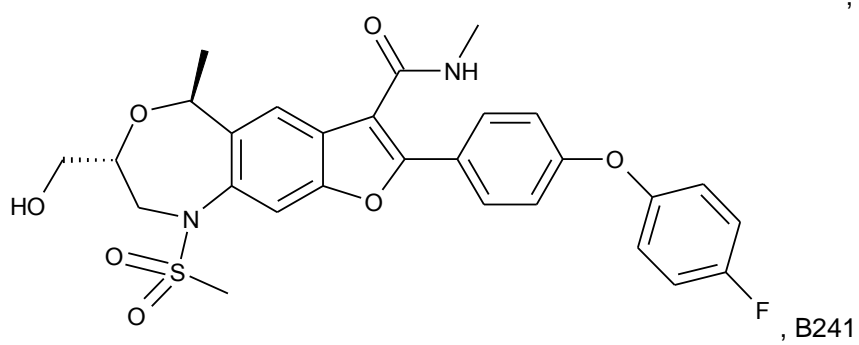
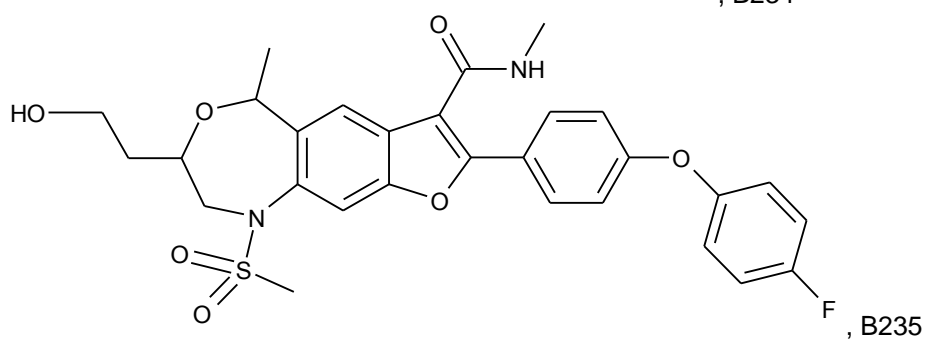
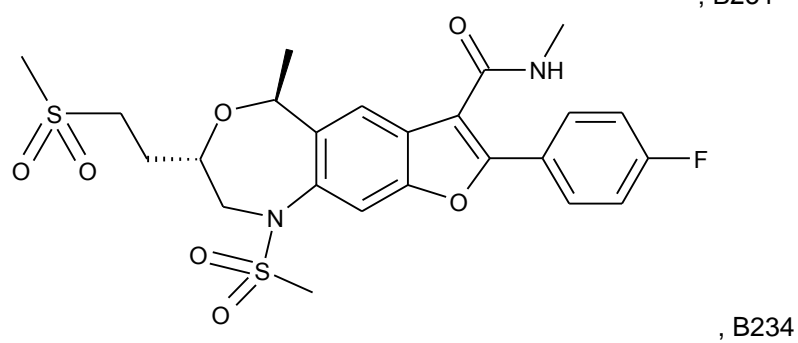
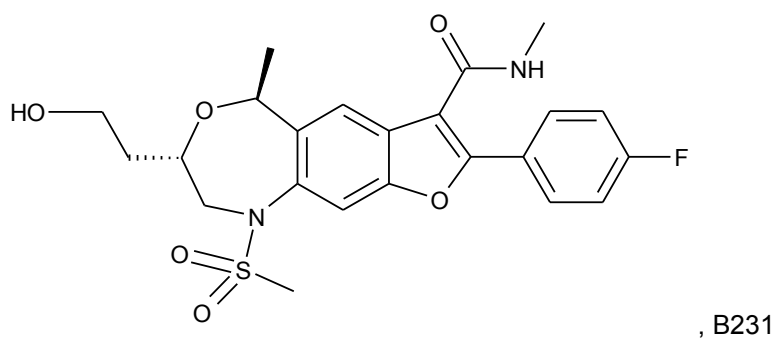
, B228

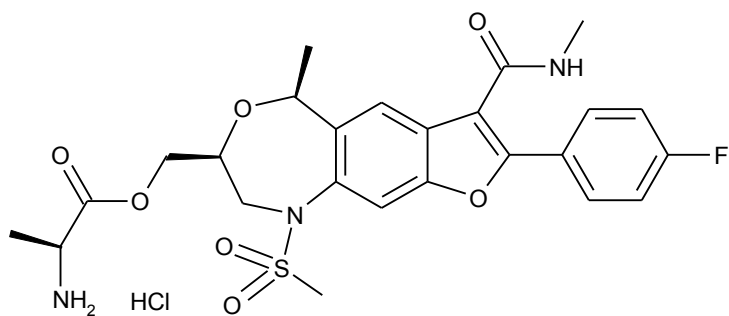


, B229



, B230

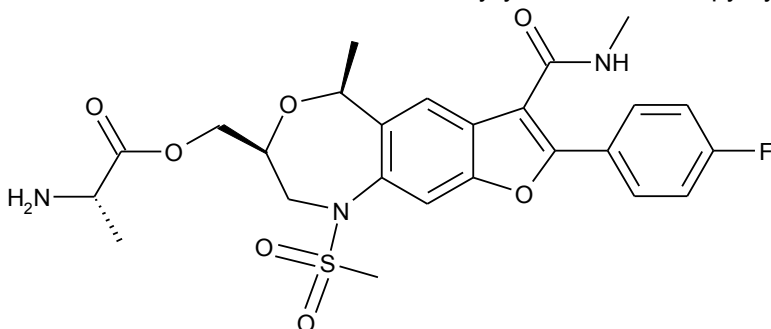




(S,S)-35-5a.

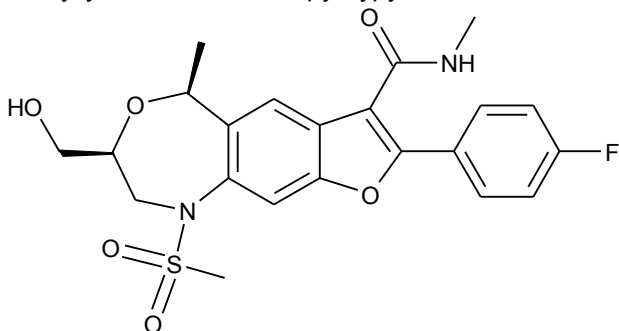
3. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або 2 та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювача або носія.

4. Композиція за п. 3, яка містить сполуку D40, що має структуру

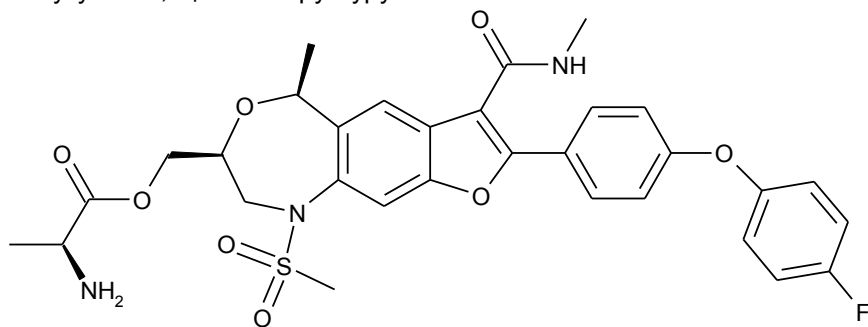


5

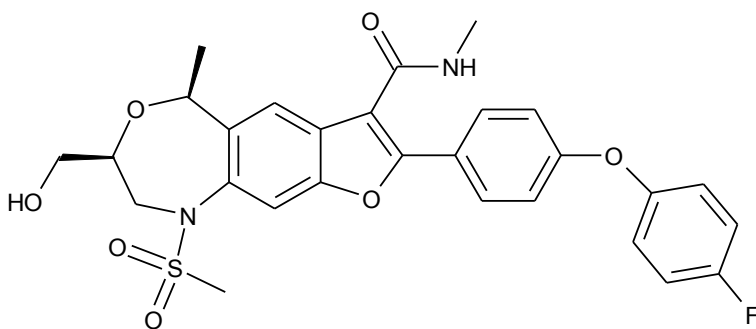
сполуку B212, що має структуру



сполуку B238, що має структуру

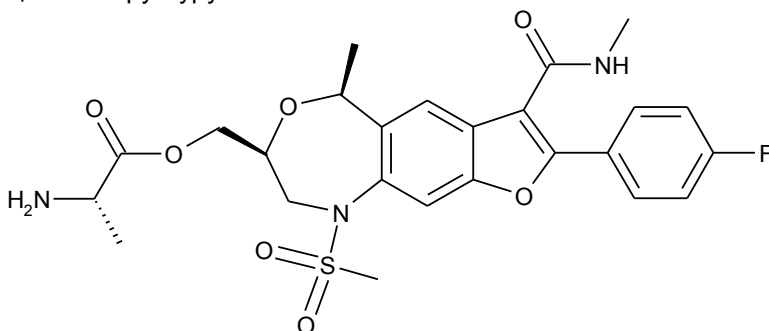


10 або сполуку B232, що має структуру



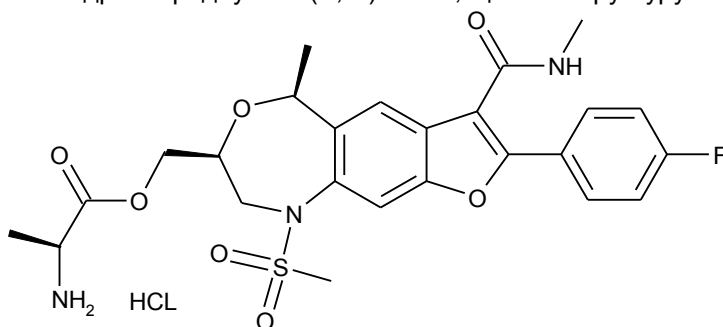
5. Композиція за п. 3 або 4, приготовлена у вигляді складу для пероральної доставки.

6. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука являє собою сполуку D40, що має структуру

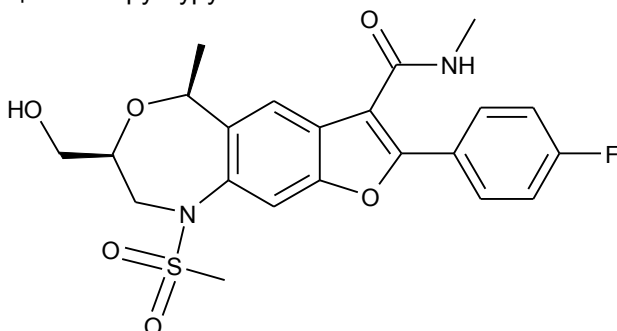


5

або її гідрохлоридну сіль (S, S)-35-5a, що має структуру

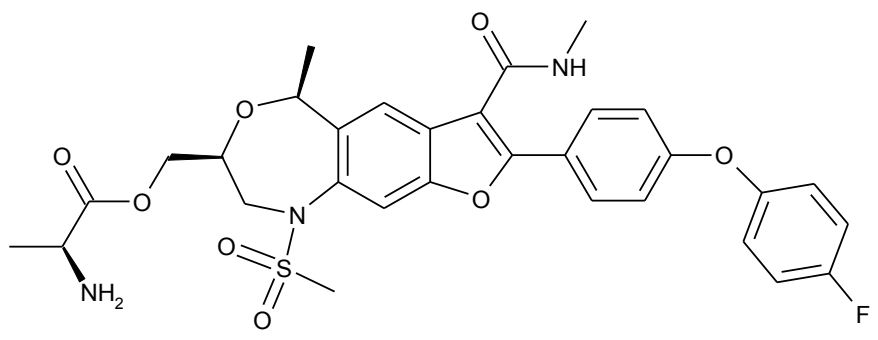


7. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука являє собою сполуку B212, що має структуру

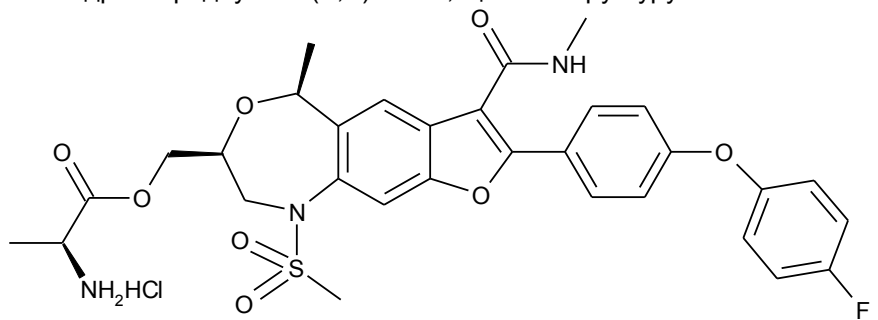


10

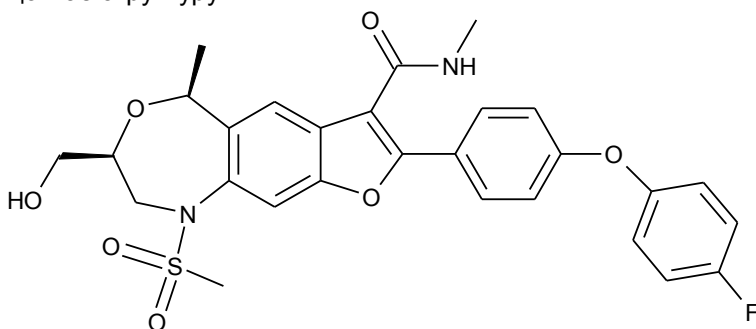
8. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука являє собою сполуку B238, що має структуру



або її гідрохлоридну сіль (S,S)-35-5с, що має структуру



9. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука являє собою сполуку B232, що має структуру



10. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1, 2, 6-9 для одержання лікарського засобу для лікування HCV у HCV-інфікованого пацієнта.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601