



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 119315

(13) C2

(51) МПК

C07D 491/18 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

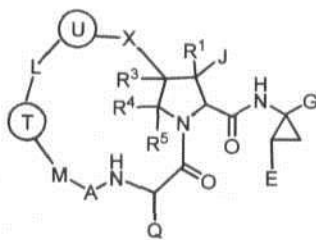
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 13651	(72) Винахідник(и):	Бйорнсон Кайла (US), Каналес Еда (US), Коттелл Джеромі Дж. (US), Каркі Капіл Кумар (US), Катана Ешлі Енн (US), Кейто Дерріл (US), Кобаясі Тецуя (US), Лінк Джон О. (US), Мартінес Рубен (US), Філіпс Бартон У. (US), Піун Хіунг-джунг (US), Санджі Майкл (US), Шраєр Адам Джеймс (US), Сігел Дастін (US), Тейлор Джеймс Г. (US), Тран Тінь Віс (US), Трехо Мартін Тереза Алехандра (US), Вівіан Рендалл У. (US), Янг Женг-Ю (US), Заблоккі Джефф (US), Ципфель Шейла (US)
(22) Дата подання заявки:	02.07.2013	(73) Власник(и):	ГІЛІАД ФАРМАССЕТ ЕЛЕЛСІ, 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2019	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/667,806, 61/798,524	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/016441 A1; 08.02.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.07.2012, 15.03.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2015, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2019, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/049119, 02.07.2013		

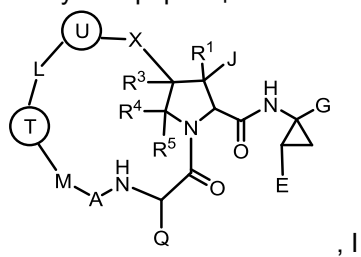
(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Описані сполуки формули I



а також фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук, способи застосування зазначених сполук та фармацевтичні композиції, які містять зазначені сполуки.



ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє пріоритет у відповідності з § 119(е) розділом 35 Зведення законів США на основі попередньої заявки на патент США № 61/667806, поданої 3 липня 2012 року, та попередньої заявки на патент США № 61/798524, поданої 15 березня 2013 року. Зміст обох

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Описані нові інгібітори реплікації вірусів, що являють собою невеликі молекули, а також композиції, що містять такі сполуки, та способи лікування, які включають введення таких сполук.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Вірус гепатиту С (ВГС), член роду *Hepacivirus* сімейства *Flaviviridae*, є основною причиною хронічних захворювань печінки у всьому світі (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 2000, 32, 98-112). Отже, значна увага при противірусних дослідженнях, що проводяться у даний час, приділяється розробці вдосконалених способів лікування хронічних інфекцій ВГС людини (Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., *Clin. Liver Dis.*, 2011, 15, 597-609; Soriano, V. et al, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., *Nature Outlook*, 2011, 474, S1-S7; Gordon, C. P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5, 453-463).

Ефективність вірусологічних способів лікування пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС є складно досяжною через значну добову реплікацію вірусу у пацієнтів з хронічними інфекціями та високу спонтанну мутабельність ВГС (Neumann, et al., *Science* 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., *Hepatology*, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., *Gene* 1985, 40, 1-8; Martell, et al., *J. Virol.* 1992, 66, 3225-9). Лікування ВГС додатково ускладнюється тим фактом, що ВГС є генетично різномірним та експресується у вигляді декількох різних генотипів та численних підтипів. Наприклад, у даний час ВГС класифікують на шість основних генотипів (позначених 1-6), множини підтипів (позначених а, b, с і т.д.) та приблизно 100 різних штамів (пронумерованих 1, 2, 3 і т.д.).

Генотипи 1, 2 та 3 ВГС розповсюджені по всьому світу, переважно у Сполучених Штатах, Європі, Австралії та Східній Азії (Японія, Тайвань, Таїланд та Китай). Генотип 4 широко розповсюджений на Близькому Сході, у Єгипті та Центральній Африці, а генотипи 5 та 6 переважно розповсюджені у Південній Африці та Південно-Східній Азії, відповідно (Simmonds, P. et al. *J Virol.* 84: 4597-4610, 2010).

При лікуванні багатьох видів хронічних інфекцій ВГС людини застосовують комбінацію рибавіріну, нуклеозидного аналогу та інтерферону альфа (α) (ІФН). Однак, мінливість клінічної відповіді у пацієнтів та токсичність зазначеної комбінації обмежують її застосовність. Додавання інгібітору протеази ВГС (телапревиру або боцепревиру) до комбінації рибавіріну та ІФН значно покращує частоту стійкої вірусологічної відповіді через 12 тижнів після лікування (СВВ12). Однак, у даний час зазначений спосіб лікування схвалений тільки для пацієнтів з генотипом 1, а токсичність та інші побічні ефекти залишились.

Застосування противірусних лікарських засобів спрямованої дії при лікуванні декількох генотипів інфекції ВГС виявилось складним через різні активності противірусних лікарських засобів у відношенні різних генотипів. Як правило, інгібітори протеази ВГС мають знижену активність *in vitro* у відношенні генотипів 2 та 3 ВГС у порівнянні з генотипом 1 (див., наприклад, таблицю 1 з Summa, V. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56, 4161-4167; Gottwein, J. et al, *Gastroenterology*, 2011, 141, 1067-1079). Відповідно, встановлено, що клінічна ефективність значно відрізняється у відношенні різних генотипів ВГС. Наприклад, способи лікування, що є високоефективними у відношенні генотипів 1 та 2 ВГС, можуть мати обмежену ефективність або є неефективними у відношенні генотипу 3 (Moreno, C. et al., Poster 895, 61st AASLD Meeting, Boston, MA, USA, Oct. 29 - Nov. 2, 2010; Graham, F., et al, *Gastroenterology*, 2011, 141, 881-889; Foster, G.R. et al., EASL 45th Annual Meeting, April 14-18, 2010, Vienna, Austria). У деяких випадках противірусні агенти мають непогану клінічну ефективність у відношенні генотипу 1 та знижену та більш мінливу активність у відношенні генотипів 2 та 3 (Reiser, M. et al., *Hepatology*, 2005, 41, 832-835). Для компенсації зниженої активності у випадку пацієнтів з генотипом 3 та досягнення значного зниження вірусного навантаження можуть бути потрібні значно більші дозування противірусних агентів (Fraser, IP et al., Abstract #48, HEP DART 2011, Koloa, HI, December 2011).

Існує потреба у противірусних агентах, які менш чутливі до вірусної резистентності. Наприклад, зв'язані з резистентністю мутації у положеннях 155 та 168 у протеазі ВГС звичайно приводять до значного зниження противірусної активності інгібіторів протеази ВГС (Mani, N. *Ann Forum Collab HIV Res.*, 2012, 14, 1-8; Romano, KP et al, *PNAS*, 2010, 107, 20986-20991; Lenz O, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010, 54, 1878-1887).

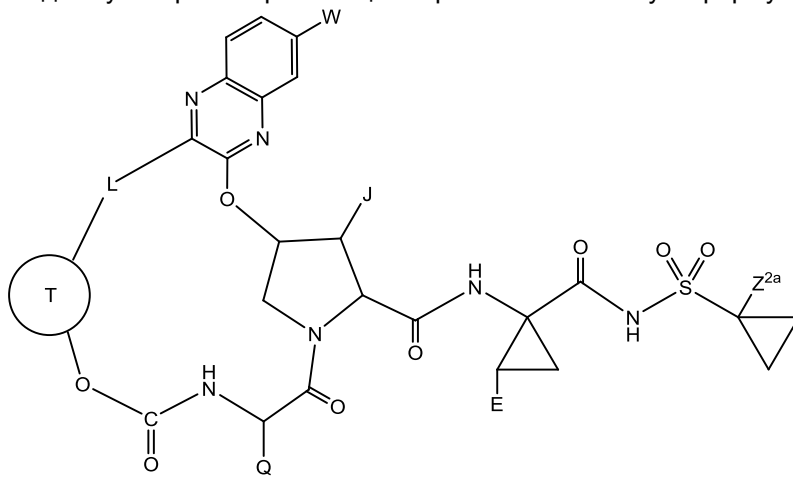
З урахуванням обмежень для способів лікування ВГС, застосовуваних у даний час, існує

потреба у розробці більш ефективних способів лікування ВГС. Також існує потреба у розробці способів лікування, що є ефективними у відношенні декількох генотипів та підтипів ВГС.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Описані нові сполуки, що інгібують протеазу NS3 вірусу гепатиту С (ВГС). У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, інгібують декілька генотипів вірусу гепатиту С. Зазначені сполуки підходять для застосування при лікуванні інфекції ВГС та зв'язаних з нею симптомів.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули (IV):



(IV),

або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, де:

J являє собою C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ карбоцикліл, де C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ карбоцикліл можливо заміщені галогеном, -ОН, арилом або ціано групою;

ⓧ являє собою C₃-C₅ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₆ карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₄

алкілом, C₁-C₃ галогеналкілом, галогеном, -ОН або ціано групою, або ⓧ являє собою C₅-C₈ біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки через два суміжні атоми вуглецю;

L являє собою C₃-C₆ алкілен, C₃-C₆ алкенілен або -(CH₂)₃-циклопропіл-, можливо заміщені 1-4 галогенами, -ОН або ціано групами;

Q являє собою C₂-C₄ алкіл або C₃-C₆ карбоцикліл, можливо заміщені C₁-C₃ алкілом, галогеном, -ОН або ціано групою;

E являє собою C₁-C₃ алкіл або C₂-C₃ алкеніл, можливо заміщені C₁-C₃ алкілом, галогеном, -ОН або ціано групою;

W являє собою H, -ОН, -O(C₁-C₃)алкіл, -O(C₁-C₃)галогеналкіл, галоген або ціано групу; та Z^{2a} являє собою H або C₁-C₃ алкіл, галоген, -ОН або ціано групу.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) ⓧ являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули (IV) через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₆ карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₄ алкілом або C₁-C₃ галогеналкілом.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) ⓧ являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули (IV) через два суміжні атоми вуглецю, де C₃-C₆ карбоциклілен можливо заміщений метилом, етилом або трифторметилом.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) ⓧ являє собою циклопропілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) ⓧ являє собою C₆-C₈ містковий біциклічний карбоциклілен або C₆-C₈ конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули (IV) через два суміжні атоми вуглецю.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₃-C₆ алкілен, заміщений 1-4 галогенами. У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₅ алкілен, заміщений двома галогенами. У деяких варіантах реалізації кожен з галогенів являє собою фтор.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₃-C₆ алкілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₅ алкілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Q являє собою трет-бутил або C₅-C₆ карбоцикліл.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Q являє собою трет-бутил.

5 У іншому варіанті реалізації формули (IV) E являє собою C₁-C₃ алкіл, можливо заміщений 1-3 атомами галогенів.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) E являє собою дифторметил.

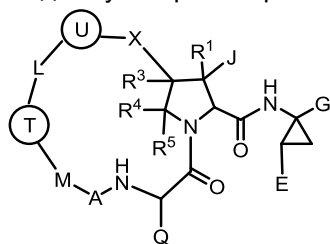
У іншому варіанті реалізації формули (IV) W являє собою водень, -O(C₁-C₃)алкіл, галоген або ціано групу.

10 У іншому варіанті реалізації формули (IV) W являє собою метокси групу.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Z^{2a} являє собою водень або метил.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Z^{2a} являє собою метил.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули (I):



(I),

15 або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, де:

J являє собою J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, J⁷, J⁸ або J⁹;

(T)

являє собою T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹², T¹³ або T¹⁴;

L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸, L⁹ або L¹⁰;

20 X являє собою -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -N(R¹⁶)-, -S-, =N-O- або зв'язок;

A являє собою -C(O)-, -S(O)₂-, 6-10-членний арилен, 5-10-членний гетероарилен або 4-10-членний гетероциклен, де будь-який із зазначеного арилену, гетероарилену або гетероциклену можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

25 M являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкілен, -O- або -N(R¹⁶)-;

R¹ являє собою H або F;

кожен з R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибраний з H або Z¹;

Q являє собою Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ або Q⁷;

E являє собою E¹, E², E³, E⁴, E⁵ або E⁶;

30 G являє собою -CO₂H, -CONHSO₂Z², тетразоліл, -CONHP(O)(R¹⁶)₂, -P(O)(OH)(R¹⁶) та -P(O)(R¹⁶)₂;

(U)

являє собою U¹, U², U³, U⁴, U⁵, U⁶ або U⁷;

J¹ являє собою галоген;

J² являє собою -OH, та R¹ являє собою H;

35 J³ являє собою -NR¹⁷R¹⁸, та R¹ являє собою H;

J⁴ являє собою C₁-C₈ алкіл;

J⁵ являє собою C₁-C₈ алкіл, заміщений 1-4 Z³ групами;

J⁶ являє собою C₃-C₈ карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z³ групами;

40 J⁷ являє собою C₆-C₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщені 1-4 Z³ групами;

J⁸ являє собою C₁-C₈ алкокси групу, можливо заміщену 1-4 Z³ групами, та R¹ являє собою H;

J⁹ являє собою C₃-C₈ карбоциклілокси групу, можливо заміщену 1-4 Z³ групами, та R¹ являє собою H;

45 T¹ являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

T² являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C₁-C₈ алкільними групами;

T³ являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен заміщений 1-4 атомами галогенів, та зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C₁-C₆ алкільними групами;

50 T⁴ являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми

вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений C_1-C_8 алкільною групою, де зазначена алкільна група можливо заміщена 1-4 Z^3 групами;

T^5 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

5 T^6 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L через атом вуглецю та приєднаний до M через атом N, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^7 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до M через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

10 T^8 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^9 являє собою C_5-C_{12} спіро біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіро біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

15 T^{10} являє собою C_5-C_{12} конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{11} являє собою C_5-C_{12} містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

20 T^{12} являє собою C_4-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два несуміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{13} являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіро біциклічний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

25 T^{14} являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^1 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен;

30 L^2 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, де зазначений C_1-C_8 алкілен заміщений 1-4 галогенами, або зазначений C_2-C_8 алкенілен заміщений 1-4 галогенами;

L^3 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, де зазначений C_1-C_8 алкілен заміщений 1-4 Z^4 групами, або зазначений C_2-C_8 алкенілен заміщений 1-4 Z^4 групами, та де кожен з них можливо заміщений 1-4 галогенами;

35 L^4 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними C_1-C_4 алкільними групами, які разом утворюють спіро C_3-C_8 карбоциклільну групу, де L^4 можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

(T) по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

40 L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

(T) по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогенів та можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

45 (T) по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^8 являє собою $L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}$, де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1-C_6 алкілену, C_1-C_6 гетероалкілену, C_2-C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L^{8B} по двом різним кільцевим атомам, та L^{8B} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

50 L^9 являє собою C_2-C_8 алкінілен, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

L^{10} являє собою C_1-C_8 алкілен або C_3-C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 групами, які разом утворюють спіро 4-8-членну гетероциклільну групу, де L^{10} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

U^1 являє собою C_6-C_{14} -членний арилен, можливо заміщений 1-4 W групами;

55 U^2 являє собою C_3-C_8 -членний карбоциклілен, можливо заміщений 1-4 W групами;

U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^4 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3

гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U⁵ являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U⁶ являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U⁷ являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-2 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

W незалежно являє собою W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶ або W⁷;

W¹ являє собою оксо групу, галоген, -OR⁶, C₁-C₆ алкіл, -CN, -CF₃, -SR⁶, -C(O)₂R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)R⁶, -SO₂(C₁-C₆ алкіл), -S(O)(C₁-C₆ алкіл), C₃-C₈ карбоцикліл, C₃-C₈ циклоалкокси групу, C₁-C₆ галогеналкіл, -N(R⁶)₂, -NR⁶(C₁-C₆ алкіл)O(C₁-C₆ алкіл), галоген(C₁-C₆ алкокси), -NR⁶SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -NHCOOR⁶, -NHCONHR⁶, C₆-C₁₀ арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або -O(4-10-членний гетероцикліл), де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси група, галогеналкіл, галогеналкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W¹ можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з R⁶ незалежно вибраний з H, C₆-C₁₀ арилу або C₁-C₆ алкілу, де зазначений арил або алкіл можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів, C₁-C₆ алкілу, C₆-C₁₀ арилу, C₃-C₈ карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C₁-C₆ алкокси), -OH, -O(C₁-C₆ алкілу), -SH, -S(C₁-C₆ алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкілу), -N(C₁-C₆ алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆ алкілу), -SO₂N(C₁-C₆ алкілу)₂, -NHCOO(C₁-C₆ алкілу), -NHCO(C₁-C₆ алкілу), -NHCONH(C₁-C₆ алкілу), -CO₂(C₁-C₆ алкілу) або -C(O)N(C₁-C₆ алкілу)₂;

W² являє собою C₁-C₆ алкокси групу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C₆-C₁₀ арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z¹ групами;

W³ являє собою C₂-C₆ алкініл, заміщений C₆-C₁₀ арилом, C₃-C₈ карбоциклілом, C₁-C₈ алкілом, C₁-C₆ галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначений арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

W⁴ являє собою -SF₅;

W⁵ являє собою -O(C₂-C₆ алкіл)OR²², де R²² являє собою C₆-C₁₀ арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

W⁶ являє собою -O(C₂-C₆ алкіл)NR¹⁶R²², де R²² являє собою C₆-C₁₀ арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

W⁷ являє собою -O(5-14-членний гетероарил); де зазначений -O(5-14-членний гетероарил) можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

E¹ являє собою C₂-C₆ алкеніл;

E² являє собою C₁-C₆ алкіл;

E³ являє собою C₁-C₆ галогеналкіл;

E⁴ являє собою C₂-C₆ галогеналкеніл;

E⁵ являє собою C₃-C₆ карбоцикліл;

E⁶ являє собою C₁-C₆ алкіл, заміщений -OCH₃, -OCD₃, -OCF₃ або -OCF₂H;

Q¹ являє собою H, C₁-C₈ алкіл, C₃-C₈ карбоцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де, якщо Q¹ являє собою не H, зазначений Q¹ можливо заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁶, -SR⁶, -N(R⁶)₂, C₆-C₁₀ арилу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ галогеналкілу, C₁-C₆ галогеналкокси групи, -CN, -CF₃, -SO₂(C₁-C₆ алкілу), -S(O)(C₁-C₆ алкілу), -NR⁶SO₂Z², -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NHCOOR¹⁶, -NHCOZ², -NHCONHR¹⁶, -CO₂R⁶, -C(O)R⁶ або -CON(R⁶)₂;

Q² являє собою C₅-C₁₀ спіро біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

Q³ являє собою C₅-C₁₀ конденсований біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

Q⁴ являє собою C₅-C₁₀ містковий біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;

Q⁵ являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N, O або S, де Q⁵ можливо заміщений 1-4 Z³ групами;

Q^6 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де Q^6 заміщений 1 оксогрупою та 0-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, C_6 - C_{10} арилу, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 галогеналкокси групи, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$ - C_6 алкілу), $-S(O)(C_1$ - C_6 алкілу), $-NR^{16}SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(O)R^{16}$ або $-CON(R^{16})_2$;

Q^7 являє собою C_3 - C_8 карбоцикліл, де Q^7 заміщений 4-8 атомами F, та кожен з атомів вуглецю Q^7 заміщений 0-2 атомами F;

кожен з Z^1 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^1 можливо заміщений 1-4 Z^{1a} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{1a} можливо заміщений 1-4 пробел Z^{1c} групами;

кожен з R^{16} незалежно являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{16} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)(C_1$ - C_8 алкіл), $-C(O)O(C_1$ - C_8 алкіл), $-C(O)N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_8 алкіл), $-N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, $-NHC(O)O(C_1$ - C_8 алкіл), $-NHC(O)(C_1$ - C_8 алкіл), $-NHC(O)NH(C_1$ - C_8 алкіл), $-OH$, $-O(C_1$ - C_8 алкіл), C_3 - C_8 циклоалкокси групу, C_5 - C_{10} біциклічну карбоциклілокси групу, $-S(C_1$ - C_8 алкіл) або $-S(O)_2N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоалкокси Z^{1c} можливо заміщений 1-4 атомами галогенів або C_1 - C_6 алкоксигрупами;

кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{17} або R^{18} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами, або R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероцикліальну групу, де зазначена 4-7-членна гетероцикліальна група можливо заміщена 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-NR^{17}R^{18}$ або $-OR^{16}$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^2 можливо заміщений 1-4 Z^{2a} групами;

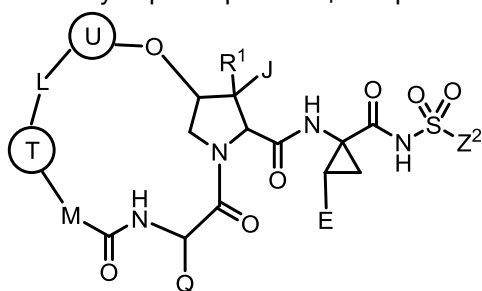
кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-(C_2$ - C_8 алкініл)арил, $-(C_2$ - C_8 алкініл)гетероарил, $-CN$, $-C(O)(C_1$ - C_6 алкіл), $-C(O)O(C_1$ - C_6 алкіл), $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$, $-NHC(O)O(C_1$ - C_6 алкіл), $-NHC(O)(C_1$ - C_6 алкіл), $-NHC(O)NH(C_1$ - C_6 алкіл), $-OH$, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), галоген(C_1 - C_6 алкокси) групу, C_3 - C_8 циклоалкокси групу, $-S(C_1$ - C_6 алкіл) або $-SO_2N(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$; де будь-який алкіл, алкініл, карбоцикліл, циклоалкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{2a} можливо заміщений 1-4 галогенами або C_1 - C_6 алкоксигрупами;

кожен з Z^3 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$; де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^3 можливо заміщений 1-4 галогенами; та

кожен з Z^4 незалежно являє собою оксо групу, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил,

гетероарил або гетероцикліл Z^4 можливо заміщений 1-4 галогенами.

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука формули (II):



(II),

або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, де:

M являє собою $-O-$;

J являє собою $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8$ або J^9 ;

\textcircled{T}

являє собою $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13}$ або T^{14} ;

L являє собою $L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9$ або L^{10} ;

R^1 являє собою H або F ;

Q являє собою $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6$ або Q^7 ;

E являє собою E^1, E^2, E^3, E^4, E^5 або E^6 ;

\textcircled{U}

являє собою $U^1, U^2, U^3, U^4, U^5, U^6$ або U^7 ;

J^1 являє собою галоген;

J^2 являє собою $-OH$, та R^1 являє собою H ;

J^3 являє собою $-NR^{17}R^{18}$, та R^1 являє собою H ;

J^4 являє собою C_1-C_8 алкіл;

J^5 являє собою C_1-C_8 алкіл, можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

J^6 являє собою C_3-C_8 карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

J^7 являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщені 1-4 Z^3 групами;

J^8 являє собою C_1-C_8 алкокси групу, можливо заміщену 1-4 Z^3 групами, та R^1 являє собою H ;

J^9 являє собою C_3-C_8 карбоциклілокси групу, можливо заміщену 1-4 Z^3 групами, та R^1 являє собою H ;

T^1 являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

T^2 являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C_1-C_8 алкільними групами;

T^3 являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 атомами галогенів, та зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C_1-C_6 алкільними групами;

T^4 являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений C_1-C_8 алкільною групою, де зазначена алкільна група можливо заміщена 1-4 Z^3 групами;

T^5 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

T^7 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до M через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N , де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^8 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^9 являє собою C_5-C_{12} спіро біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіро біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{10} являє собою C_5-C_{12} конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{11} являє собою C_5-C_{12} містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{12} являє собою C_4-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два несуміжні атоми

вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

T^{13} являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіро біциклічний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

5 T^{14} являє собою C_3 - C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^1 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен;

L^2 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, де зазначений C_1 - C_8 алкілен заміщений 1-4 галогенами, або зазначений C_2 - C_8 алкенілен заміщений 1-4 галогенами;

10 L^3 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, де зазначений C_1 - C_8 алкілен заміщений 1-4 Z^4 групами, або зазначений C_2 - C_8 алкенілен заміщений 1-4 Z^4 групами, та де кожен з них можливо заміщений 1-4 галогенами;

L^4 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними C_1 - C_4 алкільними групами, які разом утворюють спіро C_3 - C_8 карбоциклільну групу, де L^4 можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

15 L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

(T) по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

20 (T) по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогенів та можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

(T) по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

25 L^8 являє собою L^{8A} - L^{8B} - L^{8C} , де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1 - C_6 алкілену, C_1 - C_6 гетероалкілену, C_2 - C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L^{8B} по двом різним кільцевим атомам, та L^{8B} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

L^9 являє собою C_2 - C_8 алкінілен, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

30 L^{10} являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_3 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 групами, які разом утворюють спіро 4-8-членну гетероциклільну групу, де L^{10} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

U^1 являє собою C_6 - C_{14} -членний арилен, можливо заміщений 1-4 W групами;

кожен з U^2 являє собою C_3 - C_8 -членний карбоциклілен, можливо заміщений 1-4 W групами;

35 кожен з U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^4 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

40 U^5 являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

45 U^6 являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^7 являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-2 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

кожен з W незалежно являє собою W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 або W^7 ;

55 кожен з W^1 являє собою оксо групу, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкіл, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкіл), $-S(O)(C_1-C_6$ алкіл), C_3 - C_8 карбоцикліл, C_3 - C_8 циклоалкокси групу, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкіл) $O(C_1-C_6$ алкіл), галоген(C_1 - C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або $-O(4$ -10-членний гетероцикліл), де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси група, галогеналкіл, галогеналкокси група, арил, гетероарил або

гетероцикліл зазначеного W^1 можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з R^6 незалежно вибраний з H, C_6-C_{10} арилу або C_1-C_6 алкілу, де зазначений арил або алкіл можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_3-C_8 карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C_1-C_6 алкокси), -OH, -O(C_1-C_6 алкілу), -SH, -S(C_1-C_6 алкілу), -NH₂, -NH(C_1-C_6 алкілу), -N(C_1-C_6 алкілу)₂, -C(O)(C_1-C_6 алкілу), -SO₂N(C_1-C_6 алкілу)₂, -NHCOO(C_1-C_6 алкілу), -NHCO(C_1-C_6 алкілу), -NHCONH(C_1-C_6 алкілу), -CO₂(C_1-C_6 алкілу) або -C(O)N(C_1-C_6 алкілу)₂;

кожен з W^2 являє собою C_1-C_6 алкокси групу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з W^3 являє собою C_2-C_6 алкініл, заміщений C_6-C_{10} арилом, C_3-C_8 карбоциклілом, C_1-C_8 алкілом, C_1-C_6 галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначений арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

кожен з W^4 являє собою -SF₅;

кожен з W^5 являє собою -O(C_2-C_6 алкіл)OR²², де R²² являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

кожен з W^6 являє собою -O(C_2-C_6 алкіл)NR¹⁶R²², де R²² являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

кожен з W^7 являє собою -O(5-14-членний гетероарил); де зазначений -O(5-14-членний гетероарил) можливо заміщений 1-4 Z^1 групами, та 2 суміжні замісники зазначеного -O(5-14-членного гетероарилу) можуть разом утворювати 3-6-членне циклічне кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S;

E^1 являє собою C_2-C_6 алкеніл;

E^2 являє собою C_1-C_6 алкіл;

E^3 являє собою C_1-C_6 галогеналкіл;

E^4 являє собою C_2-C_6 галогеналкеніл;

E^5 являє собою C_3-C_6 карбоцикліл;

E^6 являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений -OCH₃, -OCD₃, -OCF₃ або -OCF₂H;

Q^1 вибраний з H, C_1-C_8 алкілу, C_3-C_8 карбоциклілу, C_6-C_{10} арилу, 5-6-членного гетероарилу або 5-6-членного гетероциклілу, де, якщо Q^1 являє собою не H, зазначений Q^1 можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁶, -SR⁶, -N(R⁶)₂, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 галогеналкокси групи, -NO₂, -CN, -CF₃, -SO₂(C_1-C_6 алкілу), -S(O)(C_1-C_6 алкілу), -NR⁶SO₂Z², -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NHCOOR¹⁶, -NHCOZ², -NHCONHR¹⁶, -CO₂R⁶, -C(O)R⁶ або -CON(R⁶)₂;

Q^2 являє собою C_5-C_{10} спіро біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^3 являє собою C_5-C_{10} конденсований біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^4 являє собою C_5-C_{10} містковий біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^5 являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N, O або S, де Q^5 можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

Q^6 являє собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де Q^6 заміщений 1 оксогрупою та 0-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁶, -SR⁶, -N(R⁶)₂, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 галогеналкокси групи, -NO₂, -CN, -CF₃, -SO₂(C_1-C_6 алкілу), -S(O)(C_1-C_6 алкілу), -NR⁶SO₂Z², -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NHCOOR¹⁶, -NHCOZ², -NHCONHR¹⁶, -CO₂R⁶, -C(O)R⁶ або -CON(R⁶)₂;

Q^7 являє собою C_3-C_8 карбоцикліл, де Q^7 заміщений 4-8 атомами F, та кожен з атомів вуглецю Q^7 заміщений 0-2 атомами F;

кожен з Z^1 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, -CN, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁶S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂OR¹⁶, -OR¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, -SR¹⁶, -S(O)R¹⁶, -S(O)₂R¹⁶ або -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^1 можливо заміщений 1-4 Z^{1a} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, -CN, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -NR¹⁶C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁶S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶S(O)₂OR¹⁶, -OR¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, -SR¹⁶, -S(O)R¹⁶, -S(O)₂R¹⁶ або -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸,

де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{1a} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з R^{16} незалежно являє собою H , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{16} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_8 \text{ алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-N(C_1-C_8 \text{ алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, C_3-C_8 циклоалкокси групу, C_5-C_{10} біциклічну карбоциклілокси групу, $-S(C_1-C_8 \text{ алкіл})$ або $-S(O)_2N(C_1-C_8 \text{ алкіл})_2$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоалкокси Z^{1c} можливо заміщений 1-4 атомами галогенів або C_1-C_6 алкоксигрупами;

кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою H , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{17} або R^{18} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами, або R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклільну групу, де зазначена 4-7-членна гетероциклільна група можливо заміщена 1-4 Z^{1c} групами;

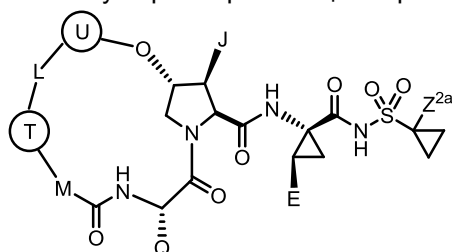
кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-NR^{17}R^{18}$ або $-OR^{16}$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^2 можливо заміщений 1-4 Z^{2a} групами;

кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-(C_2-C_8 \text{ алкініл})\text{арил}$, $-(C_2-C_8 \text{ алкініл})\text{гетероарил}$, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, галоген(C_1-C_6 алкокси), C_3-C_8 циклоалкокси групу, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ або $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, де будь-який алкіл, алкініл, карбоцикліл, циклоалкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{2a} можливо заміщений 1-4 галогенами або C_1-C_6 алкоксигрупами;

кожен з Z^3 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^3 можливо заміщений 1-4 галогенами; та

кожен з Z^4 незалежно являє собою оксо групу, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^4 можливо заміщений 1-4 галогенами.

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука формули (III):



(III),

або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, де:

M являє собою $-O-$;

J являє собою $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8$ або J^9 ;

\textcircled{T}

являє собою $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13}$ або T^{14} ;

L являє собою $L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9$ або L^{10} ;

Q являє собою Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 або Q^7 ;

E являє собою E^1, E^2, E^3 або E^4 ;

- ① вибраний з U^1 , U^3 , U^4 , U^5 , U^6 або U^7 ;
 J^1 являє собою галоген;
 J^2 являє собою -OH;
 J^3 являє собою -NR¹⁷R¹⁸;
 5 J^4 являє собою C₁-C₈ алкіл;
 J^5 являє собою C₁-C₈ алкіл, можливо заміщений 1-4 Z³ групами;
 J^6 являє собою C₃-C₈ карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z³ групами;
 J^7 являє собою C₆-C₁₀ арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z³ групами;
 10 J^8 являє собою C₁-C₈ алкокси групу, можливо заміщену 1-4 Z³ групами;
 J^9 являє собою C₃-C₈ карбоциклілокси групу, можливо заміщену 1-4 Z³ групами;
 T^1 являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;
 T^2 являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C₁-C₈ алкільними групами;
 15 T^3 являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен заміщений 1-4 атомами галогенів, та зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 C₁-C₆ алкільними групами;
 T^4 являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₈ алкільною групою, де зазначена алкільна група можливо заміщена 1-4 Z³ групами;
 20 T^5 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;
 T^7 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до M через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 25 T^8 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 T^9 являє собою C₅-C₁₂ спіро біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіро біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 30 T^{10} являє собою C₅-C₁₂ конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 T^{11} являє собою C₅-C₁₂ містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 35 T^{12} являє собою C₄-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два несуміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 T^{13} являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіро біциклічний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 40 T^{14} являє собою C₃-C₈ карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен можливо заміщений 1-4 Z⁴ групами;
 L^1 являє собою C₁-C₈ алкілен або C₂-C₈ алкенілен;
 45 L^2 являє собою C₁-C₈ алкілен або C₂-C₈ алкенілен, де зазначений C₁-C₈ алкілен або зазначений C₂-C₈ алкенілен заміщений 1-4 галогенами;
 L^3 являє собою C₁-C₈ алкілен або C₂-C₈ алкенілен, де зазначений C₁-C₈ алкілен або зазначений C₂-C₈ алкенілен заміщений 1-4 Z⁴ групами, та зазначений C₁-C₈ алкілен або зазначений C₂-C₈ алкенілен можливо заміщений 1-4 галогенами;
 50 L^4 являє собою C₁-C₈ алкілен або C₂-C₈ алкенілен, заміщений двома гемінальними C₁-C₄ алкільними групами, які разом утворюють спіро C₃-C₈ карбоциклільну групу, де L^4 можливо заміщений 1-4 Z¹ групами;
 L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з
 ① по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z³ групами;
 55 L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з
 ① по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогенів та можливо заміщений 1-4 Z⁴ групами;

L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з

(Т) по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен можливо заміщений 1-4 Z^4 групами;

L^8 являє собою $L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}$, де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1-C_6 алкілену, C_1-C_6 гетероалкілену, C_2-C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L^{8B} по двом різним кільцевим атомам, та L^{8B} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

L^9 являє собою C_2-C_8 алкінілен, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

L^{10} являє собою C_1-C_8 алкілен або C_3-C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 групами, які разом утворюють спіро 4-8-членну гетероцикліальну групу, де L^{10} можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

U^1 являє собою C_6-C_{14} -членний арилен, можливо заміщений 1-4 W групами;

U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^4 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^5 являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^6 являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-4 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^7 являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен можливо заміщений 1-2 W групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

кожен з W незалежно являє собою $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ або W^7 ;

кожен з W^1 незалежно являє собою оксо групу, галоген, $-OR^6$, C_1-C_6 алкіл, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, C_3-C_8 карбоцикліл, C_3-C_8 циклоалкокси групу, C_1-C_6 галогеналкіл, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6 \text{ алкіл})O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, галоген(C_1-C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або -O(4-10-членний гетероцикліл), де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси група, галогеналкіл, галогеналкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W^1 можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з R^6 незалежно вибраний з H, C_6-C_{10} арилу або C_1-C_6 алкілу, де зазначений арил або алкіл можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_3-C_8 карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C_1-C_6 алкокси), $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-NHCOO(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NHCO(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NHCONH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ алкілу})$ або $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$;

кожен з W^2 являє собою C_1-C_6 алкокси групу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^1 групами;


кожен з W^3 являє собою C_2-C_6 алкініл, заміщений C_6-C_{10} арилом, C_3-C_8 карбоциклілом, C_1-C_8 алкілом, C_1-C_6 галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначений арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

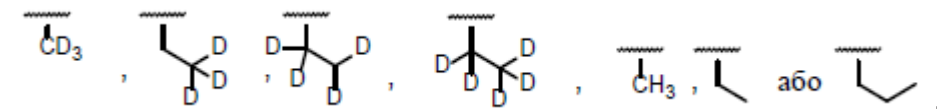
кожен з W^4 являє собою $-SF_5$;

кожен з W^5 являє собою $-O(C_2-C_6 \text{ алкіл})OR^{22}$, де R^{22} являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

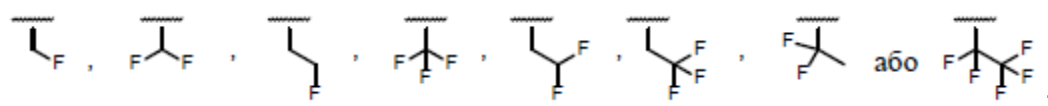
кожен з W^6 являє собою $-O(C_2-C_6 \text{ алкіл})NR^{16}R^{22}$, де R^{22} являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

кожен з W^7 являє собою $-O(5-14-членний \text{ гетероарил})$; де зазначений $-O(5-14-членний \text{ гетероарил})$ можливо заміщений 1-4 Z^1 групами, та 2 суміжні замісники зазначеного $-O(5-14-членний \text{ гетероарилу})$ можуть разом утворювати 3-6-членне циклічне кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S;

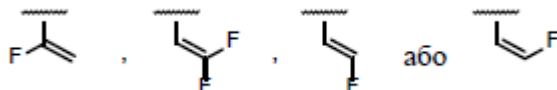

 E^1 являє собою
 E^2 являє собою



E^3 являє собою



5



E^4 являє собою

Q^1 являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де, якщо Q^1 являє собою не H, зазначений Q^1 можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6 - C_{10} арилу, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 галогеналкокси групи, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1$ - C_6 алкілу), $-S(O)(C_1$ - C_6 алкілу), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ або $-CON(R^6)_2$;

Q^2 являє собою C_5 - C_{10} спіро біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^3 являє собою C_5 - C_{10} конденсований біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^4 являє собою C_5 - C_{10} містковий біциклічний карбоцикліл, можливо заміщений 1-4 Z^1 групами;

Q^5 являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N, O або S, де Q^5 можливо заміщений 1-4 Z^3 групами;

Q^7 являє собою C_3 - C_8 карбоцикліл, заміщений 4-8 атомами F, та кожен з атомів вуглецю Q^7 заміщений 0-2 атомами F;

кожен з Z^1 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^1 можливо заміщений 1-4 Z^{1a} групами;

кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{1a} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з R^{16} незалежно являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{16} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами;

кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)(C_1$ - C_8 алкіл), $-C(O)O(C_1$ - C_8 алкіл), $-C(O)N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_8 алкіл), $-N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, $-NHC(O)O(C_1$ - C_8 алкіл), $-NHC(O)(C_1$ - C_8 алкіл), $-NHC(O)NH(C_1$ - C_8 алкіл), $-OH$, $-O(C_1$ - C_8 алкіл), C_3 - C_8 циклоалкокси групу, C_5 - C_{10} біциклічну карбоциклілокси групу, $-S(C_1$ - C_8 алкіл) або $-S(O)_2N(C_1$ - C_8 алкіл) $_2$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоалкокси Z^{1c} можливо заміщений 1-4 атомами галогенів або C_1 - C_6 алкоксигрупами;

кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою H, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний

гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{17} або R^{18} можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами, або R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероцикліальну групу, де зазначена 4-7-членна гетероцикліальна група можливо заміщена 1-4 Z^{1c} групами;

5 кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-NR^{17}R^{18}$ або $-OR^{16}$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^2 можливо заміщений 1-4 Z^{2a} групами;

10 кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-(C_2-C_8 \text{ алкініл})\text{арил}$, $-(C_2-C_8 \text{ алкініл})\text{гетероарил}$, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$; де будь-який алкіл, алкініл, карбоцикліл, циклоалкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{2a} можливо заміщений 1-4 галогенами або C_1 - C_6 алкоксигрупами;

20 кожен з Z^3 незалежно являє собою оксо групу, галоген, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$; де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^3 можливо заміщений 1-4 галогенами; та

25 кожен з Z^4 незалежно являє собою оксо групу, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$; де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^4 можливо заміщений 1-4 галогенами.

30 У одному з варіантів реалізації запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яку з IVa-IVh), її стереоізомер, суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки та фармацевтично прийнятний носій.

У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС) у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина). Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

35 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб інгібування проліферації ВГС, лікування ВГС або затримки появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина). Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

40 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у медичній терапії (наприклад, для застосування при лікуванні інфекції вірусу Flaviviridae, такої як інфекція ВГС, або при інгібуванні проліферації ВГС, або при затримці появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина).

45 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при одержанні лікарських засобів для лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), або для інгібування проліферації ВГС, або для затримки появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина).

50 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при профілактичному або терапевтичному лікуванні проліферації вірусу Flaviviridae, вірусу ВГС або для застосування при терапевтичному лікуванні для затримки появи симптомів ВГС.

60 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при профілактичному або терапевтичному

лікуванні інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС).

У одному з варіантів реалізації запропоноване застосування сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки при одержанні лікарських засобів для лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у свавця, такого як людина).

У одному з варіантів реалізації запропоновані способи та проміжні сполуки, описані у даній заявці, що підходять для одержання сполук формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), їх стереоізомерів, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук.

Інші варіанти реалізації, задачі, ознаки та переваги будуть описані у приведеному нижче детальному описі варіантів реалізації та частково очевидні з опису або можуть бути вивчені при практичній реалізації заявленого винаходу. Зазначені задачі та переваги досягаються за допомогою способів та композицій, конкретно розкритих у даному описі та запропонованій формулі винаходу. Слід розуміти, що викладений вище короткий опис винаходу являє собою короткий та узагальнений виклад деяких з варіантів реалізації, описаних у даній заявці, він представлений тільки для зручності читача та не обмежує у якому-небудь ступені обсяг або діапазон еквівалентів даного винаходу, які у відповідності з законодавством визначає формула винаходу, яка додається.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Слід розуміти, що, хоча даний винахід може бути реалізований у різних формах, та нижче представлено опис деяких з варіантів реалізації, даний опис являє собою приклад заявленого предмету винаходу та не обмежує формулу винаходу, що додається, конкретними описаними варіантами реалізації. Заголовки, використовувані у даному описі, представлені тільки для зручності та не обмежують формулу винаходу яким-небудь чином. Варіанти реалізації, описані у будь-якому з прикладів, можна об'єднувати з варіантами реалізації, описаними у будь-якому іншому прикладі.

Скорочення

Наступні скорочення використовуються у даному описі та приймають наступні значення:

°C=градуси Цельсія

Å=ангстрем

Ac=ацетил

AcOH=оцтова кислота

вод.=водний

Ar=аргон

атм.=атмосфера

BER=тетрафторборат 2-бром-1-етилпіридинію

Дихлорид біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II)

Bn=бензил

BOC=трет-бутоксикарбоніл

BOC₂O=ди-трет-бутилдикарбонат

BP=температура кипіння

Bs=4-бромфенілсульфоніл

Bu=бутил

45 вирах.=вираховано

КБШ=Корі-Бакши-Шибата

CBZ=Cbz=карбоксибензил

KDI=1,1'-карбонілдіімідазол

cm=сантиметр

50 COMU=гексафторфосфат(1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)-

диметиламіноморфолінокарбенію

DABCO=1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан

DBU=1,8-діазабіциклоундец-7-ен

DXE=1,2-дихлоретан

55 DXM=дихлорметан

DDQ=2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінон

DIAD=діізопропілазодикарбоксилат

Діоксан=1,4-діоксан

DIPEA=N, N-діізопропіл-N-етиламін

60 ДМФА=N, N-диметилформамід

	ДМАП=4-диметиламінопіридин
	DMPU=1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон
	ДМСО=диметилсульфоксид
	dppf=1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
5	DSC=N, N'-дисукцинімідилкарбонат
	EA=EtOAc=етилацетат
	EC ₅₀ =напівмаксимальна ефективна концентрація
	EDC=1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
	Et=етил
10	Et ₂ O=діетиловий ефір
	EtOAc=етилацетат
	EtOH=етанол
	екв.=еквівалент
	F-ЯМР=спектроскопія ядерного магнітного резонансу на ядрах фтору
15	г=грам
	год.=година
	HATU=гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію
	ВГС=вірус гепатиту С
	ГЕПЕС=гідроксиетилпіперазинетансульфонова кислота
20	Hex=hex=гексан
	HMDS=гексаметилдисилазан(азид)
	HMPA=гексаметилфосфорамід
	¹ H-ЯМР=спектроскопія ядерного магнітного резонансу на протонах
	HOAc=оцтова кислота
25	HOBT=гідроксибензотриазол
	ВЕРХ=високоєфективна рідинна хроматографія
	Гц=герц
	ІПС=ізопропіловий спирт
	i=ізо
30	J=стала зв'язку
	KHMDS=біс(триметилсиліл)амід калію
	л=літр
	PXMC-IEP ⁺ =рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (іонізація електророзпиленням)
	LiHMDS=біс(триметилсиліл)амід літію
35	M=молярна концентрація (моль/л)
	mCPBA=мета-хлорпероксибензойна кислота
	Me=метил
	MeCN=АЦН=ацетонітрил
	MeOH=метанол
40	MeТГФ=2-метилтетрагідрофуран
	мг=міліграм
	МГц=мегагерц
	мл=мілілітр
	ммоль=мілімоль
45	хвил.=хвилина
	МТБЕ=метил-трет-бутиловий ефір
	Ms=метансульфоніл
	MsCl=метансульфонілхлорид
	MS=молекулярні сита
50	МСК=метилсульфонова кислота
	н=нормальний
	н.=нормальна концентрація
	XCl=N-хлорсукцинімід
	HMM=N-метилморфолін
55	HMO=N-метилморфолін-N-оксид
	NMP=N-метилпіролідінон
	o/n=впродовж ночі
	ПЛР=полімеразна ланцюгова реакція
	Pf=9-феніл-9H-флуорен-9-іл
60	ЗГ=захисна група

ПЕ=петролейний ефір

Ph=феніл

PhMe=толуол

pM=пікомолярний

5 PMB=4-метоксибензил

Pr=пропіл

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 = \text{PdCl}_2(\text{dppf}) = \text{PdCl}_2\text{dppf} = (1,1'\text{-біс(дифенілфосфіно)-фероцен)дихлорпаладій(II)}$

RPh_3 =трифенілфосфін

R_t =час утримання

10 КТ=кімнатна температура

нас=нас.=насичений

втор=вторинний

S_N1 =мономолекулярне нуклеофільне заміщення

S_N2 =бімолекулярне нуклеофільне заміщення

15 S_NAr =ароматичне нуклеофільне заміщення

трет=третинний

ТБАФ=фторид тетра-н-бутиламонію

ТБС=ТБДМС=трет-бутилдиметилсиліл

ТВТУ=тетрафторборат О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію

20 ТЕА=триетиламін

Темп.=температура

ТЕМРО=(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил

Tf=трифторметансульфоніл

ТФК=трифтороцтова кислота

25 ТГФ=тетрагідрофуран

ТІПС=триізопропілсиліл

ТШХ=тонкошарова хроматографія

ТМС=триметилсиліл

TMSOTf=триметилсилілтрифторметансульфонат

30 ТРАР=перрутенат тетрапропіламонію

Tt=трифенілметил

Ts=пара-толуолсульфоніл

мас.=маса

мас./мас.=масове співвідношення

35 Визначення

Якщо не зазначено інше, наступні терміни та фрази, застосовувані у даній заявці, приймають наступні значення:

Якщо циклічна група (наприклад, циклоалкільна, карбоциклільна, біциклічна карбоциклільна, гетероарильна, гетероциклільна) обмежена числом або діапазоном чисел, число або числа відносяться до числа атомів, що утворюють циклічну групу, включаючи гетероатоми. Таким чином, наприклад, 4-8-членна гетероциклільна група містить 4, 5, 6, 7 або 8 кільцевих атомів.

"Алкеніл" відноситься до вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить щонайменше один ненасичений зв'язок, наприклад, подвійний зв'язок (sp^2)вуглець-(sp^2)вуглець. Наприклад, алкенільна група може містити від 2 до 8 атомів вуглецю (наприклад, C_2 - C_8 алкеніл) або від 2 до 6 атомів вуглецю (наприклад, C_2 - C_6 алкеніл). Приклади підходящих алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етилен або вініл ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) та аліл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

"Алкенілен" відноситься до алкену, який містить два одновалентних радикальних центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного алкену. Приклади алкеніленових радикалів включають, але не обмежуються ними, 1,2-етенілен ($-\text{CH}=\text{CH}-$) або проп-1-енілен ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

"Алкокси" являє собою $\text{RO}-$, де R являє собою алкіл, визначений у даному описі. Необмежуючі приклади алкоксигруп включають метокси, етокси та пропокси.

"Алкіл" відноситься до насиченого вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом. Наприклад, алкільна група може містити від 1 до 8 атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_8 алкіл) або від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_6 алкіл) або від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл та децил.

"Алкілен" відноситься до алкілу, який містить два одновалентних радикальних центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного алкану. Приклади алкіленових радикалів включають, але не обмежуються

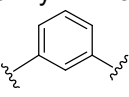
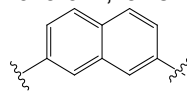
ними, метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) та бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

"Алкініл" відноситься до вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить щонайменше один ненасичений зв'язок, наприклад, потрійний зв'язок (sp)вуглець-(sp)вуглець. Наприклад, алкінільна група може містити від 2 до 8 атомів вуглецю (наприклад, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкін) або від 2 до 6 атомів вуглецю (наприклад, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл). Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, ацетиленіл ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) та пропаргіл ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

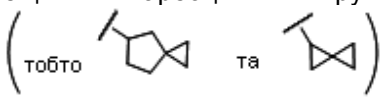
"Алкінілен" відноситься до алкінілу, який містить два одновалентних радикальних центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну. Типові алкініленові радикали включають, але не обмежуються ними, ацетилен ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргілен ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) та 1-пентинілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

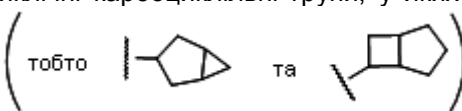
"Арил" відноситься до ароматичного кільця, що складається тільки з атомів вуглецю, або до системи з декількох конденсованих кілець, що складаються тільки з атомів вуглецю (наприклад, конденсованої поліциклічної кільцевої системи), у якій щонайменше одне з кілець є ароматичним. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Слід розуміти, що місце приєднання системи з декількох конденсованих кілець, описаної вище, може знаходитися у будь-якому положенні кільцевої системи, включаючи ароматичний або карбоциклічний фрагменти кілець. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, феніл, нафтил, тетрагідронафтил та інданіл.

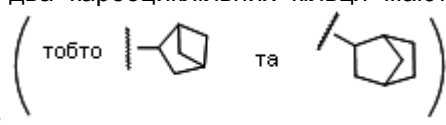
"Арилен" відноситься до арилу, визначеного у даному описі, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від двох різних атомів вуглецю вихідного арилу. Типові ариленові радикали включають, але не обмежуються ними,

фенілен, наприклад, , та нафтілен, наприклад, .

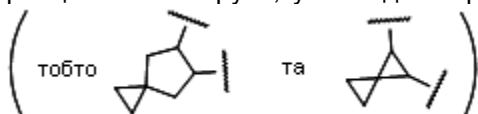
"Біциклічний карбоцикліл" відноситься до 5-14-членного насиченого або частково ненасиченого біциклічного вуглеводню, що складається з конденсованих, місткових або спірокілець, та що приєднується через кільцевий атом вуглецю. У спіро біциклічному карбоциклілі два кільця мають один загальний атом вуглецю. У конденсованому біциклічному карбоциклілі два кільця мають два загальних, суміжних атоми вуглецю. У містковому біциклічному карбоциклілі два кільця мають три або більше загальних, несуміжних атомів вуглецю. Приклади біциклічних карбоциклільних груп включають, але не обмежуються ними, спіро біциклічні карбоциклільні групи, у яких два карбоциклільних кільця мають один загальний

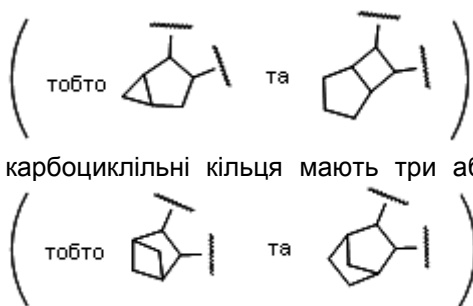
атом , конденсовані біциклічні карбоциклільні групи, у яких два

карбоциклільних кільця мають два загальних атоми , та місткові біциклічні карбоциклільні групи, у яких два карбоциклільних кільця мають три або

більше (наприклад, 3, 4, 5 або 6) загальних атомів .

"Біциклічний карбоциклілен" відноситься до біциклічного карбоциклілу, визначеного вище, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного біциклічного карбоциклілу. Приклади біциклічних карбоцикліленових груп включають, але не обмежуються ними, спіро біциклічні карбоцикліленові групи, у яких два карбоциклільних кільця мають один

загальний атом , конденсовані біциклічні карбоцикліленові групи, у яких два карбоциклільних кільця мають два загальні атоми



, та місткові біциклічні карбоцикліленові групи, у яких два карбоциклільні кільця мають три або більше (наприклад, 3, 4, 5 або 6) загальних атомів

"Карбоциклілокси" являє собою RO-, де R являє собою карбоцикліл, визначений у даній заявці.

"Біциклічний карбоциклілокси" являє собою RO-, де R являє собою біциклічний карбоцикліл, визначений у даній заявці.

"Карбоцикліл" та "карбоцикл" відносяться до вуглеводневої групи, що містить одне насичене або частково ненасичене кільце та що приєднується через атом вуглецю. У різних варіантах реалізації карбоцикліл відноситься до насичених або частково ненасичених C₃-C₁₂ циклічних фрагментів, приклади яких включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил та циклооктил.

"Карбоциклілен" (а також "карбоциклен") відноситься до карбоциклілу, визначеного у даному описі, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного карбоциклілу. Приклади карбоцикленів включають, але не обмежуються ними, циклопропілен, циклобутилен, циклопентилен та циклогексилен.

"Карбоциклілалкіл" відноситься до вуглеводневої групи, що містить одне насичене або частково ненасичене кільце, приєднане до алкільної групи, та яка приєднується через кільцевий атом вуглецю або атом вуглецю алкільної групи. У різних варіантах реалізації карбоциклілалкіл відноситься до насичених або частково ненасичених C₇-C₁₂ карбоциклілалкільних фрагментів, приклади яких включають циклопропілалкіл, циклобутилалкіл, циклопропілетил та циклопропілпропіл.

"Карбоциклілалкілен" відноситься до карбоциклілалкілу, визначеного у даному описі, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідного циклоалкілалкілу. Приклади циклоалкіленів включають, але не обмежуються ними, циклопропілметилен та циклопропілпропілметилен.

"Циклоалкіл" відноситься до вуглеводневої групи, яка містить одне насичене кільце та яка приєднується через кільцевий атом вуглецю. У різних варіантах реалізації циклоалкіл відноситься до насичених C₃-C₁₂ циклічних фрагментів, приклади яких включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

"Циклоалкокси" являє собою RO-, де R являє собою циклоалкіл, визначений у даному описі.

"Прямий зв'язок" відноситься до ковалентного зв'язку між двома атомами.

"Галоген-" або "галоген" відноситься до хлор- (-Cl), бром- (-Br), фтор- (-F) або йод- (-I).

"Галогеналкеніл" відноситься до алкенільної групи, визначеної у даному описі, заміщеної одним або більше атомами галогенів.

"Галогеналкокси" відноситься до алкоксигрупи, визначеної у даному описі, заміщеної одним або більше атомами галогенів.

"Галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, у якій один або більше атомів водню алкільної групи замінені атомами галогенів. Приклади галогеналкільних груп включають, але не обмежуються ними, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ та -CH₂CF₃.

"Галогеналкілен" відноситься до алкіленової групи, визначеної у даному описі, заміщеної одним або більше атомами галогенів.

"Гетероалкіл" відноситься до алкільної групи, визначеної у даному описі, у якій один або більше атомів вуглецю замінені атомами кисню, сірки або азоту.

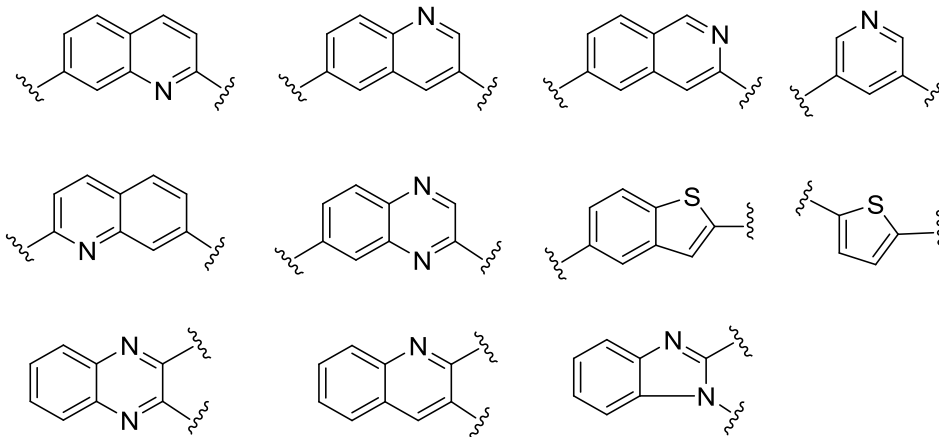
"Гетероалкілен" відноситься до алкіленової групи, визначеної у даному описі, у якій один або більше атомів вуглецю замінені атомами кисню, сірки або азоту.

"Гетероалкеніл" відноситься до алкенільної групи, визначеної у даному описі, у якій один або більше атомів вуглецю замінені атомами кисню, сірки або азоту.

"Гетероалкенілен" відноситься до гетероалкенільної групи, визначеної вище, що містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю вихідної гетероалкенільної групи.

"Гетероалкіл" відноситься до ароматичного кільця, яке містить щонайменше один кільцевий атом, відмінний від атомів вуглецю та вибраний з групи, що складається з кисню, азоту або сірки, термін також включає системи з декількох конденсованих кілець, що містять щонайменше одне таке ароматичне кільце. Наприклад, гетероарилі включають моноциклічні, біциклічні або трициклічні кільця, що містять до 6 атомів у кожному з кілець, де щонайменше одне з кілець є ароматичним та містить від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, вибраних з групи, що складається з кисню, азоту або сірки. Кільця системи з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з іншим за допомогою конденсованих, спіро- або місткових зв'язків, з урахуванням допустимих валентностей. Необмежуючі приклади гетероарилів включають піридил, тієніл, фураніл, піримідил, іміазоліл, піраніл, піразоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піроліл, придазиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензофураніл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, бензотієніл, індоліл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, бензіміазоліл, ізоіндоліл, бензотриазоліл, пуриніл, тіанафтеніл та піразиніл. Гетероарил може приєднуватися по ароматичному кільцю, або, якщо гетероарил є біциклічним або трициклічним, та одне з кілець є неароматичним або не містить гетероатомів, гетероарил може приєднуватися по неароматичному кільцю або по кільцю, що не містить гетероатомів. "Гетероарил" також включає N-оксидні похідні будь-якого з атомів азоту, що містяться у гетероарилі.

"Гетероарилєн" відноситься до гетероарилу, визначеного вище, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і того ж або від двох різних атомів вуглецю або шляхом видалення одного атому водню від атому вуглецю та видалення одного атому водню від атому азоту вихідної гетероарильної групи. Необмежуючі приклади гетероарилєнових груп являють собою:



"Гетероцикліл" відноситься до насиченої або частково ненасиченої моноциклічної, біциклічної або трициклічної групи, що містить від 2 до 14 кільцевих атомів вуглецю та, на додаток до кільцевих атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню та сірки. Кільця бі- або трициклічних гетероциклічних груп можуть бути зв'язані за допомогою конденсованих, місткових або спірозв'язків. У різних варіантах реалізації гетероциклічна група приєднана до іншого фрагменту через атом вуглецю або через гетероатом. Приклади гетероциклілів включають, без обмежень, азетидиніл, оксазолініл, ізоксазолініл, оксетаніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідроізохінолініл, 1,4-діоксаніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензоіміазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроіміазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізооксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротриазоліл, дигідроазетидиніл, метилєндіоксibenзоїл, хроманіл, дигідропіранохіноксалініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрохінолініл, дигідропіранохінолініл та тетрагідротієніл та N-оксиди зазначених груп. "Спіро біциклічна гетероциклічна група" відноситься до біциклічної гетероциклічної групи, де два кільця біциклічної гетероциклічної групи мають один загальний атом. "Конденсована біциклічна гетероциклічна група" відноситься до біциклічної гетероциклічної групи, де два кільця біциклічної гетероциклічної групи мають два загальні атоми. "Місткова біциклічна гетероциклічна група" відноситься до біциклічної гетероциклічної групи, де два кільця біциклічної гетероциклічної групи мають три або більше (наприклад, 3, 4, 5 або 6) загальних атомів.

"Гетероциклен" відноситься до гетероциклілу, визначеного вище, який містить два одновалентні радикальні центри, отримані шляхом видалення двох атомів водню від одного і

того ж або від двох різних атомів вуглецю, від атому вуглецю та від гетероатому або від двох гетероатомів вихідного гетероциклу.

"Проліки" відносяться до будь-якої сполуки, яка при введенні у біологічну систему приводить до утворення лікарського засобу або активного інгредієнту у результаті самодовільної(их) хімічної(их) реакції(ій), хімічної(их) реакції(ій), каталізуємої(их) ферментами, фотолізу та/або метаболічної(их) хімічної(их) реакції(ій). Таким чином, проліки являють собою ковалентно модифікований аналог або латентну форму терапевтично активної сполуки. Необмежуючі приклади проліків включають складноефірні фрагменти, фрагменти на основі четвертинного амонію, гліколеві фрагменти та т.п.

Термін "можливо заміщений" відноситься до фрагменту, у якому всі замісники являють собою атоми водню або у якому один або більше атомів водню замінені на замісники, відмінні від водню; тобто можливо заміщений фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним.

"Відхідна група" (ВГ) відноситься до фрагменту сполуки, який є активним при перегрупованні або заміщенні у процесі хімічної реакції. Приклади, у яких відбувається таке перегруповання або заміщення, включають, але не обмежуються ними, біомолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N2), мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1), нуклеофільне ароматичне заміщення (S_NAr) та перехресне сполучення, що каталізують перехідними металами. Приклади відхідних груп включають, але не обмежуються ними, атоми галогенів (наприклад, -Cl, -Br, -I) та сульфонати (наприклад, мезилат (-OMs), тозилат (-OTs) або трифлат (-OTf)). Спеціалісту у даній галузі відомі різні відхідні групи та способи активації, а також зрозумілі відповідні фрагменти, що виступають як відхідні групи, в залежності від конкретної хімічної реакції, функціональної групи, до якої приєднана зазначена група, та хімічних реагентів, що застосовуються з метою впливу на реакцію перегруповання або заміщення. Як необмежуючий приклад, у деяких випадках атоми галогенів (наприклад, -Cl, -Br або -I) виступають як відхідні групи у реакції, що каталізують перехідним металом (наприклад, у каталізуємій Pd реакції сполучення Сузукі між арилгалогенідом та арилбороновою кислотою) та іншими реагентами, такими як основи.

Стереоізомери

Сtereoхімічні визначення та умовні позначення, застосовувані у даному описі, відповідають S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; та Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Термін "хіральний" відноситься до молекул, що мають властивість несумісності зі своїм дзеркальним відображенням, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, що мають властивість сумісності зі своїм дзеркальним відображенням.

"Ізомери" являють собою різні сполуки, що мають однакову молекулярну формулу. Ізомери включають стереоізомери, енантіомери та діастереомери.

"Діастереомери" являють собою стереоізомери, які містять щонайменше два асиметричні атоми та які не є дзеркальними відображеннями один іншого.

"Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, що є несумісними дзеркальними відображеннями один іншого. 1:1 суміш пари енантіомерів називається "рацемічною" сумішшю. За необхідності для позначення рацемічної суміші застосовують термін "(±)".

Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але відрізняються просторовим розташуванням атомів або груп.

Сполуки, описані у даній заявці, можуть містити хіральні центри, наприклад, хіральні атоми вуглецю. Таким чином, такі сполуки включають рацемічні суміші стереоізомерів, у тому числі енантіомерів, діастереомерів та атропоізомерів. Крім того, сполуки, описані у даній заявці, включають суміші з переважним вмістом одного з оптичних ізомерів або розділені оптичні ізомери по будь-якому або по всім асиметричним, хіральним атомам. Іншими словами, хіральні центри, представлені на зображеннях, забезпечують наявність хіральних ізомерів або рацемічних сумішей. Рацемічні суміші та суміші діастереомерів, а також індивідуальні оптичні ізомери, виділені або синтезовані у формі, що, по суті, не містить їх енантіомерних або діастереомерних партнерів, включені у обсяг даного винаходу. Рацемічні суміші можна розділяти на індивідуальні, по суті, оптично чисті ізомери за допомогою добре відомих способів, таких як, наприклад, розділення солей діастереомерів, утворених із застосуванням оптично активних добавок, наприклад, кислот або основ, з наступним зворотним перетворенням у оптично активні сполуки. Також цільовий оптичний ізомер можна синтезувати за допомогою стереоспецифічних реакцій із застосуванням відповідного стереоізомеру як вихідного матеріалу.

Слід розуміти, що для сполук, описаних у даній заявці, при зображенні зв'язку без зазначення стереохімії (наприклад, у плоскому вигляді) атом, до якого прикріплений зв'язок,

включає всі стереохімічні можливості. Також слід розуміти, що, якщо не зазначено інше, при зображенні зв'язку із зазначенням стереохімії (наприклад, у вигляді напівжирної лінії, жирного клину, пунктирної лінії або пунктирного клину) атом, до якого прикріплений стереохімічний зв'язок, має зазначену стереохімію. Відповідно, у одному з варіантів реалізації сполука, описана у даній заявці, містить більше 50 % одного з енантіомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 80 % одного з енантіомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 90 % одного з енантіомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 98 % одного з енантіомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 99 % одного з енантіомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить більше 50 % одного з діастереомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 80 % одного з діастереомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 90 % одного з діастереомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 98 % одного з діастереомерів. У іншому варіанті реалізації сполука, описана у даній заявці, містить щонайменше 99 % одного з діастереомерів.

Таутомери

У деяких випадках сполуки, описані у даній заявці, також можуть існувати у вигляді таутомерних ізомерів. Хоча може бути зображена тільки одна делокалізована резонансна структура, всі такі форми включені у обсяг даного винаходу. Наприклад, енамінові таутомери можуть існувати для пуринових, піримідинових, імізольних, гуанідинових, амідинових та тетразольних систем, та всі їх можливі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу.

Ізотопи

Спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що даний винахід також включає будь-які заявлені сполуки, що мають вміст одного або більше ізоотопів будь-якого одного або всіх атомів, що перевищує природні ізоотопні відношення, включаючи, але, не обмежуючись ним, дейтерій (^2H або D). Як необмежуючий приклад, група $-\text{CH}_3$ може бути замінена групою $-\text{CD}_3$.

Конкретні значення для радикалів, замісників та діапазонів, перераховані нижче, представлені тільки для ілюстрації; вони не виключають інших певних значень або інших значень, що знаходяться у межах певних діапазонів, для радикалів та замісників.

Захисні групи

У деяких варіантах реалізації захисні групи включають фрагменти проліків та хімічні захисні групи. Захисні групи можуть бути представлені скороченням "ЗГ".

"Захисна група" ("ЗГ") відноситься до фрагменту сполуки, який екранують або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки, в цілому. Хімічні захисні групи та способи введення/зняття захисту добре відомі у даній галузі. Див., наприклад, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^е видання; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007. Див. також Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, 3^е видання; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 2005, зокрема, розділ 1, захисні групи: огляд, сторінки 1-48, розділ 2, карбонільні захисні групи, сторінки 49-118, розділ 3, діольні захисні групи, сторінки 119-186, розділ 4, гідроксильні захисні групи, сторінки 187-364, розділ 5, тіольні захисні групи, сторінки 365-392. Захисні групи звичайно використовують для екранування реакційної здатності конкретних функціональних груп для сприяння ефективності протікання цільових хімічних реакцій, наприклад, для утворення та руйнування хімічних зв'язків згідно із запланованим порядком.

Окрім реакційної здатності захищеної функціональної групи введення захисту функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, такі як полярність, ліпофільність (гідрофобність) та інші властивості, які можуть бути виміряні за допомогою звичайного аналітичного обладнання. Хімічно захищені проміжні сполуки самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними.

У деяких варіантах реалізації захисні групи можна використовувати для попередження побічних реакцій за участі захищеної групи у процесі синтезу. Вибір відповідних груп для захисту та природа хімічних захисних груп "ЗГ" залежать від характеру реакції, для протидії якій вводять захист (наприклад, кислотних, основних, окисних, відновних або інших умов), та передбачуваного напрямку синтезу. Якщо сполука замінена декількома ЗГ, ЗГ не обов'язково повинні бути та, як правило, не є однаковими. В цілому, ЗГ використовують для захисту функціональних груп, таких як карбоксильні, гідроксильні, тіо- або аміногрупи, та, отже, для попередження побічних реакцій або іншого сприяння ефективності синтезу. Порядок зняття захисту з одержанням вільних незахищених груп залежить від передбачуваного напрямку синтезу та передбачуваних умов реакції, та зняття захисту може бути проведене у будь-якому

порядку, визначеному спеціалістом у даній галузі.

Солі та гідрати

Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук, описаних у даній заявці, включають солі, отримані з відповідних основ, такі як солі лужних металів (наприклад, натрію), лужноземельних металів (наприклад, магнію), амонію та NX_4^+ (де X являє собою C_1 - C_4 алкіл). Фармацевтично прийнятні солі атому азоту або аміногрупи включають, наприклад, солі органічних карбоксильних кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова, винна, малеїнова, малінова, яблучна, ізетіонова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічних сульфонових кислот, таких як метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова та п-толуолсульфонова кислоти; та неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі сполуки з гідроксильною групою містять аніон зазначеної сполуки у поєднанні з підходящим катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де кожен з X незалежно вибраний з H або C_1 - C_4 алкільної групи).

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук, описаних у даній заявці, звичайно є фармацевтично прийнятними, тобто вони являють собою солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислоти або основи. Тим не менше, солі кислот або основ, що не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру або суміші стереоізомерів або іншої сполуки, описаної у даній заявці. Усі солі, отримані з фармацевтично прийнятних або фармацевтично неприйнятних кислот або основ, включені у обсяг даного винаходу.

Солі металів звичайно отримують шляхом взаємодії гідроксиду металу зі сполукою, описаною у даній заявці. Приклади солей металів, які можуть бути отримані зазначеним способом, являють собою солі, які містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Сіль металу з гіршою розчинністю можна осаджувати з розчину солі з кращою розчинністю шляхом додавання підходящої сполуки металу.

Крім того, солі можна отримувати шляхом приєднання деяких органічних та неорганічних кислот, наприклад, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 або органічних сульфонових кислот, до основних центрів, таких як аміни. Нарешті, слід розуміти, що композиції згідно з даним винаходом містять сполуки, описані у даній заявці, у їх неіонізованих, а також цвіттеріонних, формах, у поєднанні із стехіометричною кількістю води, тобто у вигляді гідратів.

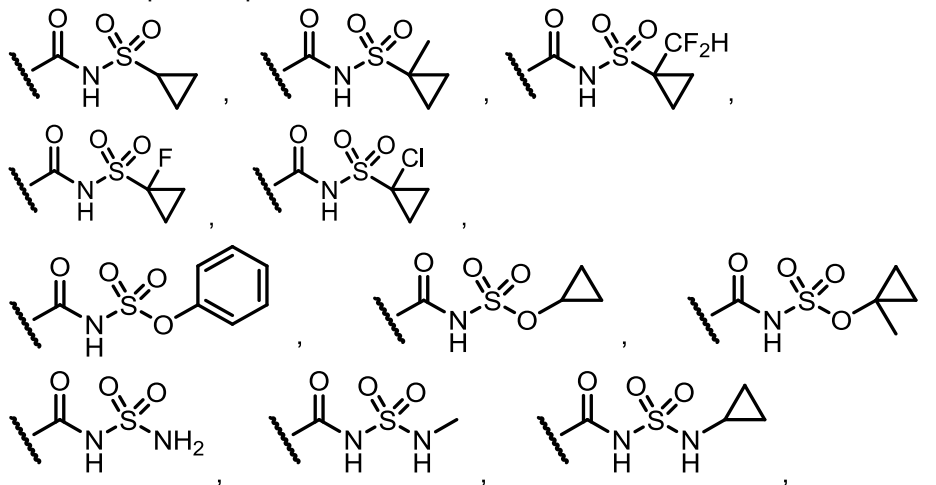
Варіанти реалізації

У деяких варіантах реалізації А являє собою $-C(O)-$, 6-10-членний арилен або 5-6-членний гетероарил, де зазначений арилен або гетероарил можливо заміщений 1-4 галогенами або галогеналкілами. У деяких варіантах реалізації А являє собою $-C(O)-$.

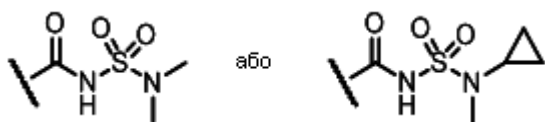
У деяких варіантах реалізації М являє собою $-O-$ або зв'язок. У деяких варіантах реалізації М являє собою $-O-$.

У деяких варіантах реалізації G являє собою $-CO_2H$ або $-CONHSO_2Z^2$. У деяких варіантах реалізації G являє собою $-CONHSO_2Z^2$. У деяких варіантах реалізації G являє собою $-CONHSO_2Z^2$, та Z являє собою циклопропіл, можливо заміщений метилом.

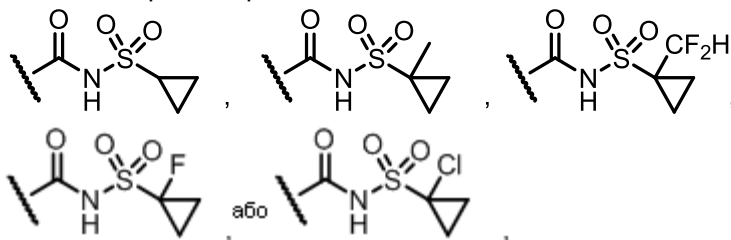
У деяких варіантах реалізації G являє собою:



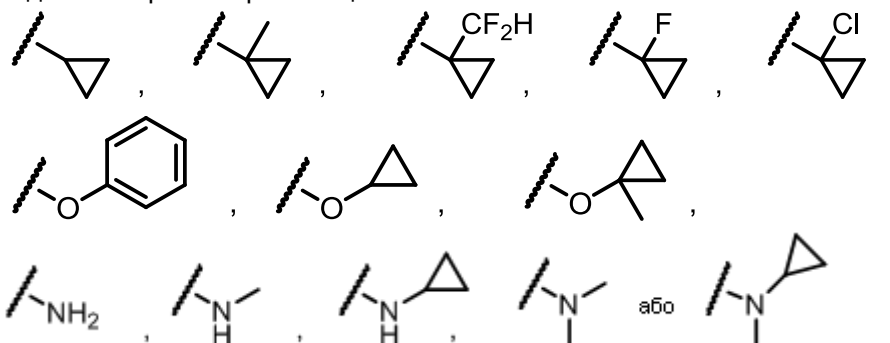
45



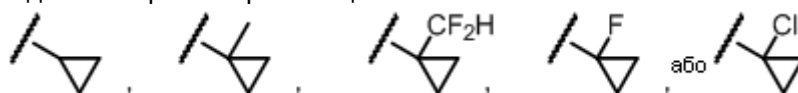
У деяких варіантах реалізації G являє собою:



5 У деяких варіантах реалізації Z² являє собою:



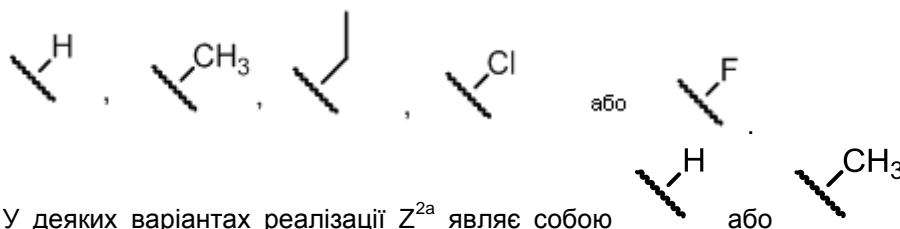
У деяких варіантах реалізації Z² являє собою:



10

У деяких варіантах реалізації Z^{2a} являє собою водень, галоген або метил. У деяких варіантах реалізації Z^{2a} являє собою:

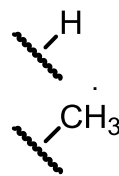
або



15

У деяких варіантах реалізації Z^{2a} являє собою (тобто водень або метил).

У деяких варіантах реалізації Z^{2a} являє собою



У деяких варіантах реалізації Z^{2a} являє собою (тобто метил).

20

У деяких варіантах реалізації один з R³, R⁴ та R⁵ являє собою Z¹, та решта два являють собою H. У деяких варіантах реалізації кожен з R³, R⁴ та R⁵ являє собою H.

У деяких варіантах реалізації X являє собою -OC(O)-, -O- або прямий зв'язок. У деяких варіантах реалізації X являє собою -O-.

У деяких варіантах реалізації X являє собою -OC(O)-, -O- або прямий зв'язок. У деяких других варіантах реалізації X являє собою -O-.

25

У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₆ карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₄ алкілом або C₁-C₃ галогеналкілом.

У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, приєднаний до L та до

решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₅ карбоциклілен можливо заміщений метилом,

етилом або трифторметилом. У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю.

У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₃-C₆ циклоалкіл, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₅ циклоалкіл можливо заміщений метилом, етилом

або трифторметилом. У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₃-C₆ циклоалкіл, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю.

У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою циклопропіл, можливо заміщений метилом або трифторметилом.

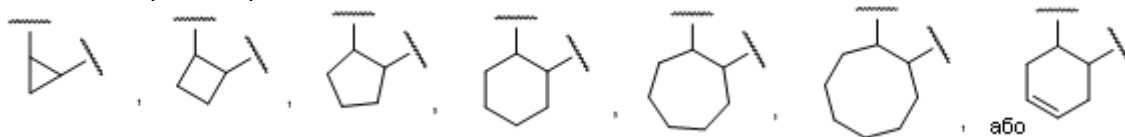
У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₆-C₈ містковий біциклічний карбоциклілен або C₆-C₈ конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю.

У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою C₆-C₈ містковий біциклічний циклоалкіл або C₆-C₈ конденсований біциклічний циклоалкіл, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh) через два суміжні атоми вуглецю.

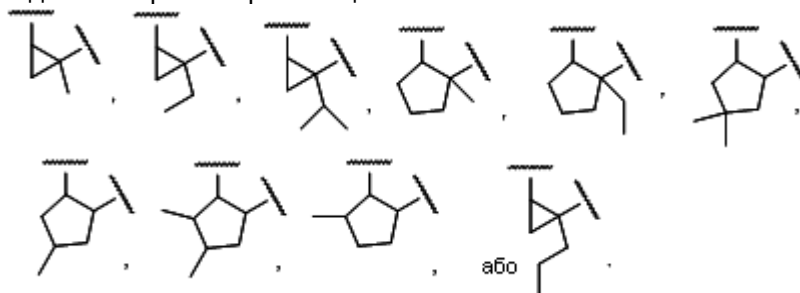
У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹ або T¹². У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою T¹, T², T³, T⁴, T⁹, T¹⁰, T¹¹ або T¹⁴. У деяких

варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою T¹, T² або T³, можливо заміщений 1-4 Z¹ групами, які можуть бути однаковими або можуть відрізнятися.

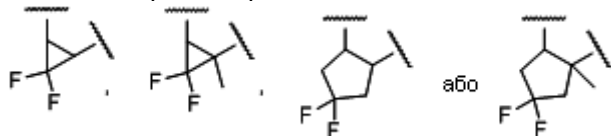
У деяких варіантах реалізації T¹ являє собою



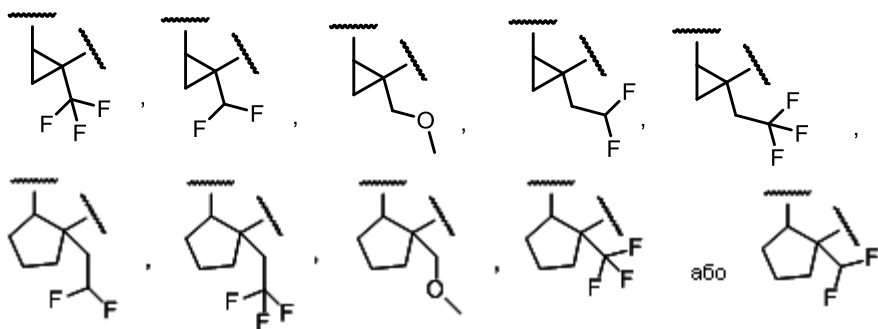
У деяких варіантах реалізації T² являє собою



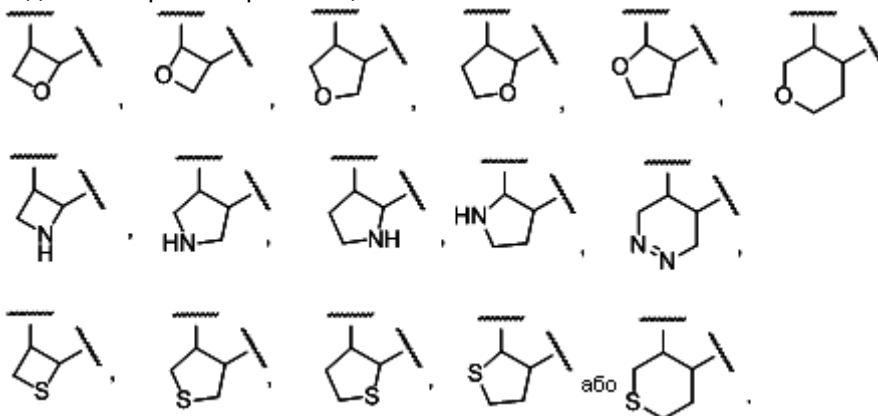
У деяких варіантах реалізації T³ являє собою



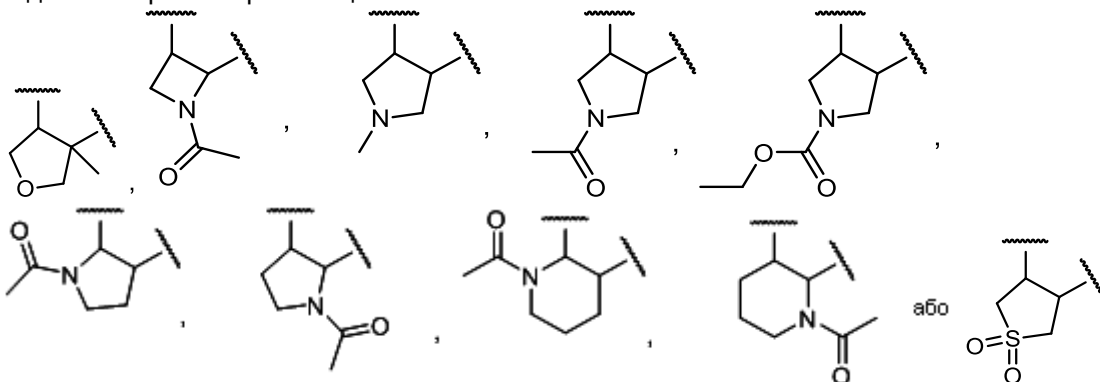
У деяких варіантах реалізації T⁴ являє собою



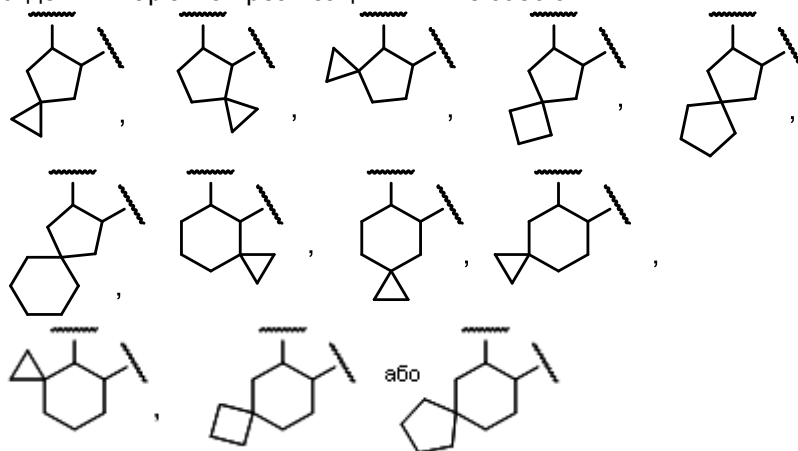
У деяких варіантах реалізації T^5 являє собою



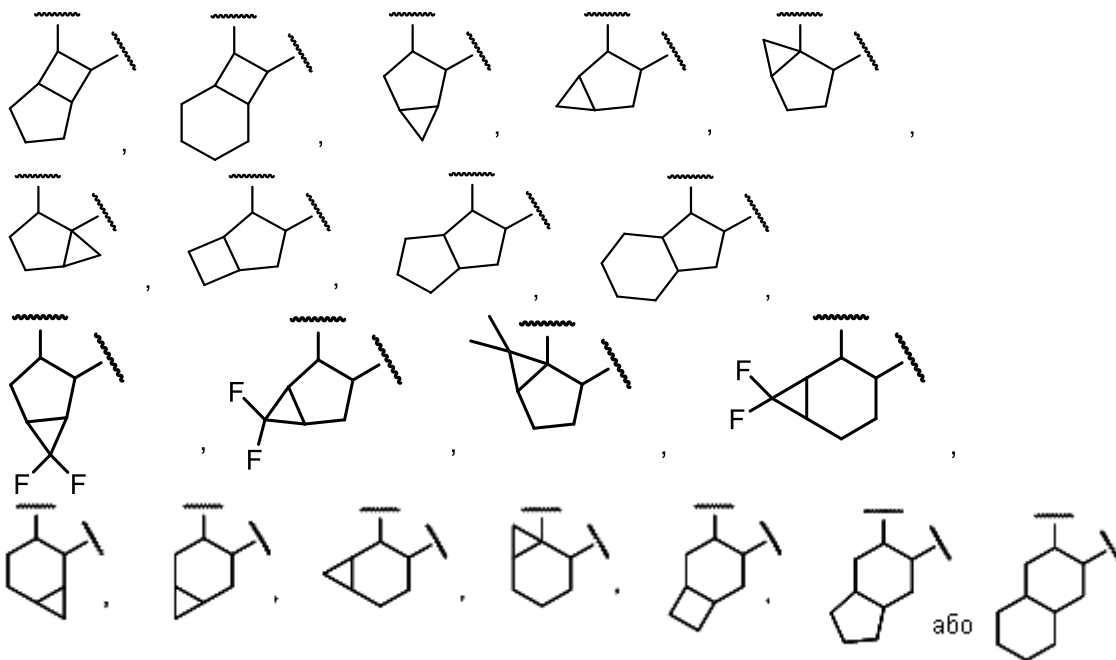
5 У деяких варіантах реалізації T^8 являє собою



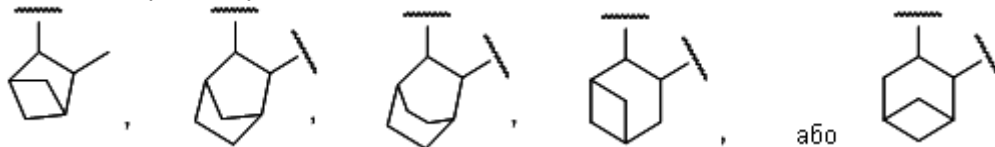
У деяких варіантах реалізації T^9 являє собою



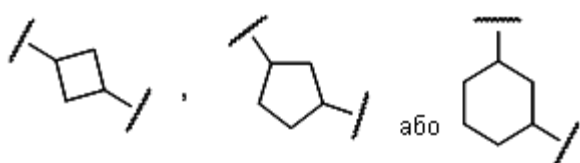
У деяких варіантах реалізації T^{10} являє собою



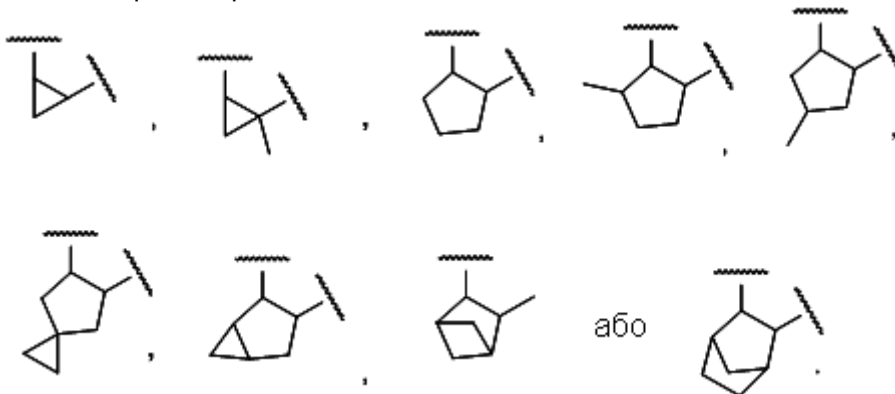
5 У деяких варіантах реалізації T^{11} являє собою



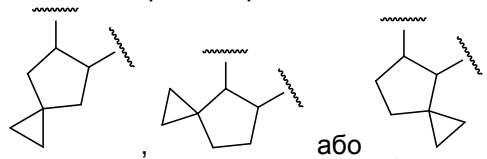
У деяких варіантах реалізації T^{12} являє собою
або



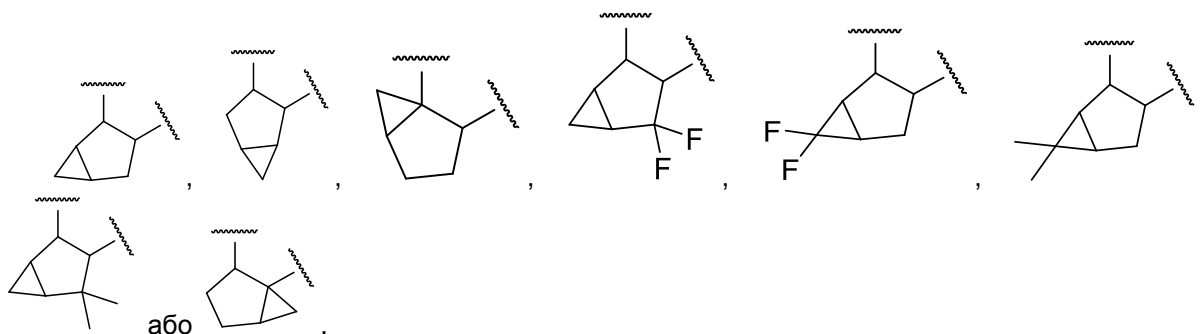
10 У інших варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою



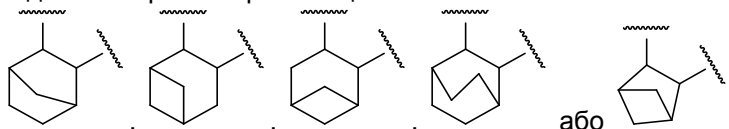
У деяких варіантах реалізації T^1 являє собою:



У деяких варіантах реалізації T^2 являє собою:

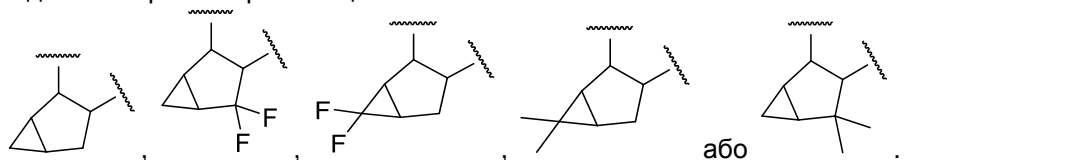


У деяких варіантах реалізації T^3 являє собою:

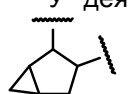


- 5 У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою T^2 , можливо заміщений 1-4 Z^1 групами, які можуть бути однаковими або можуть відрізнятися.

У деяких варіантах реалізації T^2 являє собою:

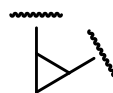


У деяких варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою

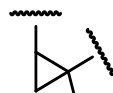


10

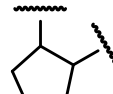
У інших варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою



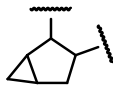
У інших варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою



У інших варіантах реалізації \textcircled{T} являє собою

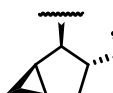


У деяких варіантах реалізації T^2 являє собою:



15

У деяких варіантах реалізації T^2 являє собою:

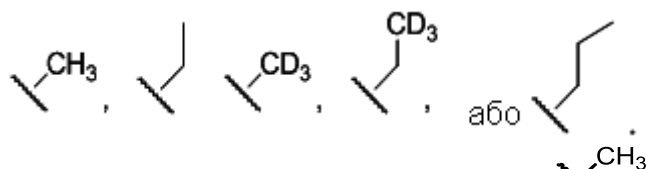


У деяких варіантах реалізації T^2 являє собою: (стереоізомер біцикло[3.1.0]гексанілену).

У деяких варіантах реалізації J являє собою J^1 , J^4 , J^5 або J^8 . У інших варіантах реалізації J являє собою J^4 . У деяких варіантах реалізації J являє собою J^5 .

20

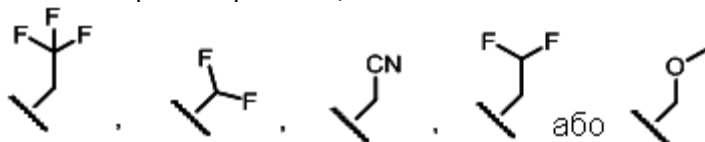
У інших варіантах реалізації J^4 являє собою



У інших варіантах реалізації J являє собою

У інших варіантах реалізації J являє собою

У інших варіантах реалізації J⁵ являє собою



5

У деяких варіантах реалізації J являє собою C₁-C₃ алкіл. У деяких варіантах реалізації J являє собою метил або етил. У інших варіантах реалізації J являє собою -CH₂-CH₃.

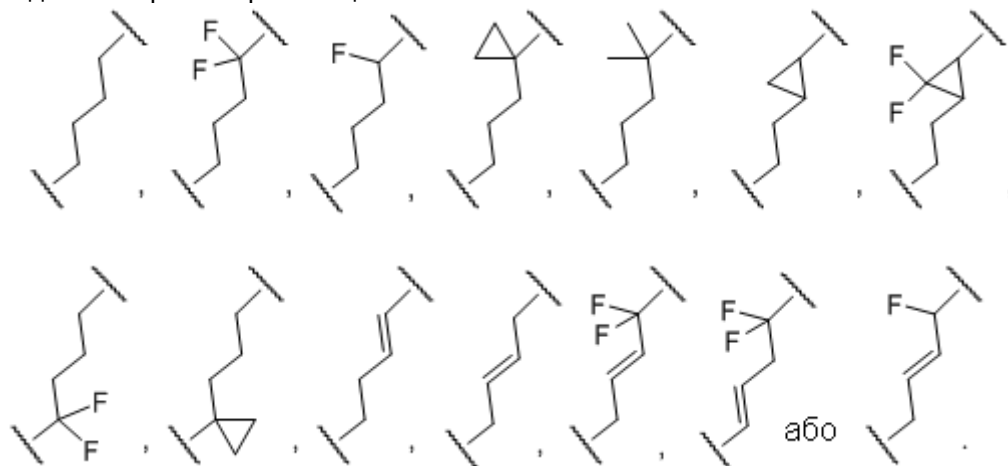
У деяких варіантах реалізації L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸ або L⁹. У одному з варіантів реалізації L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵ або L⁶. У деяких варіантах реалізації L являє собою L¹ або L².

10

У деяких варіантах реалізації L являє собою C₃-C₆ алкілен, заміщений 1-4 галогенами.

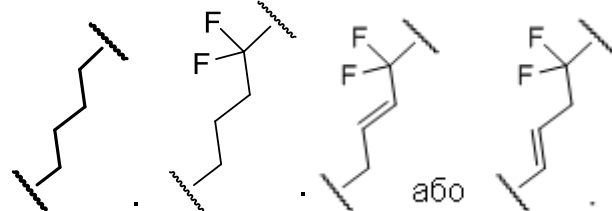
У деяких варіантах реалізації L являє собою C₅ алкілен, заміщений двома галогенами. У деяких варіантах реалізації кожен з галогенів L являє собою фтор.

У деяких варіантах реалізації L являє собою:

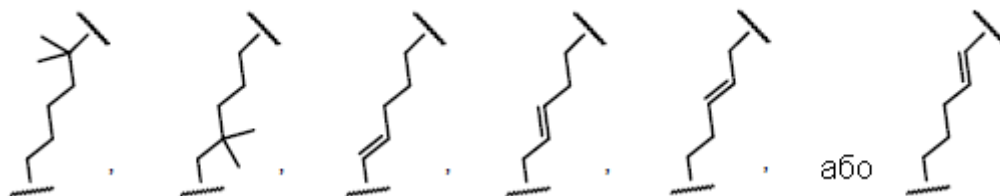
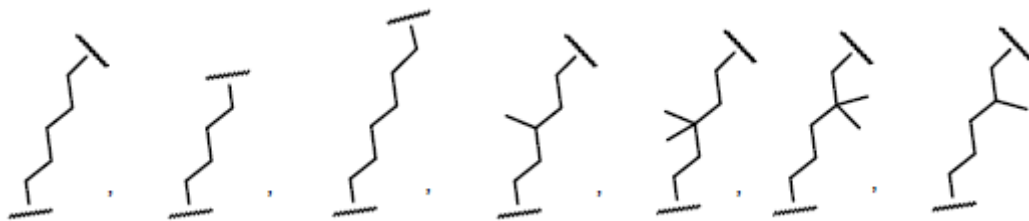


15

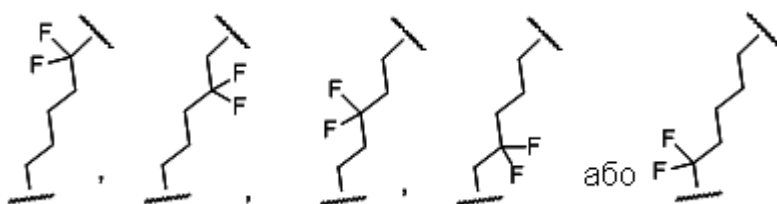
У деяких варіантах реалізації L являє собою



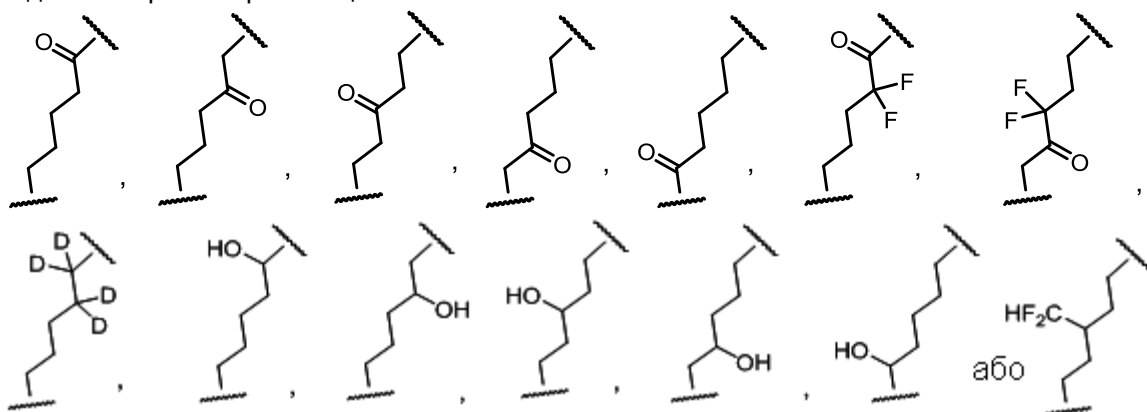
У деяких варіантах реалізації L¹ являє собою:



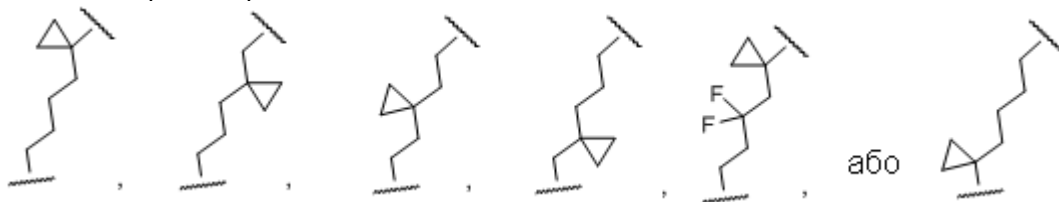
У деяких варіантах реалізації L^2 являє собою:
або



5 У деяких варіантах реалізації L^3 являє собою:

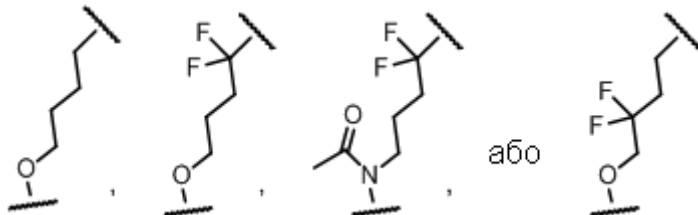


У деяких варіантах реалізації L^4 являє собою:

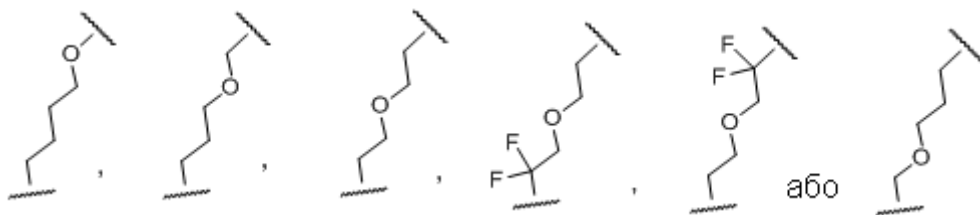


10

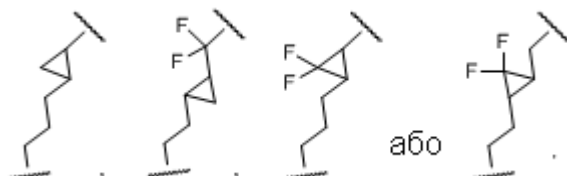
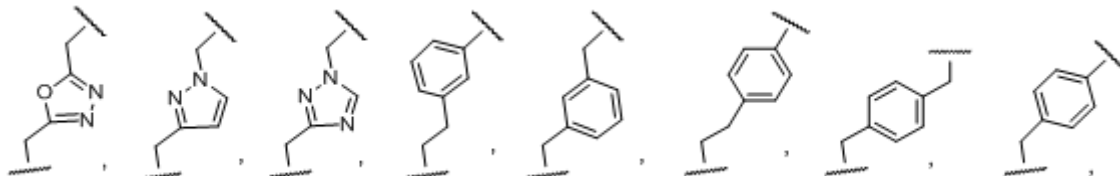
У деяких варіантах реалізації L^5 являє собою:



У деяких варіантах реалізації L^6 являє собою:



У деяких варіантах реалізації L^7 являє собою:

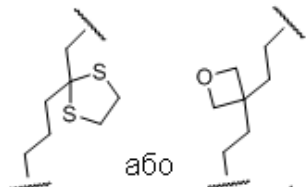


У деяких варіантах реалізації L^8 являє собою:



5

У деяких варіантах реалізації L^9 являє собою:

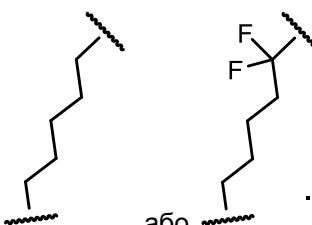


У інших варіантах реалізації L являє собою



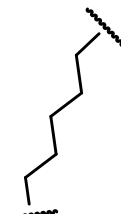
10

У інших варіантах реалізації L являє собою

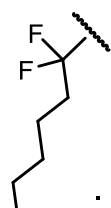


або

У інших варіантах реалізації L являє собою



У інших варіантах реалізації L являє собою



У інших варіантах реалізації L являє собою

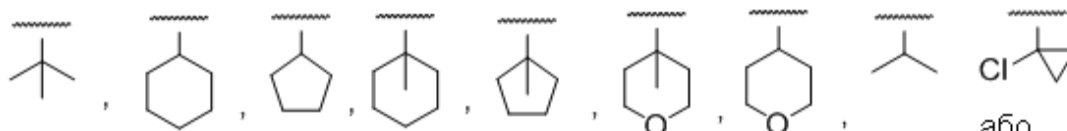


У деяких варіантах реалізації Q являє собою Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 або Q^7 .

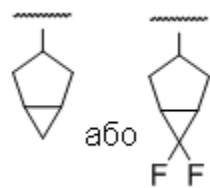
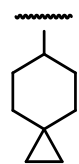
У деяких варіантах реалізації Q^1 являє собою

5

або

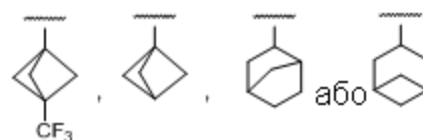


У деяких варіантах реалізації Q^2 являє собою
або

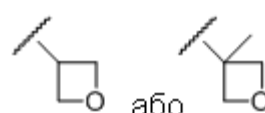


У деяких варіантах реалізації Q^3 являє собою
або

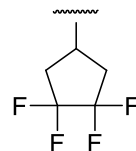
10



У деяких варіантах реалізації Q^4 являє собою
або

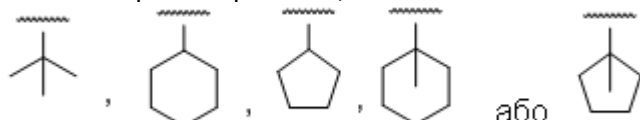


У деяких варіантах реалізації Q^5 являє собою




У деяких варіантах реалізації Q^7 являє собою
У інших варіантах реалізації Q являє собою

15



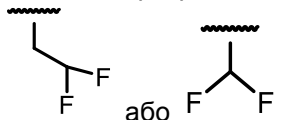
У деяких варіантах реалізації Q являє собою Q^1 . У інших варіантах реалізації Q являє собою

C_1 - C_4 алкіл або C_3 - C_6 карбоцикліл. У інших варіантах реалізації Q являє собою  (тобто трет-бутил). У деяких варіантах реалізації Q являє собою трет-бутил або C_5 - C_6 циклоалкіл.

У деяких варіантах реалізації E являє собою E^1 , E^2 , E^3 або E^4 . У деяких варіантах реалізації E являє собою E^3 .

- 5 У деяких варіантах реалізації E являє собою C_1 - C_3 алкіл, можливо заміщений 1-3 атомами галогенів. У деяких варіантах реалізації E являє собою диформетил.

У інших варіантах реалізації E являє собою



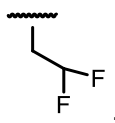
У деяких варіантах реалізації E являє собою



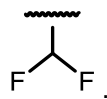
У інших варіантах реалізації E являє собою



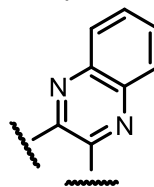
- 10 У інших варіантах реалізації E являє собою

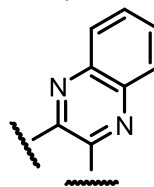


У інших варіантах реалізації E являє собою



У деяких варіантах реалізації \textcircled{U} являє собою біциклічний гетероарил, можливо заміщений 1-4 W групами, які можуть бути однаковими або можуть відрізнятися.



- 15 У інших варіантах реалізації \textcircled{U} являє собою , можливо заміщений 1-4 W групами, які можуть бути однаковими або можуть відрізнятися.

У деяких варіантах реалізації \textcircled{U} заміщений однією W групою.

У інших варіантах реалізації \textcircled{U} являє собою U^1 , U^3 , U^4 , U^5 або U^6 , де кожен з U^1 , U^3 , U^4 , U^5 або U^6 можливо заміщений 1-3 W у будь-якому положенні, яке підходить для заміщення, та кожен з W незалежно являє собою W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 або W^7 .

- 20 У деяких варіантах реалізації W^1 являє собою оксо групу, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкіл, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_3 - C_8 циклоалкокси групу, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6 \text{ алкіл})O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, галоген(C_1 - C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або $-O(4-10\text{-членний гетероцикліл})$, де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси група, галогеналкіл, галогеналкокси група, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W^1 можливо заміщені 1-4 Z^{1c} групами.

- 25 У деяких варіантах реалізації кожен з R^6 незалежно вибраний з H, C_6 - C_{10} арилу або C_1 - C_6 алкілу, де зазначений арил або алкіл можливо заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогенів, C_1 - C_6 алкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_3 - C_8 карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C_1 - C_6 алкокси), $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-SH$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$, $-NHCOO(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NHCO(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NHCONH(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ алкілу})$ або $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкілу})_2$.

- 30 У деяких варіантах реалізації W^2 являє собою C_1 - C_6 алкокси групу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C_6 - C_{10} арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^{1c} групами.

У деяких варіантах реалізації W^3 являє собою C_2 - C_8 алкініл, заміщений C_6 - C_{10} арилом, C_3 - C_8 карбоциклілом, C_1 - C_8 алкілом, C_1 - C_6 галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначений арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або

гетероарил можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами.

У деяких варіантах реалізації W^4 являє собою $-SF_5$.

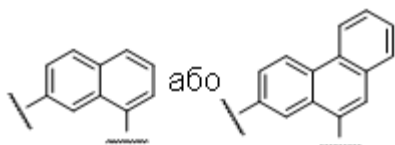
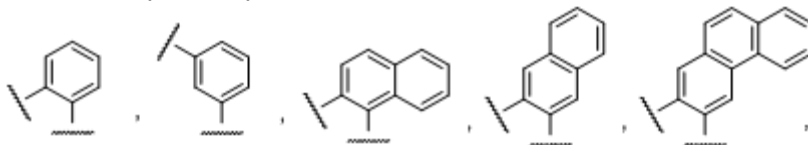
У деяких варіантах реалізації W^5 являє собою $-O(C_2-C_6 \text{ алкіл})OR^{22}$, де R^{22} являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикл, можливо заміщений 1-4 Z^{1c} групами.

5

У деяких варіантах реалізації W являє собою водень, $-O(C_1-C_3)\text{алкіл}$, галоген або ціано групу.

У деяких варіантах реалізації W являє собою метокси групу.

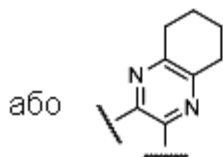
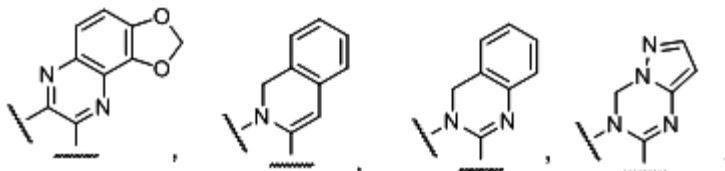
У деяких варіантах реалізації U^1 являє собою



10

де кожен з U^1 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.

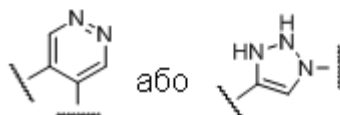
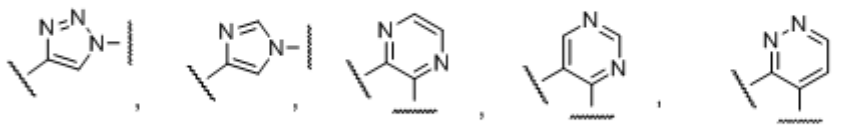
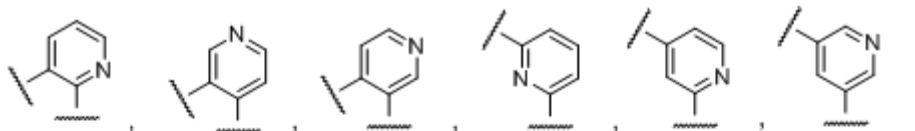
У деяких варіантах реалізації U^3 являє собою



де кожен з U^3 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.

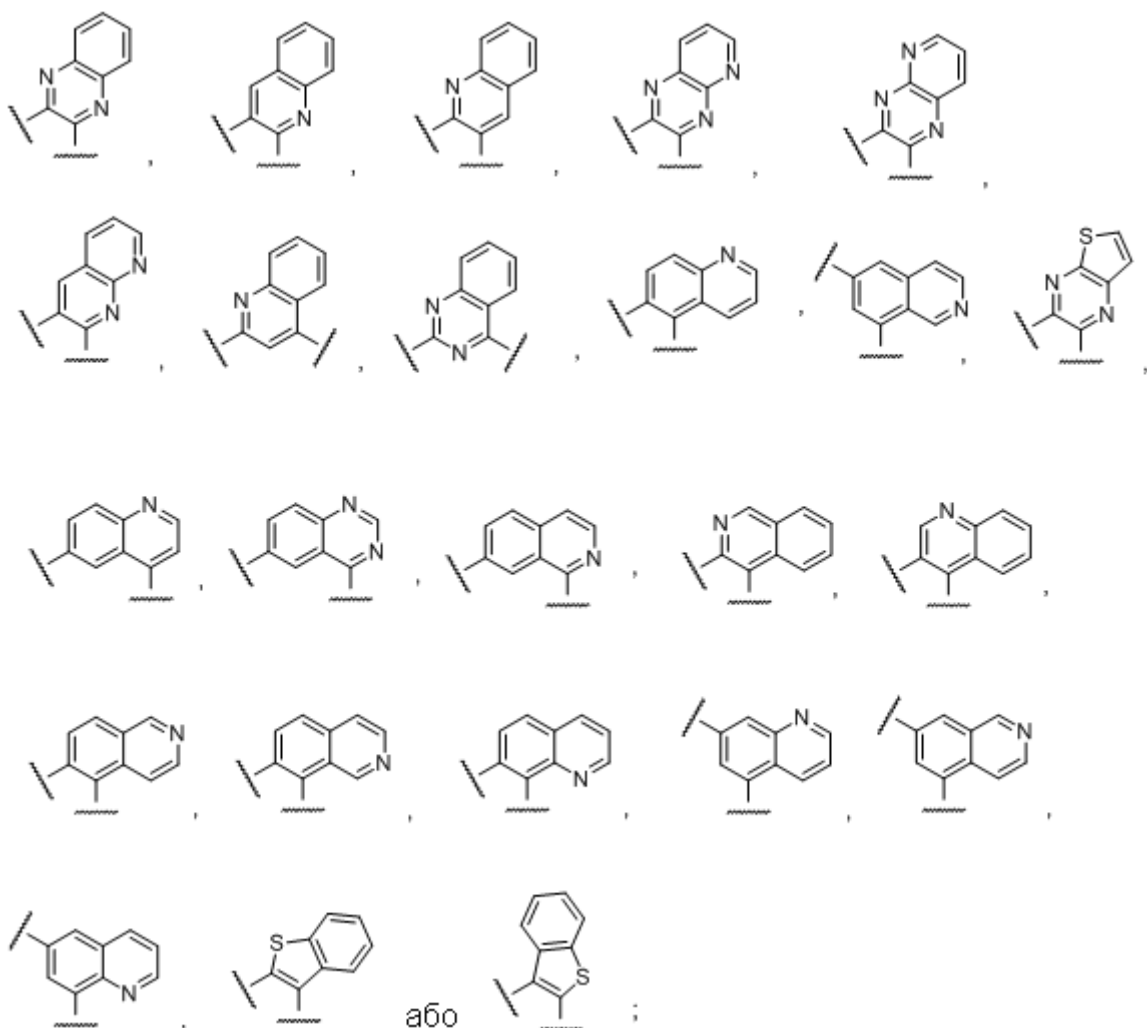
У деяких варіантах реалізації U^4 являє собою

15

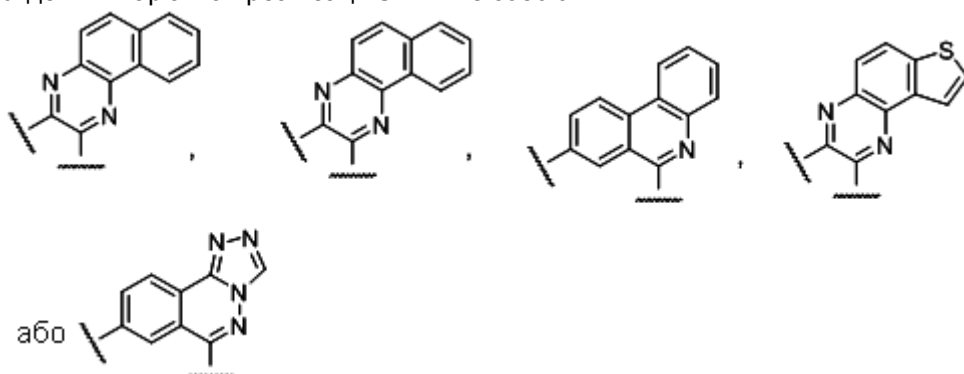


де кожен з U^4 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.

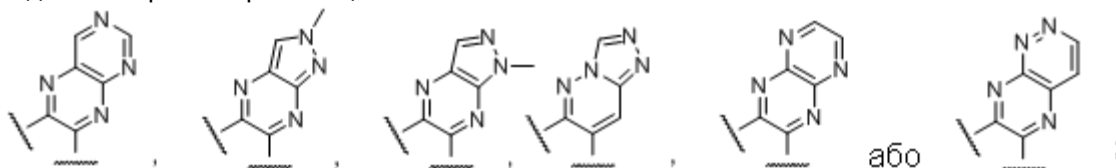
У деяких варіантах реалізації U^5 являє собою



де кожен з U^5 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.
У деяких варіантах реалізації U^6 являє собою

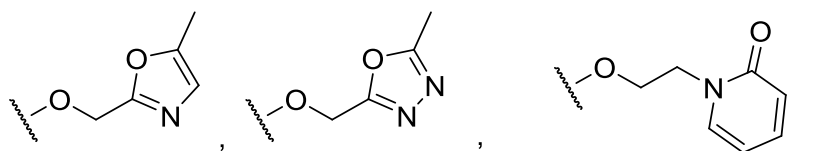


5 де кожен з U^6 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.
У деяких варіантах реалізації U^7 являє собою

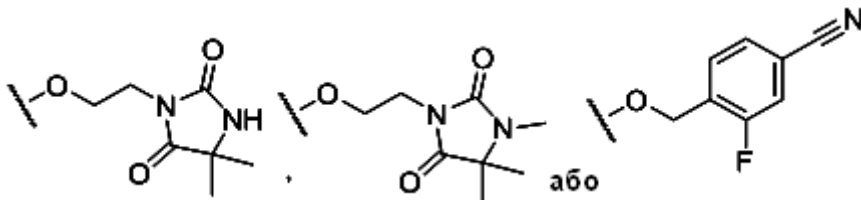


де кожен з U^7 можливо заміщений 1-2 Z^1 групами.

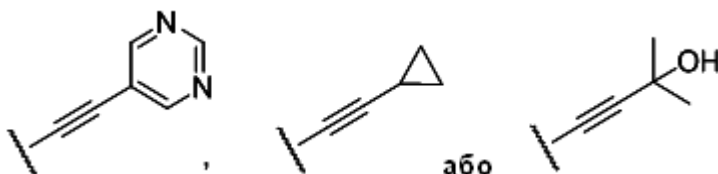
У інших варіантах реалізації \textcircled{U} можливо заміщений одним або двома W у будь-якому
10 положенні, яке підходить для заміщення, та кожен з W незалежно являє собою W^1 , W^2 , W^3 , W^4 ,



або

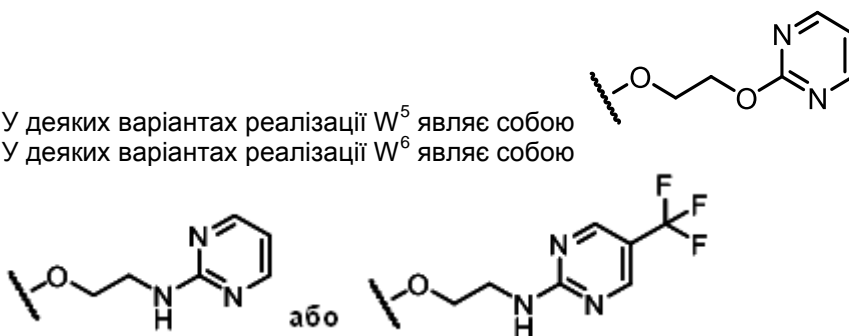


У деяких варіантах реалізації W^3 являє собою

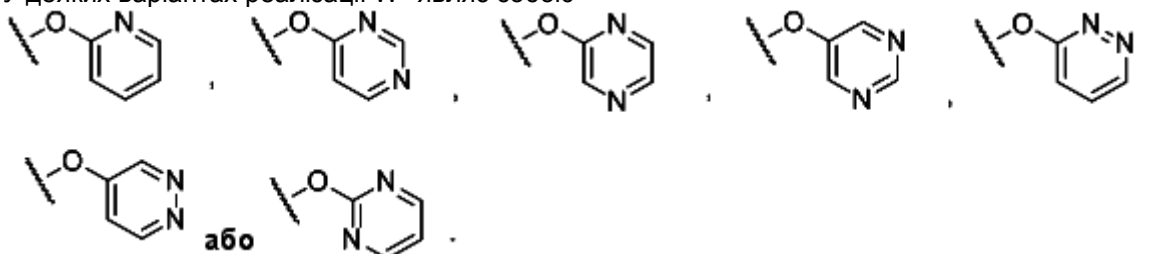


5

У деяких варіантах реалізації W^5 являє собою
У деяких варіантах реалізації W^6 являє собою

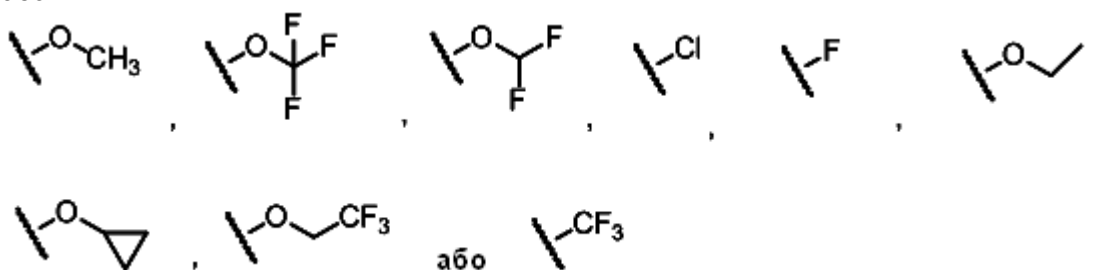


У деяких варіантах реалізації W^7 являє собою



10

У інших варіантах реалізації W являє собою
або

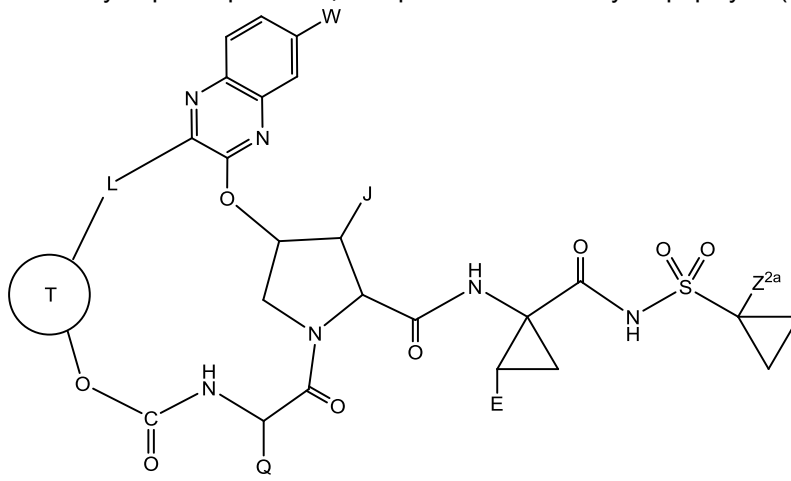


15 У деяких варіантах реалізації кожен з W незалежно являє собою галоген або C_1 - C_4 алкокси групу.

У конкретному варіанті реалізації J являє собою метил або етил; E заміщений 1-2 атомами галогенів; L заміщений 1-2 атомами галогенів, та T є незаміщеним.

20 У іншому варіанті реалізації J являє собою метил або етил; E являє собою C_1 - C_3 галогеналкіл; L являє собою C_5 алкіл або C_5 алкеніл.

У іншому варіанті реалізації запропонована сполука формули (IV):



або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, де:

5 J являє собою C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ карбоцикліл, де C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ карбоцикліл можливо заміщені галогеном, -ОН, арилом або ціано групою;

Ⓣ являє собою C₃-C₅ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₅ карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₄

алкілом, C₁-C₃ галогеналкілом, галогеном, -ОН або ціано групою, або [Ⓣ] являє собою C₅-C₈ біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки через два суміжні

атоми вуглецю, або $\textcircled{\text{T}}$ являє собою $\text{C}_3\text{-C}_6$ карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений $\text{C}_3\text{-C}_6$ карбоциклілен можливо заміщений $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілом або $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкілом;

15 L являє собою C₃-C₆ алкілен, C₃-C₆ алкенілен або -(CH₂)₃-циклопропілен-, можливо заміщені 1-4 галогенами, -ОН або ціано групами;

Q являє собою C_2-C_4 алкіл або C_3-C_6 карбоцикліл, можливо заміщені C_1-C_3 алкілом, галогеном, -ОН або ціано групою;

Е являє собою C_1 - C_3 алкіл або C_2 - C_3 алкеніл, можливо заміщені C_1 - C_3 алкілом, галогеном, -ОН або ціано групою;

20 W являє собою H, -OH, -O(C₁-C₃)алкіл, -O(C₁-C₃)галогеналкіл, галоген або ціано групу; та Z^{2a} являє собою H або C₁-C₃ алкіл, галоген, -OH або ціано групу.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) J являє собою C₁-C₃ алкіл.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) J являє собою метил або етил.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) [Ⓣ] являє собою C₃-C₆ карбоциклілен, 25 приєднаний до L та до решти частини сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₆ карбоциклілен можливо заміщений C₁-C₄ алкілом або C₁-C₃ галогеналкілом.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) ^Т являє собою C₃-C₆ карбоциклієн, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де C₃-C₆ карбоциклієн можливо заміщений метилом, етилом або трифторметилом.

30 У іншому варіанті реалізації формули (IV) \textcircled{T} являє собою циклопропілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) [Ⓣ] являє собою C₆-C₈ містковий біциклічний карбоциклілен або C₆-C₈ конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти частини сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₃-C₆ алкілен, заміщений 1-4 галогенами. У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₅ алкілен, заміщений двома галогенами. У деяких варіантах реалізації кожен з галогенів являє собою фтор.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₃-C₆ алкілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) L являє собою C₅ алкілен.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Q являє собою трет-бутил або C₅-C₆ карбоцикліл.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) Q являє собою трет-бутил.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) E являє собою C₁-C₃ алкіл, можливо заміщений 1-3 атомами галогенів.

У іншому варіанті реалізації формули (IV) E являє собою дифторметил.

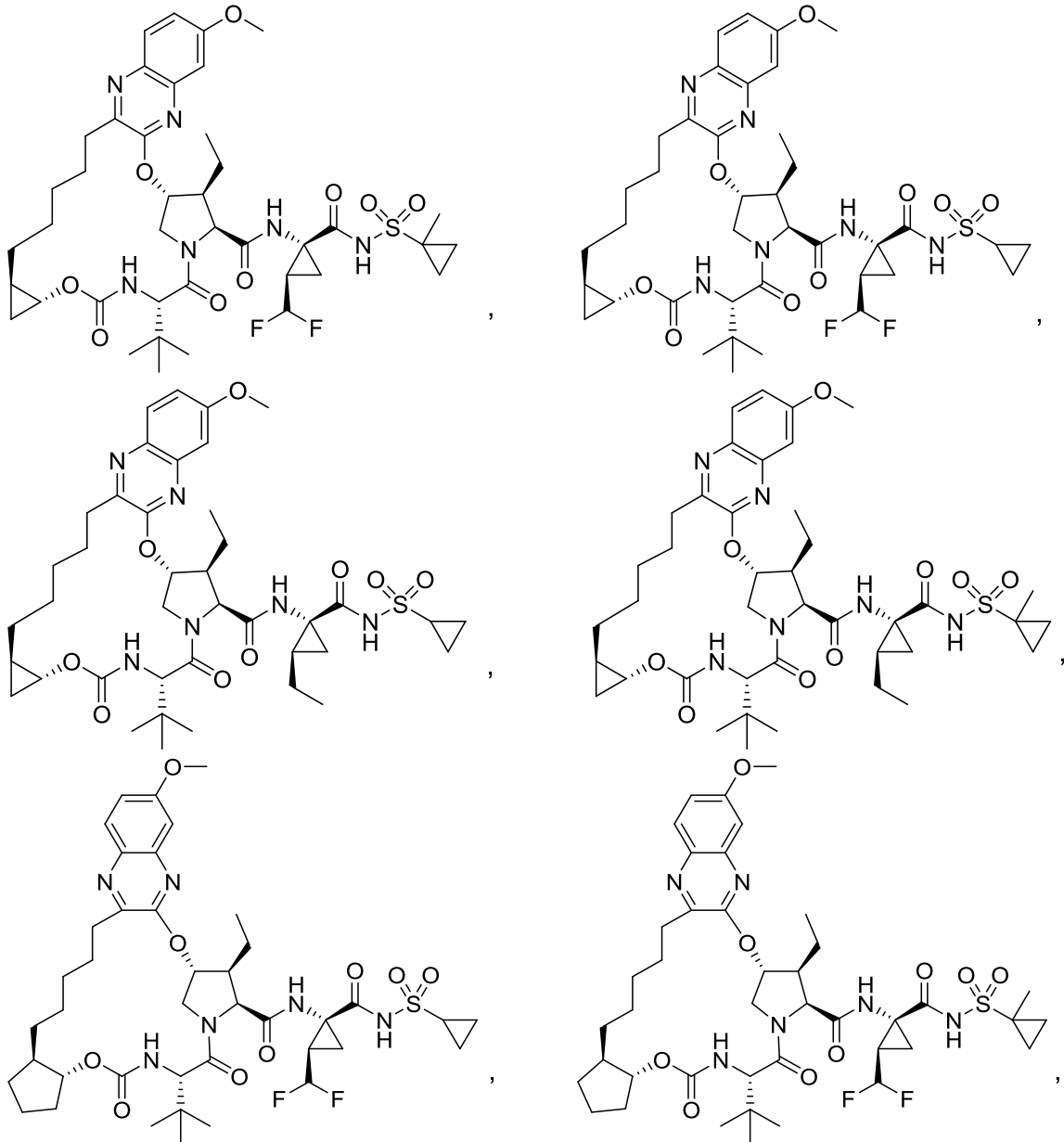
У іншому варіанті реалізації формули (IV) W являє собою водень, -O(C₁-C₃)алкіл, галоген або ціано групу.

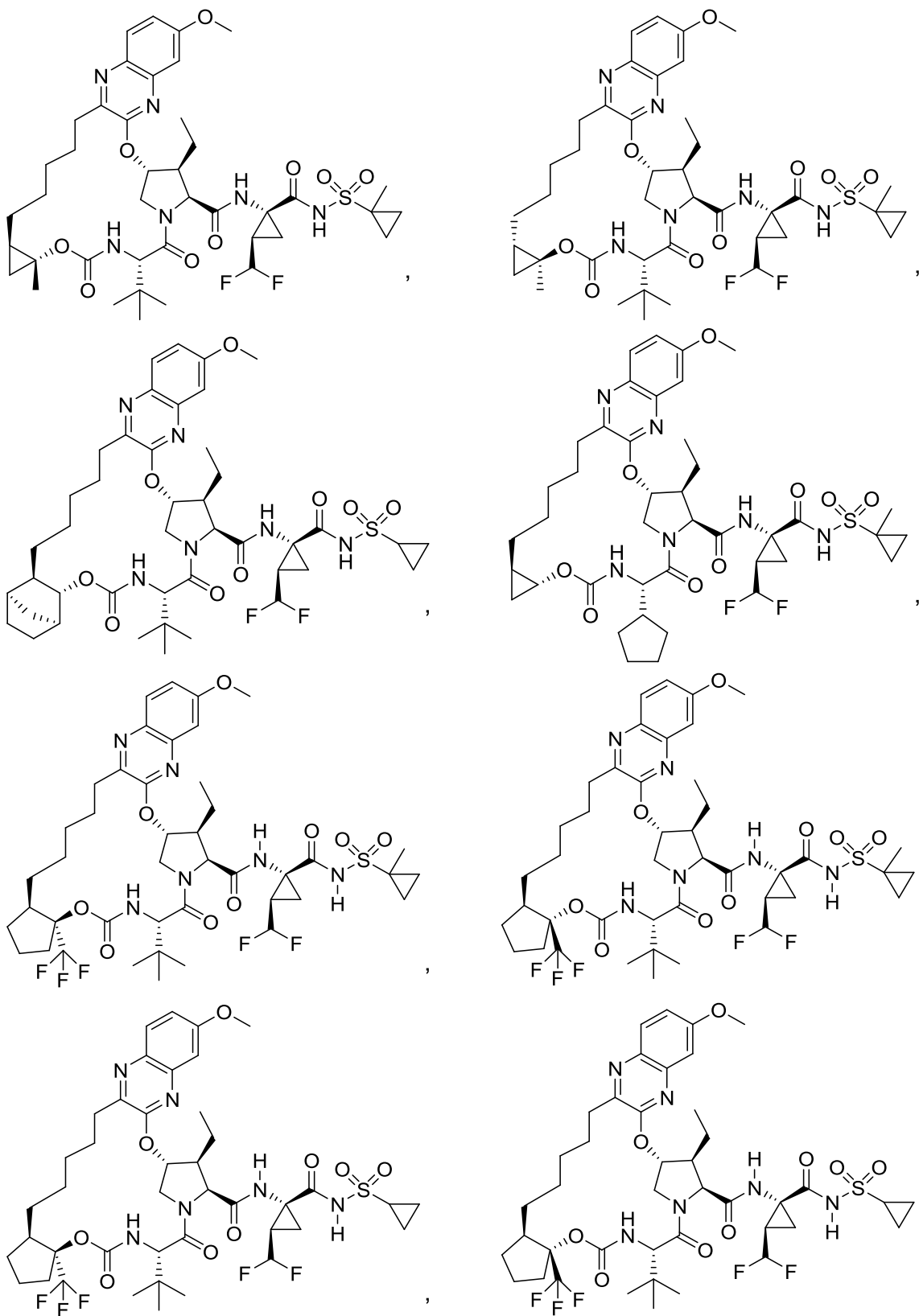
У іншому варіанті реалізації формули (IV) W являє собою метокси групу.

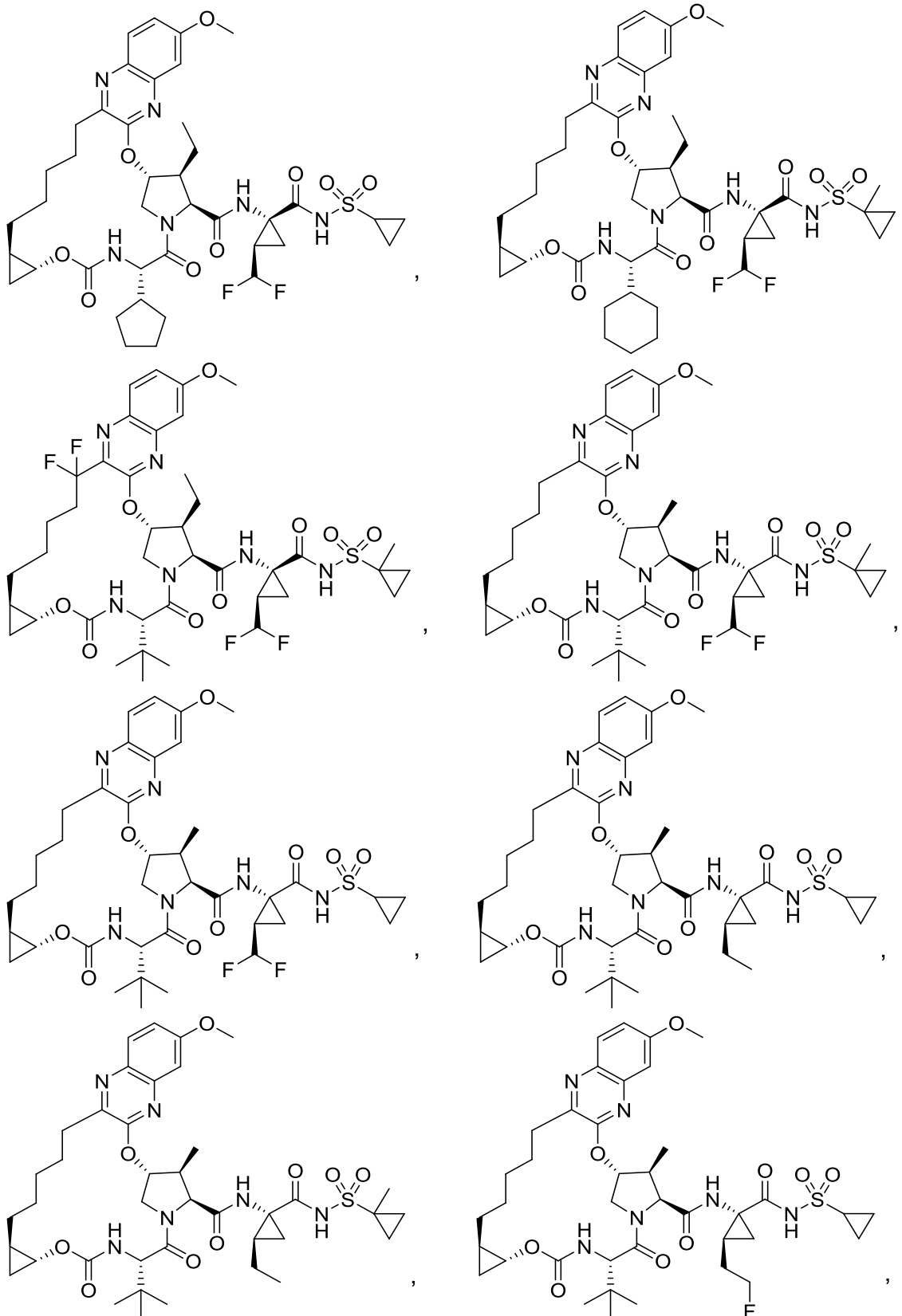
У іншому варіанті реалізації формули (IV) Z^{2a} являє собою водень або метил.

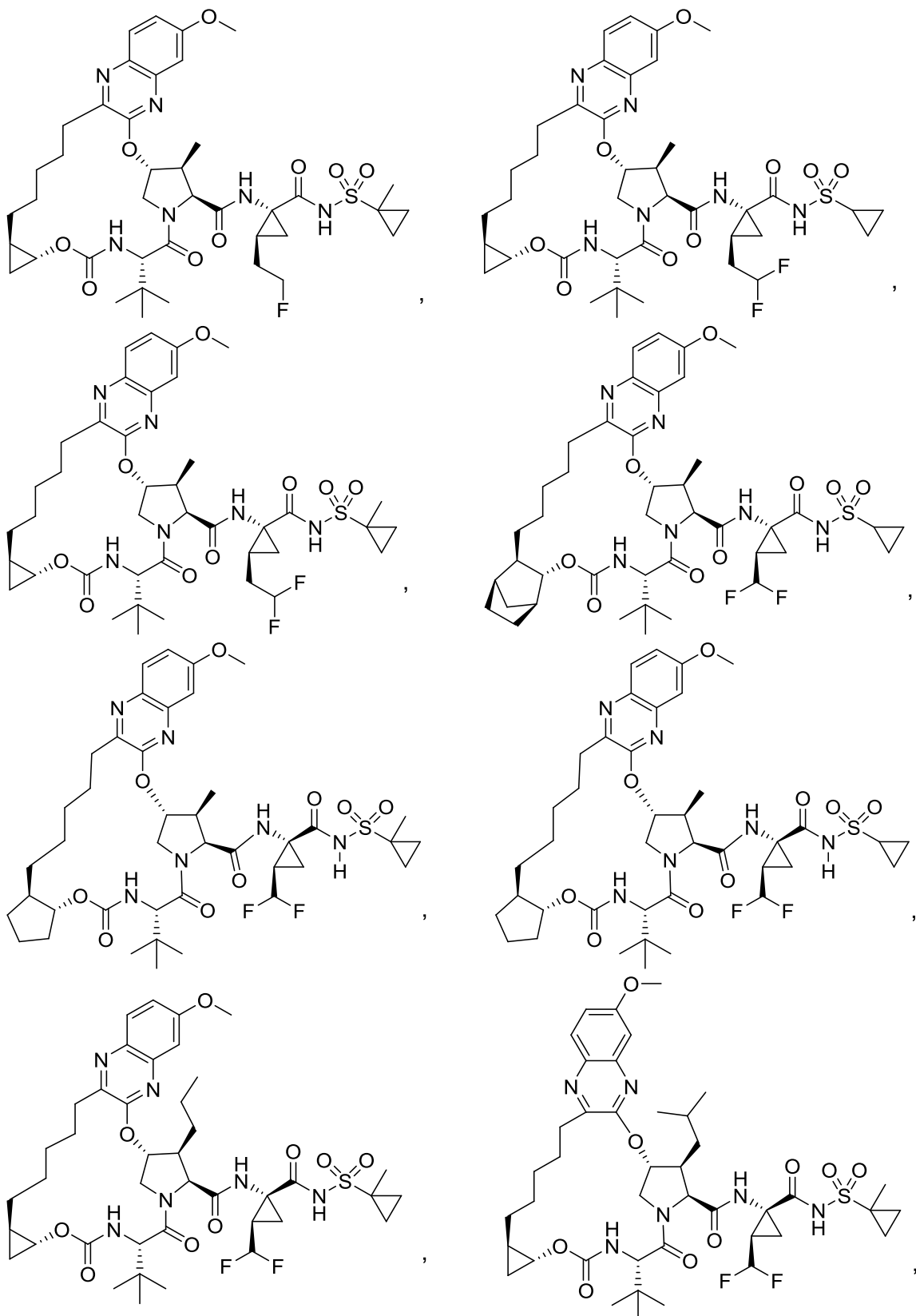
У іншому варіанті реалізації формули (IV) Z^{2a} являє собою метил.

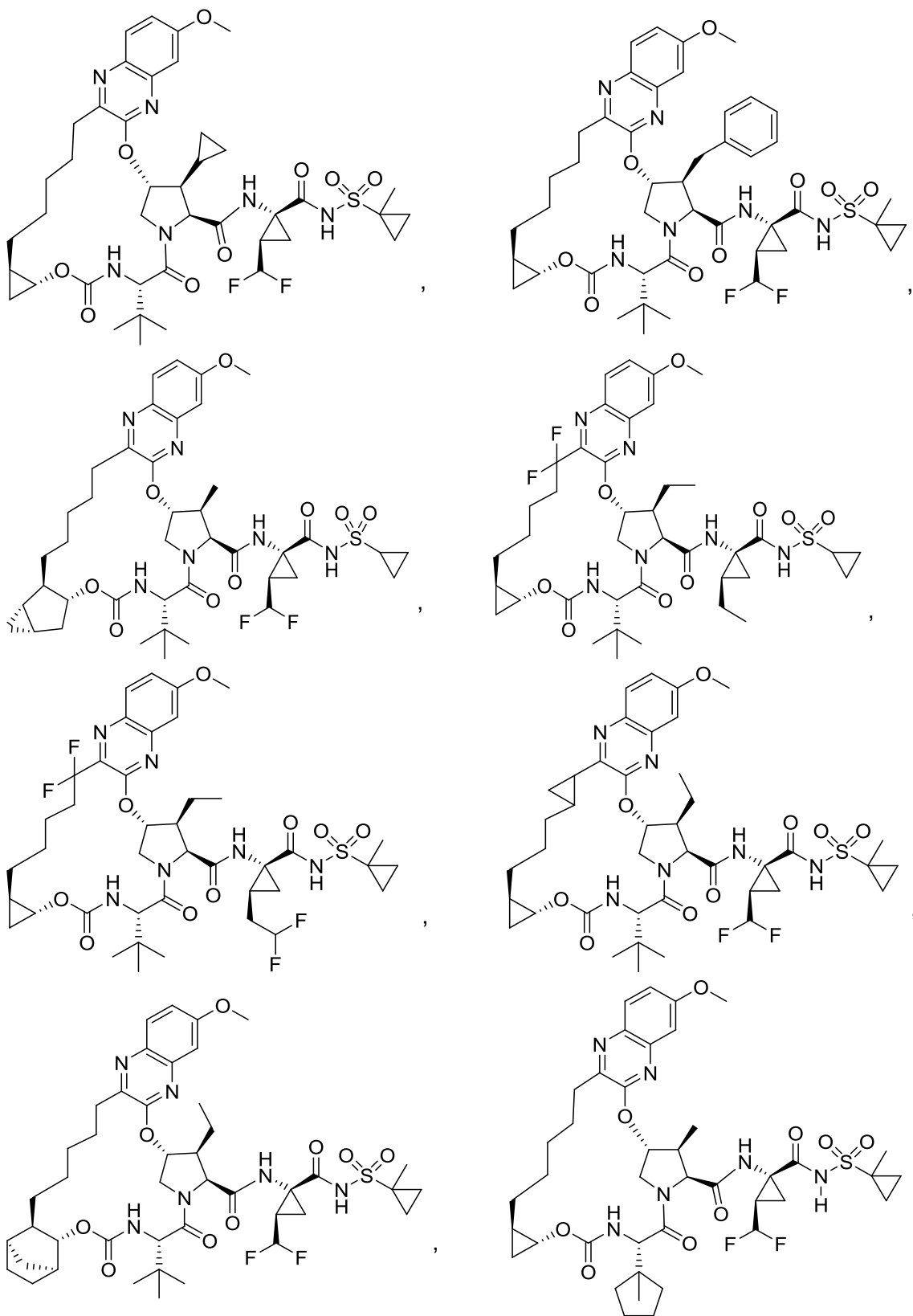
Також запропонована сполука, вибрана з групи, що складається з:

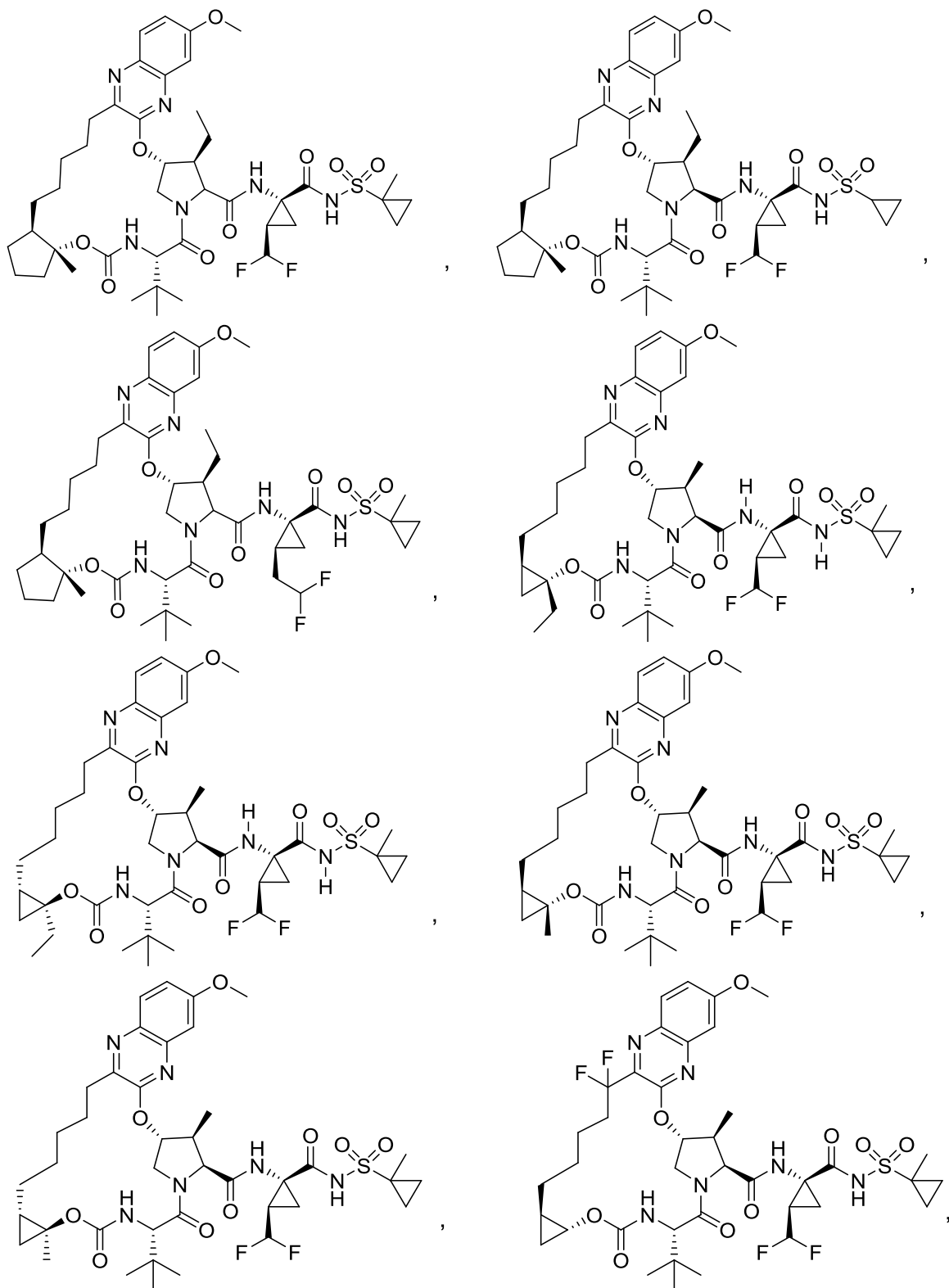


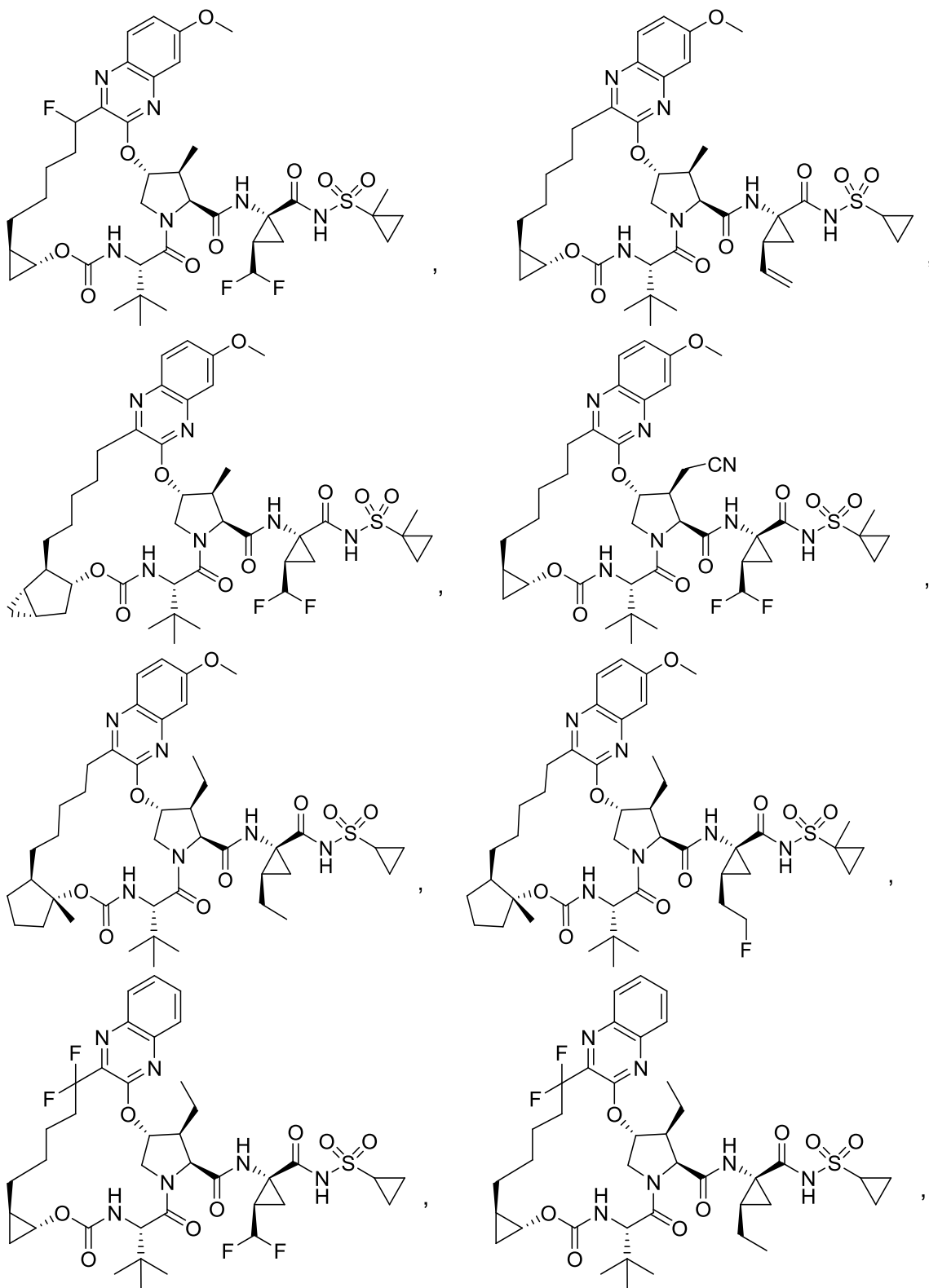


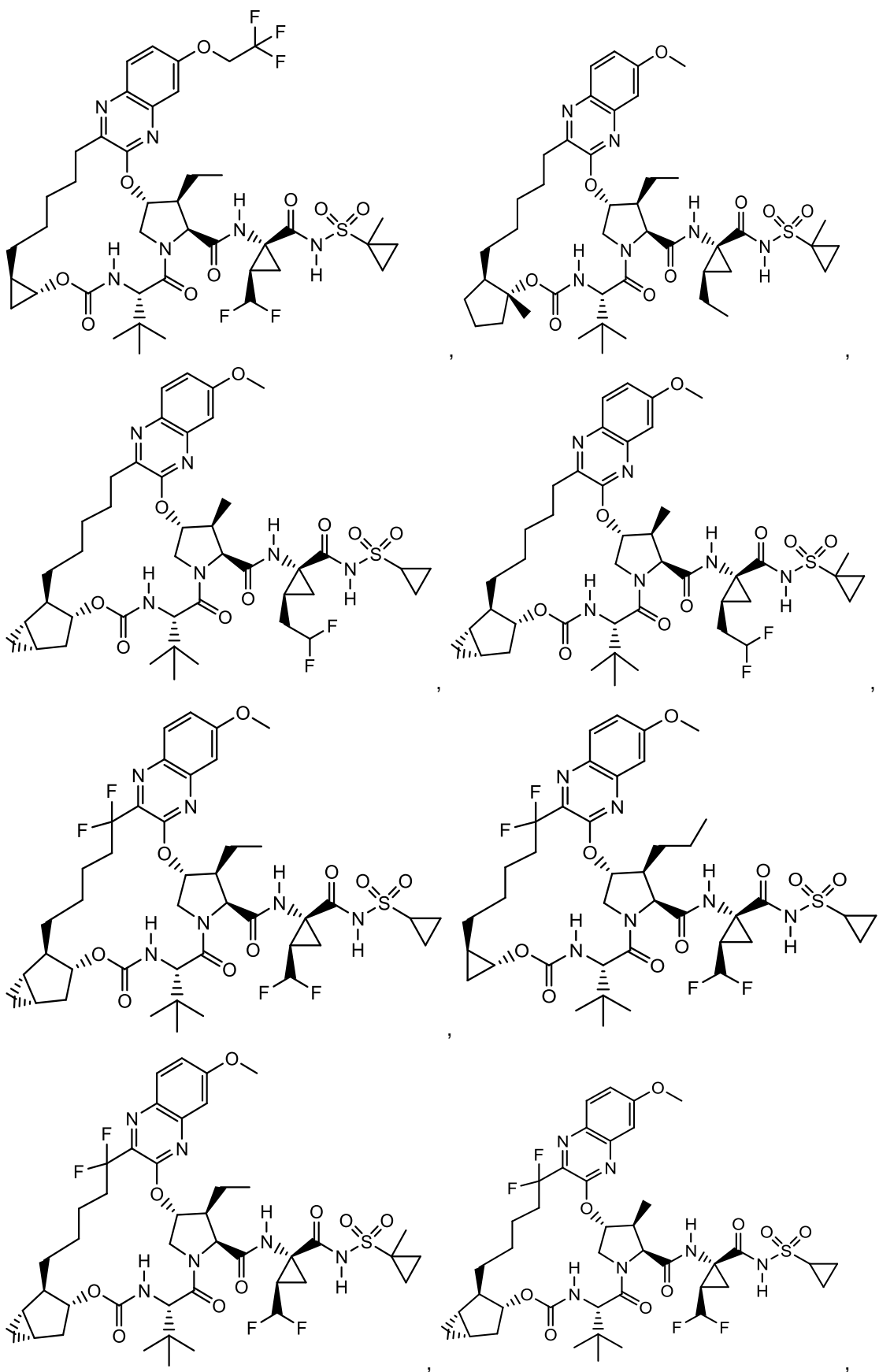


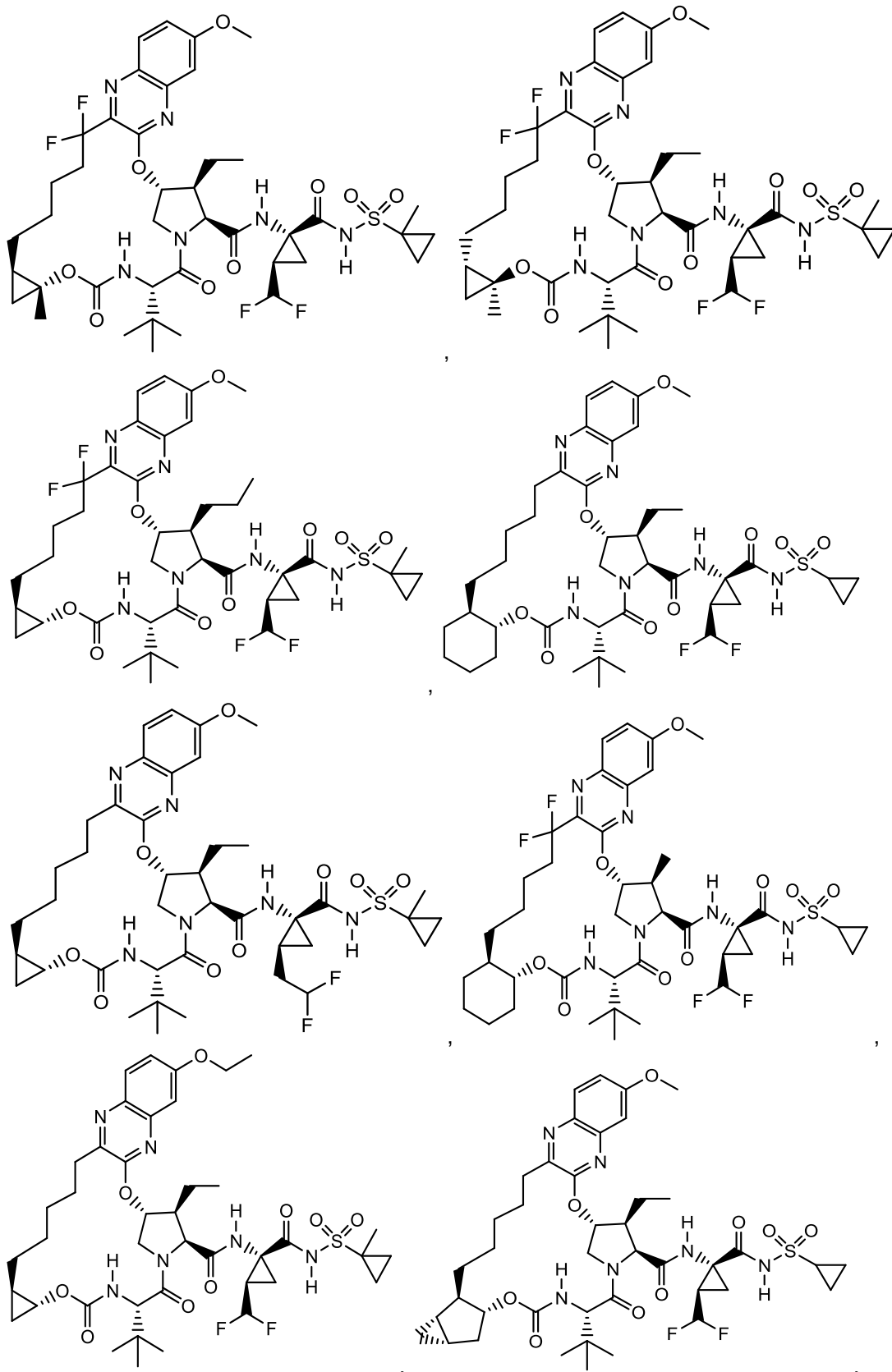


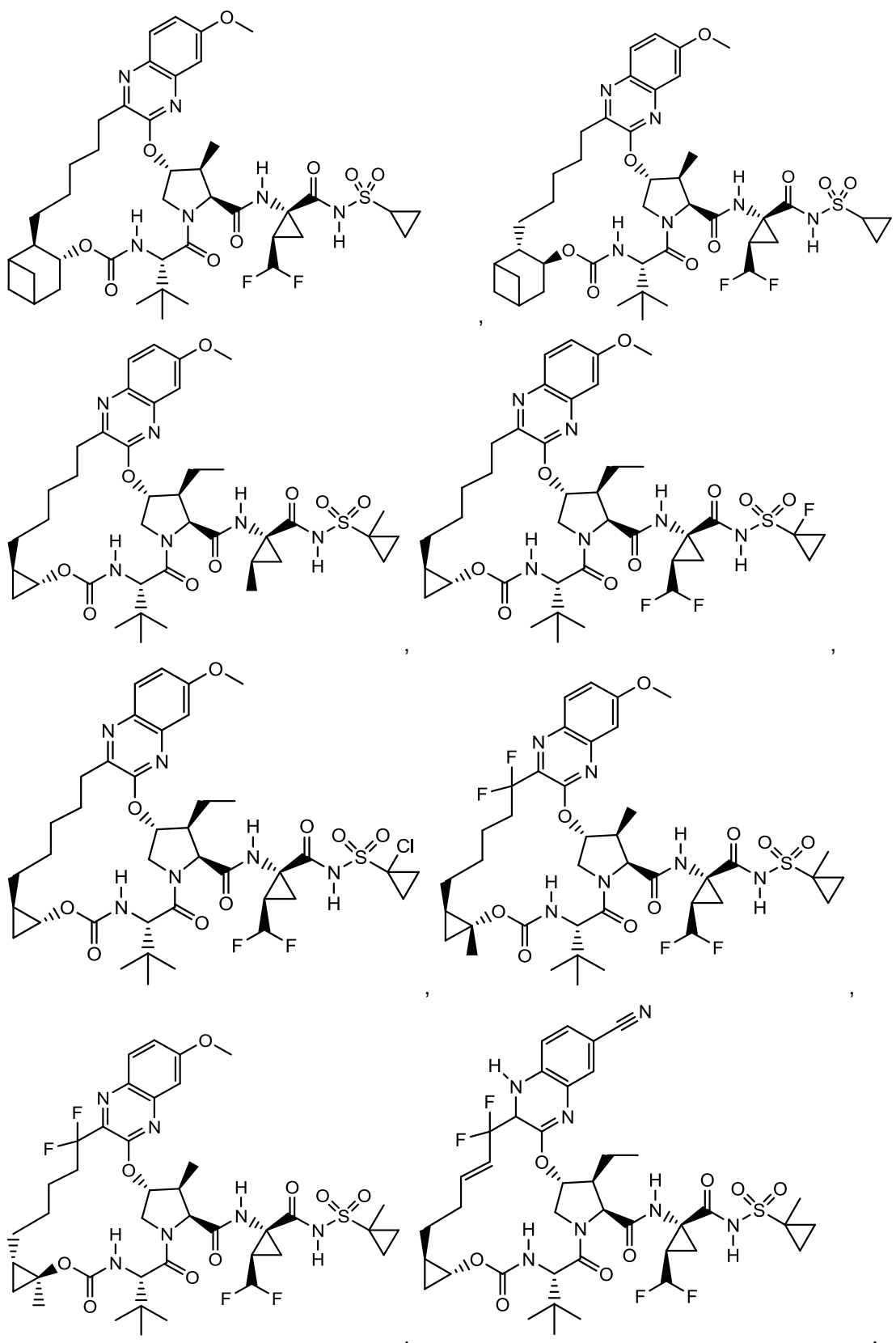


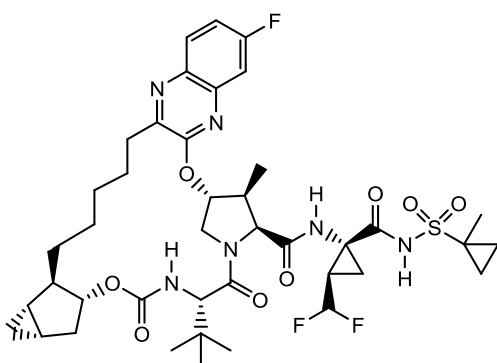
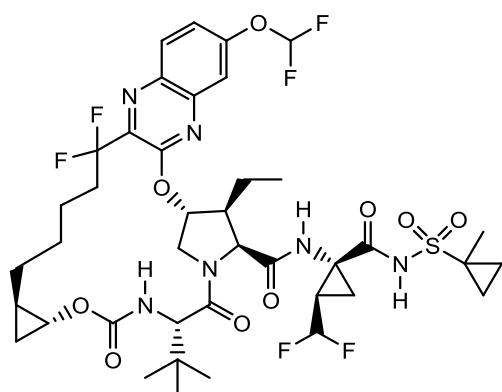
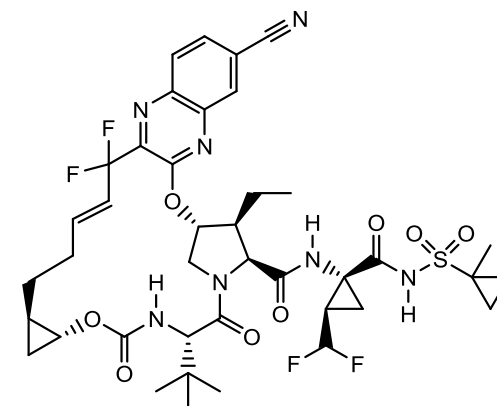
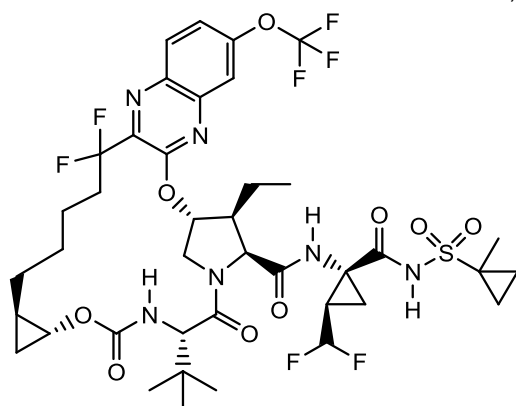
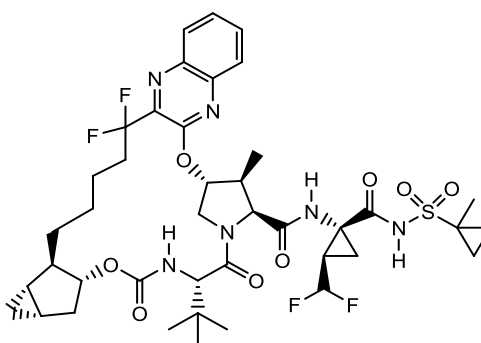
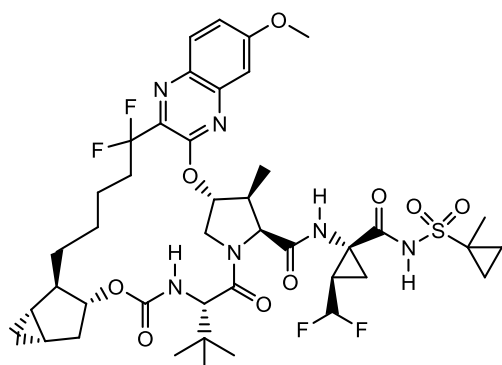
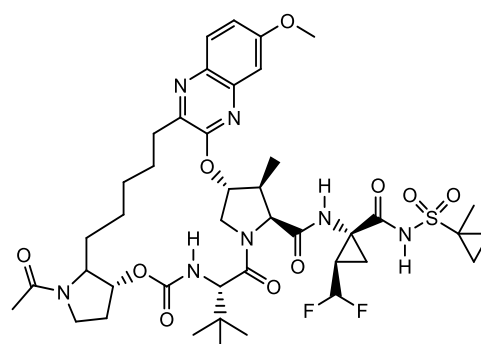
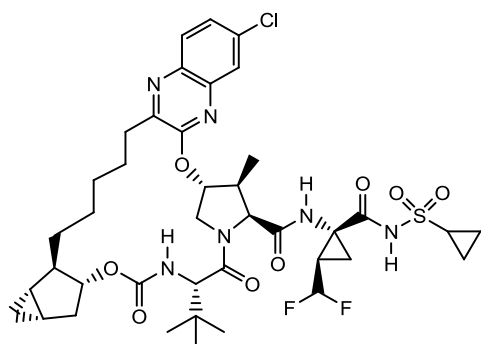


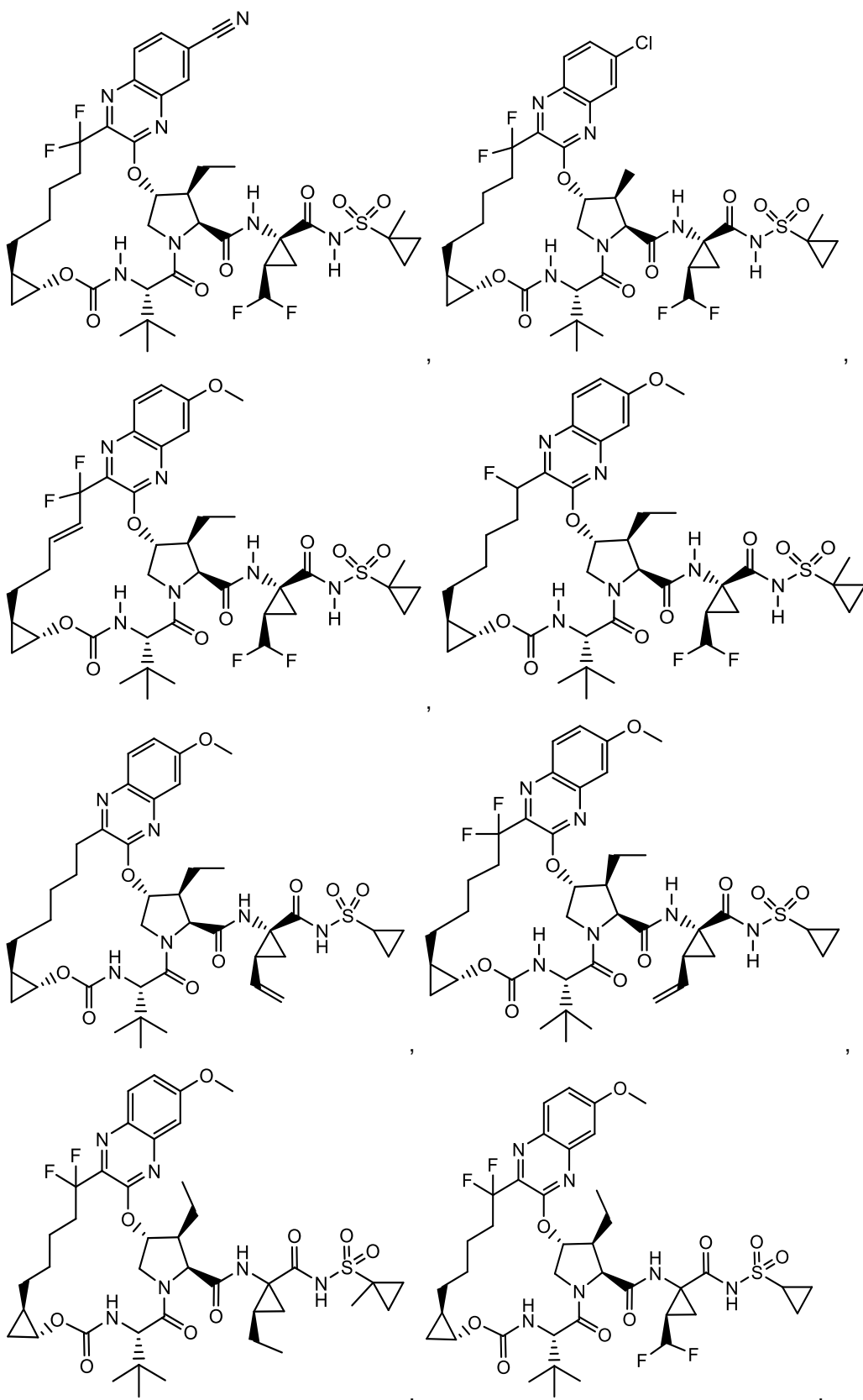


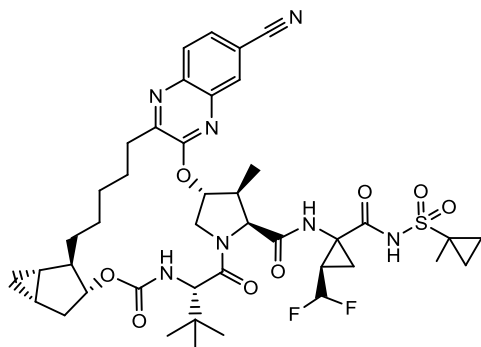
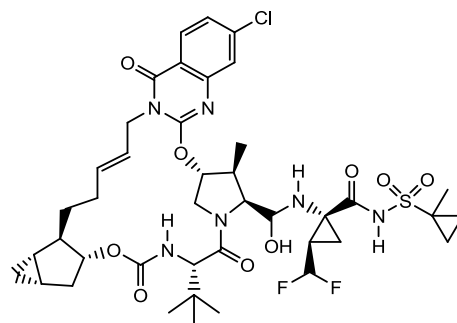
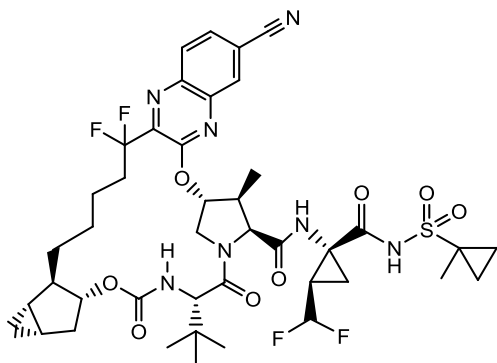




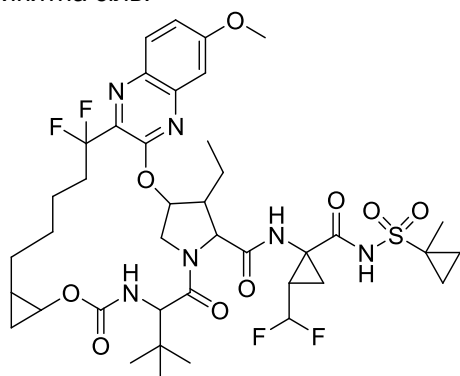






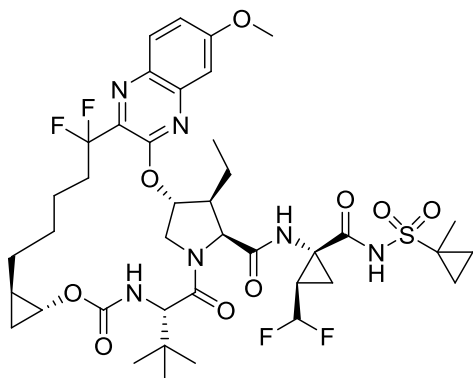


та
У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVa або її фармацевтично прийнятна сіль:



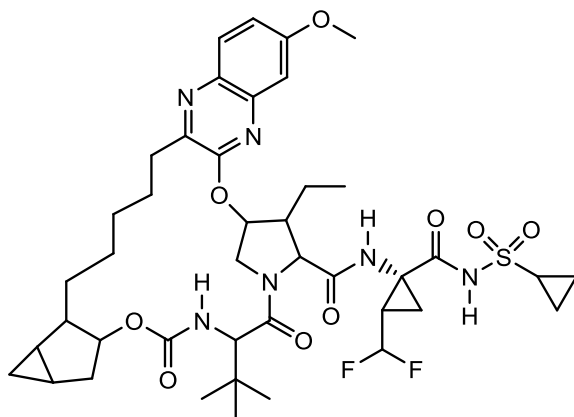
5 (IVa).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVb або її фармацевтично прийнятна сіль:



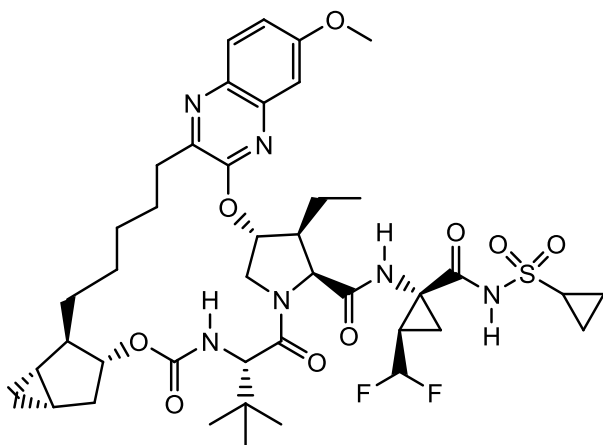
(IVb).

10 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVc або її фармацевтично прийнятна сіль:



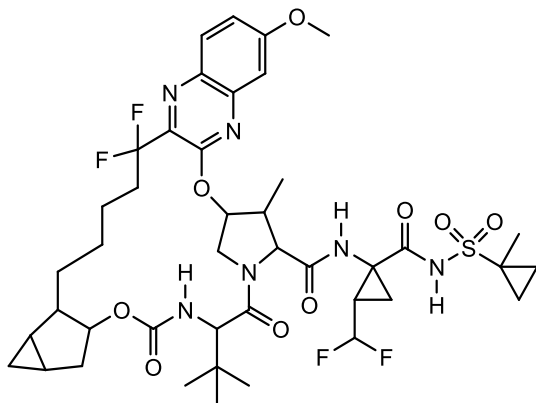
(IVc).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVd або її фармацевтично прийнятна сіль:



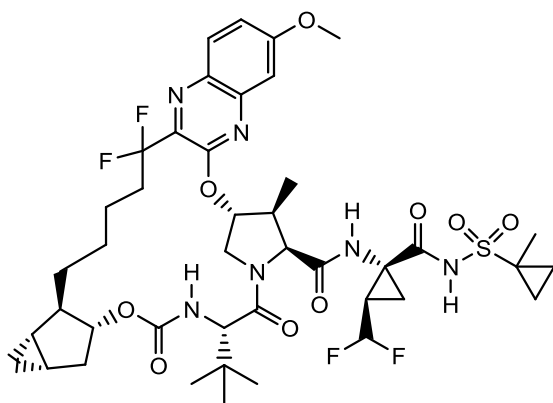
(IVd).

5 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVe або її фармацевтично прийнятна сіль:



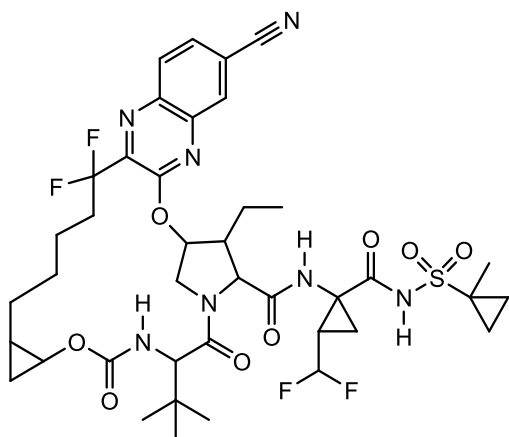
(IVe).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVf або її фармацевтично прийнятна сіль:



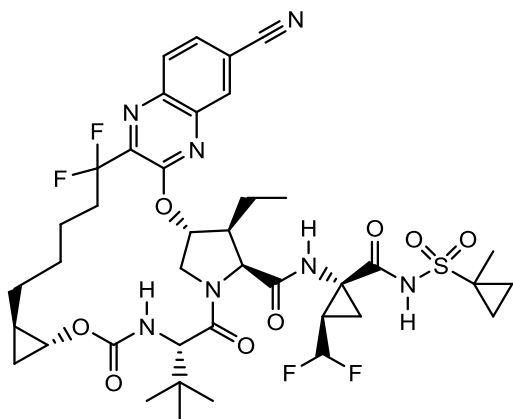
(IVf).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVg або її фармацевтично прийнятна сіль:



(IVg).

- 5 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули IVh або її фармацевтично прийнятна сіль:



(IVh).

- 10 У одному з варіантів реалізації запропонована сполука будь-який із формул IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg та IVh, або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Способи лікування

- 15 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина). Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

- 20 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб інгібування проліферації ВГС, лікування інфекції ВГС або затримки появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина). Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у медичній терапії (наприклад, для застосування при лікуванні інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), або при інгібуванні проліферації ВГС, або при затримці появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при одержанні лікарських засобів для лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), або для інгібування проліферації ВГС, або для затримки появи симптомів ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина).

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при профілактичному або терапевтичному лікуванні для інгібування проліферації вірусу Flaviviridae, вірусу ВГС або для застосування при терапевтичному лікуванні для затримки появи симптомів ВГС.

У одному з варіантів реалізації запропонована сполука формули I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), або її стереоізомер, або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при профілактичному або терапевтичному лікуванні інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС).

У одному з варіантів реалізації запропоноване застосування сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки при одержанні лікарських засобів для лікування інфекції вірусу Flaviviridae (наприклад, інфекції ВГС), у ссавця (наприклад, у людини).

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування хронічної інфекції гепатиту С. Спосіб включає введення пацієнту, який потребує лікування, сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування інфекції гепатиту С у пацієнтів, що раніше не проходили лікування. Спосіб включає введення пацієнту, що раніше не проходив лікування, сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування інфекції гепатиту С у пацієнтів, що раніше проходили лікування. Спосіб включає введення пацієнту, що раніше проходив лікування, сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування інфекції гепатиту С у пацієнтів, що не підходять або не переносять інтерферон. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

У деяких варіантах реалізації способи лікування, описані у даній заявці, включають введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки впродовж фіксованого періоду часу. У деяких варіантах реалізації фіксований період часу являє собою 4 тижні, 6 тижнів, 8 тижнів, 10 тижнів або 12 тижнів. У інших варіантах реалізації фіксований період часу не перевищує 12 тижнів.

У деяких варіантах реалізації сполука вводять впродовж приблизно 12 тижнів. У інших варіантах реалізації сполука вводять впродовж приблизно 12 тижнів або менше, впродовж приблизно 10 тижнів або менше, впродовж приблизно 8 тижнів або менше, впродовж приблизно 6 тижнів або менше або впродовж приблизно 4 тижнів або менше.

Сполуку можна вводити один раз на добу, два рази на добу, один раз на два дні, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень або п'ять разів на тиждень.

У деяких варіантах реалізації способи лікування, описані у даній заявці, включають введення сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки пацієнту, інфікованому генотипом (GT) 1, 2, 3, 4, 5 або 6 ВГС (тобто спосіб для лікування GT 1, 2, 3, 4, 5 або 6 інфекції ВГС).

У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований

генотипом 1 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

5 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований генотипом 2 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

10 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований генотипом 3 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

15 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований генотипом 4 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

20 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований генотипом 5 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

25 У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування інфекції ВГС у пацієнта, який потребує такого лікування (наприклад, у ссавця, такого як людина), де пацієнт інфікований генотипом 6 ВГС. Спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

30 У способах лікування, описаних у даній заявці, стадія введення включає введення пацієнту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

35 У деяких варіантах реалізації запропоновані способи інгібування активності ВГС. Зазначені способи включають стадію обробки зразку, який можливо містить ВГС, сполукою або композицією, описаними у даній заявці.

У одному з варіантів реалізації сполуки, описані у даній заявці, виступають як інгібітори ВГС, як проміжні сполуки для таких інгібіторів або мають інше застосування, описане нижче.

У деяких варіантах реалізації сполуки, що зв'язуються у печінці, можуть зв'язуватися з різним ступенем оберненості.

40 У одному з варіантів реалізації спосіб лікування ВГС включає додавання до зразку сполуки, описаної у даній заявці. Стадія додавання включає будь-який із способів введення, описаних вище.

45 Якщо потрібно, активність ВГС після застосування сполуки можна дослідити за допомогою будь-якого зі способів, включаючи прямі та непрямі способи визначення активності ВГС. Кількісні, якісні та напівкількісні способи визначення активності ВГС охоплюються даним винаходом. Звичайно застосовують один з способів скринінгу, описаних вище, тим не менше, будь-які інші способи, такі як спостереження за фізіологічними властивостями живого організму, також підходять для застосування.

50 Багато організмів містять ВГС. Сполуки згідно з даним винаходом підходять для застосування при лікуванні або профілактики станів, пов'язаних з активацією ВГС у тварин або людини.

Фармацевтичні склади

55 "Фармацевтично прийнятна" означає, що сполука підходить для застосування у фармацевтичних препаратах, вважається безпечною при такому застосуванні, є офіційно затвердженою регулюючим відомством національного уряду або уряду штату для такого застосування або наведена у фармакопеї США або іншій загальноприйнятій фармакопеї для застосування на тваринах, зокрема, на людях.

60 "Фармацевтично прийнятний носій" відноситься до розріджувача, ад'юванту, допоміжної речовини, речовини-носія або іншого інгредієнту, що є фармацевтично прийнятними, з якими вводять сполуку згідно з даним винаходом.

Сполуки згідно з даним винаходом отримують із застосуванням звичайних носіїв (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжної речовини), які вибирають у відповідності із звичайною практикою. Таблетки містять допоміжні речовини, такі як ковзні речовини, наповнювачі, зв'язувальні речовини та т.п. Водні сполуки готують у стерильній формі, та, у випадку передбачуваної доставки за допомогою способу, відмінного від перорального введення, вони звичайно є ізотонічними. Усі сполуки можуть містити допоміжні речовини, такі як речовини, наведені у Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Допоміжні речовини включають аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринову кислоту та т.п. У одному з варіантів реалізації запропонована сполука у вигляді твердої лікарської форми, включаючи тверду лікарську форму для перорального введення. рН сполук становить від приблизно 3 до приблизно 11, звичайно від приблизно 7 до приблизно 10.

Хоча активні інгредієнти можна вводити окремо, краще, щоб вони були представлені у вигляді фармацевтичних складів (композицій). Склади згідно з даним винаходом, як для ветеринарії, так і для застосування на людях, містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з одним або більше прийнятними носіями та можливо з іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(и) повинен(ні) бути "прийнятним(и)" у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами складу та фізіологічної нешкідливості для реципієнта.

Склади включають склади, що підходять для описаних вище способів введення. Склади легко можна представляти у вигляді стандартної лікарської форми та одержувати за допомогою будь-якого з способів, добрі відомих у галузі фармації. Способи та склади, як правило, представлені у Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають стадію змішування активного інгредієнту з неактивними інгредієнтами (наприклад, носієм, фармацевтичною допоміжною речовиною та т.п.), які містять один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, сполуки отримують шляхом рівномірного та ретельного перемішування активного інгредієнту з рідкими носіями, з тонкодисперсними твердими носіями або з обома типами носіїв з наступним формуванням продукту, у випадку необхідності.

У деяких варіантах реалізації сполуки, що підходять для перорального введення, представляють у вигляді окремих форм, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнту.

У деяких варіантах реалізації фармацевтичні склади містять одну або більше сполук згідно з даним винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними речовинами та можливо з іншими терапевтичними агентами. Фармацевтичні сполуки, які містять активний інгредієнт, можуть бути у будь-якій формі, що підходить для передбачуваного способу введення. Наприклад, у випадку перорального застосування можна використовувати таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, диспергуємі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального введення, можна отримувати у відповідності з будь-яким відомим у даній галузі способом одержання фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, для надання композиціям привабливих споживчих властивостей. Таблетки, які містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, що підходять для одержання таблеток, є прийнятними. Такі допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію або натрію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію; гранулюючі та розпушуючі агенти, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або гуміарабік; та змашуючі агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть мати покриття, нанесене за допомогою відомих способів, таких як мікроінкапсулювання, для затримки розкладання та адсорбції у шлунково-кишковому тракті, що забезпечує пролонговану дію впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, матеріали для тимчасової затримки, такі як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, можна застосовувати індивідуально або з воском.

Кількість активного інгредієнту, що змішується з неактивними інгредієнтами з одержанням лікарської форми, залежить від пацієнта, що проходить лікування, та конкретного способу введення. Наприклад, у деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людині містить приблизно від 1 до 1000 мг активного матеріалу разом з відповідною та підходящою для застосування кількістю носія (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжної речовини). У деяких варіантах реалізації носій становить від приблизно 5 до

приблизно 95 % від загальної маси композиції (мас.:мас.). У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані у даній заявці, містять приблизно від 1 до 800 мг, від 1 до 600 мг, від 1 до 400 мг, від 1 до 200 мг, від 1 до 100 мг або від 1 до 50 мг сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані у даній заявці, містять не більше, ніж приблизно 400 мг сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані у даній заявці, містять приблизно 100 мг сполуки формули I, II, III або IV (наприклад, будь-якої з IVa-IVh), її стереоізомеру, суміші стереоізомерів або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, зазначених вище, склади, описані у даній заявці, можуть містити інші агенти, застосовувані у даній галузі у складах розглянутого типу, наприклад, агенти, що підходять для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Також запропоновані ветеринарні композиції, які містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з ветеринарним носієм.

Ветеринарні носії являють собою матеріали, що підходять для введення композиції, та вони можуть являти собою тверді, рідкі або газоподібні матеріали, які є інертними або прийнятними для застосування у ветеринарії та сумісні з активним інгредієнтом. Такі ветеринарні композиції можна вводити перорально, парентерально або за допомогою будь-якого іншого необхідного способу.

Ефективна доза активного інгредієнту залежить щонайменше від природи стану, що піддають лікуванню, токсичності, від того, чи застосовується сполука з метою профілактики (більш низькі дози), від способу доставки та фармацевтичної сполуки, та вона визначається лікарем за допомогою стандартних способів досліджень зі збільшенням дози.

Способи введення

Одну або більше сполук формул I, II, III або IV (наприклад, будь-які з IVa-IVh) (що називають у даній заявці активними інгредієнтами) або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук вводять за допомогою будь-якого способу, що підходить для стану, що піддають лікуванню. Підходящі способи включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи трансбуккальний та сублінгвальний), вагінальний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратекальний та епідуральний) та т.п. Слід розуміти, що кращий спосіб може мінятися в залежності, наприклад, від стану пацієнта. Перевага сполук згідно з даним винаходом полягає у тому, що вони є перорально біодоступними та можуть вводитися перорально. Відповідно, у одному з варіантів реалізації фармацевтичні композиції, описані у даній заявці, представлені у вигляді лікарських форм для перорального введення. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані у даній заявці, представлені у вигляді твердих лікарських форм для перорального введення.

Спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що вибір замісників та інших фрагментів сполук загальної формули, описаної у даній заявці, слід проводити таким чином, щоб забезпечити одержання сполуки, яка є досить стабільною, щоб бути фармацевтично застосовною сполукою, яка може бути презентована у вигляді фармацевтичної композиції, що має прийнятну стабільність. Сполуки, що мають таку стабільність, включені у обсяг даного винаходу. Спеціалісту у даній галузі зрозуміло, що будь-які комбінації визначень та замісників, описаних вище, не повинні утворювати нестабільні фрагменти або сполуки.

Комбінована терапія

У іншому варіанті реалізації у даній заявці описані фармацевтичні композиції, які містять сполуки формул I, II, III або IV (наприклад, будь-які з IVa-IVh) або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом (тобто активним інгредієнтом) та фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною. У деяких варіантах реалізації додаткові терапевтичні агенти включають додаткові протівірусні агенти.

Додаткові терапевтичні агенти, застосовувані у комбінації зі сполуками, описаними у даній заявці, включають, без обмежень, будь-які агенти, що мають терапевтичний ефект при застосуванні у комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом. Такі комбінації вибирають у залежності від стану, що піддають лікуванню, перехресної реактивності інгредієнтів та фармаковластивостей комбінації. Наприклад, у деяких варіантах реалізації терапевтичні агенти, застосовувані у комбінації зі сполуками формул I, II, III або IV (наприклад, будь-якими з IVa-IVh), включають, без обмежень, одну або більше наступних сполук: інтерферони, аналоги рибавіріну, інгібітори протеази NS3, інгібітори NS5a, інгібітори NS5b, інгібітори альфа-

глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні інгібітори ВГС, аналоги нуклеозидів та інші лікарські засоби для лікування інфекції ВГС. У деяких варіантах реалізації додаткові терапевтичні агенти включають, без обмежень, інгібітори протеази NS3, інгібітори NS5a та/або інгібітори NS5b. У деяких варіантах реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формул I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки та одну або більше сполук, вибраних з інгібіторів протеази NS3, інгібіторів NS5a та/або інгібіторів NS5b. У деяких варіантах реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формул I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки та одну або більше сполук, вибраних з інгібіторів NS5a та/або інгібіторів NS5b. У деяких варіантах реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh) та один або більше додаткових протівірусних агентів, де додаткові протівірусні агенти відрізняються від інтерферону, рибавіріну та аналогів рибавіріну. У інших варіантах реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh), її стереоізомер, суміш стереоізомерів або один або більше додаткових протівірусних агентів, де додаткові протівірусні агенти відрізняються від рибавіріну та аналогів рибавіріну.

У деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, що знаходяться у комбінації з одним або більше іншими активними інгредієнтами (наприклад, з одним або більше додатковими протівірусними агентами), представлені у вигляді стандартних лікарських форм для одночасного або послідовного введення пацієнту. Комбіновану терапію можна проводити шляхом введення у одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні комбінацію вводять за два або більше разів. У деяких варіантах реалізації активні інгредієнти: (1) отримують спільно та вводять або доставляють одночасно у вигляді об'єднаної фармацевтичної композиції; (2) доставляють по черзі або паралельно у вигляді окремих фармацевтичних композицій; або (3) доставляють за допомогою іншого режиму. При терапії з почерговою доставкою активні інгредієнти вводять або доставляють послідовно, наприклад, у вигляді окремих таблеток, пігулок або капсул або за допомогою різних ін'єкцій із застосуванням окремих шприців. У цілому, при терапії з почерговою доставкою ефективні дозування кожного з активних інгредієнтів вводять послідовно, тобто, серійно, тоді як при комбінованій терапії ефективні дозування двох або більше активних інгредієнтів вводять спільно.

Приклади інтерферонів включають, без обмежень, пегільований рІФН альфа 2b (ПЕГ-інтрон), пегільований рІФН альфа 2a (Пегасис), рІФН альфа 2b (інтрон А), рІФН альфа 2a (роферон-А), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, альфаферон, альфанатив, мультиферон, субалін), інтерферон альфакон-1 (інферген), інтерферон альфа-n1 (веллферон), інтерферон альфа-n3 (альферон), інтерферон бета (авонекс, DL-8234), інтерферон омега (омега DUROS, Biomed 510), альбінтерферон альфа-2b (альбуферон), ІФН альфа XL, BLX-883 (локтерон), DA-3021, глікозилований інтерферон альфа 2b (AVI-005), ПЕГ-інферген, пегільований інтерферон лямбда (пегільований ІЛ-29) або белерофон, ІФН альфа 2b XL, рІФН альфа 2a, консенсус ІФН альфа, інферген, ребіф, пегільований ІФН бета, пероральний інтерферон альфа, ферон, реаферон, інтермакс альфа, рІФН бета та інферген + актиммун.

Приклади аналогів рибавіріну включають, без обмежень, рибавірин (ребетол, копегус), левовірин VX-497 та тарибавірин (вирамідин).

Приклади інгібіторів NS5A включають, без обмежень, ледипасвир (GS-5885), GS-5816, JNJ-47910382, даклатасвир (BMS-790052), ABT-267, МК-8742, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) та BMS-790052.

Приклади інгібіторів NS5B включають, без обмежень, інгібітори полімерази, такі як софосбувир (GS-7977), тегобувир (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, сетробувир (ANA-598), філібувир (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, валопіцитабін (NM-283), R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, несбувир (HCV-796), BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325 та BILB-1941.

Приклади інгібіторів протеази NS3 включають, без обмежень, GS-9451, GS-9256, симепревир (TMC-435), ABT-450, боцепревир (SCH-503034), нарлапревир (SCH-900518), ваніпревир (МК-7009), МК-5172, данопревир (ITMN-191), совапревир (ACH-1625), нецепревир (ACH-2684), талапревир (VX-950), VX-813, VX-500, фалдапревир (BI-201335), асунапревир (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 та BILN-2061.

Приклади інгібіторів альфа-глюкозидази 1 включають, без обмежень, целгосивир (MX-3253), міглітол та UT-231B.

Приклади гепатопротекторів включають, без обмежень, IDN-6556, ME 3738, MitoQ та LB-84451.

Приклади нуклеозидних інгібіторів ВГС включають, без обмежень, похідні бензіміазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину та похідні фенілаланіну.

5 Приклади аналогів нуклеозидів включають, без обмежень, рибавірин, вірамідин, левовірин, L-нуклеозид або ізаторибін, та зазначений інтерферон являє собою інтерферон α або пегільований інтерферон.

10 Приклади інших лікарських засобів для лікування інфекції ВГС включають, без обмежень, іміхімод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 та SM-360320, інгібітори циклофіліну (наприклад, DEBIO-025, SCY-635 або NIM811) або інгібітори IRES ВГС (наприклад, MCI-067); емериказан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силібілін або MitoQ, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 та рокситроміцин.

15 Додаткові приклади інших лікарських засобів для лікування інфекції ВГС включають, без обмежень, задаксин, нітазоксанид (алінеа), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивацир, GI-5005, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18 та NIM811.

20 Додаткові приклади інших лікарських засобів для лікування інфекції ВГС включають, без обмежень, тимозин альфа 1 (задаксин), нітазоксанид (алінеа, NTZ), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), оглуфанід, FK-788, VX-497 (меримеподиб), DEBIO-025, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865 або NIM811.

Загальні способи синтезу

25 Схеми, способи та приклади, представлені у даній заявці, описують синтез сполук, описаних у даній заявці, а також проміжні сполуки, застосовувані при одержанні сполук. Слід розуміти, що окремі стадії, описані у даній заявці, можна комбінувати. Також слід розуміти, що окремі партії сполук можна поєднувати, а потім використовувати на наступних стадіях синтезу.

30 Наступні схеми описують способи, що підходять для застосування при одержанні сполук, описаних у даній заявці.

L_F являє собою "лінкерний фрагмент" (тобто сполука - попередник L), у якому до фрагменту

35 L_F , найбільш віддаленому від \textcircled{T} , приєднаний ненасичений зв'язок вуглець-вуглець (наприклад, алкен або алкін), який полегшує, як необмежуючий приклад, реакцію, що каталізується металом, що приводить до сполуки L_F та U з утворенням групи L. Необмежуючі приклади реакцій, що каталізуються металом, які приводять до такої сполуки, включають реакцію метатезису із замиканням циклу, що каталізуються Ru, та реакцію крос-комбінації, що каталізується Pd (наприклад, комбінація Негіши, Хека або Соногашири).

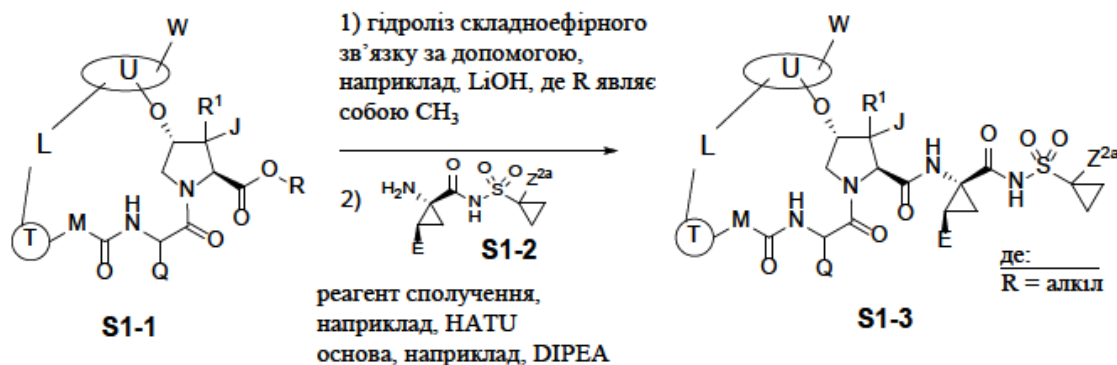
40 Спектри ^1H ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) у всіх випадках відповідали передбачуваним сполукам. Характеристичні хімічні зсуви (δ) приводили у частинах на мільйон слабопольного зсуву від тетраметилсилану із застосуванням звичайних скорочень для позначення основних піків: наприклад, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий. Наступні скорочення застосовували для традиційних розчинників, використовуваних у експериментах щодо ядерного магнітного резонансу: CDCl_3 , дейтерохлороформ; CD_3OD , пердейтерометанол; CD_3CN , пердейтероацетонітрил; $d_6\text{-DMCO}$, пердейтеродиметилсульфоксид. Мас-спектри отримували із застосуванням мас-спектрометрів Thermo Scientific або Agilent Technologies з іонізацією електророзпиленням (IEP). Маси приводили у вигляді відношення маси до заряду (m/z), наприклад, іону сполуки (представленого у вигляді $[M]^+$), іону, отриманого зі сполуки з іншим іоном, таким як іон водню (представленого у вигляді $[M+H]^+$), іону натрію (представленого у вигляді $[M+Na]^+$), іону, отриманого зі сполуки при відщипленні іону, наприклад, депротонованої сполуки (представленого у вигляді $[M-H]^-$), та т.п. Вимірювання при проведенні аналітичної ВЕРХ проводили на обладнанні для ВЕРХ виробництва Agilent Technologies серії 1100 із застосуванням колонки Phenomenex Kinetex C18, 2,6 мкм 100 Å, 4,6 × 100 мм при наступній програмі елювання: 2 % розчиннику В впродовж 0,55 хвил., градієнт до 98 % розчиннику В впродовж 8 хвил., 98 % розчиннику В впродовж 0,40 хвил., повернення до 2 % розчиннику В впродовж 0,02 хвил. та підтримування 2 % розчиннику В впродовж 2,03 хвил. при швидкості потоку 1,5 мл/хвил. (розчинник А=H₂O, профільтована за допомогою MiliQ+0,1 % ТФК, розчинник В=MeCN+0,1 % ТФК). Термін "тонкошарова хроматографія (ТШХ)" відноситься до хроматографії на силікагелі із застосуванням пластин силікагелю 60 F₂₅₄. Коефіцієнт утримання (" R_F ") сполуки являє собою дистанцію, пройдену

сполукою, ділену на дистанцію, пройдену фронтом розчиннику на пластині для ТШХ. Терміни "раннє елювання" та "пізнє елювання" відносяться до порядку, у якому відбувається елювання сполук або виділення у способі хроматографії на основі системи тверда нерухома фаза/рухома фаза рідкого розчиннику (наприклад, нормально-фазової хроматографії на

5 силікагелі або обернено-фазової вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)).

1) гідроліз складноефірного зв'язку за допомогою, наприклад, LiOH, де R являє собою CH₃

Схема 1



На схемі 1 представлений загальний спосіб синтезу S1-3, де J, R¹, R, M, L, T, U, W та Q є такими, як визначено у даній заявці, Z^{2a} є таким, як визначено у формулі IV або III, або являє собою H, або Z^{2a} є таким, як визначено у формулі I або II. На схемі 1 складноефірну проміжну сполуку S1-1 гідролізують за допомогою основи, такої як гідроксид літію, якщо R являє собою C₁-C₃ алкіл (наприклад, метил), за допомогою кислоти, такої як трифтороцтова кислота, якщо R являє собою трет-бутил. Потім продукт гідролізу складноефірного зв'язку піддають сполученню з проміжною сполукою S1-2 за допомогою реакції сполучення (наприклад, із застосуванням агента пептидного сполучення, такого як HATU, та основи, такої як DIPEA) з одержанням сполуки загальної структури S1-3.

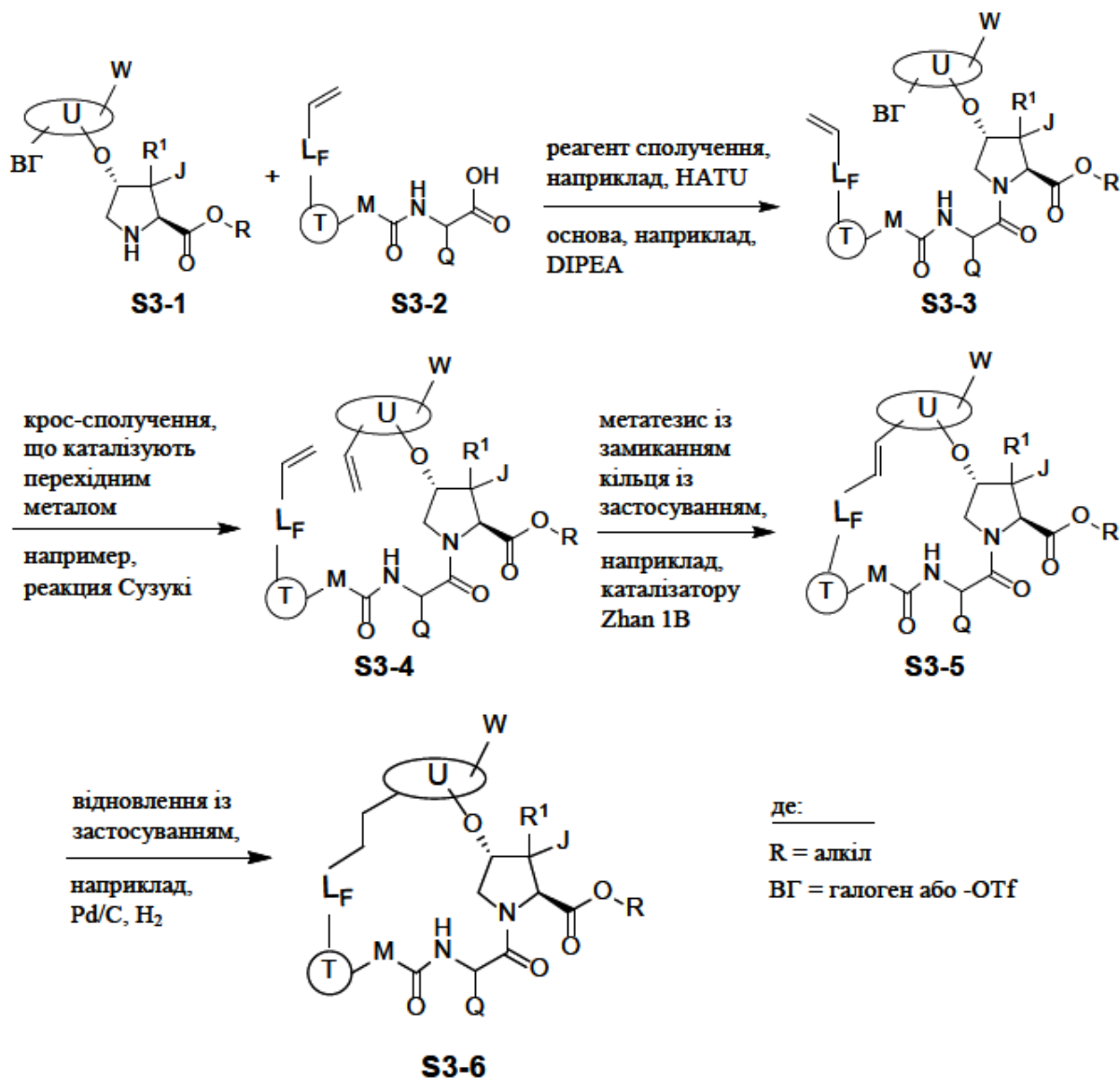
Схема 2



На схемі 2 представлений загальний синтез проміжної сполуки S2-6, де U, W, R¹, J та Q є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 2 відповідні заміщені та захищені фрагменти проліну S2-2 піддавали реакції етерифікації, такої як S_NAr (наприклад, шляхом обробки із застосуванням Cs₂CO₃ та сполуки S2-1, де R² являє собою H, та BG² являє собою галоген), S_N2 (наприклад, шляхом попереднього перетворення S2-2 у брозилат (R² являє собою Bs) з наступною обробкою із застосуванням сполуки S2-1, де BG² являє собою -OH, та основи, такої як DABCO), реакція Міцунобу (наприклад, шляхом обробки S2-2 із застосуванням DIAD та

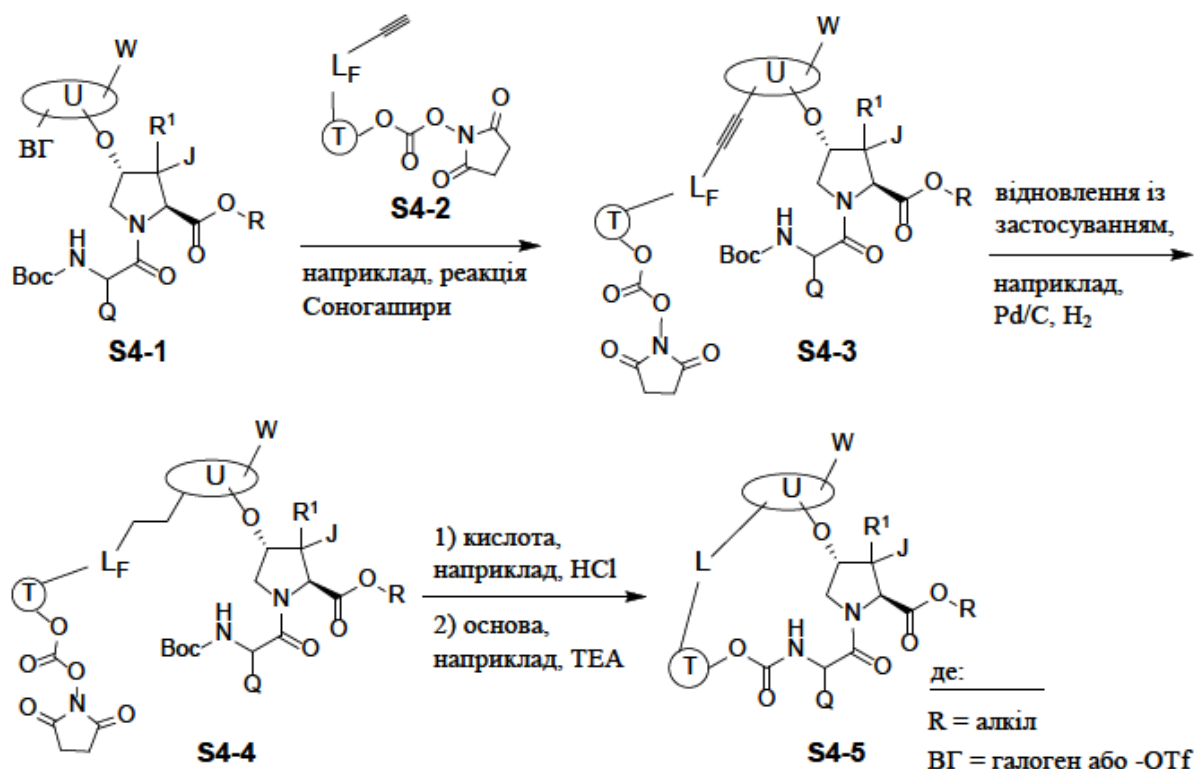
- трифенілфосфіну, а потім S2-1, де $B\Gamma^2$ являє собою $-OH$) або реакція крос-сполучення, що каталізують металом ($B\Gamma^2$ являє собою галоген, R^2 являє собою H), з одержанням проміжної сполуки S2-3. Знімали захист з проміжної сполуки S2-3 (наприклад, із застосуванням 4 н. розчину HCl у діоксані, якщо 3Γ являє собою Boc) з одержанням проміжної сполуки S2-4. У результаті утворення амідного зв'язку шляхом активації карбонової кислоти S2-5 із застосуванням агентів пептидного сполучення або за допомогою інших способів активації карбонових кислот перед обробкою S2-4 отримували проміжну сполуку S2-6.

Схема 3



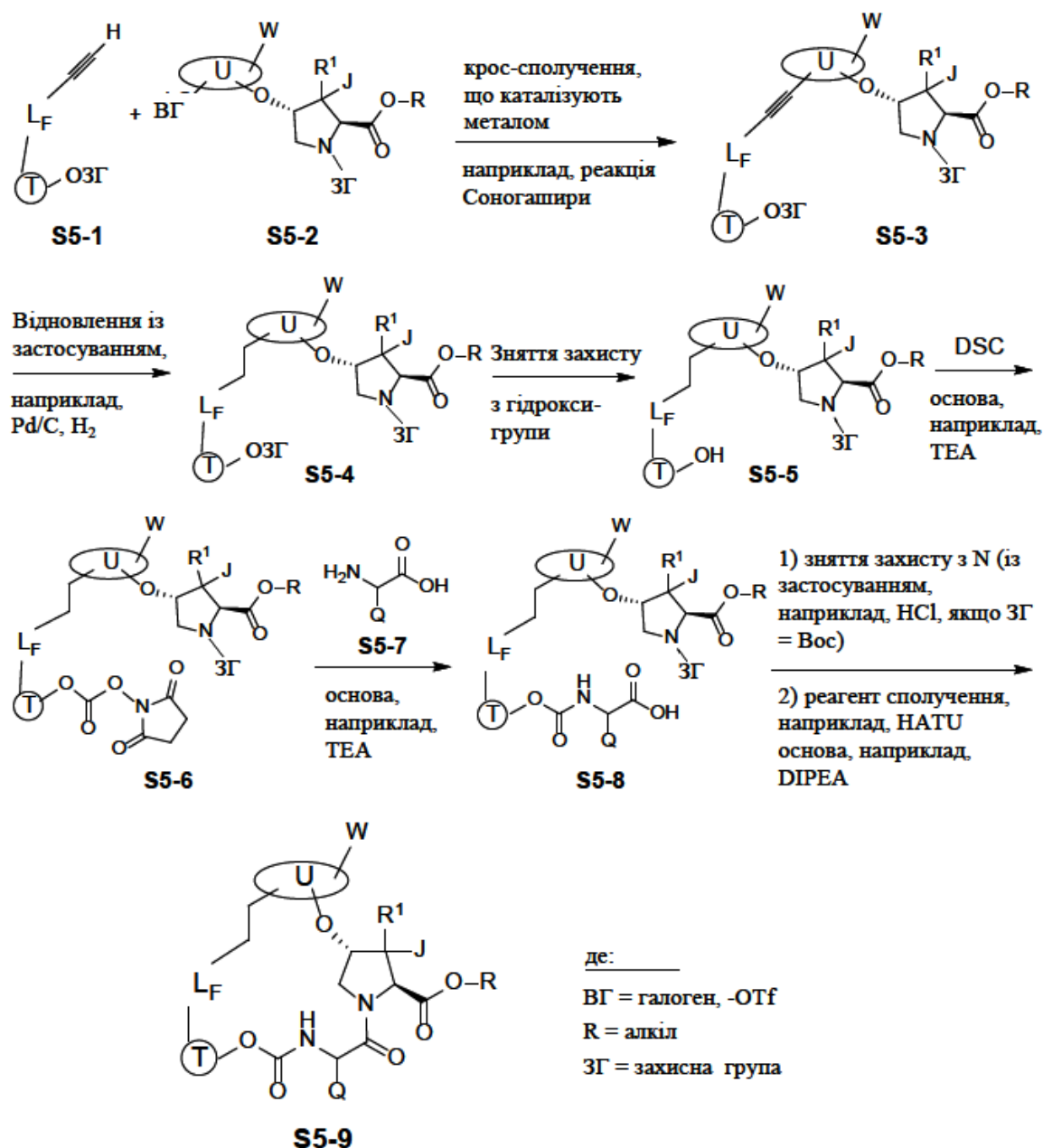
На схемі 3 представлений загальний синтез проміжної сполуки S3-6, де $L_F-CH_2-CH_2$ являє собою L , та U , W , R^1 , J , Q , M , T та L є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 3 проміжну сполуку S3-1 піддавали зв'язуванню з проміжною сполукою S3-2 шляхом реакції утворення амідного зв'язку з одержанням проміжної сполуки S3-3. У результаті крос-сполучення, що каталізують металом (наприклад, реакції Сузукі із застосуванням вінілтрифторборату калію, Et_3N , $Pd(dppf)Cl_2$) з одержанням сполуки S3-4, потім метатезису із замиканням кільця (наприклад, із застосуванням каталізатору Zhan 1B) з одержанням сполуки S3-5, а потім відновлення подвійного зв'язку (наприклад, із застосуванням H_2 , 10 % Pd/C) отримували проміжну сполуку S3-6.

Схема 4



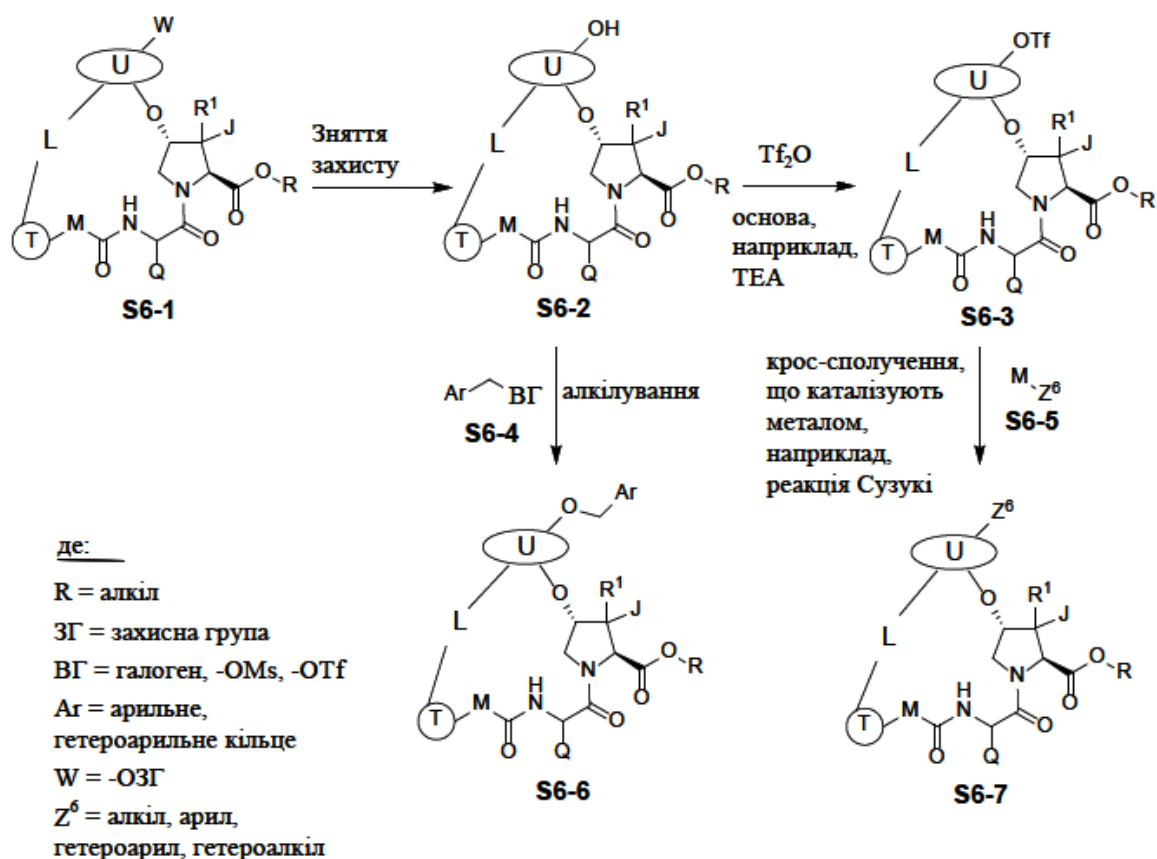
На схемі 4 представлений загальний синтез проміжної сполуки S4-5, де $\text{L}_F\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ являє собою L, та U, W, R¹, J, Q, Q та L є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 4 проміжну сполуку S4-1 захищали за допомогою захисної групи, такої як Boc. Сполуку S4-1 піддавали крос-сполученню, що каталізують перехідним металом (наприклад, сполученню Соногашири), з проміжною сполукою S4-2 з одержанням проміжної сполуки S4-3. Потрійний зв'язок проміжної сполуки S4-3 відновлювали до одинарного зв'язку шляхом гідрювання (наприклад, із застосуванням H₂ та каталізатору 10 % Pd/C) з одержанням проміжної сполуки S4-4. У результаті зняття Boc-захисту з аміногрупи з наступним сполученням у основних умовах (наприклад, із застосуванням триетиламіну) отримували проміжну сполуку S4-5.

Схема 5



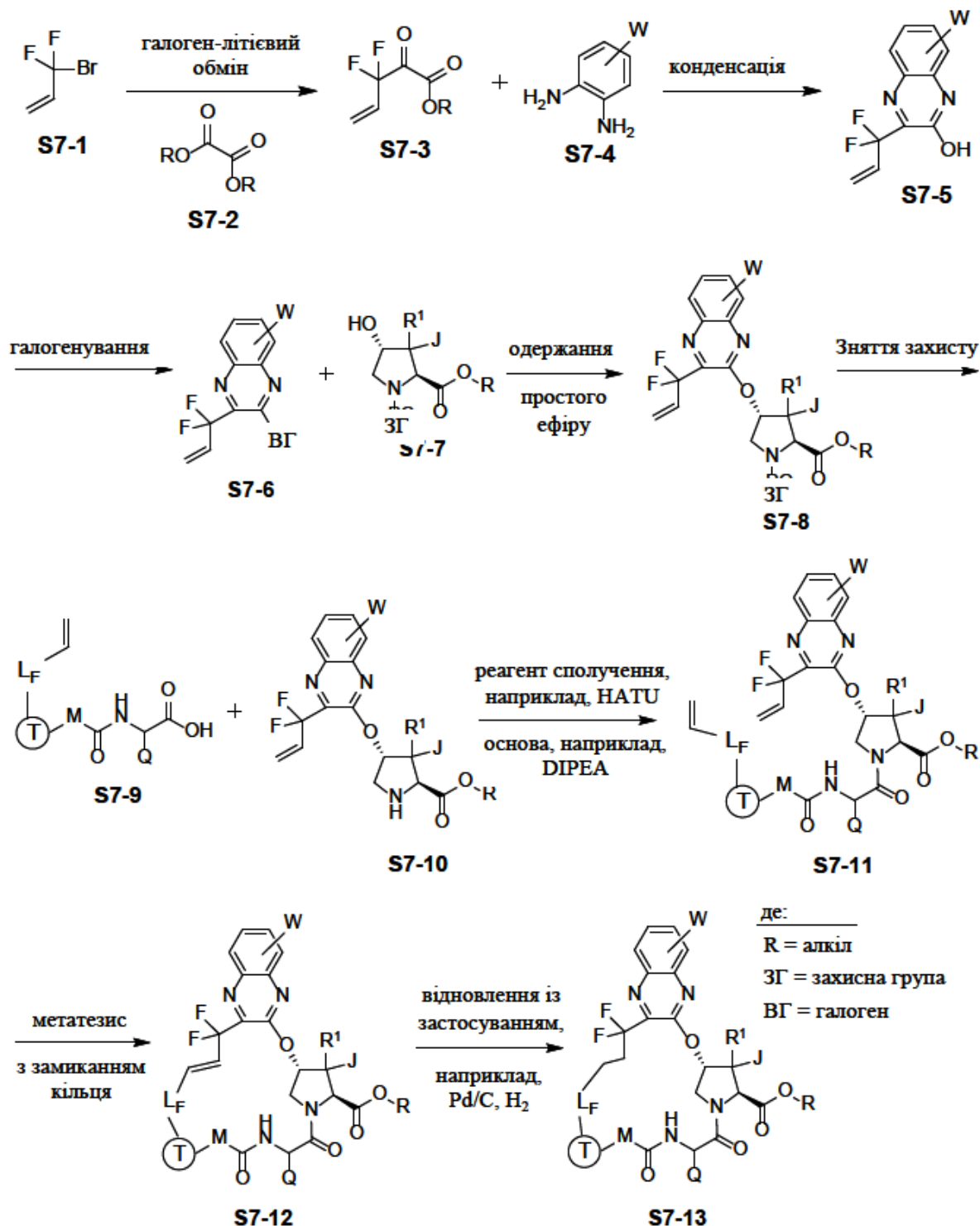
На схемі 5 представлений загальний синтез проміжної сполуки S5-9, де L_F-CH₂-CH₂ являє собою L, та U, W, R¹, J, Q, T та L є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 5 проміжну сполуку S5-1 піддавали крос-сполученню, що каталізують металом (наприклад, реакції Соногашири), з проміжною сполукою S5-2 з одержанням проміжної сполуки S5-3. Потрійний зв'язок проміжної сполуки S5-3 відновлювали до одинарного зв'язку у відповідних умовах, наприклад, шляхом гідрювання (наприклад, із застосуванням H₂ та каталізатору 10 % Pd/C) з одержанням проміжної сполуки S5-4. У результаті зняття захисту з гідроксигрупи з одержанням сполуки S5-5, а потім активації (наприклад, із застосуванням DSC у основних умовах, наприклад, із застосуванням триетиламіну) отримували проміжну сполуку S5-6. У результаті сполучення сполук S5-6 та S5-7 у основних умовах отримували сполуку S5-8. У результаті зняття захисту з атому азоту проліну (наприклад, із застосуванням розчину HCl у діоксані, якщо ЗГ=Вос) з наступною макролактамізацією (наприклад, із застосуванням агенту сполучення, такого як HATU, у основних умовах) отримували проміжну сполуку S5-9.

Схема 6



На схемі 6 представлений загальний синтез проміжних сполук S6-6 та S6-7, де U, R¹, J, Q, M, T та L є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 6 у проміжній сполуці S6-1 W являє собою ОЗГ, де ЗГ являє собою захисну групу. Спочатку знімали захист зі сполуки S6-1 з одержанням проміжної сполуки S6-2. У результаті алкілювання проміжної сполуки S6-2 із застосуванням відповідного електрофілу, такого як S6-4, отримували проміжну сполуку S6-6. У результаті взаємодії S6-2 з трифторметансульфоновим ангідридом отримували сполуку S6-3, яку потім піддавали крос-сполученню, що каталізують металом, із застосуванням відповідної нуклеофільної сполуки, такої як S6-5 (наприклад, реакції Соногашири або Сузукі) з одержанням проміжної сполуки S6-7.

Схема 7

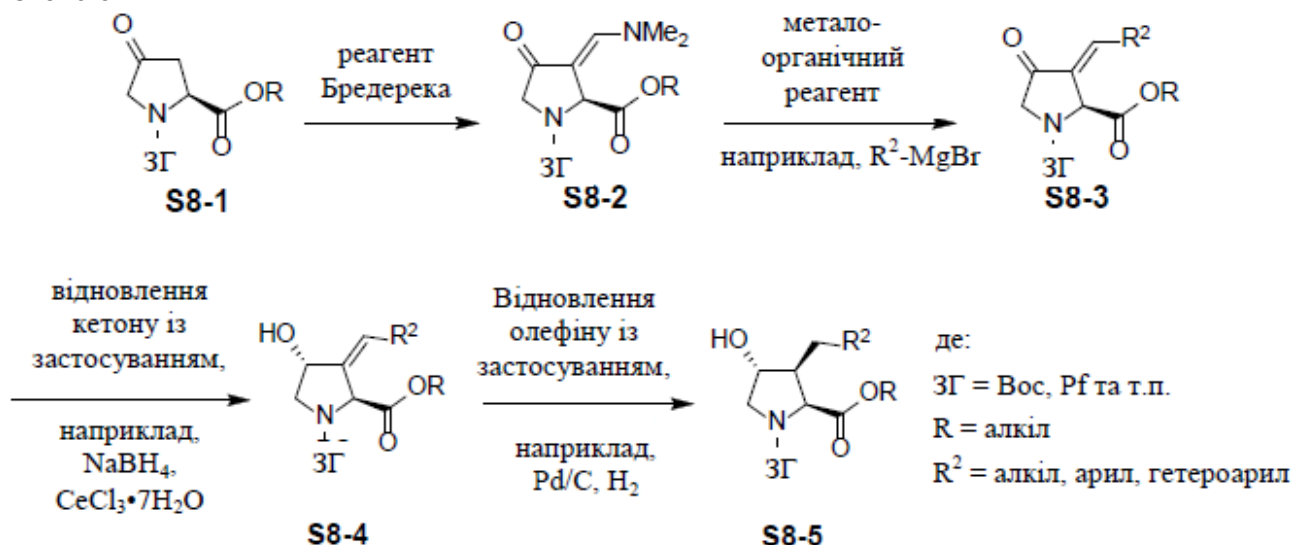


На схемі 7 представлений загальний синтез проміжної сполуки S7-13, де $\text{L}_\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2$ являє собою L, та W, R^1 , J, Q, M та T є такими, як визначено у даній заявці. У сполуці S7-13 L являє собою C_1 - C_3 алкіл. На схемі 7 проміжну сполуку S7-1 спочатку піддавали галоген-літійовому обміну, а потім обробляли проміжною сполукою S7-2 з одержанням проміжної сполуки S7-3, яку потім конденсували з проміжною сполукою S7-4 з одержанням хіноксалінової проміжної сполуки S7-5. У результаті галогенування S7-5 (наприклад, із застосуванням POCl_3) отримували проміжну сполуку S7-6. Проміжну сполуку S7-6 з'єднували з проміжною сполукою S7-7 шляхом утворення простого ефірного зв'язку за допомогою $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ реакції (наприклад, із застосуванням Cs_2CO_3) з одержанням проміжної сполуки S7-8. У результаті зняття захисту з атому N проміжної сполуки S7-8 отримували сполуку S7-10. У результаті реакції сполучення проміжної сполуки S7-9 та проміжної сполуки S7-10 з утворенням амідного зв'язку (наприклад, із

застосуванням EDC та HOBТ або HATU, HMM, DIPEA) отримували проміжну сполуку S7-11. У результаті метатезису із замиканням кільця S7-11 отримували проміжну сполуку S7-12. У результаті відновлення подвійного зв'язку (наприклад, шляхом гідрування із застосуванням паладію на вуглеці) отримували проміжну сполуку S7-13.

5

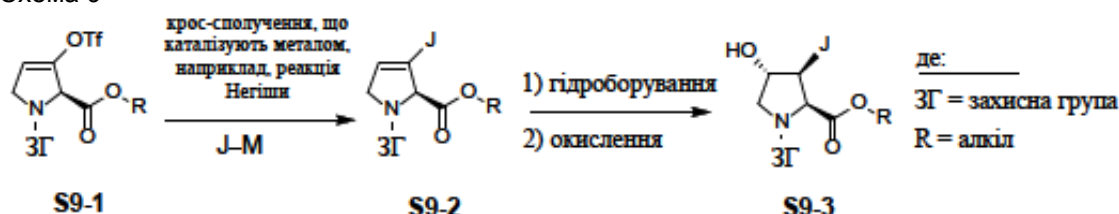
Схема 8



На схемі 8 представлений загальний синтез проміжної сполуки S8-5, де 4-оксопролін S8-1, захищений підходящою захисною групою, піддавали взаємодії з реагентом Бредерека з одержанням енаміону S8-2. У результаті додавання металоорганічних сполук отримували енон S8-3, який піддавали стереоселективному відновленню до гідроксильної проміжної сполуки S8-4 (наприклад, шляхом відновлення за Луше або відновлення КБШ). Потім проводили відновлення олефіну з одержанням 3-заміщеного оксипроліну, проміжної сполуки S8-5.

15

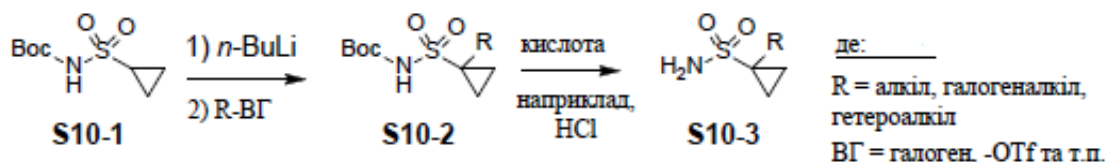
Схема 9



На схемі 9 представлений загальний синтез проміжної сполуки S9-3, де вінілтрифлат S9-1 (отриманий, наприклад, за допомогою способів, описаних в Kamenecka, T.M., et al. Tetrahedron Letters, 2001, 8571) піддавали крос-сполученню, що каталізують металом (наприклад, сполученню Негіши), з одержанням проміжної сполуки S9-2. У результаті гідроборування з наступним окисленням проміжної сполуки S9-2 отримували проміжну сполуку S9-3.

25

Схема 10

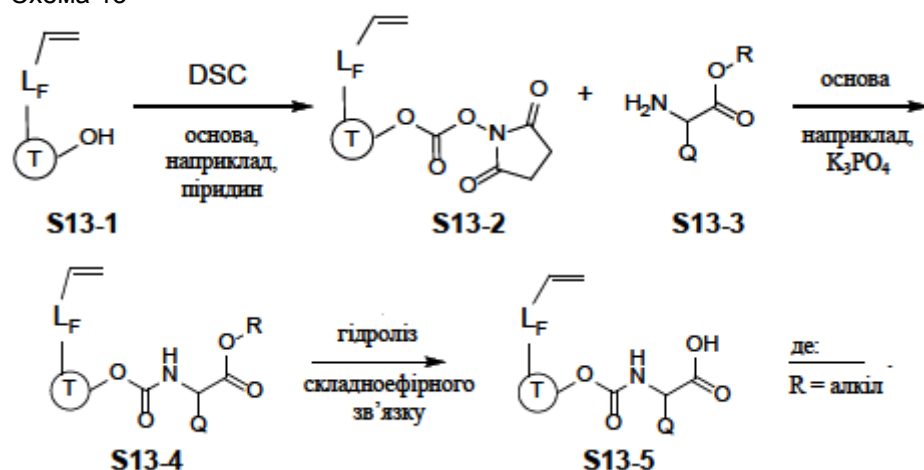


На схемі 10 представлений загальний синтез заміщеного сульфонаміду, проміжної сполуки S10-3. З трет-бутилциклопропілсульфонілкарбамату S10-1 знімали захист (наприклад, із застосуванням $n\text{-BuLi}$) та піддавали взаємодії з електрофілом (наприклад, алкілгалогенідом) з одержанням захищеного, заміщеного сульфонаміду, проміжної сполуки S10-2, з якої потім знімали захист (наприклад, із застосуванням 4 н. розчину HCl у діоксані) з одержанням

30

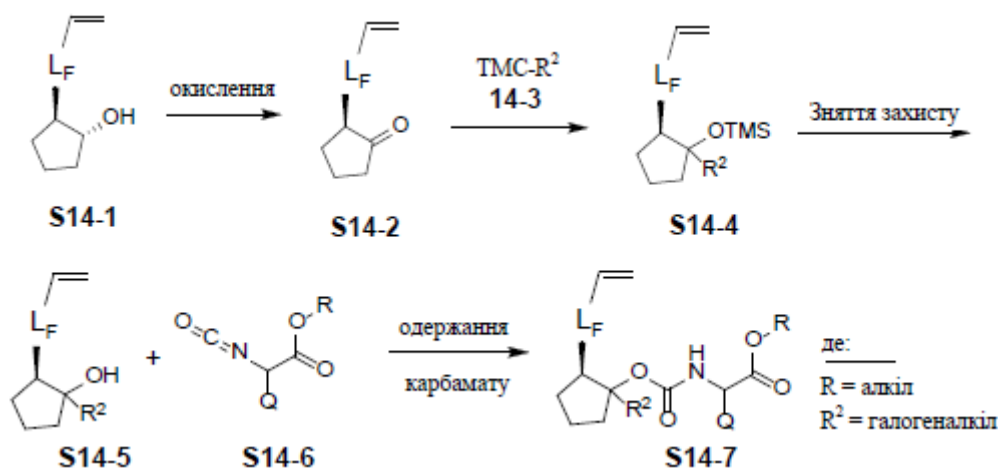
На схемі 12 представлений загальний синтез проміжних сполук S12-10 та S12-17, де L_F являє собою C_1 - C_3 алкілен. На схемі 12 обидва синтези починали з введення захисту проміжної сполуки S12-1 по одній групі з одержанням сполуки S12-2, з наступним окисненням (наприклад, за допомогою окиснення по Сверну) з одержанням проміжної сполуки S12-3. У результаті енантіоселективного хлорування по альфа положенню (наприклад, із застосуванням органокаталізатору S12-4 та XCl) отримували хлоральдегід S12-5. У результаті взаємодії S12-5 з біс-цинктіометановою похідною (наприклад, реагентом Ністеда) отримували циклопропан, проміжну сполуку S12-6. У проміжну сполуку S12-6 вводили ортогональний захист з одержанням проміжної сполуки S12-7. У результаті зняття захисту $-O_3G$ з S12-7 отримували проміжну сполуку S12-8, яку потім дегідрували (наприклад, із застосуванням реагенту Гріско) з одержанням проміжної сполуки S12-9, а потім видаляли $O-3G^2$ з одержанням проміжної сполуки S12-10. Альтернативно, проміжну сполуку S12-6 активували (наприклад, із застосуванням DSC та основи, такої як піридин) з одержанням проміжної сполуки S12-11, яку зв'язування з проміжною сполукою S12-12 з одержанням карбамату, проміжної сполуки S12-13. З проміжної сполуки S12-13 знімали захист з одержанням проміжної сполуки S12-14, яку потім окисляли (наприклад, за допомогою окиснення по Сверну) з одержанням альдегіду, проміжної сполуки S12-15. У результаті олефінування (наприклад, за допомогою реакції Віттига) проміжної сполуки S12-15 отримували проміжну сполуку S12-16. У результаті гідролізу складноефірного зв'язку (наприклад, із застосуванням $LiOH$, якщо R являє собою метил, або ТФК, якщо R =трет-бутил) отримували проміжну сполуку S12-17.

Схема 13



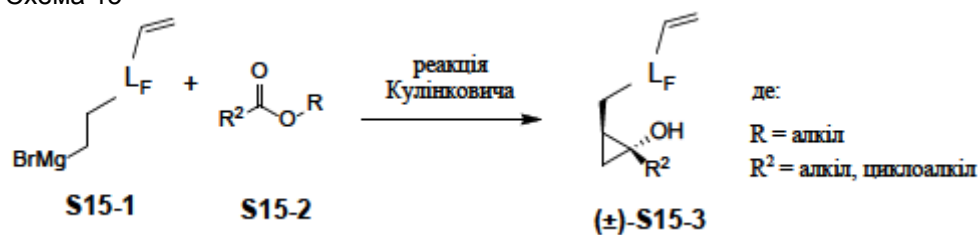
На схемі 13 представлений загальний синтез проміжної сполуки S13-5, де Q та T є такими, як визначено у даній заявці, та L_F являє собою C_1 - C_3 алкілен. У результаті активування проміжної сполуки S13-1 (наприклад, із застосуванням DSC) з наступним утворенням карбамату з проміжної сполуки S13-2 та складного ефіру амінокислоти, проміжної сполуки S13-3, у основних умовах отримували складний ефір, проміжну сполуку S13-4. У результаті гідролізу складноефірного зв'язку (наприклад, із застосуванням $LiOH$, якщо R =метил, або ТФК, якщо R =трет-бутил) отримували проміжну сполуку S13-5.

Схема 14



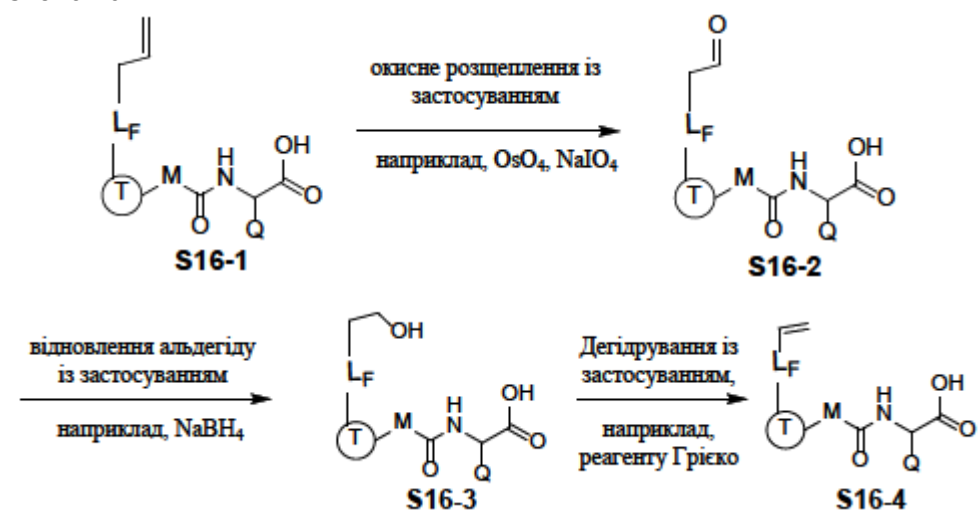
На схемі 14 представлений загальний синтез проміжної сполуки S14-7, де Q є таким, як визначено у даній заявці, та L_F являє собою C₁-C₃ алкілен. У результаті окислення проміжної сполуки S14-1 (наприклад, із застосуванням періодинану Десса-Мартіна) отримували кетон S14-2. У результаті обробки сполуки S14-2 із застосуванням сполуки S14-3 (де R² являє собою, наприклад, -CF₃) у присутності підходящого реагенту (такого як, CsF) отримували проміжну сполуку S14-4. У результаті зняття захисту зі сполуки S14-4 (наприклад, із застосуванням ТБАФ) отримували сполуку S14-5, яку потім додавали до ізоціанату S14-6 з одержанням проміжної сполуки S14-7.

Схема 15



На схемі 15 представлений загальний синтез проміжної сполуки (±)-S15-3, отриманої за допомогою реакції Кулінковича з реагенту Грін'єра S15-1 та складного ефіру S15-2 у відповідності зі стандартними способами, описаними у Kulinkovich, O.G. and Kananovich, D.G., Eur. J. Org. Chem. 2007, 2007, 2121.

Схема 16

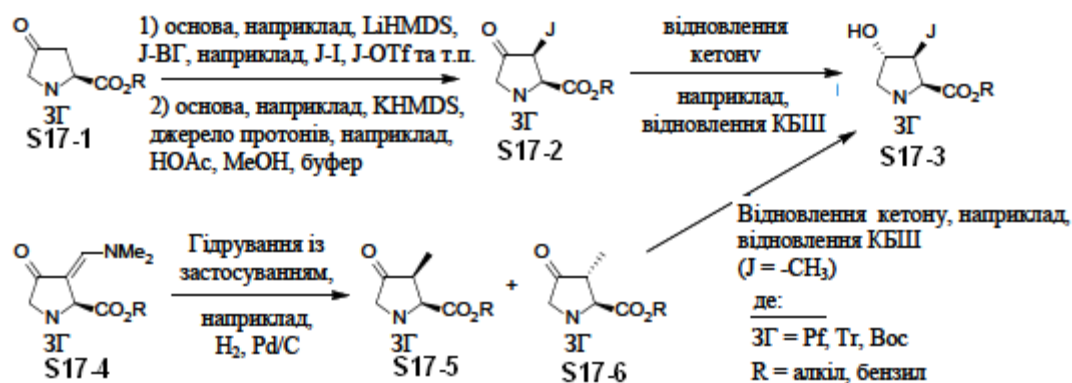


На схемі 16 представлений загальний синтез проміжної сполуки S16-4, де Q, M та T є такими, як визначено у даній заявці, та L_F являє собою C₁-C₃ алкілен. На схемі 16 олефін S16-1

піддавали окисному розщепленню (наприклад, із застосуванням OsO_4 , NaIO_4) до альдегіду S16-2, який потім відновлювали до спирту S16-3 (наприклад, із застосуванням NaBH_4), а потім дегідрували (наприклад, за допомогою відщеплення по Грієко) з одержанням проміжної сполуки S16-4.

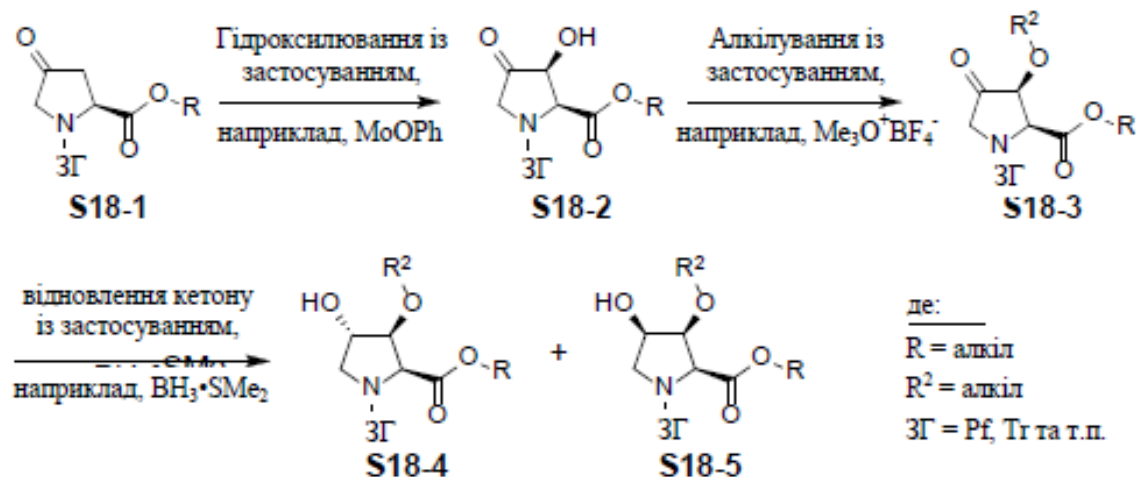
5

Схема 17



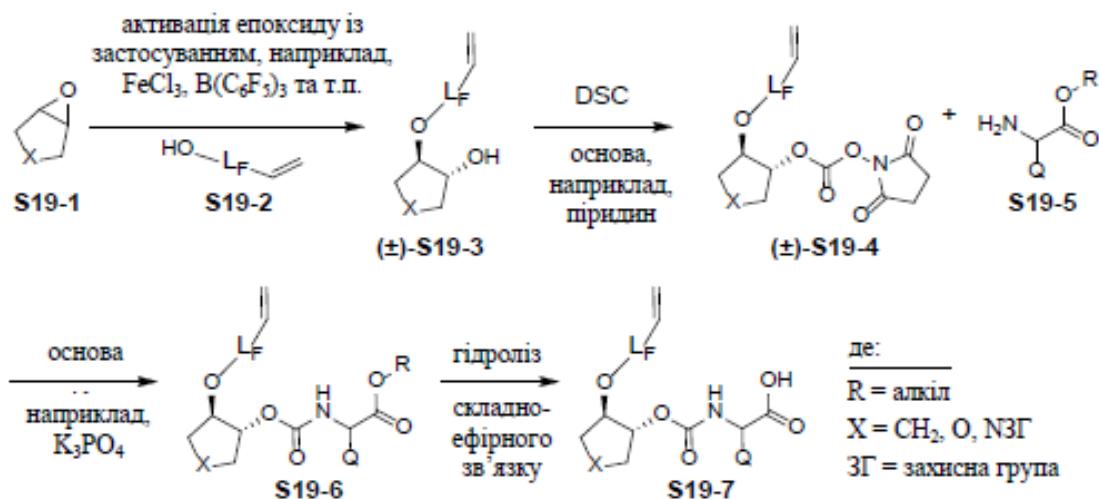
На схемі 17 представлені два загальні способи синтезу проміжної сполуки S17-3, де J є таким, як визначено у даній заявці. На схемі 17 4-оксипролін S17-1, захищений підходящою захисною групою, піддавали депротонуванню та алкілуванню (наприклад, із застосуванням LiHMDS , а потім J-ВГ). У результаті другого депротонування із застосуванням основи з наступним повторним протонуванням при низькій температурі отримували проміжну сполуку S17-2 з переважним вмістом одного з стереоізомерів у відповідності з описаним способом (Blanco, M-J. et. al. J. Org. Chem. 1999, 64, 8786). У результаті стереоселективного відновлення кетону (наприклад, за допомогою відновлення КБШ) отримували спирт S17-3, де J являє собою метил. На схемі 17 представлений альтернативний загальний синтез, у якому проміжну сполуку S17-4 гідрували з одержанням суміші сполуки S17-5 та сполуки S17-6. У результаті стереоселективного відновлення кетону S17-5 (наприклад, за допомогою відновлення КБШ) отримували проміжну сполуку S17-3, де J являє собою метил.

Схема 18



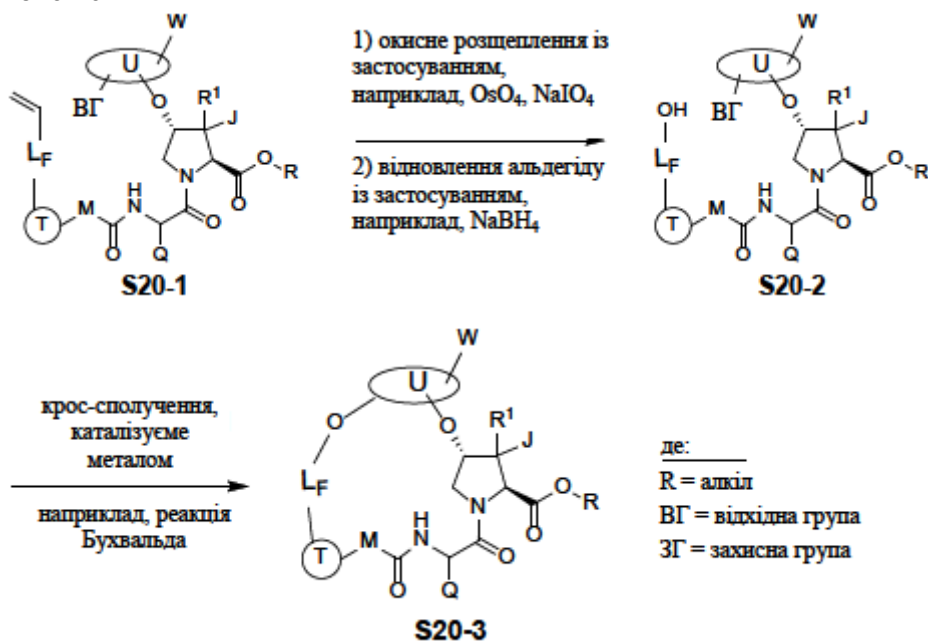
На схемі 18 представлений загальний синтез проміжних сполук S18-4 та S18-5, де 4-оксипролін S18-1, захищений підходящою захисною групою, піддавали стереоселективному гідроксилюванню (наприклад, із застосуванням MoOPh) з одержанням проміжної сполуки S18-2, яку потім піддавали взаємодії з алкілюючим агентом (наприклад, тетрафторборатом триметилексонію) з одержанням проміжної сполуки S18-3. У результаті відновлення кетону (наприклад, із застосуванням комплексу $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) отримували проміжні сполуки S18-4 та S18-5.

Схема 19



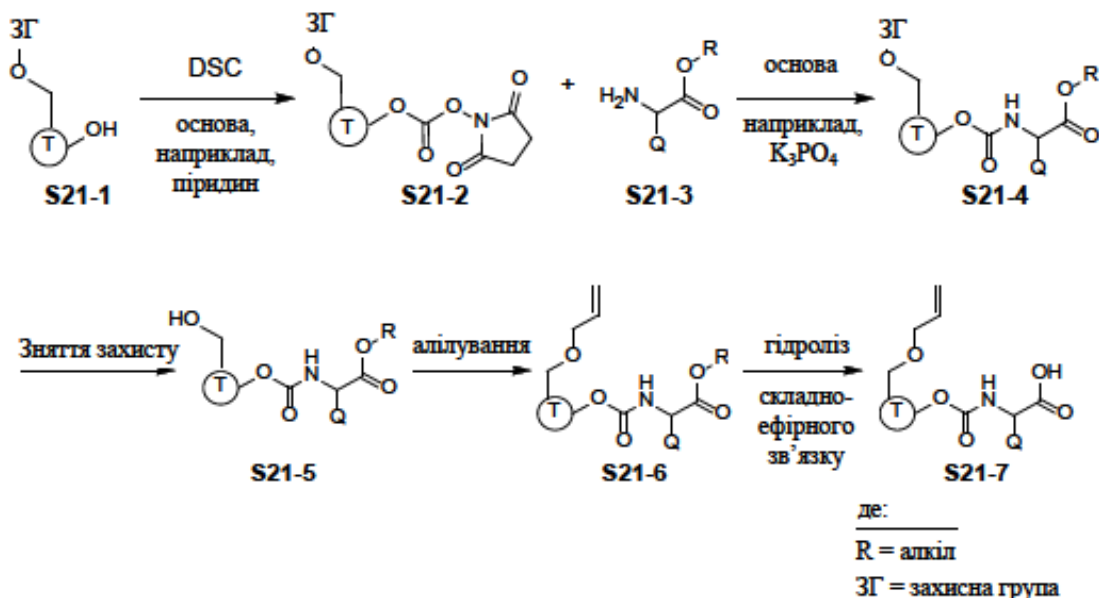
На схемі 19 представлений загальний синтез проміжної сполуки S19-7, де Q є таким, як визначено у даній заявці, та L_F являє собою C_1 - C_3 алкілен. На схемі 19 епоксид, проміжну сполуку S19-1, перетворювали у (\pm)-транс-ізомер проміжної сполуки S19-3. У результаті активації спирту, проміжної сполуки (\pm)-S19-3 (наприклад, із застосуванням DSC), отримували карбонат (\pm)-S19-4, який обробляли проміжною сполукою S19-5 з одержанням карбамату, проміжної сполуки S19-6. Потім проміжну сполуку S19-6 піддавали гідролізу складно-ефірного зв'язку (наприклад, із застосуванням LiOH , якщо R =метил, або ТФК, якщо R =трет-бутил) з одержанням проміжної сполуки S19-7.

Схема 20



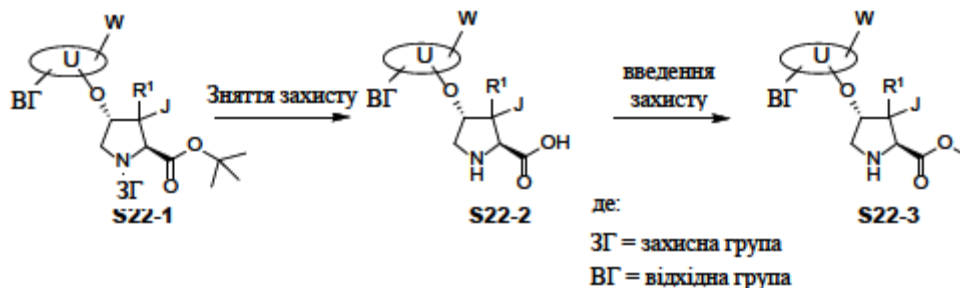
На схемі 20 представлений загальний синтез проміжної сполуки S20-3, де L_F - O являє собою F, та U, W, R^1 , J, Q, M, T та L є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 20 спочатку проміжну сполуку S20-1 піддавали окисному розщепленню по олефіновому фрагменту (наприклад, із застосуванням OsO_4 , NaIO_4), а потім відновлювали отриманий альдегід (наприклад, із застосуванням NaBH_4) з одержанням проміжної сполуки S20-2. У результаті крос-сполучення, що каталізують перехідним металом, отримували проміжну сполуку S20-3.

Схема 21



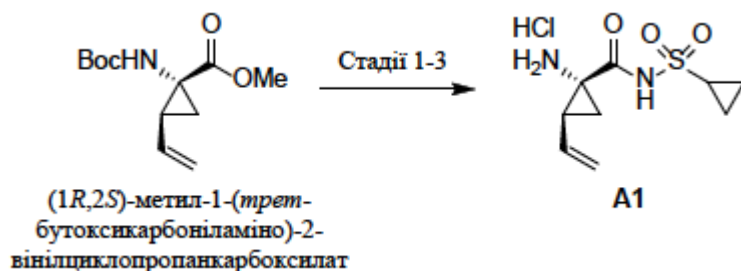
На схемі 21 представлений загальний синтез проміжної сполуки S21-7, де Q та T є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 21 у результаті активування монозахищеного діолу S21-1 (наприклад, із застосуванням DSC) з наступним сполученням із складним ефіром амінокислоти, проміжною сполукою S21-3, отримували карбамат, проміжну сполуку S21-4. Потім проміжну сполуку S21-4 депротонували для зняття захисту з гідроксильної групи (проміжну сполуку S21-5), а потім піддавали алілуванню з одержанням проміжної сполуки S21-6. Потім проміжну сполуку S21-6 піддавали гідролізу складноєфірного зв'язку (наприклад, із застосуванням LiOH, якщо R=метил, або ТФК, якщо R=трет-бутил) з одержанням проміжної сполуки S21-7.

Схема 22



На схемі 22 представлений загальний синтез проміжної сполуки S22-3, де U, W, R¹, J та Q є такими, як визначено у даній заявці. На схемі 22 проміжну сполуку S22-1 піддавали повному зняттю захисту з одержанням амінокислоти, проміжної сполуки S22-2. Потім карбоксильну групу проміжної сполуки S22-2 перетворювали у складний ефір карбонової кислоти, чутливий до впливу основ (наприклад, складний метиловий ефір), проміжну сполуку S22-3.

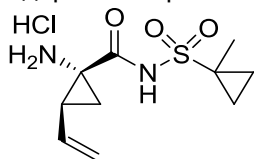
Одержання деяких проміжних сполук
Одержання проміжної сполуки A1.



Стадії 1-3. Одержання проміжної сполуки A1: проміжну сполуку A1 отримували із застосуванням способу, детально описаного у прикладі 2.12 міжнародної опублікованої

патентної заявки № WO 2008/064066 (що називають у даній заявці "WO '066") (стор. 75-76), використовуючи (1R,2S)-метил-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропан-карбоксилат (отриманий у відповідності з Beaulieu, P.L., et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) замість (1R,2S)-етил-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропан-карбоксилату.

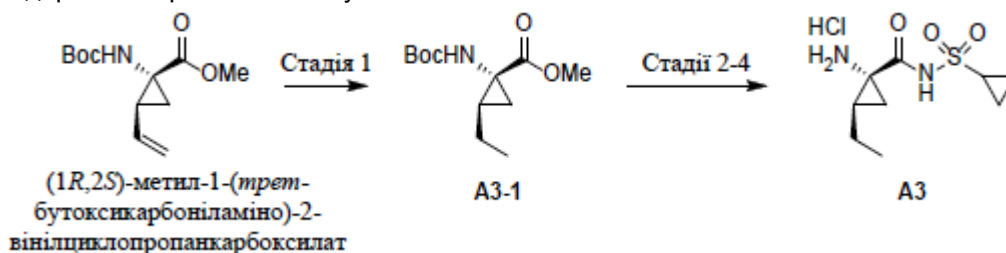
5 Одержання проміжної сполуки A2.



A2

Проміжну сполуку A2 отримували аналогічно одержанню проміжної сполуки A1, використовуючи 1-метилциклопропан-1-сульфонамід (отриманий у відповідності з прикладом 1.2 WO '066, стор. 47) замість циклопропансульфонамиду.

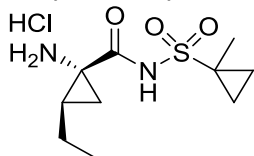
10 Одержання проміжної сполуки A3.



Стадія 1. Одержання проміжної сполуки A3-1: складний ефір на основі циклопропану A3-1 отримували з (1R,2S)-метил-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропанкарбоксилату (отриманого у відповідності з Beaulieu, P.L., et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 5869) із застосуванням способу, детально описаного у прикладі 26 міжнародної опублікованої патентної заявки № WO 2009/005677 (що називають у даній заявці "WO '677") (стор. 176).

Стадії 2-4. Одержання проміжної сполуки A3: проміжну сполуку A3 отримували аналогічно одержанню гідрохлориду (1R,2S)-1-аміно-N-(циклопропілсульфоніл)-2-вінілциклопропанкарбоксаміду з прикладу 2.12 WO '066 (стор. 75-76), використовуючи A3-1 замість (1R,2S)-етил-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропан-карбоксилату.

Одержання проміжної сполуки A4.



A4

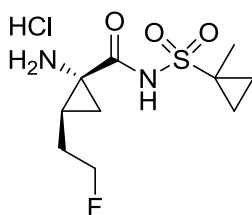
Проміжну сполуку A4 отримували аналогічно одержанню проміжної сполуки A3, використовуючи 1-метилциклопропан-1-сульфонамід (отриманий у відповідності з прикладом 1.2 WO '066, стор. 47) замість циклопропансульфонамиду.

Одержання проміжної сполуки A5.



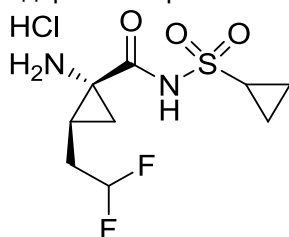
Стадії 1-3. Одержання проміжної сполуки A5: проміжну сполуку A5 отримували аналогічно одержанню гідрохлориду (1R,2S)-1-аміно-N-(циклопропілсульфоніл)-2-вінілциклопропанкарбоксаміду з прикладу 2.12 WO '066 (стор. 75-76), використовуючи сполуку A5-1 (отриману у відповідності з прикладом 104 WO '677, стор. 265) замість (1R,2S)-етил-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропанкарбоксилату.

Одержання проміжної сполуки A6.

**A6**

Проміжну сполуку A6 отримували аналогічно одержанню проміжної сполуки A5, використовуючи 1-метилциклопропан-1-сульфонамід (отриманий у відповідності з прикладом 1.2 WO '066, стор. 47) замість циклопропансульфонамід.

5 Одержання проміжної сполуки A7.

**A7**

Проміжну сполуку A7 отримували у відповідності з прикладом 97.1.6 опублікованої заявки на патент США № 2009/274652 (що називають у даній заявці "US '652"), стор. 72-73.

Одержання проміжної сполуки A8.

10 Стадії 1-2

**A8-1****A8**

Стадії 1-2. Одержання проміжної сполуки A8: проміжну сполуку A8 отримували аналогічно одержанню гідрохлориду (1R,2S)-1-аміно-N-(циклопропілсульфоніл)-2-вінілциклопропанкарбоксаміду з прикладу 2.12 WO '066 (стор. 75-76), використовуючи A8-1 (отриманий у відповідності зі способом, детально описаним у прикладі 97.1.4 US '652, стор. 72-73) замість (1R,2S)-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропан-карбонової кислоти та 1-метилциклопропан-1-сульфонамід (отриманий у відповідності з прикладом 1.2 WO '066, стор. 47) замість циклопропансульфонамід.

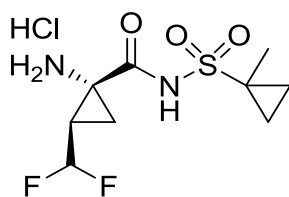
15 A8-1 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (шир. s, 1H), 6,05 - 5,75 (m, 1H), 5,38 (шир. s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,52 (m, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,85 (m, 2H).

20 Одержання проміжної сполуки A9.

**A9-1****A9**

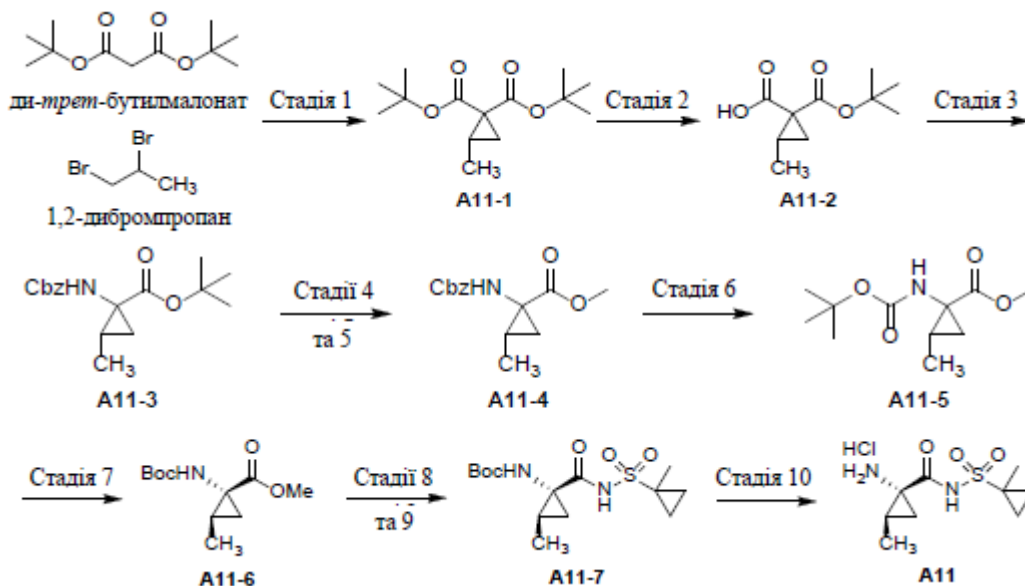
Стадії 1-2. Одержання проміжної сполуки A9: проміжну сполуку A9 отримували аналогічно одержанню гідрохлориду (1R,2S)-1-аміно-N-(циклопропілсульфоніл)-2-вінілциклопропанкарбоксаміду з прикладу 2.12 WO '066 (стор. 75-76), використовуючи A9-1 (отриманий у відповідності зі стадіями 1L-1O приклада 1 міжнародної опублікованої патентної заявки № WO 2009/134987, стор. 75-77) замість (1R,2S)-1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти.

Одержання проміжної сполуки A10.

**A10**

Проміжну сполуку A10 отримували аналогічно одержанню проміжної сполуки A9, використовуючи 1-метилциклопропан-1-сульфонамід (отриманий у відповідності з прикладом 1.2 WO '066, стор. 47) замість циклопропансульфонамід.

5 Одержання проміжної сполуки A11.



Стадія 1. Одержання сполуки A11-1: до розчину NaOH (46,2 г, 50 % мас./мас. у воді) при КТ додавали VnEt_3NCl (10,5 г, 46 ммоль), ди-трет-бутилмалонат (10 г, 46 ммоль) та 1,2-дибромпропан (14 г, 69,3 ммоль). Суміш перемішували при КТ впродовж ночі та екстрагували ДХМ (3×100 мл). Органічні шари промивали водою (80 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 . У результаті концентрування у вакуумі отримували сполуку A11-1, яку далі застосовували без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,83-1,62 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,24-1,05 (m, 2H); 1,03-1,02 (d, 3H).

15 Стадія 2. Одержання сполуки A11-2: до суміші t-BuOK (175 г, 1,56 моль) у ефірі (1,2 л) при 0 °C додавали воду (3,4 мл), а потім складний діефір A11-1 (91 г, 0,35 моль). Суміш перемішували при КТ впродовж трьох днів, а потім реакцію гасили льодяною водою. Водний шар екстрагували ефіром (2×400 мл), підкисляли лимонною кислотою, а потім екстрагували ЕА (3×400 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали водою (2×100 мл) та сольовим розчином (200 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки A11-2, яку далі застосовували без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H); 1,70-1,64 (s, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,19-1,13 (m, 1H); 1,03-1,00 (m, 4H).

20 Стадія 3. Одержання сполуки A11-3: до суміші сполуки A11-2 (33,5 г, 0,17 моль) та триетиламіну (70 мл) у ТГФ (200 мл) при 0 °C додавали етилхлорформіат (22 мл). Суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 год. До суміші при 0 °C додавали азид натрію (54 г, 0,83 моль, 4,9 екв.) у воді (100 мл), суміш перемішували впродовж 40 хвил. Суміш екстрагували ЕА (2×400 мл), промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який вносили у толуол (100 мл) та обробляли бензиловим спиртом (50 мл). Потім суміш гріли при 70 °C впродовж 2 год., охолоджували до КТ, доводили до pH 8 за допомогою бікарбонату натрію, а потім екстрагували ефіром (3×200 мл). Потім водний шар доводили до pH 5 за допомогою 1 н. розчину HCl та екстрагували ЕА (2×300 мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (80 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням CBZ-захищеного аміну A11-3 (16 г), який далі застосовували без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H); 7,28-7,15 (m, 5H); 4,97-5,03 (m, 2H); 1,33

(s, 9H); 1,33-1,17 (m, 2H); 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H); 0,90-1,00 (m, 1H).

Стадії 4 та 5. Одержання сполуки A11-4: до розчину Cbz-захищеного аміну A11-3 (16 г, 52 ммоль) у ДХМ (250 мл) при КТ по краплям додавали ТФК (250 мл, 3,24 моль) та суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Суміш концентрували у вакуумі, доводили до рН 8~9 із застосуванням водного розчину карбонату натрію та промивали ефіром (3×80 мл). Потім водну фазу доводили до рН 5~6 із застосуванням 1 н. розчину HCl та екстрагували ЕА (2×300 мл). Об'єднані етилацетатні фази промивали водою (80 мл) та сольовим розчином (80 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували з одержанням 13 г світло-жовтої маслянистої рідини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Зазначений продукт (8,0 г, 32 ммоль) вносили у метанол (200 мл) та обробляли тіонілхлоридом (15 мл) при 0 °С, а потім перемішували при КТ впродовж ночі. Отриману суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елююючи сумішами ПЕ/ЕА 10:1-5:1) з одержанням складного метилового ефіру A11-4 (6 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H); 7,37-7,26 (m, 5H); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 1,48-1,45 (m, 1H); 1,17-1,08 (m, 2H); 1,06-1,04 (d, 3H).

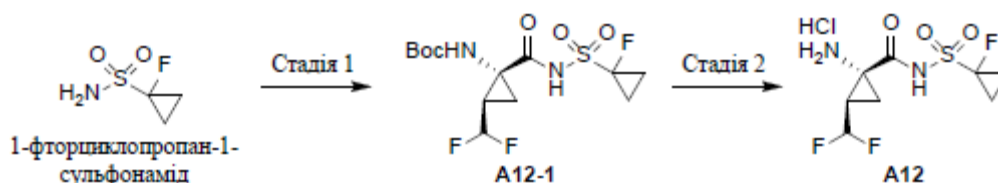
Стадія 6. Одержання сполуки A11-5: Cbz-захищений карбоксамід A11-4 (36 г, 0,15 моль), Вос₂O (40 г, 0,18 моль) та Pd/C (3,6 г, 10 % мас./мас.) об'єднували у метанолі у атмосфері H₂ та перемішували при 32 °С впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували для видалення каталізатора, додавали ще Вос₂O (40 г, 0,18 моль) та Pd/C (3,6 г, 10 % мас./мас.) та реакційну суміш перемішували у атмосфері H₂ при КТ впродовж вихідних. Реакційну суміш фільтрували для видалення каталізатору, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елююючи сумішами ПЕ/ЕА 20:1-10:1) з одержанням Вос-захищеного аміну A11-5. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 4H).

Стадія 7. Одержання сполуки A11-6: до розчину NaH₂PO₄ (1,9 г) у воді (160 мл) при 40 °С додавали алкалазу (2,4 од/г, 16 мл). Суміш доводили до рН 8 за допомогою 50 % водного розчину гідроксиду натрію. До буферу по краплям впродовж 30 хвил. додавали сполуку A11-5 (2,80 г) у DMSO (32 мл). Суміш перемішували при 40 °С при підтриманні рН 8 шляхом додавання 50 % розчину NaOH впродовж 19 год. Суміш охолоджували до КТ та екстрагували ефіром (3 × 100 мл), органічну фазу промивали нас. розчином NaHCO₃ (2 × 40 мл), водою (2 × 40 мл) та сольовим розчином (40 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки A11-6. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 5,18 (шир s, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,43-1,18 (m, 2H); 1,34 (s, 9H); 1,07-1,01 (m, 4H). Енантіомерний надлишок, визначений за допомогою дослідження продукту із застосуванням колонки chirolog Chiral CC3 (0,46 см I.D. X 25 см L, 3 мкл ін'єкції, 80/20 суміш гексан/ІПС, 1 мл/хвил., 34 °С, 220 нМ УФ-детектування), становив 99,4 % (цільовий продукт R_t=5,238 хвил., небажаний R_t=6,745 хвил.).

Стадії 8 та 9. Одержання сполуки A11-7: Тверду речовину LiOH·H₂O (19,1 г, 455 ммоль) при КТ вносили у суміш 50 мл MeOH/50 мл вода. Після повного розчинення LiOH у реакційну суміш додавали розчин складного метилового ефіру A11-6 (10,4 г, 45,5 ммоль) у 100 мл ТГФ та реакційну суміш енергійно перемішували впродовж ночі. Отриманий розчин розводили у воді (150 мл), доводили до рН ~ 3 за допомогою 12 М розчину HCl та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням дрібнодисперсного білого порошку (9,2 г). Зазначений продукт (1,5 г, 7 ммоль) вносили у ТГФ (30 мл) та обробляли КДІ (1,47 г, 9,1 ммоль). Отриманий розчин нагрівали до 65 °С впродовж 2 год., охолоджували до КТ та обробляли DBU (2,1 мл, 13,9 ммоль) та 1-метилциклопропан-1-сульфонамідом (1,4 г, 10,5 ммоль). Отриманий розчин перемішували при КТ впродовж ночі. Шляхом додавання 1 М розчину HCl суміш доводили до рН ~ 1 перед видаленням основної кількості ТГФ у вакуумі. Отриману суспензію екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням 2,29 г ацилсульфонаміду A11-7. P_XMC-IEP⁺ (m/z): [M+Na]⁺ вираховано для C₁₄H₂₄N₂NaO₅S: 355,41; спостерігали: 355,84.

Стадія 10. Одержання проміжної сполуки A11. ацилсульфонамід A11-7 (0,25 г, 0,75 ммоль) у діоксані (1 мл) при КТ обробляли HCl (4 М розчином у діоксані, 2,8 мл, 11,2 ммоль). Через 4 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 0,20 г проміжної сполуки A-11, яку далі застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,87-1,84 (m, 0,5 H); 1,77-1,65 (m, 1,5H); 1,58-1,46 (m, 2H); 1,54 (d, J=8 Гц, 3H); 1,34-1,26 (m, 3+1H); 1,02-0,92 (m, 1H); 0,83-0,77 (m, 1H).

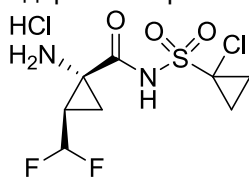
Одержання проміжної сполуки A12.



Стадія 1. Одержання сполуки A12-1: Ємкість, що містить розчин карбонової кислоти A9-1 (1 г, 4 ммоль) у ТГФ (15 мл), обробляли КДІ (0,84 г, 5,2 ммоль), герметизували та нагрівали до 75 °С впродовж 2 год. Прозорий жовтувато-коричневий розчин ділили навпіл та далі застосовували без додаткового очищення у решті процедур стадії 1 процесу одержання проміжної сполуки A12, а також процесу одержання проміжної сполуки A13, як описано нижче. Зазначений розчин обробляли 1-фторциклопропан-1-сульфонамідом (0,42 г, 3 ммоль; отриманим у відповідності зі стадіями 1, 4 та 9 прикладу 7 міжнародної опублікованої патентної заявки № WO 2009/14730, стор. 107-110) та DBU (0,6 мл, 4 ммоль) та перемішували при КТ впродовж ночі. Розчин підкисляли до pH ~ 1 за допомогою 1 М розчину HCl та концентрували у вакуумі для видалення основної кількості ТГФ. Водний шар екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі досуха з одержанням 0,73 г сполуки A12-1, яку застосовували без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання проміжної сполуки A12: ацилсульфонамід A12-1 (0,25 г, 0,67 ммоль) вносили у 1 мл діоксану та обробляли HCl (4 М розчином у діоксані, 2,5 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. та концентрували у вакуумі досуха з одержанням кількісного виходу проміжної сполуки A12. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,04 (td, J_{H-F}=55,6 Гц, J=5,2 Гц, 1H); 2,25-2,14 (m, 1H); 1,78-1,62 (m, 2H); 1,52-1,38 (m, 4H).

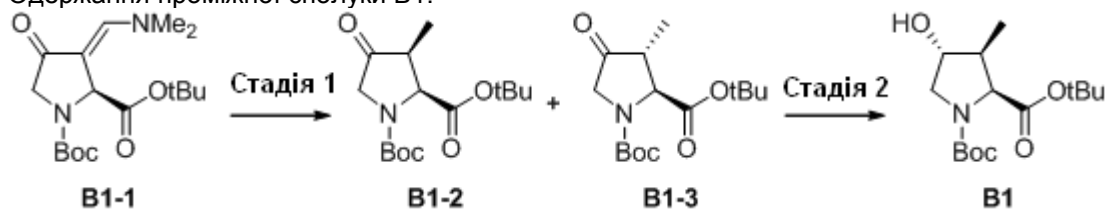
Одержання проміжної сполуки A13.



A13

Проміжну сполуку A13 отримували аналогічно одержанню проміжної сполуки A12, використовуючи 1-хлорциклопропан-1-сульфонамід (отриманий згідно Li, J, et al. Synlett, 2006, 5, стор. 725-728) замість 1-фторциклопропан-1-сульфонамідом на стадії 1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,03 (td, J_{H-F}=54,8 Гц, J=6 Гц, 1H); 2,32-2,18 (m, 1H); 2,06-1,92 (m, 2H); 1,80-1,68 (m, 2+1H); 1,56-1,44 (m, 1H); 1,44-1,37 (m, 1H).

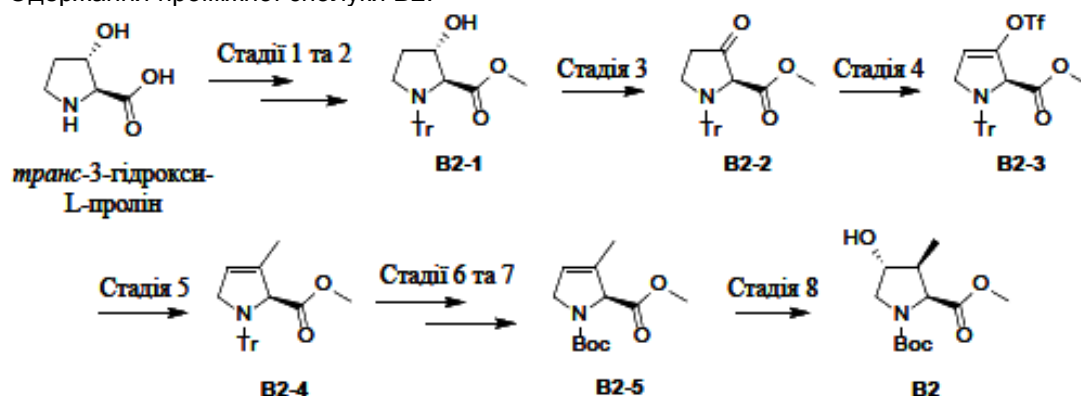
Одержання проміжної сполуки B1.



Стадії 1 та 2. Одержання проміжної сполуки B1: енамін B1-1 (4,0 г, 11,8 ммоль, отриманий згідно Camplo, M., et al. Tetrahedron 2005, 61, 3725) розчиняли у ацетоні (120 мл) та реакційну ємкість продували Ar. Однією порцією додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 820 мг) та реакційну ємкість двічі продували H₂. Реакційну суміш при КТ перемішували при 1 атм. H₂ впродовж 15 год., а потім фільтрували через шар целіту із застосуванням ацетону. Фільтрат концентрували та фільтрували через шар силікагелю із застосуванням 30 % розчину EtOAc у гексані з одержанням ~2:1 суміші кетонів B1-2 та B1-3 (3,48 г) у вигляді білої твердої речовини. Зазначену суміш (3,37 г, 11,3 ммоль) розчиняли у ТГФ (100 мл) у атмосфері Ar. Однією порцією додавали 1 М розчин (R)-(+)-2-метил-КБШ-оксазаборолідину у толуолі (11,3 мл, 11,3 ммоль) та отриманий розчин охолоджували до -78 °С. Потім по краплям впродовж 5 хвил. додавали 1 М розчин BH₃•SMe₂ у CH₂Cl₂ (11,3 мл). Отриманий розчин перемішували впродовж 20 хвил. та знімали з льодяної бані. Через 15 хвил. реакційну суміш поміщали на водяну баню при температурі навколишнього середовища. Через 7 хвил. реакцію гасили шляхом додавання по краплям MeOH (20 мл). Після перемішування впродовж 2,5 год. реакційну суміш концентрували, розчиняли у EtOAc (300 мл) та промивали 0,2 М розчином HCl (200 мл). Фази розділяли та

водну фазу екстрагували EtOAc (100 мл). Об'єднану органічну фазу фільтрували для видалення твердих речовин, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та концентрували на 20 г силікагелю. Шляхом очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (25-40 % сумішами EtOAc у гексані) забезпечували часткове відділення проміжної сполуки B1 від інших діастереомерних продуктів. Змішані фракції об'єднували та концентрували на 9 г силікагелю. Шляхом очищення за допомогою хроматографії на силікагелі отримували проміжну сполуку B1, що містить незначну кількість діастереомерних компонентів, у вигляді білої твердої речовини (1,96 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , спостерігали ротамери) δ 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 2,04 (bs, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 18H), 1,09 - 1,01 (m, 3H).

Одержання проміжної сполуки B2.



Стадії 1 та 2. Одержання сполуки B2-1: *trans*-3-гідрокси-L-пролін (571 мг, 4,35 ммоль, Chem-Imprex International, Inc.) суспендували у MeOH та охолоджували до 0 °C. Впродовж 5 хвил. додавали тіонілхлорид (1,6 мл, 22 ммоль) та розчин нагрівали до КТ. Після перемішування впродовж 24 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням складного метилового ефіру, який застосовували без додаткового очищення. Неочищений складний ефір суспендували у ДХМ (22 мл) та обробляли TEA (1,3 мл, 9,57 ммоль). Суміш при перемішуванні охолоджували до 0 °C та додавали тритилхлорид (1,21 г, 4,35 ммоль). Реакційну суміш впродовж ночі поступово нагрівали до КТ, а потім вносили у насичений водний розчин NaHCO_3 . Водний шар три рази екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25 %-50 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням спирту B2-1 (1,27 г).

Стадія 3. Одержання сполуки B2-2: спирт B2-1 (1,23 г, 3,18 ммоль) та 2 г 4 Å MS суспендували у ДХМ (16 мл) та обробляли НМО (560 мг, 4,78 ммоль) та ТРАР (76 мг, 0,218 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвил. суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю та елюювали 50 % сумішшю EtOAc/Hex. Фільтрат концентрували та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10 %-30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням кетону B2-2 (0,99 г).

Стадія 4. Одержання сполуки B2-3: LiHMDS (1,0 М розчин у ТГФ, 5,8 мл, 5,8 ммоль) додавали до ТГФ (22 мл) та розчин при перемішуванні охолоджували до -78 °C. За допомогою піпетки по краплям впродовж 5 хвил. додавали розчин кетону B2-2 (2,14 г, 5,55 ммоль) у ТГФ (6 мл), нагрітий до КТ. Потім колбу, яка містить сполуку B2-2, промивали ТГФ (4 мл) та змиви за допомогою піпетки по краплям додавали до реакційної суміші. Через 35 хвил. до реакційної суміші за допомогою шприца по краплям впродовж 5 хвил. додавали N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфонімід) (2,40 г, 6,11 ммоль) у ТГФ (6 мл). Через 1 год. реакційну суміш нагрівали до КТ. Через 30 хвил. реакцію гасили шляхом додавання 20 мл H_2O та реакційну суміш розводили Et_2O . Органічну фазу промивали 10 % розчином NaOH, сушили над K_2CO_3 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок загрузали у колонку з силікагелем, попередньо урівноважену 1 % сумішшю TEA/Hex. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-15 % сумішами EtOAc/Hex з додаванням 1 % TEA) з одержанням енолтрифлату B2-3 (1,89 г).

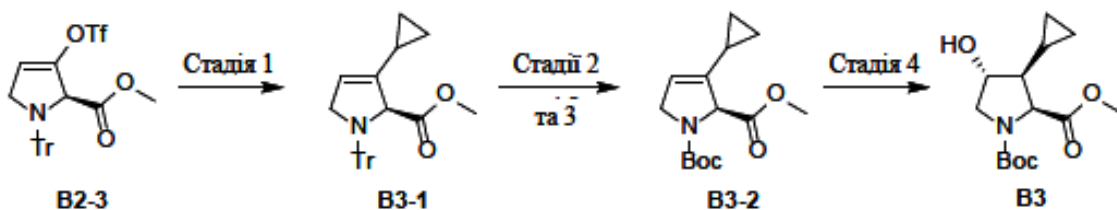
Стадія 5. Одержання сполуки B2-4: енолтрифлат B2-3 (957 мг, 1,85 ммоль) розчиняли у ТГФ (9 мл) та обробляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (107 мг, 0,0925 ммоль) та диметилцинком (2,0 М розчином у PhMe, 1,9 мл, 3,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 5 год., а потім додавали ще диметилцинку (2,0 М розчину у PhMe, 1,9 мл, 3,7 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 50 °C впродовж 15 хвил. Після охолодження до КТ суміш розводили Et_2O .

Органічну фазу двічі промивали 10 % розчином NaOH, а потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок B2-4 використовували без додаткового очищення.

Стадії 6 та 7. Одержання сполуки B2-5: сполуку B2-4 (теоретично 1,85 ммоль) розчиняли у 1:1 розчині MeOH/ДХМ (20 мл) та обробляли HCl (4,0 М розчином у діоксані, 2 мл, 8,0 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. при КТ реакційну суміш концентрували та неочищений продукт використовували без додаткового очищення. Неочищений амінгідрохлорид обробляли Voc_2O (2,02 г, 9,25 ммоль), ДХМ (18 мл), MeOH (1,8 мл) та TEA (0,52 мл, 3,7 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. при КТ реакційну суміш розводили EtOAc та промивали 10 % розчином HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 %-40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням карбамату B2-5 (331 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 242,14; спостерігали: 243,26.

Стадія 8. Одержання проміжної сполуки B2: карбамат B2-5 (345 мг, 1,43 ммоль) розчиняли у ТГФ (7 мл) та охолоджували до 0 °С. По краплям додавали комплекс $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2,0 М розчин у ТГФ, 0,79 мл, 1,58 ммоль) та реакційну суміш поступово нагрівали до КТ. Через 15 год. реакцію гасили шляхом додавання H_2O по краплям (додавали до припинення утворення пухирців), а потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Безпосередньо один за іншим додавали перекис водню (30 % мас./мас. у H_2O , 0,73 мл, 7,2 ммоль) та NaOH (2,0 М розчин у H_2O , 0,86 мл, 1,72 ммоль) та суміш при перемішуванні впродовж 35 хвил. нагрівали до 50 °С. Потім суміш розводили Et_2O та промивали надлишком H_2O , насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Проміжну сполуку B2 використовували у наступних реакціях без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: 260,15; спостерігали: 259,99.

Одержання проміжної сполуки B3.



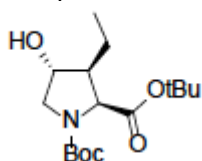
Стадія 1. Одержання сполуки B3-1: енолтрифлат B2-3 (91 мг, 0,176 ммоль) розчиняли у ТГФ (1,7 мл) та обробляли бромідом циклопропілцинку (0,5 М розчином у ТГФ, 1,7 мл, 0,85 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,018 ммоль). Реакційну суміш при перемішуванні нагрівали до 50 °С впродовж 2 год., а потім охолоджували до КТ та розводили EtOAc. Органічну фазу промивали надлишком насиченого водного розчину NaHCO_3 та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-20 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням циклопропану B3-1 (43 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{Tr}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 168,10; спостерігали: 168,04.

Стадії 2 та 3. Одержання сполуки B3-2: вінілциклопропан B3-1 (43 мг, 0,11 ммоль) розчиняли у 1:1 розчині MeOH/ДХМ (10 мл) та обробляли HCl (4,0 М розчином у діоксані, 1 мл, 4,0 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 1,5 год. реакційну суміш концентрували та неочищений продукт використовували без додаткового очищення. Неочищений продукт стадії 2 обробляли Voc_2O (229 мг, 1,05 ммоль), ДМАП (13 мг, 0,105 ммоль), ДХМ (5 мл) та TEA (0,293 мл, 2,10 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 5 год. реакційну суміш розводили EtOAc та промивали 10 % розчином HCl, два рази насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10 %-30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням карбамату B3-2 (20 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}-(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 212,09; спостерігали: 211,91.

Стадія 4. Одержання проміжної сполуки B3: карбамат B3-2 (152 мг, 0,569 ммоль) розчиняли у ТГФ (5,7 мл) та охолоджували до 0 °С. По краплям додавали комплекс $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2,0 М розчин у ТГФ, 0,31 мл, 0,63 ммоль) та реакційну суміш поступово нагрівали до КТ. Через 20 год. реакцію гасили шляхом додавання H_2O по краплям (додавали до припинення утворення пухирців), а потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Безпосередньо один за іншим додавали перекис водню (30 % мас./мас. у H_2O , 0,29 мл, 2,85 ммоль) та NaOH (2,0 М розчин у

H₂O, 0,43 мл, 0,86 ммоль) та суміш при перемішуванні впродовж 30 хвил. нагрівали до 50 °С. Потім суміш розводили Et₂O та промивали надлишком H₂O, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Проміжну сполуку B3 використовували без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M-(t-Bu)+H]⁺ вираховано для C₁₀H₁₆NO₅: 230,10; спостерігали: 230,03.

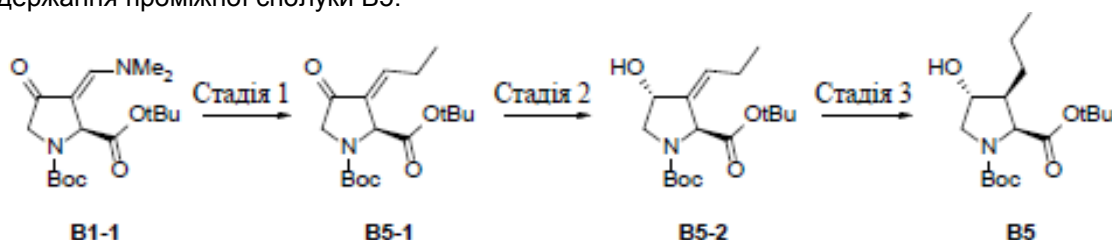
5 Одержання проміжної сполуки B4.



(2S,3S,4R)-ди-трет-бутил-3-етил-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат
B4

Проміжну сполуку B4 (2S, 3S, 4R)-ди-трет-бутил-3-етил-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат) отримували у відповідності з Camplo, M., et al. Tetrahedron 2005, 61, 3725.

10 Одержання проміжної сполуки B5.

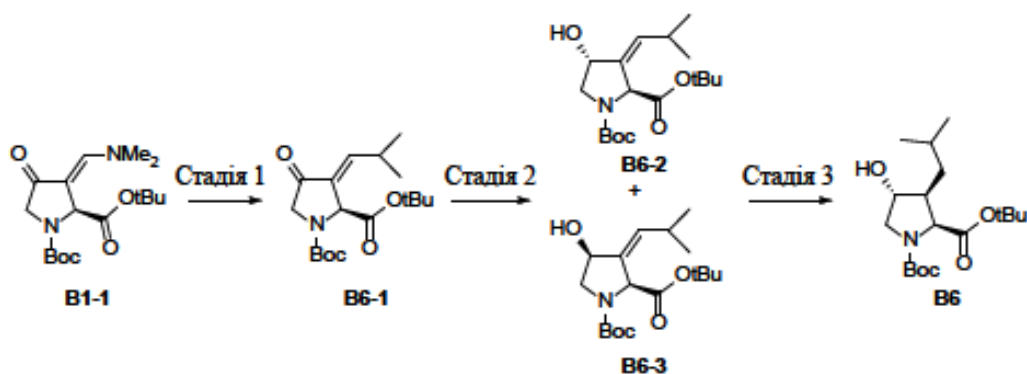


Стадія 1. Одержання енону B5-2: до розчину B1-1 у тетрагідрофурані (7,35 мл) при -78 °С у атмосфері аргону за допомогою шприца додавали бромід етилмагнію (3 М розчин у діетиловому ефірі, 1,47 мл 4,41 ммоль). Через 2,5 год. реакційну суміш впродовж 30 хвил. нагрівали до КТ, при якій реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (двічі по 20 мл) та об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням проміжної сполуки B5-1 (308,8 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₈NO₅: 326,2; спостерігали: 326,2.

Стадія 2. Одержання сполуки B5-2: до розчину енону B5-1 (308 мг, 0,95 ммоль) у метанолі (4,7 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали гептагідрат хлориду церію(III) (566 мг, 1,52 ммоль). Отриману суміш охолоджували до -78 °С та додавали боргідрид натрію (57,7 мг, 1,52 ммоль) у вигляді твердої речовини. Через 1 год. реакційну суміш нагрівали до 0 °С та додавали насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (два рази по 20 мл) та об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням алілового спирту B5-2 (319,3 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₉NO₅: 328,2; спостерігали: 328,2.

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки B5: до розчину спирту B5-2 (319 мг, 0,98 ммоль) у етанолі (4,9 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 %, 103,9 мг, 0,097 ммоль). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ. Через 16 год. реакційну суміш розводили етилацетатом (25 мл) та фільтрували через шар целіту із застосуванням етилацетату (три рази по 10 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки B5 (188 мг), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₃₂NO₅: 330,2; спостерігали: 330,3.

Одержання проміжної сполуки B6.

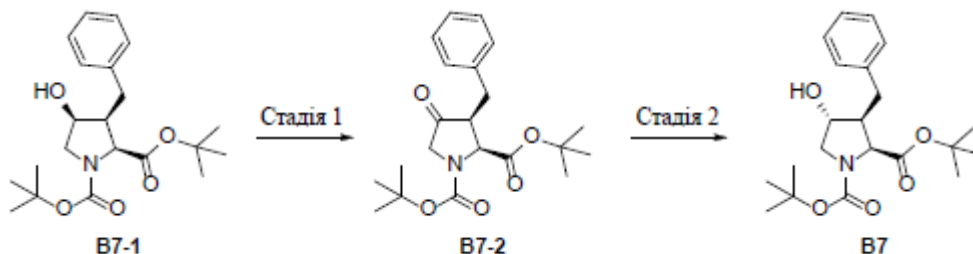


Стадія 1. Одержання сполуки B6-1: розчин броміду ізопропілмагнію (2,9 М розчин у MeTHF, 3,2 мл, 9,3 ммоль) при -78°C у атмосфері аргону по краплям додавали до охолодженого розчину B1-1 (1,02 г, 3,00 ммоль) у 60 мл ефіру. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 3 годин. Реакцію гасили нас. водним розчином NH_4Cl та реакційну суміш три рази екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки B6-1 (743 мг) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,60 (dd, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,14 та 5,06 (ротамери, d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (d, $J=8,8$ Гц, 6H).

Стадія 2. Одержання сполуки B6-2 та B6-3: $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,32 г, 3,50 ммоль) додавали до розчину сполуки B6-1 (740 мг, 2,18 ммоль) у 47 мл метанолу при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Після охолодження до -78°C повільно порціями додавали боргідрид натрію (127 мг, 3,34 ммоль). Через дві години реакційну суміш нагрівали до 0°C . Через п'ятнадцять хвилин реакцію гасили нас. водним розчином NH_4Cl та реакційну суміш три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням $\sim 3:1$ суміші B6-2 (основний компонент) та B6-3 (побічний компонент) у вигляді безбарвної плівки (738 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,68-5,48 (m, 1H), 4,90-4,31 (m, 2H), 4,05-3,15 (m, 2H), 2,90-2,61 (m, 1H), 1,50-1,39 (шир s, 18H), 1,02 (d, $J=9,2$ Гц, 6H).

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки B6: $\sim 3:1$ суміш сполуки B6-2 та B6-3 (341 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у 28 мл етилацетату. Потім додавали паладій на вуглиці (10 мас. %, 109 мг, 0,11 ммоль) та суміш гідрогенізували у атмосфері водню впродовж дев'ятнадцяти годин. Потім суміш фільтрували через целіт та промивали етилацетатом, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням проміжної сполуки B6 (141 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,31-4,17 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 18H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,94 (d, $J=8,8$ Гц, 6H).

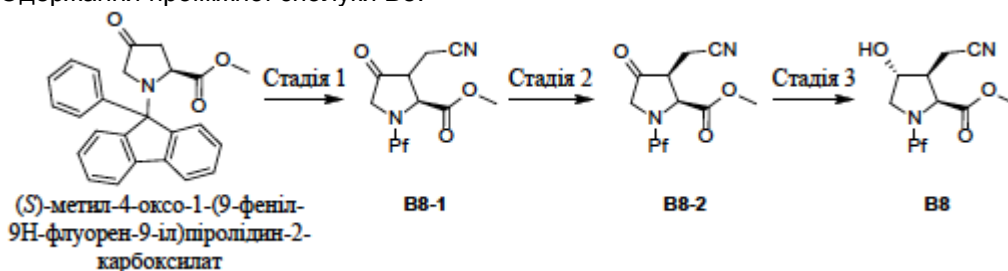
Одержання проміжної сполуки B7.



Стадія 1. Одержання сполуки B7-2: до розчину спирту B7-1 (500 мг, 1,33 ммоль; отриманого у відповідності з Barreling, P., et al. Tetrahedron 1995, 51, 4195) у ДХМ (6,65 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали періодинан Десса-Мартіна (564 мг, 1,33 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням кетону B7-2 (431 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$: 376,2; спостерігали: 376,2.

Стадія 2. Одержання проміжної сполуки В7: до розчину проміжної сполуки В7-2 (410 мг, 1,09 ммоль) та (R)-(+)-2-метил-КБШ-оксазаборолідину (Aldrich, 1 М розчин у толуолі, 1,09 мл, 1,09 ммоль) у ТГФ (5,45 мл) при -78°C у атмосфері аргону додавали $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ (1 М розчин у толуолі, 2,18 мл, 2,18 ммоль). Через 1 год. реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (15 мл) та отриману суміш нагрівали до КТ. Фази розділяли та водну фазу два рази екстрагували (20 мл) ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням проміжної сполуки В7 (390,9 мг, 4:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$: 378,2; спостерігали: 378,5.

Одержання проміжної сполуки В8.

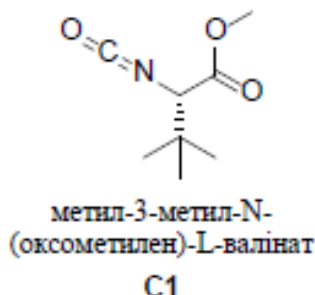


Стадія 1. Одержання сполуки В8-1. n-BuLi (0,44 мл, 1,1 ммоль, 2,5 М розчин у гексані) додавали до охолодженого (-78°C) розчину (S)-метил-4-оксо-1-(9-феніл-9Н-флуорен-9-іл)піролідин-2-карбоксилату (383 мг, 1 ммоль, отриманого у відповідності з Sardina, F.J., Blanco, M.-J. J. Org. Chem. 1996, 61, 4748) у ТГФ/НМРА (3,8 мл/0,4 мл). Отриманий розчин перемішували при температурі від -78°C до -50°C впродовж 1,5 год., а потім додавали бромацетонітрил (0,2 мл, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували до досягнення температури -10°C (4 год.). До реакційної суміші додавали насичений водний розчин NH_4Cl (1 мл) та EtOAc (15 мл). Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували EtOAc (10 мл). Обидва органічних шари об'єднували, промивали H_2O та сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Органічний шар концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням суміші діастереомерів В8-1 (170 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Стадія 2. Одержання сполуки В8-2. KHMDS (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1 М розчин у ТГФ) додавали до охолодженого (-78°C) розчину В8-1 (140 мг, 0,33 ммоль) у ТГФ/DMPU (1,5 мл/0,75 мл). Отриманий розчин перемішували при -78°C впродовж 1,5 год. Потім додавали HOAc (0,1 мл). До реакційної суміші додавали насичений водний розчин NH_4Cl (1 мл) та EtOAc (15 мл). Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували EtOAc (10 мл). Обидва органічних шари об'єднували, промивали H_2O та сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Органічний шар концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням кетону В8-2 (120 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки В8. У висушену у сушильній шафі колбу, продуту азотом, додавали $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ (0,28 мл, 0,28 ммоль), а потім (R)-(+)-2-метил-КБШ-оксазаборолідин (0,012 мл, 0,03 ммоль, 1,0 М розчин у толуолі). По краплям додавали розчин В8-2 (120 мг, 0,28 ммоль) у ТГФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 60 хвил., а потім реакцію гасили шляхом додавання 1,0 М водного розчину HCl (0,2 мл). Додавали EtOAc (20 мл), органічну фазу промивали нас. водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Органічний шар концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням проміжної сполуки В8 (100 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}]^+$ вираховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 424,49; спостерігали: 424,77.

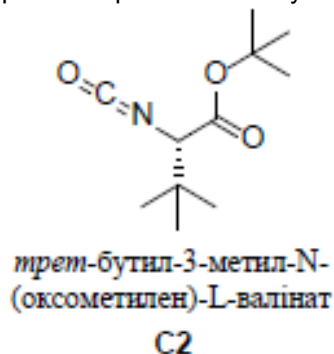
Одержання проміжної сполуки С1.



Метил-3-метил-N-(оксометилен)-L-валінат (проміжну сполуку С1) отримували у відповідності

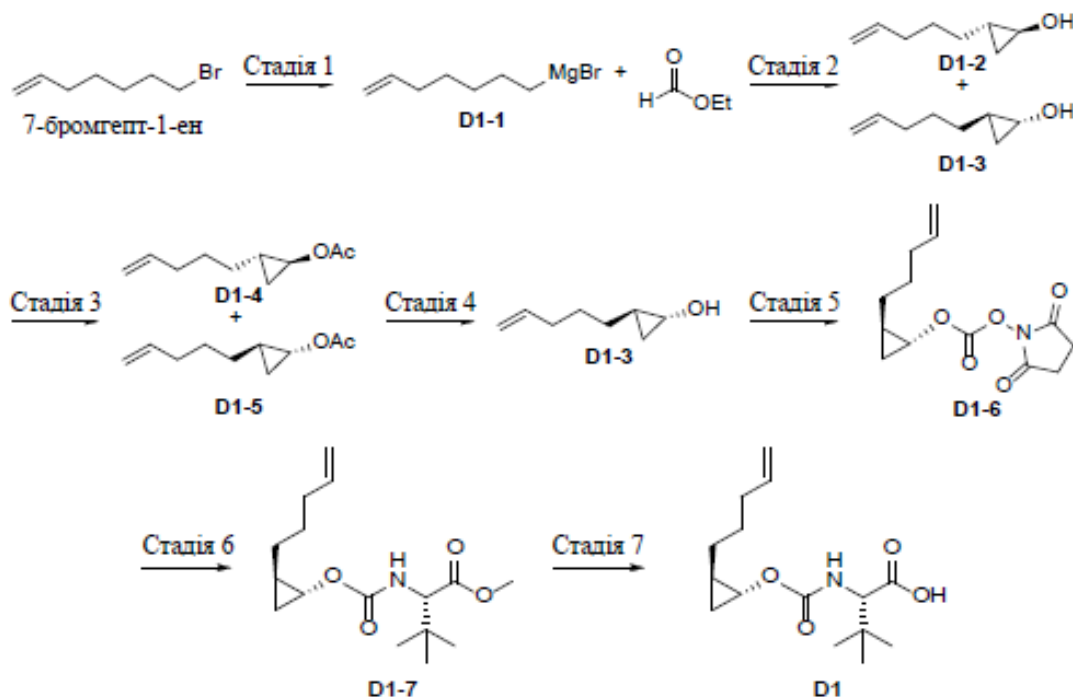
зі стадією 3 способу одержання проміжної сполуки B1 міжнародної опублікованої патентної заявки № WO 2010/11566 (що називають у даній заявці "WO'566"), стор. 14.

Одержання проміжної сполуки C2.



- 5 Проміжну сполуку C2 (трет-бутил-3-метил-N-(оксометилен)-L-валінат) отримували аналогічно способу одержання проміжної сполуки C1, використовуючи трет-бутил-3-метил-L-валінат (Bachem AG) замість метил-3-метил-L-валінату на стадії 3 способу одержання проміжної сполуки B1 WO'566, стор. 14.

Одержання проміжної сполуки D1.



Стадії 1 та 2. Одержання суміші транс-циклопропанолів D1-2 та D1-3: ТГФ (1000 мл) вносили у тригорлу круглодонну колбу, яка містить Mg (32,2 г, 1,34 моль). Через крапельну лійку вводили розчин 7-бромгепт-1-ену (216 г, 1,22 моль) у ТГФ (600 мл). До реакційної суміші додавали один кристал йоду та 20 мл розчину 7-бромгепт-1-ену. Розчин нагрівали до температури зворотної конденсації та по краплям додавали решту розчину 7-бромгепт-1-ену. Після завершення додавання суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж ще 2 год., а потім охолоджували до КТ з одержанням розчину реактиву Грін'яра D1-1, який потім при КТ по краплям додавали до розчину етилформіату (30 г, 0,41 моль) та $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (115,2 г, 0,41 моль) у ТГФ (1200 мл). Після перемішування впродовж ночі суміш вносили у 1600 мл 10 % водного розчину H_2SO_4 та екстрагували МТБЕ (три рази по 1500 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням 31,0 г суміші транс-циклопропілових спиртів D1-2 та D1-3 у вигляді жовтої маслянистої рідини. ^1H -ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): δ 5,77-5,70 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,75 (шир s, 1H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,63-0,59 (m, 1H), 0,24 (q, J=6,0 Гц, 1H).

5

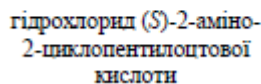
10

25

30

40

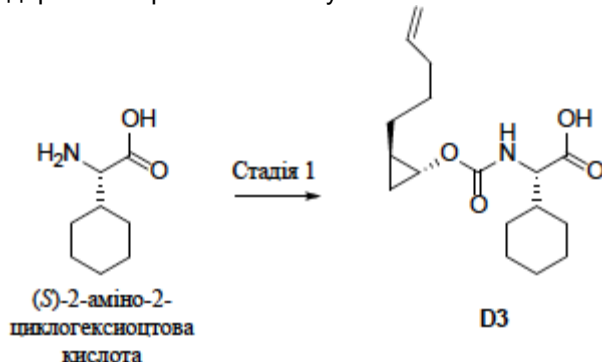
Одержання проміжної сполуки D2.



50

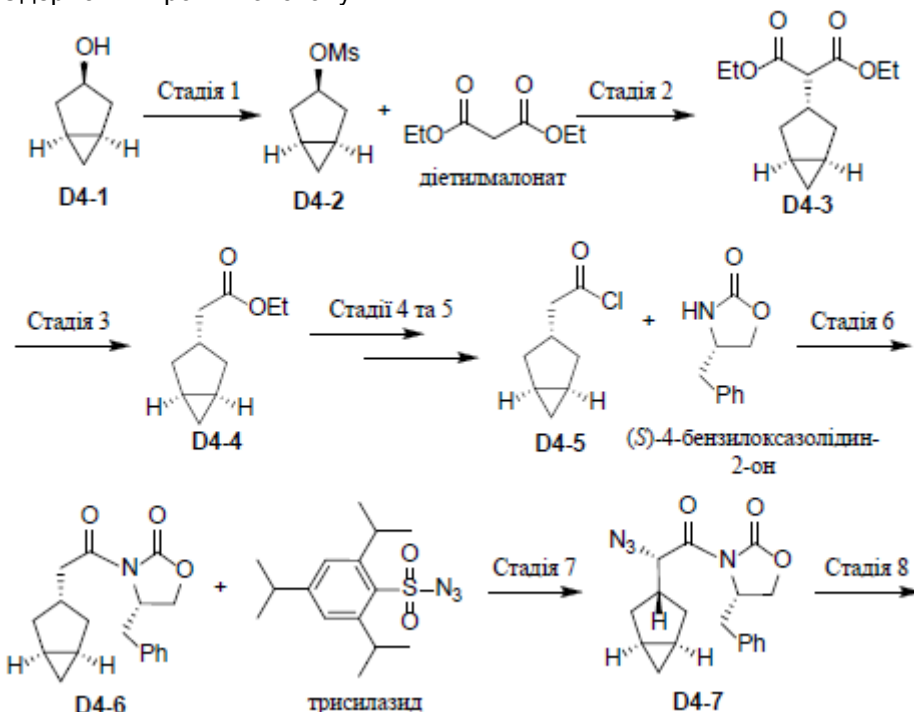
ТГФ (20 мл) додавали дистильовану воду (6 мл) та триетиламін (0,94 мл, 6,74 ммоль). Однорідний розчин перемішували впродовж ~ 18 год. ТГФ випарювали та водний залишок розводили водою (20 мл). Суміш підлучували 1 н. розчином NaOH (pH > 10), а потім два рази промивали (20 мл) етилацетатом. Потім водну фазу підкисляли 1 н. розчином HCl (pH < 2) та отриманий розчин два рази екстрагували (20 мл) етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним MgSO₄ та концентрували з одержанням проміжної сполуки D2 (500 мг) у вигляді коричневої маслянистої рідини. Зазначений продукт далі застосовували без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₂₆NO₄: 296,2; спостерігали: 296,3.

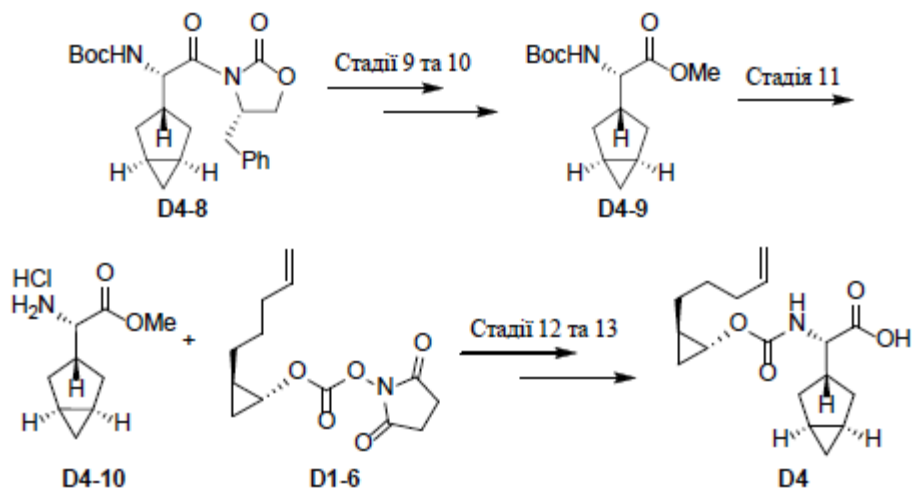
Одержання проміжної сполуки D3.



Стадія 1. Одержання проміжної сполуки D3: до суспензії сполуки D1-6 (800 мг, 3 ммоль) та (S)-2-аміно-2-циклогексаноїтової кислоти (519 мг, 3,3 ммоль; Alfa Aesar) у воді (15 мл) додавали K₃PO₄ (1,27 г, 6 ммоль). Однорідний розчин перемішували при КТ впродовж 5 год. До реакційної суміші додавали воду (15 мл) та EtOAc (15 мл). Органічний шар розділяли та водний шар екстрагували EtOAc (10 мл). Органічні шари об'єднували, промивали 1 н. розчином HCl, H₂O та сольовим розчином та сушили над Na₂SO₄. У результаті концентрування органічної фази отримували проміжну сполуку D3 (850 мг) у вигляді маслянистої рідини, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₈NO₄: 310,4; спостерігали: 310,3.

Одержання проміжної сполуки D4.





Стадія 1. Одержання сполуки D4-2: біциклічний спирт D4-1 (2,9 г, 29,5 ммоль, отриманий у відповідності з розділом А способу одержання проміжної сполуки 1 патенту США № 8178491 В2 (що називають у даній заявці "US "491"), стор. 192) розчиняли у ДХМ (60 мл) та додавали ТЕА (8,2 мл, 59 ммоль). Розчин при перемішуванні охолоджували до 0 °С та додавали MsCl (3,4 мл, 44 ммоль). Реакційну суміш поступово нагрівали до КТ. Через 18 год. реакційну суміш вносили у H₂O. Водний шар екстрагували 2 x ДХМ, а потім об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 %-50 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-2 (3,73 г).

Стадія 2. Одержання сполуки D4-3: NaH (1,69 г, 42,3 ммоль) суспендували у 100 мл ТГФ та суміш охолоджували до 0 °С. По краплям впродовж 4 хвил. додавали діетилмалонат (6,4 мл, 47 ммоль) та суміш при перемішуванні нагрівали до КТ. Через одну годину додавали мезилат D4-2 (3,73 г, 21,2 ммоль) у 20 мл ТГФ та реакційну суміш нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 15 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ та вносили у насичений водний розчин NaHCO₃. Водний шар екстрагували 2 x EtOAc. Потім органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-15 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-3 (4,64 г).

Стадія 3. Одержання сполуки D4-4: малонат D4-3 (4,64 г, 19,3 ммоль) розчиняли у 20 мл ДМСО, а потім додавали NaCl (1,24 г, 21,2 ммоль) та воду (0,694 мл, 38,6 ммоль). Суміш при перемішуванні гріли при 170 °С впродовж 48 год., а потім охолоджували до КТ та розводили Et₂O. Органічну фазу два рази промивали H₂O, а потім сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5 %-15 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-4 (2,83 г).

Стадії 4 та 5. Одержання сполуки D4-5: розчин складного етилового ефіру D4-4 (2,83 г, 16,8 ммоль) та LiOH (1 М розчин у H₂O, 34 мл, 34 ммоль) у EtOH (68 мл) перемішували при КТ впродовж ночі, а потім концентрували при зниженому тиску для видалення EtOH. Продукт, що залишився, розводили H₂O та два рази промивали ДХМ. Водну фазу підкисляли до pH 1-2 за допомогою 10 % розчину HCl, а потім три рази екстрагували ДХМ. Зазначений розчин ДХМ сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману неочищену карбонову кислоту розчиняли у ДХМ (100 мл) та обробляли ДМФА (5 крапель). Обережно додавали оксалілхлорид (2,2 мл, 25 ммоль). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки D4-5, яку застосовували без додаткового очищення.

Стадія 6. Одержання сполуки D4-6: (S)-4-бензил-2-оксазолідинон (3,57 г, 20,2 ммоль) розчиняли у ТГФ (80 мл) та охолоджували до -78 °С. Впродовж 7 хвил. по краплям додавали n-BuLi (1,6 М розчин у гексані, 12,6 мл, 20,2 ммоль) та реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 30 хвил. Потім зазначений розчин, який містить літирований оксазолідинон, за допомогою піпетки впродовж 6 хвил. додавали до розчину хлорангідриду D4-5 (16,8 ммоль) у ТГФ (80 мл), охолодженому до -78 °С. Після перемішування при -78 °С впродовж 30 хвил. реакцію гасили шляхом додавання 1 М водного розчину NaHSO₄. Водну фазу екстрагували EtOAc та органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску.

тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10 %-40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-6 (4,32 г). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₂NO₃: 300,16; спостерігали: 300,14.

Стадія 7. Одержання сполуки D4-7: розчин KHMDs (0,5 М розчин у PhMe, 3,4 мл, 1,7 ммоль) у ТГФ (5 мл) охолоджували до -78 °С та по краплях за допомогою піпетки додавали розчин оксазолідинону D4-6 (465 мг, 1,55 ммоль) у ТГФ (5 мл), охолоджений до -78 °С. Через 30 хвил. за допомогою піпетки додавали розчин трисилазиду (576 мг, 1,86 ммоль) у ТГФ (5 мл), охолоджений до -78 °С. Через три хвилини реакцію гасили шляхом додавання AcOH (0,41 мл, 7,13 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 30 °С впродовж 2 год. Після охолодження суміш вносили у сольовий розчин. Водний шар три рази екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (4 %-25 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням азиду D4-7 (367 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₁N₄O₃: 341,16; спостерігали: 341,10.

Стадія 8. Одержання сполуки D4-8: азид D4-7 (367 мг, 1,08 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (471 мг, 2,16 ммоль) розчиняли у EtOAc (20 мл). Додавали 10 % Pd/C (197 мг) та атмосферу замінювали на атмосферу H₂. Суспензію перемішували при 1 атм. H₂ впродовж 20 год., а потім фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 %-30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-8 (376 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M-(t-Bu)+H]⁺ вираховано для C₁₉H₂₃N₂O₅: 359,16; спостерігали: 359,43.

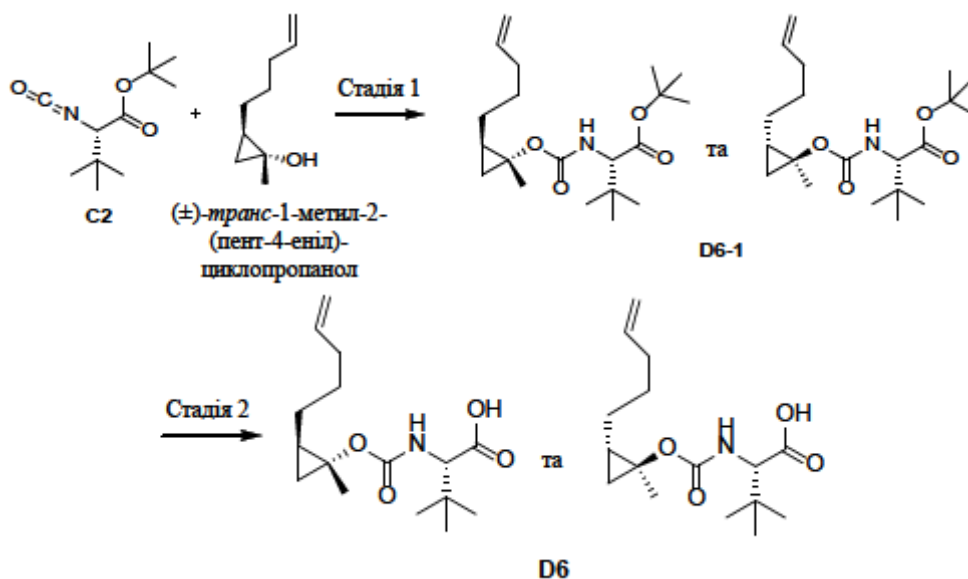
Стадії 9 та 10. Одержання сполуки D4-9: карбамат D4-8 (376 мг, 0,907 ммоль) розчиняли у ТГФ (9 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали H₂O₂ (30 % у H₂O, 0,463 мл, 4,54 ммоль) та LiOH (1 М розчин у H₂O, 2,7 мл, 2,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 2 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий концентрат вносили в H₂O та водний розчин два рази промивали Et₂O, а потім підкисляли до pH 1-2 та три рази екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розчиняли в ДХМ (8 мл) та MeOH (1 мл) та обробляли триметилсилілдіазометаном (2 М розчином у гексані, 0,9 мл, 1,8 ммоль). Після перемішування впродовж 40 хвил. при КТ реакцію гасили шляхом додавання 10 % суміші AcOH/MeOH та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (4 %-25 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням сполуки D4-9 (167 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,22 (t, J=7,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,77-1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (m, 2H), 0,28 (dd, J=7,2 Гц, 13,3 Гц, 1H), 0,13 (d, J=3,7 Гц, 1H).

Стадія 11. Одержання сполуки D4-10: карбамат D4-9 (223 мг, 0,828 ммоль) розчиняли у ДХМ (4 мл) та обробляли HCl (4,0 М розчином у діоксані, 1 мл, 4,0 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 17 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням амінгідрохлориду D4-10, який використовували без очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₉H₁₆NO₂: 170,12; спостерігали: 170,04.

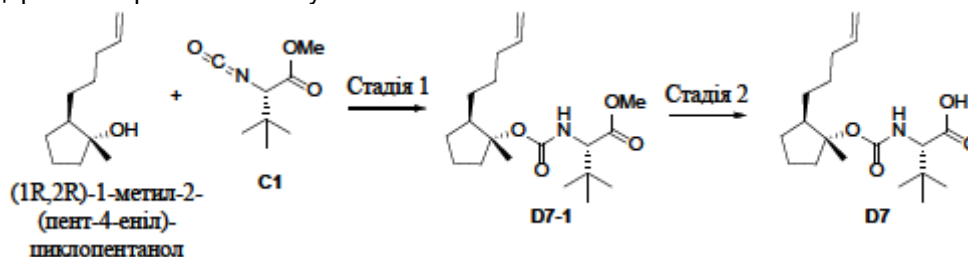
Стадії 12 та 13. Одержання проміжної сполуки D4: амінгідрохлорид D4-10 (0,828 ммоль, теоретично) у H₂O (1,4 мл) обробляли свіжоприготовленим розчином D1-6 (1,35 ммоль) у ДМФА (1,4 мл). Додавали K₃PO₄ (703 мг, 3,31 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Після розведення EtOAc органічний шар промивали 10 % водним розчином HCl та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-25 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням цільового карбамату (239 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₈NO₄: 322,20; спостерігали: 323,00. Зазначений продукт (239 мг, 0,744 ммоль) розчиняли у MeOH та обробляли LiOH (1,0 М розчином у H₂O, 5,0 мл, 5,0 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 1 год. MeOH видаляли при зниженому тиску. Водний розчин підкисляли до pH 1-2 за допомогою 10 % водного розчину HCl та три рази екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки D4 (229 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₆NO₄: 308,2; спостерігали: 307,9.

Одержання проміжної сполуки D5.

Одержання суміші проміжних сполук D6.



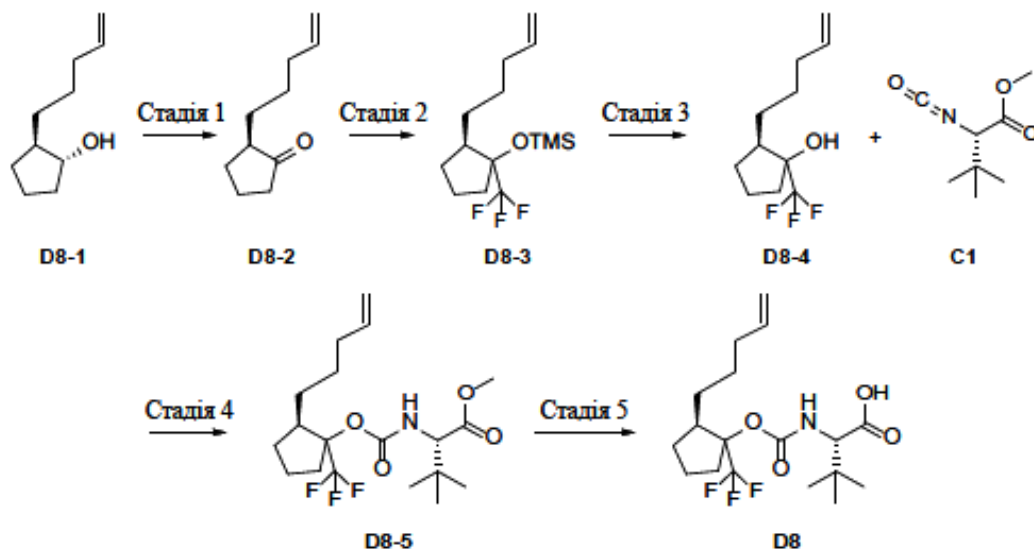
Одержання проміжної сполуки D7.



"WO "209"), стор. 45) та проміжну сполуку C1 (337,1 мг, 1,969 ммоль) обробляли DIPEA (0,91 мл, 5,252 ммоль) та ДМАП (160,4 мг, 1,313 ммоль) у толуолі (4,4 мл). Суміш гріли при 85 °C впродовж 21 год. Розчин розводили ефіром (80 мл). Розчин промивали 1 н. водним розчином HCl (30 мл) та надлишком сольового розчину (30 мл). Отриманий органічний шар сушили над Na₂SO₄. Після видалення осушувача шляхом фільтрування розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (13 % сумішшю етилацетату у гексані) з одержанням сполуки D7-1 (249,5 мг, 0,735 ммоль) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, вміст ротамерів виражали у вигляді частки від загальної кількості атомів H) δ 5,76-5,92 (m, 1H), 5,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,96 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3 × 4/10H), 3,73 (s, 3 × 6/10H), 1,80-2,15 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 9 × 4/10H), 0,97 (s, 9 × 6/10H).

Стадія 2. Одержання проміжної сполуки D7: складний ефір D7-1 (249,5 мг, 0,735 ммоль) обробляли 2 М водним розчином LiOH (2 мл, 4,0 ммоль) у MeOH/ТГФ (4 мл/ 4 мл) при КТ впродовж 25 год. Потім реакційну суміш обробляли 1 н. водним розчином HCl (5 мл) та сольовим розчином (25 мл) до слабкокислого pH. Суміш три рази екстрагували CH₂Cl₂ (30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл). Отриманий органічний шар сушили над Na₂SO₄. Після видалення осушувача шляхом фільтрування розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки D7 (191,2 мг, 0,587 ммоль) у вигляді безбарвної маслянистої рідини, яку далі застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (шир s, 1H), 5,72-5,90 (m, 1H), 5,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,00 (d, J=16,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,80-2,16 (m, 7H), 1,04-1,74 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Одержання суміші проміжних сполук D8.



Стадія 1. Одержання сполуки D8-2: до розчину проміжної сполуки D8-1 (500 мг, 3,24 ммоль, отриманої у відповідності з WO "209, стор. 36) у ДХМ (6,65 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали періодинан Десса-Мартіна (1,37 г, 3,24 ммоль). Через 6 год. реакційну суміш фільтрували через шар целіту та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням кетону D8-2 (252 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,81 (ddt, J=16,9, 10,2, 6,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 2,38 - 1,93 (m, 7H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,60 - 1,37 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 1H).

Стадія 2. Одержання суміші діастереомерів D8-3: до розчину кетону D8-2 (385 мг, 2,53 ммоль) та TMSCF₃ (749 мкл, 5,07 ммоль) у ТГФ (2,3 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали CsF (7,0 мг, 46 мкмоль). Через 2,5 год. реакційну суміш розводили водою (10 мл) та отриману суміш два рази екстрагували ДХМ (10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням простого силільного ефіру D8-3 (714 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,67 (ddt, J=13,3, 10,1, 6,7 Гц, 1H), 4,91 - 4,76 (m, 2H), 2,02 - 1,00 (m, 13H), 0,00 (s, 9H).

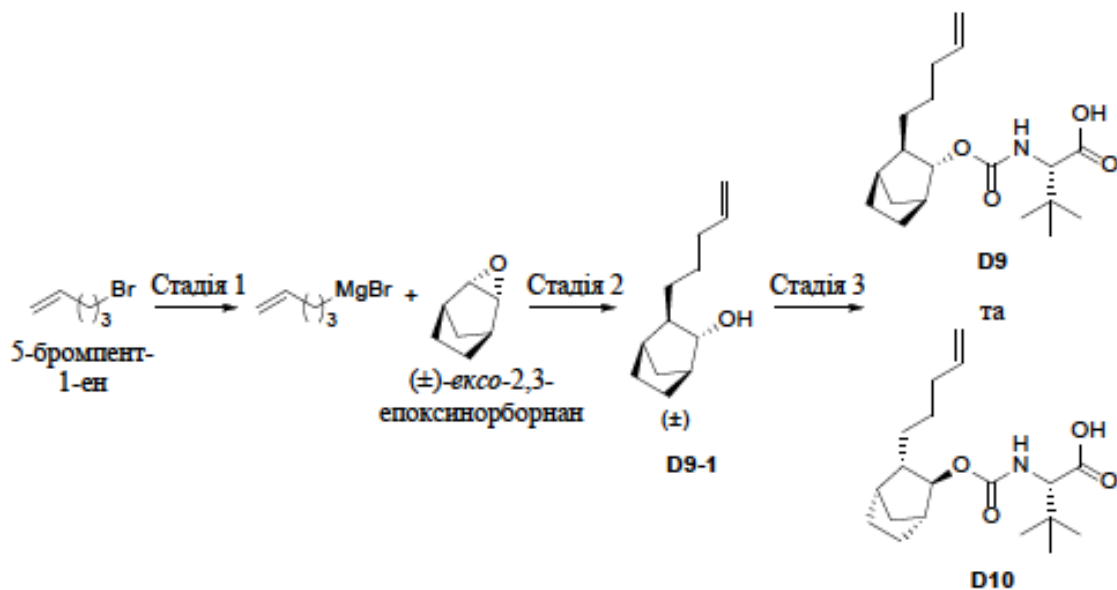
Стадія 3. Одержання суміші діастереомерів D8-4: до розчину D8-3 (700 мг, 2,38 ммоль) у ТГФ (11,9 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали ТБАФ (1 М розчин у ТГФ, 2,38 мл, 2,38 ммоль). Через 30 хвил. реакційну суміш розводили дихлорметаном (100 мл). Отриману суміш промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (75 мл), сушили над безводним

сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням спирту D8-4 (418 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,81 (dt, J=16,8, 6,6 Гц, 1H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 4H), 1,86 - 1,08 (m, 10H).

Стадія 4. Одержання суміші діастереомерів D8-5: розчин D8-4 (380 мг, 1,72 ммоль), проміжну сполуку C1 (295,7 мг, 1,72 ммоль), DIPEA (1,20 мл, 6,88 ммоль) та ДМАП (210 мг, 1,72 ммоль) у толуолі (8,6 мл) нагрівали до 85 °C у атмосфері аргону. Через 20 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та розводили етилацетатом (100 мл). Отриману суміш промивали 1 н. розчином HCl (50 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) та сольовим розчином (50 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням карбамату D8-5 (550 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,81 (ddt, J=16,7, 9,8, 6,6 Гц, 1H), 5,37 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,84 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 1,89 (m, 3H), 1,85 - 1,12 (m, 8H), 0,98 (s, 9H).

Стадія 5. Одержання суміші діастереомерів проміжної сполуки D8: до розчину карбамату D8-5 (500 мг, 1,27 ммоль) у ДХЕ (6,4 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали гідроксид триметилолова (2,30 г, 12,7 ммоль) та отриману суміш нагрівали до 65 °C. Через 21 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та розводили 1 н. розчином HCl (50 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки D8 (575 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини, яку далі застосовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,90 - 5,71 (m, 1H), 5,32 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,16 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,83 - 2,30 (m, 2H), 2,27 - 1,87 (m, 3H), 1,83 - 1,12 (m, 8H), 1,04 (s, 9H).

Одержання суміші проміжних сполук D9 та D10.

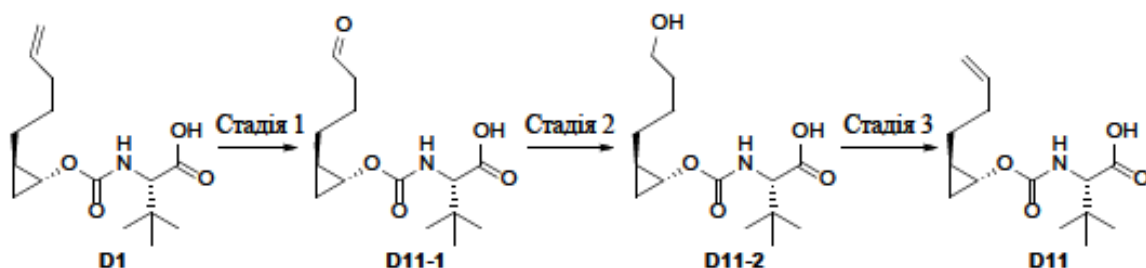


Стадії 1 та 2: Одержання рацемату D9-1: металічний магній (1,32 г, 54,3 ммоль) додавали у 2-горлу колбу, оснащену зворотним холодильником, та ємкість продували Ar. Додавали ТГФ (42 мл), а потім йод (приблизно 5 мг). Суспензію при перемішуванні нагрівали до 45°C та однією порцією додавали 5-бромпент-1-ен (1,2 г, 8,1 ммоль). Після перемішування впродовж декількох хвилин додавали ще 5-бромпент-1-ен (5,5 г, 37 ммоль) у кількості, достатній для підтримання легкого кипіння. Отриману суміш перемішували при 50°C впродовж 15 хвил., а потім охолоджували до температури навколишнього середовища та відразу застосовували на наступній стадії. Суспензію CuI (630 мг, 3,3 ммоль) у ТГФ (24 мл) у атмосфері аргону охолоджували до -5°C. Впродовж 5 хвил. додавали аліквоту бромиду пент-4-енілмагнію (приблизно 0,95 M, 20 мл, 19 ммоль), отриманого на стадії 1, та отриману суміш перемішували впродовж 15 хвил. Потім реакційну суміш охолоджували до -20°C та впродовж 1 хвил. додавали (±)-ексо-2,3-епоксинорборнан (1,5 г, 14 ммоль) у вигляді розчину у ТГФ (5 мл). Для забезпечення повного переносу використовували дві додаткові порції ТГФ (по 2,5 мл) та отриману суміш перемішували впродовж 20 хвил. Потім реакційну суміш знімали з льодяної

бані та нагрівали до КТ. Після перемішування впродовж 1,75 год. реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (5 мл) та реакційну суміш фільтрували через целіт із застосуванням EtOAc (100 мл) та H_2O (100 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням (\pm)-D9-1 у вигляді безбарвного залишку (813 мг). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,90 - 5,67 (m, 1H), 5,04 - 4,86 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,20 - 1,92 (m, 5H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,12 (m, 9H), 1,03 - 0,84 (m, 1H).

Стадія 3. Одержання суміші діастереомерних проміжних сполук D9 та D10: суміш спиртів (\pm)-D9-1 (813 мг, 4,51 ммоль) розчиняли у ДМФА (4,5 мл). Додавали піридин (370 мкл, 4,5 ммоль), а потім DSC (1,5 г, 5,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 45°C та перемішували впродовж 4 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C та впродовж 2 хвил. по краплям додавали воду (4,5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвил. та знімали з льодяної бані. Через 5 хвил. реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали L-трет-лейцин (835 мг, 6,37 ммоль) та K_3PO_4 (2,70 г, 12,7 ммоль). Суміш перемішували впродовж 10 хвил. та знімали з льодяної бані. Після перемішування впродовж 24 год. суміш розводили EtOAc (30 мл), підкисляли 1 М водним розчином HCl (15 мл) та розводили 0,2 М водним розчином HCl (15 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали 0,2 М водним розчином HCl (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням суміші діастереомерних проміжних сполук D9 та D10 (1,64 г). PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ вираховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 336,2; спостерігали: 336,0.

Одержання проміжної сполуки D11.

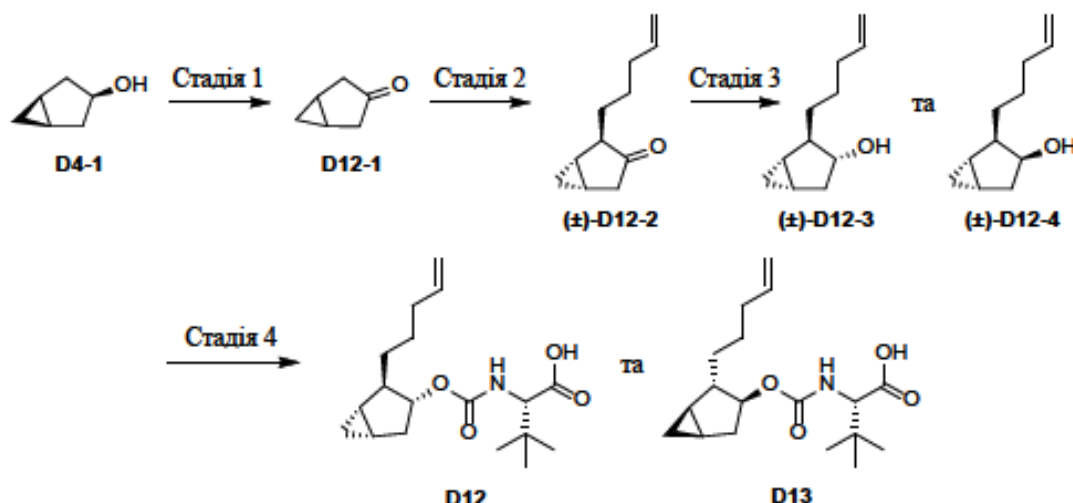


Стадія 1. Одержання сполуки D11-1: до суміші D1 (1,0 г, 3,53 ммоль) та періодату натрію (2,26 г, 10,59 ммоль) у 24 мл ТГФ та 12 мл води додавали Os EnCat[™] 40 (завантаження 0,25 ммоль/г, 282 мг, 0,071 ммоль, Sigma-Aldrich). Суміш перемішували впродовж 3 днів. Додавали воду (50 мл) та суміш фільтрували. Шар фільтрату промивали водою (загальним об'ємом 400 мл) та етилацетатом (загальним об'ємом 600 мл). Шари фільтрату розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки D11-1 (1,56 г), яку застосовували без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 286,2 спостерігали: 286,1.

Стадія 2. Одержання сполуки D11-2: до розчину D11-1 (3,05 г, 10,7 ммоль) у MeOH (50 мл) при 0°C порціями додавали боргідрид натрію (809 мг, 21,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 6 год. Суміш розводили 50 мл етилацетату та 50 мл сольового розчину та шари розділяли. Органічну фазу екстрагували двома порціями етилацетату по 25 мл. Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену суміш продуктів очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: 10 %-100 %) з одержанням сполуки D11-2 (380 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 288,2; спостерігали: 288,1.

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки D11: до розчину D11-2 (283 мг, 0,98 ммоль) у ТГФ (2,8 мл) при 0°C додавали 1-нітро-2-селеноціанатобензол (336 мг, 1,47 ммоль) та трибутилфосфін (363 мкл, 1,47 ммоль). Охолоджуючу баню убрали та суміш перемішували при КТ впродовж 25 хвилин. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0°C , обробляли 30 % розчином перекису водню (0,665 мл, 5,85 ммоль) та перемішували при КТ впродовж 1 год., а потім гріли при 60°C впродовж 1 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та цільовий продукт екстрагували водним розчином бікарбонату натрію. Бікарбонатний екстракт підкисляли 2 н. розчином HCl та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та концентрували з одержанням проміжної сполуки D11 (136 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 270,2; спостерігали: 270,1.

Одержання суміші проміжних сполук D12 та D13.



Стадія 1: Одержання сполуки D12-1: до розчину $K_2Cr_2O_7$ (121 г, 0,41 моль) у H_2O (1,5 л) при КТ по краплям додавали H_2SO_4 (143 г, 1,46 моль) та суміш перемішували впродовж 1 год. Потім суміш охолоджували до $0^\circ C$ та по краплям додавали сполуку D4-1 (80 г, 0,814 моль; отриманого у відповідності з розділом А способу одержання проміжної сполуки 1 у US "491, стор. 192) у МТБЕ (1,5 л). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Водну фазу екстрагували МТБЕ (3×500 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою дистиляції (20 мм рт. ст., bp : $60 - 62^\circ C$) з одержанням сполуки D12-1 у вигляді світло-жовтої рідини (60 г). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,57 - 2,63 (m, 2H), 2,14 - 2,19 (d, $J=20$ Гц, 2H), 1,52 - 1,57 (m, 2H), 0,89 - 0,94 (m, 1H), -0,05 - -0,02 (m, 1H).

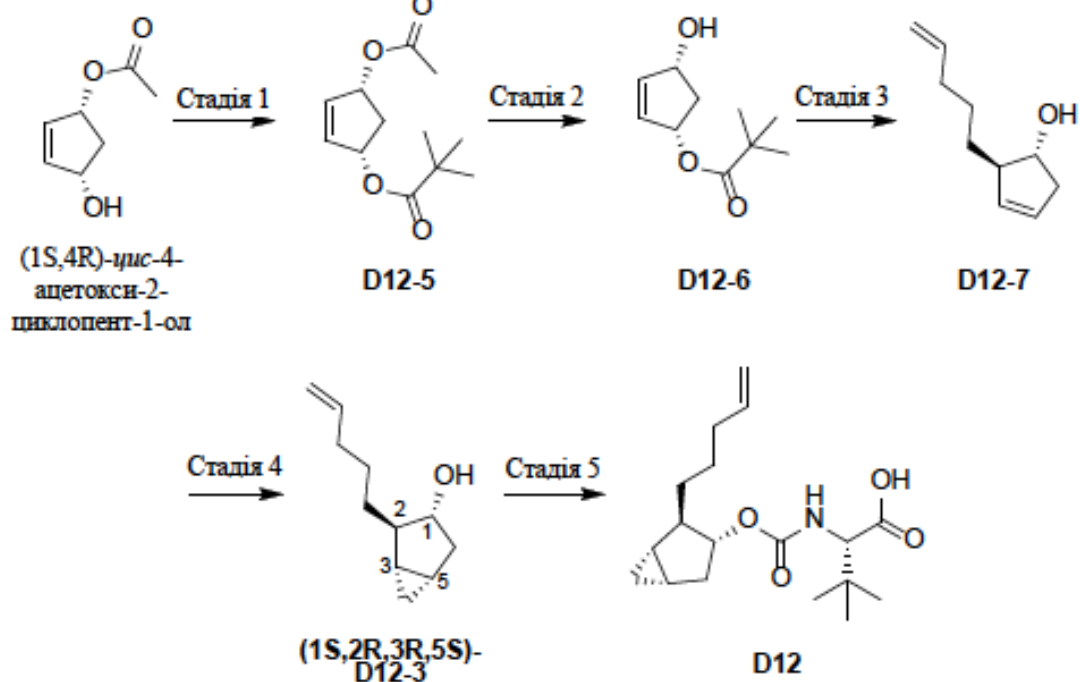
Стадія 2: Одержання сполуки (±)-D12-2: суміш ТГФ (4,4 мл) та НМРА (1,8 мл) охолоджували до $-78^\circ C$ у атмосфері Ar . Додавали 1 М розчин $LiHMDS$ у ТГФ (2,2 мл, 2,2 ммоль). Впродовж 1 хвил. додавали кетон D12-1 (202 мг, 2,10 ммоль) у вигляді розчину у ТГФ (2 мл) та для забезпечення повного переносу суміш додатково промивали ТГФ (2×1 мл). Через 25 хвил. впродовж 30 сек. за допомогою шприца додавали 5-йодпент-1-ен (отриманий у відповідності з Jin, J. et. al. J. Org. Chem. 2007, 72, 5098-5103) (880 мг, 4,5 ммоль). Через 10 хвил. реакційну суміш поміщали на льодяну баню при $-45^\circ C$ та впродовж 1,5 год. нагрівали до $-30^\circ C$. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (15 мл) та реакційну суміш розводили $EtOAc$ (30 мл) та H_2O (15 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували $EtOAc$ (30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-15 % сумішами $EtOAc$ у гексані) з одержанням сполуки (±)-D12-2 у вигляді безбарвної маслянистої рідини (162 мг). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5,82 - 5,67 (m, 1H), 5,03 - 4,87 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,11 (d, $J=19,1$ Гц, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 3H), 1,61 - 1,40 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 1H), -0,03 - -0,11 (m, 1H).

Стадія 3: Одержання сполуки (±)-D12-3 та (±)-D12-4: розчин (±)-D12-2 (142 мг, 0,865 ммоль) у ТГФ (4 мл) охолоджували до $-78^\circ C$. Впродовж 30 сек. по краплям додавали 1 М розчин $LiBHEt_3$ (1,3 мл, 1,3 ммоль) у ТГФ. Реакційну суміш перемішували 15 хвил. та знімали з льодяної бані. Після нагрівання до КТ (15 хвил.) реакцію гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (1 мл). Отриману суміш розводили Et_2O (20 мл) та H_2O (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували Et_2O (20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Шляхом очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-10 % сумішами $EtOAc$ у гексані) отримували 133 мг суміші діастереомерів (±)-D12-3 та (±)-D12-4. Об'єднані продукти двох експериментів (253 мг) додатково очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-15 % сумішами $EtOAc$ у гексані) з одержанням сполуки (±)-D12-3 (150 мг) та (±)-D12-4 (58 мг) у вигляді безбарвних маслянистих рідин. 1H -ЯМР для (±)-D12-3 (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,91 - 5,69 (m, 1H), 5,07 - 4,88 (m, 2H), 3,97 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,62 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 3H), 1,16 - 1,06 (m, 1H), 0,60 - 0,43 (m, 2H). 1H -ЯМР для (±)-D12-4 (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,95 - 5,73 (m, 1H), 5,09 - 4,88 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 2,17 - 1,84 (m, 4H), 1,72 - 1,34 (m, 5H), 1,28 - 1,08 (m, 3H), 0,49 - 0,36 (m, 1H), 0,21 - 0,11 (m, 1H).

Стадія 4: Одержання суміші діастереомерних проміжних сполук D12 та D13: суміш (±)-D12-3 (150 мг, 0,90 ммоль) розчиняли у ДМФА (1,0 мл). Додавали піридин (75 мкл, 0,92 ммоль) та DSC (302 мг, 1,18 ммоль) та реакційну суміш перемішували при $45^\circ C$ впродовж 21,5 год. Потім

реакційну суміш поміщали на льодяну баню та впродовж 1 хвил. за допомогою шприца по краплям додавали H_2O (1,0 мл). Суміш знімали з льодяної бані та перемішували 5 хвил. Суміш повторно охолоджували на льодяній бані та додавали L-трет-лейцин (154 мг, 1,17 ммоль), а потім K_3PO_4 (502 мг, 2,36 ммоль). Реакційну суміш знімали з льодяної бані та перемішували при КТ впродовж 24 год. Потім суміш розводили EtOAc (40 мл) та 1 М водним розчином HCl (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 0,2 М водним розчином HCl (2×20 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням суміші діастереомерних проміжних сполук D12 та D13 (300 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M-H]⁺ вираховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 322,2; спостерігали: 322,0.

Одержання проміжної сполуки D12.



Стадія 1: Одержання сполуки D12-5: до розчину (1S, 4R)-цис-4-ацетокси-2-циклопент-1-олу (Aldrich, 10 г, 70,4 ммоль), триетиламіну (48,8 мл, 350 ммоль) та ДМАП (4,29 г, 35,2 ммоль) у дихлорметані (352 мл) при 0 °C у атмосфері аргону за допомогою шприца по краплям додавали півалоїлхлорид (10,8 мл, 87,75 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500 мл) та екстрагували дихлорметаном (2×500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки D12-5 (15,0 г) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,08 (шир s, 2H), 5,54 (td, J=8,0, 4,1 Гц, 2H), 2,88 (dt, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,69 (dt, J=14,7, 4,1 Гц, 1H), 1,20 (s, 9H).

Стадія 2: Одержання сполуки D12-6: до розчину D12-5 (15,0 г, 70,4 ммоль) у метанолі (352 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали карбонат калію (9,73 г, 70,4 ммоль). Через 5 год. реакційну суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у етилацетаті (500 мл) та отриману суміш промивали водою (500 мл) та сольовим розчином (500 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D12-6 (12,0 г) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (шир d, J=5,5 Гц, 1H), 5,97 (шир d, J=5,6 Гц, 1H), 5,48 (шир s, 1H), 4,73 (шир s, 1H), 2,82 (dt, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (dt, J=14,5, 4,0 Гц, 1H), 1,20 (s, J=3,8 Гц, 9H).

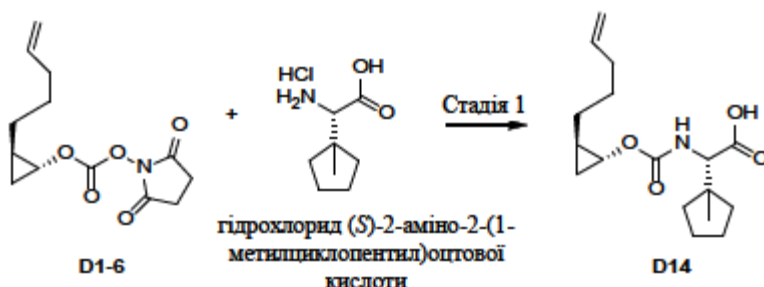
Стадія 3: Одержання сполуки D12-7: до розчину ціаніду міді(I) (5,10 г, 57,0 ммоль) у діетиловому ефірі (95 мл) при 0 °C у атмосфері аргону впродовж 30 хвил. за допомогою піпетки по краплям додавали бромід пент-4-енілмагнію (Novel Chemical Solutions, 0,5 М розчин у ТГФ, 114 мл, 57,0 ммоль). Через 10 хвил. за допомогою піпетки повільно додавали розчин D12-6 (3,50 г, 19,0 ммоль) у діетиловому ефірі (10 мл). Потім реакційну суміш повільно нагрівали до КТ. Через 16 год. реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (400 мл) та отриману суміш екстрагували етилацетатом (2×400 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (400 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у

вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням D12-7 (2,4 г) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,80 (ddt, $J=16,9, 10,2, 6,7$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J=5,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,65 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,94 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,69 (ddd, $J=17,2, 6,4, 1,5$ Гц, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,24 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 1,69 (шир s, 1H), 1,52 - 1,19 (m, 6H).

Стадія 4: Одержання сполуки (1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3: до розчину D12-7 (20 мг, 0,13 ммоль) та діетилцинку (1 М розчин у гексані, 132 мкл, 0,132 ммоль) у діетиловому ефірі (0,66 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали дийодметан (21 мкл, 0,26 ммоль). Через 2 год. реакцію гасили 1 н. водним розчином HCl (0,66 мл). Через 5 хвил. отриману жовту суміш розводили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл) та отриману суміш екстрагували дихлорметаном (3 \times 5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки (1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3 (10 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,83 (ddt, $J=16,9, 10,2, 6,7$ Гц, 1H), 5,02 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 3H), 1,82 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,64 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 4H), 1,19 - 1,08 (m, 1H), 0,62 - 0,47 (m, 2H).

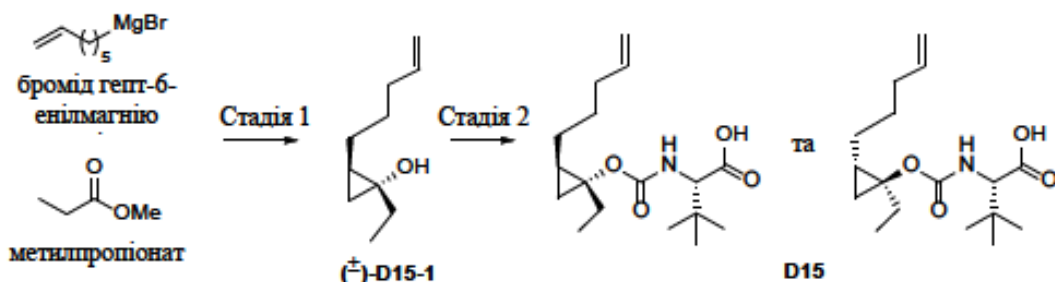
Стадія 5: Одержання проміжної сполуки D12: спирт (1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3 (0,450 г, 2,7 ммоль) вносили у ДМФА (2,7 мл) та послідовно обробляли DSC (0,92 г, 3,52 ммоль) та піридином (0,22 мл, 2,8 ммоль). Потім реакційну суміш гріли при 50 °C впродовж ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C та впродовж 1 хвил. по краплям додавали воду (5,5 мл). Отриману непрозору суспензію перемішували при КТ впродовж 10 хвил. перед повторним охолодженням до 0 °C. Потім реакційну суміш послідовно обробляли L-трет-лейцином (0,462 г, 3,5 ммоль) та K_3PO_4 (1,5 г, 7,0 ммоль) та гріли при КТ впродовж ночі при енергійному перемішуванні. Отриману непрозору суспензію розводили EtOAc та 1 М водним розчином HCl . По краплям додавали HCl (12 М) для одержання рН \sim 3. Водний шар екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над безводним MgSO_4 . У результаті концентрування у вакуумі отримували проміжну сполуку D12 (1,72 г) у вигляді в'язкої безбарвної маслянистої рідини, яка містила невеликі кількості ДМФА та EtOAc . Продукт використовували у наступних реакціях без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 324,2; спостерігали 324,7.

Одержання проміжної сполуки D14.



Стадія 1. Одержання проміжної сполуки D14. Карбонат D1-6 (862 мг, 3,23 ммоль) обробляли гідрохлоридом (S)-2-аміно-2-(1-метилциклопентил)оцтової кислоти (750 мг, 3,87 ммоль; отриманим у відповідності з Robl, J.A., et al. J. Med. Chem., 2004, 47, 2587), ТГФ (28 мл), H_2O (8,4 мл) та TEA (1,4 мл, 9,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. та ТГФ видаляли у вакуумі. Продукт, що залишився, розводили H_2O та рН доводили до \sim 10-12 шляхом додавання 10 % водного розчину NaOH . Водну фазу два рази промивали EtOAc , а потім підкисляли до рН \sim 1-2 за допомогою 10 % водного розчину HCl . Кислотний розчин екстрагували 3 \times EtOAc . Об'єднані екстракти сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Початкові EtOAc змиви (основного водного розчину) промивали 10 % водним розчином HCl , сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Об'єднані концентрати очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50 %-100 % сумішами EtOAc /Hex) з одержанням проміжної сполуки D14 (980 мг). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 310,2; спостерігали 310,0.

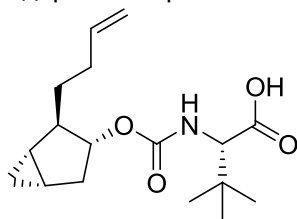
Одержання суміші проміжних сполук D15.



Стадія 1. Одержання сполуки (±)-D15-1: до розчину ізопропoxиду титану(IV) (11,3 г, 40,0 ммоль) у ТГФ (160 мл) при КТ у атмосфері аргону за допомогою шприца по краплям додавали бромід метилмагнію (3 М розчин у Et₂O, 20 мл, 60,0 ммоль). Через 10 хвил. реакційну суміш охолоджували до 0 °С та повільно за допомогою шприца додавали розчин метилпропіонату (3,80 мл, 40,0 ммоль) у ТГФ (10 мл). Через 5 хвил. впродовж 1 год. за допомогою крапельної лійки по краплям додавали бромід гепт-6-енілмагнію (Novel Chemical Solutions, 0,5 М розчин у ТГФ, 160 мл, 80 ммоль). Через 2,5 год. реакцію гасили 10 % водним розчином сірчаної кислоти (100 мл) та отриману суміш екстрагували діетиловим ефіром (2 × 200 мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки (±)-D15-1 (3,03 г, 50 %) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,77 (ddt, J=16,9, 10,2, 6,7 Гц, 1H), 5,03 - 4,86 (m, 2H), 2,04 (q, J=6,1 Гц, 2H), 1,75 - 1,14 (m, 6H), 1,04 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1H), 0,89 - 0,71 (m, 2H), 0,02 (t, J=5,5 Гц, 1H).

Стадія 2. Одержання суміші діастереомерів проміжної сполуки D15: рацемічну суміш спиртів (±)-D15-1 (2,00 г, 13,0 ммоль) розчиняли у ДМФА (13,0 мл). Додавали піридин (1,05 мл, 13,0 ммоль), а потім DSC (4,00 г, 15,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50°C та перемішували впродовж 20 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ та впродовж 2 хвил. по краплям додавали воду (13 мл). Потім додавали L-трет-лейцин (2,17 г, 13,0 ммоль) та K₃PO₄ (8,28 г, 39,0 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Через 5 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та розводили водою (500 мл). Отриману суміш промивали дихлорметаном (100 мл). Потім водну фазу підкисляли до pH 2 за допомогою 2 н. водного розчину HCl та екстрагували ДХМ (2 × 400 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням суміші діастереомерів проміжної сполуки D15 (4,5 г) у вигляді світло-помаранчевої маслянистої рідини, яку далі застосовували без додаткового очищення.

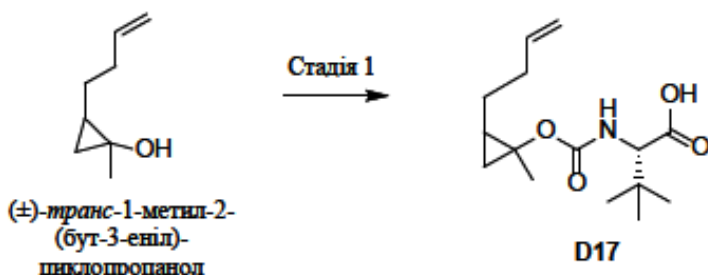
Одержання проміжної сполуки D16:



D16

Проміжну сполуку D16 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання проміжної сполуки D12, використовуючи бромід бут-3-енілмагнію замість бромиду пент-4-енілмагнію на стадії 3. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₈NO₄: 310,2; спостерігали 310,8.

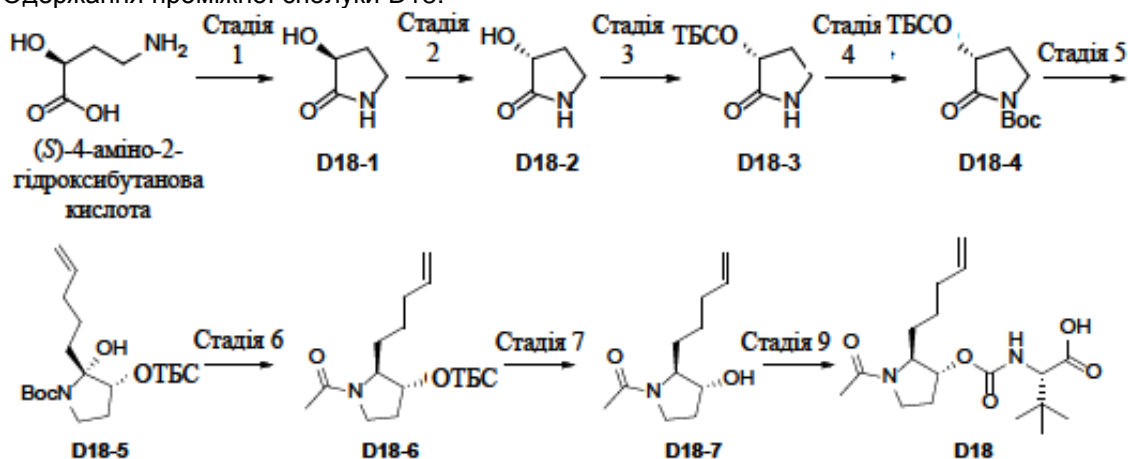
Одержання проміжної сполуки D17:



Стадія 1. Одержання проміжної сполуки D17. (±)-транс-1-метил-2-(бут-3-еніл)-

циклопропанол (900 мг, 13 ммоль), отриманий у відповідності зі способом одержання проміжної сполуки B2 міжнародної опублікованої патентної заявки № WO 2012/40040 (що називають у даній заявці "WO '040"), стор. 38, розчиняли у ДМФА (6 мл). Додавали піридин (577 мкл, 7,13 ммоль), а потім DSC (2,37 г, 9,27 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 40°C та перемішували впродовж 18 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C та впродовж 5 хвил. додавали по краплям воду (6 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 хвил. та знімали з льодяної бані. Через 5 хвил. реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали L-трет-лейцин (1,21 г, 9,27 ммоль) та K₃PO₄ (4,69 г, 22,1 ммоль). Суміш перемішували впродовж 10 хвил. та знімали з льодяної бані. Після перемішування впродовж 6 год. суміш розводили EtOAc (30 мл), підкисляли 1 М водним розчином HCl (25 мл) та розводили 0,2 М водним розчином HCl (25 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали 0,2 М водним розчином HCl (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням суміші діастереомерів карбамату D17 (2,10 г). P_XMC-IEP⁺ (m/z): [M+Na]⁺ вираховано для C₁₅H₂₅NNaO₄: 306,2; спостерігали: 306,1.

Одержання проміжної сполуки D18:



Стадія 1. Одержання сполуки D18-1: (отримували у відповідності з WO2011013141) до розчину (S)-4-аміно-2-гідроксибутанової кислоти (15 г, 126 ммоль) у метанолі (95 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (8 мл) та реакційну суміш нагрівали до температури зворотної конденсації. Через 18 год. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у етилацетаті (95 мл) та сполуку D18-1 збирали за допомогою вакуумного фільтрування. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,69 (шир s, 1H), 4,31 (ddd, J=9,2, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 3,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,41 (tt, J=9,2, 1,7 Гц, 1H), 3,33 (td, J=9,4, 6,5 Гц, 1H), 2,81 (шир s, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,09 (dq, J=12,9, 9,1 Гц, 1H).

Стадія 2. Одержання сполуки D18-2: до розчину D18-1 (4,5 г, 44 ммоль), 4-нітробензойної кислоти (8,19 г, 49 ммоль) та трифенілфосфіну (22,4 г, 132 ммоль) у тетрагідрофурані (220 мл) при 23 °C у атмосфері аргону за допомогою шприца по краплям додавали діізопропілазодикарбосилат (12,1 мл, 61,6 ммоль). Через 20 год. отриману непрозору помаранчеву реакційну суміш концентрували у вакуумі, додавали метанол (200 мл), а потім карбонат калію (15 г, 109 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 23 °C. Через 5 год. отриману суміш розводили хлороформом (200 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, неочищений залишок вносили у воду (150 мл) та 1 н. водний розчин соляної кислоти (50 мл). Водний шар промивали етилацетатом (3 × 200 мл) для видалення органічних побічних продуктів та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної сполуки D18-2, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 4,28 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,20 (m, 1H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 1,96 (dq, J=12,7, 8,7 Гц, 1H).

Стадія 3. Одержання сполуки D18-3: до розчину неочищеної сполуки D18-2 (5 г, 49,5 ммоль) та іміазолу (3,4 г, 49,5 ммоль) у ДМФА (247 мл) при 0 °C у атмосфері аргону додавали TBSCl (7,5 г, 49,5 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 23 °C. Через 7 год. послідовно додавали ще іміазолу (7 г, 102 ммоль) та TBSCl (16 г, 106 ммоль). Через 16 год. отриману суміш розводили 1 н. водним розчином соляної кислоти (1 л) та екстрагували етилацетатом (1 л). Органічний шар розділяли, промивали сольовим розчином (1 л), сушили з безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D18-3. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Стадія 4. Одержання сполуки D18-4: до розчину D18-3 (1,00 г, 4,65 ммоль), ДМАП (57,8 мг,

0,465 ммоль) та триетиламіну (1,29 мл, 9,3 ммоль) у дихлорметані (23,3 мл) при 23 °С у атмосфері аргону додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,97 ммоль). Через 20 год. реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D18-4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,31 (dd, J=9,4, 7,9 Гц, 1H), 3,79 (ddd, J=11,0, 8,9, 2,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,92 (dq, J=12,2, 9,2 Гц, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,13 (s, 3H).

Стадія 5. Одержання сполуки D18-5: до розчину D18-4 (700 мг, 2,22 ммоль) у тетрагідрофурані (11,1 мл) при -78 °С у атмосфері аргону по краплям за допомогою шприца додавали бромід пент-4-енілмагнію (Novel Chemical Solutions, 0,5 М розчин у 2-MeTHF, 4,89 мл, 2,44 ммоль). Через 1 год. реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл) та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл), об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D18-5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,77 - 5,62 (m, 1H), 4,95 (d, J=15,8 Гц, 1H), 4,92 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,26 (app t, J=8,4 Гц, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,41 (td, J=10,4, 6,7 Гц, 1H), 2,48 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,60 (quin, J=7,3 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

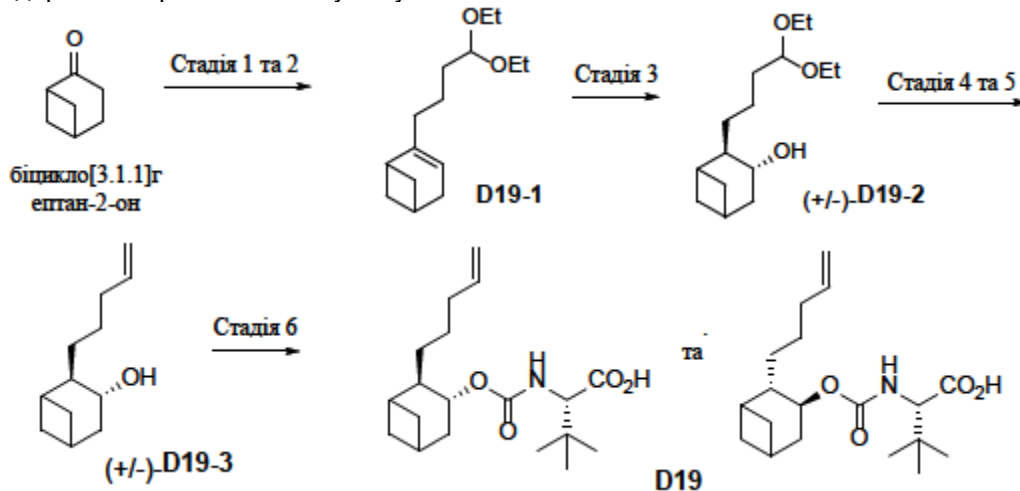
Стадія 6. Одержання сполуки D18-6: до розчину D18-5 (740 мг, 1,92 ммоль) та триетилсилану (6,10 мл, 38,4 ммоль) у дихлорметані (9,6 мл) при -78 °С у атмосфері аргону по краплям за допомогою шприца додавали комплекс трифториду бору та діетилового ефіру (308 мкл, 2,50 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 4 год. реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) та реакційну суміш розводили насиченим бікарбонатом натрію (50 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (50 мл), органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного вільного аміну, який застосовували безпосередньо на наступній стадії. До розчину неочищеного вільного аміну та триетиламіну (535 мкл, 3,84 ммоль) у тетрагідрофурані (9,6 мл) при кімнатній температурі у атмосфері аргону додавали оцтовий ангідрид (146,5 мкл, 1,55 ммоль). Через 1 год. отриману суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D18-6 (2:1 суміш діастереомерів з переважним вмістом цільового діастереомеру 1-((2S, 3R)-3-(трет-бутилдиметил-силілокси)-2-(пент-4-еніл)піролідін-1-іл)етанону). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, діастереомер з меншим вмістом позначений *) δ 5,80 - 5,64 (m, 1H, 1H*), 5,01 - 4,82 (m, 2H, 2H*), 4,10 (d, J=4,2 Гц, 1H*), 4,04 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,82 (dd, J=10,3, 4,0 Гц, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H*), 3,55 - 3,29 (m, 2H, 1H*), 3,24 - 3,16 (m, 1H*), 2,37 - 2,25 (m, 1H*), 2,08 - 1,88 (m, 2H, 1H*), 2,03 (s, 3H*), 2,00 (s, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 2H, 2H*), 1,50 - 1,01 (m, 4H, 4H*), 0,85 (s, 9H*), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 3H*), 0,09 (s, 3H*), 0,00 (шир s, 6H).

Стадія 7. Одержання сполуки D18-7: до розчину D18-6 (338 мг, 1,08 ммоль) у тетрагідрофурані (21 мл) при 0 °С у атмосфері аргону додавали ТБАФ (1 М розчин у тетрагідрофурані, 21 мл, 21 ммоль). Через 17 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки D18-7 (102 мг, 2:1 суміш діастереомерів з переважним вмістом цільового діастереомеру 1-((2S, 3R)-3-гідрокси-2-(пент-4-еніл)піролідін-1-іл)етанону). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, діастереомер з меншим вмістом позначений *) δ 5,84 - 5,70 (m, 1H, 1H*), 5,06 - 4,91 (m, 2H, 2H*), 4,25 (d, J=3,7 Гц, 1H*), 4,20 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=9,2, 4,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H*), 3,67 - 3,59 (m, 1H, 1H*), 3,55 - 3,46 (m, 1H, 2H*), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,22 - 1,85 (m, 2H, 2H*), 2,10 (s, 3H*), 2,07 (s, 3H), 1,82 - 1,59 (m, 2H, 2H*), 1,55 - 1,13 (m, 4H, 4H*).

Стадія 8. Одержання сполуки D18-8: до розчину D18-7 (102 мг, 0,518 ммоль) та піридину (8 мкл, 0,104 ммоль) при кімнатній температурі додавали DSC (159,2 мг, 0,621 ммоль) та отриману суміш нагрівали до 45 °С. Через 16 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, послідовно додавали воду (518 мкл), L-трет-лейцин (86,5 мг, 0,518 ммоль) та K₃PO₄ (330 мг, 1,55 ммоль) та отриману суміш нагрівали до 50 °С. Через 6 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розводили 1 н. водним розчином соляної кислоти (10 мл). Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 10 мл), об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням D18-8 (2:1 суміш діастереомерів з переважним вмістом цільовий (S)-2-(((2S, 3R)-1-ацетил-2-(пент-4-еніл)піролідін-3-ілокси)карбоніламіно)-3,3-диметилбутанової кислоти). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, діастереомер з меншим вмістом позначений *) δ 5,85 - 5,65 (m, 1H, 1H*), 5,39 (d, J=9,3 Гц, 1H*),

5,34 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,07 - 4,87 (m, 3H, 3H*), 4,16 - 4,03 (m, 1H, 1H*), 3,83 - 3,45 (m, 3H, 3H*), 2,30 - 1,95 (m, 8H), 2,30 - 1,95 (m, 2H, 3H*), 1,82 - 1,65 (m, 2H, 1H*), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H*), 1,58 - 1,13 (m, 4H, 4H*), 1,01 (шир s, 9H, 9H*).

Одержання проміжної сполуки суміш D19.



5

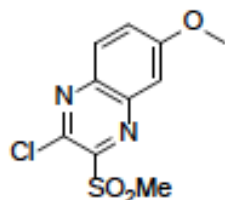
Стадії 1 та 2: Одержання сполуки D19-1: 1,0 М розчин KHMDS (10 мл, 10 ммоль) у ТГФ розводили ТГФ (10 мл) у атмосфері Ar та отриманий розчин охолоджували до -78 °C на бані CO₂:ацетон. Впродовж 2 хвил. додавали бiцикло[3.1.1]гептан-2-он (1,0 г, 9,1 ммоль, див.: Yin, et. al. J. Org. Chem. 1985, 50, 531) у вигляді розчину у ТГФ (5 мл), додатково промивали ТГФ (2 × 2,5 мл) для забезпечення повного переносу. Отриману суміш перемішували впродовж 30 хвил., впродовж 2 хвил. додавали N-(5-хлор-2-піридил)біс(трифторметансульфонімід) (3,8 г, 9,7 ммоль) у вигляді розчину у ТГФ (10 мл) та додатково промивали ТГФ (2 × 2,5 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 5 хвил. та знімали з льодяної бані. Після перемішування впродовж 30 хвил. реакційну суміш розводили Et₂O (70 мл) та 1 М водним розчином HCl (50 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали 1 М водним розчином NaOH (2 × 30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений продукт фільтрували через шар силікагелю із застосуванням 30 % розчину EtOAc у гексані з одержанням неочищеного залишку (1,24 г), який застосовували безпосередньо на наступній стадії. Стадія 2: до розчину діетилацетату 3-бутеналу (1,4 мл, 8,3 ммоль), охолодженому на льодяній бані, у атмосфері Ar впродовж 3 хвил. додавали 0,5 М розчин 9-борабiцикло[3.3.1]нонану (15,9 мл, 7,95 ммоль) у ТГФ. Реакційну суміш перемішували впродовж 20 год. при поступовому нагріванні льодяної бані впродовж ночі. Потім додавали 3 М водний розчин NaOH (2,9 мл, 8,7 ммоль) та після перемішування впродовж 20 хвил. отриманий розчин кількісно переносили у колбу, яка містить продукт стадії 1 (приблизно 5,16 ммоль) та PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (420 мг, 0,51 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 60°C. Після перемішування впродовж 14 год. реакційну суміш розводили Et₂O (50 мл) та H₂O (50 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Шляхом очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-10 % сумішами EtOAc у гексані на колонці, попередньо врівноваженій 1 % Et₃N у EtOAc) отримували проміжну сполуку D19-1. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 5,36 - 5,28 (m, 1H), 4,59 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 4H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,67 (dt, J=16,1, 6,9 Гц, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 6H).

Стадія 3: Одержання сполуки D19-2: розчин олефіну D19-1 (660 мг, 2,77 ммоль) у ТГФ (25 мл) охолоджували на льодяній бані. Потім впродовж 1 хвил. додавали BH₃·Me₂S у вигляді 1 М розчину у CH₂Cl₂ (2,9 мл, 2,9 ммоль). Отриманий розчин перемішували впродовж 2 год. на льодяній бані, а потім нагрівали до КТ. Після перемішування впродовж 3 год. реакційну суміш повторно охолоджували на льодяній бані та розводили 2 М водним розчином NaOH (7 мл), а потім 30 % водним розчином H₂O₂ (7 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 16 год. при поступовому нагріванні льодяної бані. Суміш розподіляли між Et₂O (100 мл) та H₂O (50 мл), фази розділяли та органічну фазу промивали 0,5 М водним розчином NaOH (50 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 %-40 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням 570 мг проміжної сполуки D19-2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,60 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 3H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 2,39 - 2,05 (m, 4H), 1,91 - 1,48 (m, 9H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 6H), 1,06 - 0,98 (m, 1H).

Стадії 4 та 5: Одержання сполуки D19-3: ацеталь D19-2 (360 мг, 1,4 ммоль) розчиняли у ТГФ (8 мл) та H₂O (2 мл). Додавали моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (40 мг, 0,2 ммоль) та отриманий розчин перемішували впродовж 16 год. при КТ. Реакційну суміш розводили Et₂O (50 мл) та H₂O (30 мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували Et₂O (30 мл) та об'єднану органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (15 мл). Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який відразу застосовували на наступній стадії. Стадія 5: бромід метилтрифенілфосфонію (1,66 г, 4,6 ммоль) суспендували у ТГФ (40 мл) у атмосфері Ar та охолоджували на бані CO₂/ацетон до -78°C. По краплям додавали 1 М розчин NaHMDS у ТГФ (4,2 мл, 4,2 ммоль) та отриману жовту суспензію перемішували впродовж 5 хвил. Суміш знімали з льодяної бані та перемішування продовжували впродовж 30 хвил. Потім суміш повторно охолоджували до -78°C, впродовж 5 хвил. додавали неочищений залишок з попередньої стадії (приблизно 1.4 ммоль) у вигляді розчину у ТГФ (5 мл) та додатково промивали ТГФ (2 × 2,5 мл) для забезпечення повного переносу. Отриману суміш перемішували впродовж 5 хвил., а потім поміщали на льодяну баню та перемішували впродовж 1 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл) та реакційну суміш розводили Et₂O (30 мл) та H₂O (20 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували на 5 г силікагелю. Шляхом очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 %-30 % сумішами EtOAc у гексані) отримували сполуку D19-3. ¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃) δ 6,01 - 5,81 (m, 1H), 5,22 - 5,05 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 4H), 1,83 - 1,16 (m, 10H).

Стадія 6: Проміжну сполуку D19-3 (270 мг, 1,5 ммоль) розчиняли у ДМФА (2,0 мл). Додавали піридин (125 мкл, 1,5 ммоль) та DSC (500 мг, 1,9 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж 15 год. при 45°C. Потім реакційну суміш поміщали на льодяну баню та впродовж 30 сек. по краплям додавали H₂O (2,0 мл). Суміш знімали з льодяної бані та перемішували впродовж 10 хвил. Суміш повторно охолоджували на льодяній бані та додавали L-трет-лейцин (259 мг, 1,97 ммоль), а потім K₃PO₄ (835 мг, 3,93 ммоль). Реакційну суміш знімали з льодяної бані та перемішували при КТ впродовж 5,25 год. Потім суміш розводили EtOAc (40 мл), 1 М водним розчином HCl (20 мл) та H₂O (15 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 0,2 М водним розчином HCl (2 × 25 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням суміші діастереомерів D19 (505 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₉H₃₂NO₄: 338,2; спостерігали: 337,8.

Одержання проміжної сполуки E1.

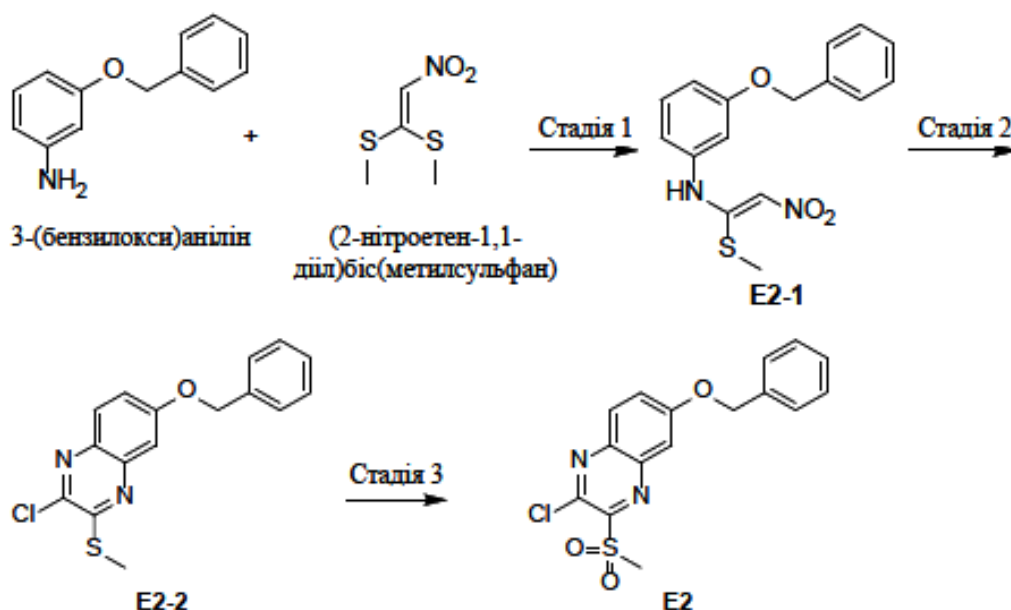


2-хлор-6-метокси-3-(метилсульфоніл)хіноксалін

E1

Проміжну сполуку E1 (2-хлор-6-метокси-3-(метилсульфоніл)хіноксалін) отримували у відповідності з Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

Одержання проміжної сполуки E2.

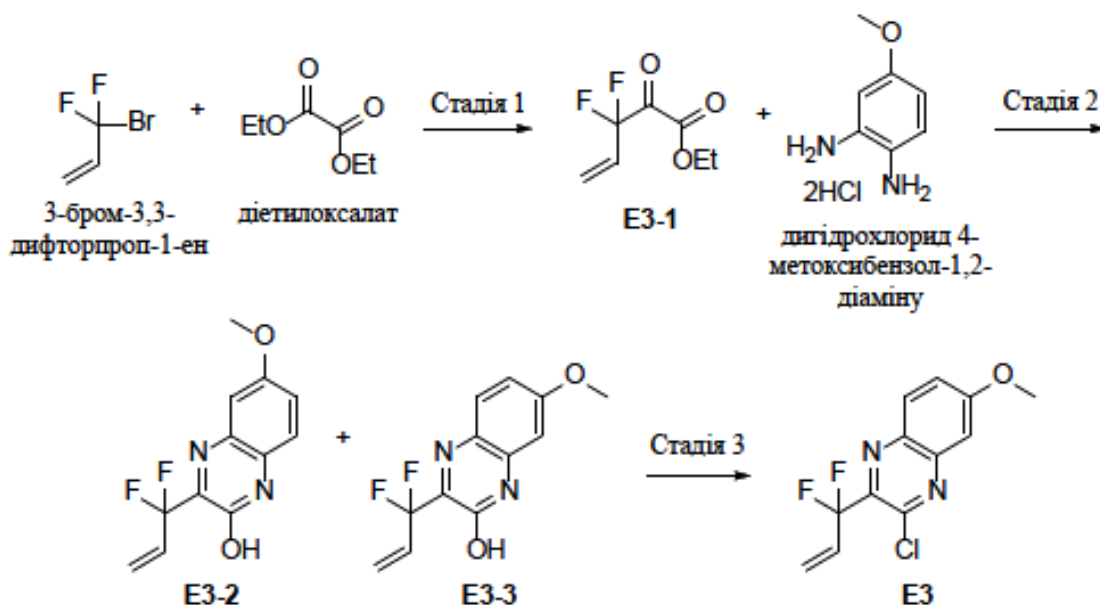


Стадія 1. Одержання сполуки E2-1: 3-(бензилокси)анілін (4,025 г, 20,20 ммоль) та 1,1-біс(метилтіо)-2-нітроетилен (3,338 г, 20,20 ммоль) у етанолі (40 мл) кип'ятили із зворотним холодильником у круглодонній колбі впродовж 24 год. при постійному перемішуванні. Потім реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та розводили ефіром (150 мл). Суміш фільтрували та промивали ефіром з одержанням сполуки E2-1 (3,32 г) у вигляді жовтого твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₁₇N₂O₃S: 317,1; спостерігали: 317,1.

Стадія 2. Одержання сполуки E2-2: до суспензії E2-1 (3,32 г, 10,49 ммоль) у 25 мл MeCN по краплям впродовж 15 хвил. при постійному перемішуванні додавали POCl₃ (2,93 мл, 31,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C та перемішували впродовж 5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, нейтралізували льодяним насиченим водним розчином NaHCO₃, три рази екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл), промивали водою та сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт елюювали через шар силікагелю із застосуванням CH₂Cl₂. Розчинник видаляли при зниженому тиску та тверду речовину промивали MeCN з одержанням сполуки E2-2 (1,56 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 317,1; спостерігали: 317,3.

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки E2. Розчин mCPBA (1,87 г, 10,83 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл) при 0 °C впродовж 30 хвил. по краплям при перемішуванні додавали до розчину E2-2 (1,56 г, 4,92 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 5 год. Потім вносили у льодяній насичений водний розчин NaHCO₃ та розподіляли із застосуванням CH₂Cl₂. Потім органічний шар послідовно промивали водою та сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищений продукт очищали за допомогою нормально-фазової хроматографії із застосуванням CH₂Cl₂ з одержанням титульної проміжної сполуки E2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₁₄ClN₂O₃S: 349,0; спостерігали: 349,0.

Одержання проміжної сполуки E3.

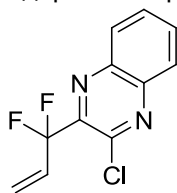


Стадія 1. Одержання сполуки E3-1: до розчину 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ену (25,0 г, 159 ммоль) та діетилоксалату (21,6 мл, 159 ммоль) у ТГФ (380 мл), діетиловому ефірі (90 мл) та н-пентані (90 мл) при $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ по краплям впродовж 30 хвил. додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин у гексані, 67 мл, 167,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год. та при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 2 год. та реакцію гасили вод. розчином NH_4Cl (11 г у 150 мл води). Суміш екстрагували ефіром (три рази). Органічні шари промивали 1 н. водним розчином HCl та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: 0 %-40 %) з одержанням сполуки E3-1 (7,0 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, $J=0,9$ Гц, 13 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J=0,9$ Гц, 11 Гц, 1H), 4,38 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,37 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадія 2. Одержання сполуки E3-2 та E3-3: до розчину E3-1 (14,0 г, 78,6 ммоль) та дигідрохлориду 4-метоксибензол-1,2-діаміну (15,08 г, 71,4 ммоль) у EtOH (360 мл) при КТ додавали триетиламін (19,9 мл, 142,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Суміш концентрували. У результаті суспендування у дихлорметані (30 мл) та фільтрування отримували часткове розділення регіоізомерів E3-2 завдяки осадженню сполук. (16,5 г загальний вихід у результаті фільтрування з наступної хроматографією). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,940 (шир s, 1H), 7,850 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,985 (dd, $J=3$ Гц, 9 Гц, 1H), 6,754 (d, $J=2$ Гц, 1H), 6,625-6,498 (m, 1H), 5,907 (dt, $J=17$, 2 Гц, 1H), 5,601 (d, $J=11$ Гц, 1H), 3,938 (s, 3H). Суміш суспендували, фільтрували та повторно концентрували, а потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: 5 %-34 %) з одержанням сполуки E3-3 (2,07 г) у вигляді першого елюйованого компоненту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,05 (шир s, 1H), 7,850 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6,986 (dd, $J=3$ Гц, 9 Гц, 1H), 6,761 (d, $J=3$ Гц, 1H), 6,597-6,526 (m, 1H), 5,91 (dt, $J=17$, 2 Гц, 1H), 5,601 (d, $J=11$ Гц, 1H), 3,939 (s, 3H).

Стадія 3. Одержання проміжної сполуки E3: розчин E3-3 (2,07 г, 8,2 ммоль) у 1 мл ДМФА обробляли POCl_3 (0,8 мл) та гріли при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 2,5 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та реакцію гасили шляхом занурення суміші у льодяну воду. Органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували з одержанням 2,1 г проміжної сполуки E3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,028 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=3$ Гц, 9 Гц, 1H), 7,32 (d, $J=3$ Гц, 1H), 6,549-6,478 (m, 1H), 5,86 (dt, $J=17$, 2 Гц, 1H), 5,67 (d, $J=11$ Гц, 1H), 3,981 (s, 3H).

Одержання проміжної сполуки E4.

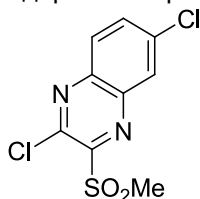


E4

Проміжну сполуку E4 (2-хлор-3-(1,1-дифтораліл)хіноксалін) отримували за допомогою

способу, аналогічного способу одержання проміжної сполуки E3, використовуючи 1,2-діамінобензол замість дигідрохлориду 4-метоксибензол-1,2-діаміну на стадії 2.

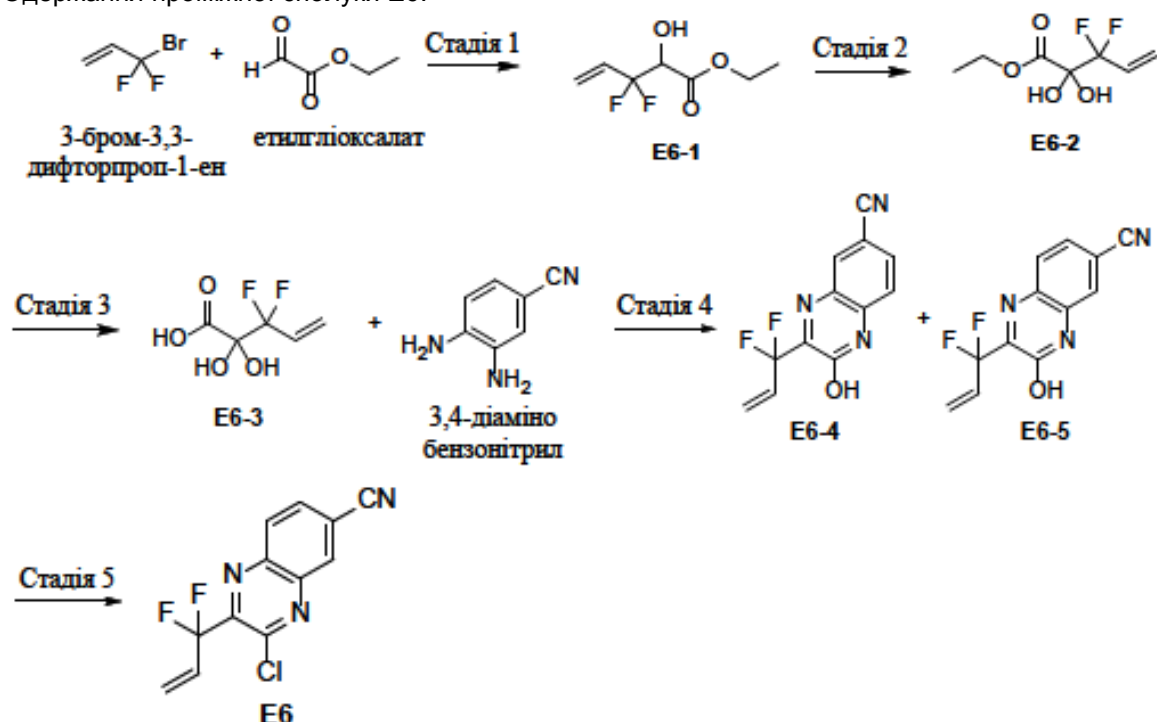
Одержання проміжної сполуки E5.



E5

- 5 Проміжну сполуку E5 (2,6-дихлор-3-(метилсульфоніл)хіноксалін) отримували у відповідності з Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

Одержання проміжної сполуки E6.



- 10 Стадія 1. Одержання сполуки E6-1: у 1 л 3-горлу круглодонну колбу вносили розчин 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ену (25 г, 159,3 ммоль) у ДМФА (360 мл) та воду (90 мл). Отриманий розчин обробляли етил-2-оксоацетатом (33 мл, 1 М розчином у толуолі) та In (25 г). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі, а потім екстрагували 3 × 300 мл ефіру. Органічні шари об'єднували, промивали 1 × 100 мл насиченого водного розчину NH₄Cl та 1 × 100 мл сольового розчину, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки E6-1, яку далі застосовували без додаткового очищення.

- 15 Стадія 2. Одержання сполуки E6-2. До складного гідроксиефіру E6-1 (58,1 г, 323 ммоль) у 2 л 3-горлій колбі, оснащений верхньоприводною мішалкою та датчиком внутрішньої температури, додавали ДХМ (700 мл). Потім у колбу при 20 °С послідовно додавали TEMPO (5,4 г, 35 ммоль), розчин буферу (отриманий шляхом розчинення 4,2 г NaHCO₃ та 0,53 г Na₂CO₃ на 100 мл води, 700 мл, 7 об.) та NaOCl (Clorox 6,15 мас. %, 422 мл, 395 ммоль). Через 2 год. органічний шар розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки E6-2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,98-6,18 (m, 1H), 5,78 (dd, J=0,9 Гц, 1H), 5,60 (dd, J=0,9 Гц, 1H), 4,38 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H).

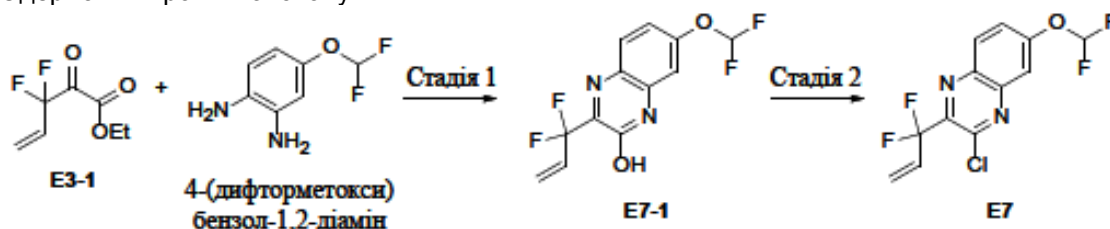
- 25 Стадія 3. Одержання сполуки E6-3. До розчину етил-3,3-дифтор-2,2-дигідроксипент-4-еноату E6-2 (57,4 г, 292 ммоль) у ТГФ (725 мл) та воді (131 мл) при 20 °С додавали LiOH·H₂O (22 г, 529 ммоль). Через 2,5 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Твердий залишок суспендували у воді (300 мл) та отриману суміш підкисляли до pH=1 із застосуванням концентрованого водного розчину соляної кислоти. Отриману суміш перемішували до повного розчинення твердих речовин (~1,5 год.), а потім додавали хлорид натрію до одержання насиченого розчину. Отриманий розчин екстрагували МТБЕ (2 × 500 мл) та етилацетатом (2 ×

500 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Неочищений помаранчевий твердий залишок суспендували у ДХМ (100 мл) та перемішували до рівномірного розподілу твердих речовин перед повільним додаванням гексану (75 мл) за допомогою крапельної лійки. Отримані тверді речовини збирали шляхом вакуумного
 5 фільтрування через лійку з пористим середовищем та промивали 1:1 сумішшю дихлорметан/гексан (2×10 мл) з одержанням цільового продукту. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,17 (шир., 1H), 6,18-6,01 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 2H).

Стадія 4. Одержання сполуки E6-4 та E6-5: розчин E6-3 (0,5 г, 3,3 ммоль) у EtOH (12 мл) обробляли 3,4-діамінобензонітрилом (0,47 г, 3,5 ммоль). Реакційну суміш гріли при 80 °C
 10 впродовж 1 год., а потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок абсорбували на силікагелі, а потім очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням сполуки E6-4 (0,5 г) у вигляді першого елюйованого компоненту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,60 (d, 1H). Сполуку E6-5 (0,2 г) виділяли у вигляді другого елюйованого компоненту. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H),
 15 6,49 (m, 1H), 5,80 (dt, 1H), 5,59 (d, 1H).

Стадія 5. Одержання проміжної сполуки E6: розчин E6-4 (0,5 г, 2 ммоль) у 4,5 мл ДМФА обробляли POCl_3 (3 мл) та гріли при 65 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та реакцію гасили шляхом занурення суміші у льодяну воду. Органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над безводним
 20 Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з одержанням 0,48 г проміжної сполуки E6 (3-хлор-2-(1,1-дифтораліл)хіноксалін-6-карбонітрилу). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (dt, 1H), 5,72 (d, 1H).

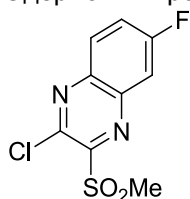
Одержання проміжної сполуки E7



Стадія 1. Одержання сполуки E7-1: до розчину E3-1 (1,84 г, 10,93 ммоль) та 4-(дифторметокси)бензол-1,2-діаміну (1,90 г, 10,93 ммоль, отриманого у відповідності з прикладом порівняння 30 у WO2003035065, стор. 511) у ДМФА (40 мл) при КТ додавали DIPEA (9,5 мл, 54,65 ммоль) та HATU (6,23 г, 16,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год., розводили етилацетатом (100 мл), промивали водою (100 мл) та
 30 сольовим розчином (50 мл). Суміш концентрували у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: 20 %-60 %) отримували E7-1 (800 мг) у вигляді фракції, що елюється останньою серед двох сполук з аналогічними мас-спектрами. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: 289,2; спостерігали: 289,0.

Стадія 2: Одержання проміжної сполуки E7: гідроксихіноксалін E7-1 (800 мг, 2,8 ммоль), POCl_3 (1,65 мл, 3,0 ммоль) та ДМФА (10 мл) об'єднували при КТ, а потім нагрівали до 65 °C впродовж 2,5 год. та додавали ще POCl_3 (0,2 мл, 0,36 ммоль). Реакційну суміш гріли при 65 °C впродовж 3 год., а потім охолоджували до КТ. Реакцію гасили шляхом додавання льодяної води (30 мл) та реакційну суміш вносили у етилацетат (50 мл), промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 (100 мл), а потім сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним
 40 MgSO_4 . Отриманий розчин концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки E7 (859 мг), яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$: 307,0; спостерігали: 307,0.

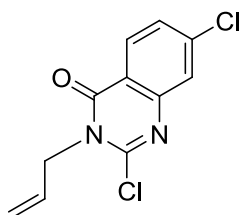
Одержання проміжної сполуки E8.



E8

Проміжну сполуку E8 (2-хлор-6-фтор-3-(метилсульфоніл)хіноксалін) отримували у відповідності з Mahata, P.K., et al. Org. Lett. 2005, 7, 2169.

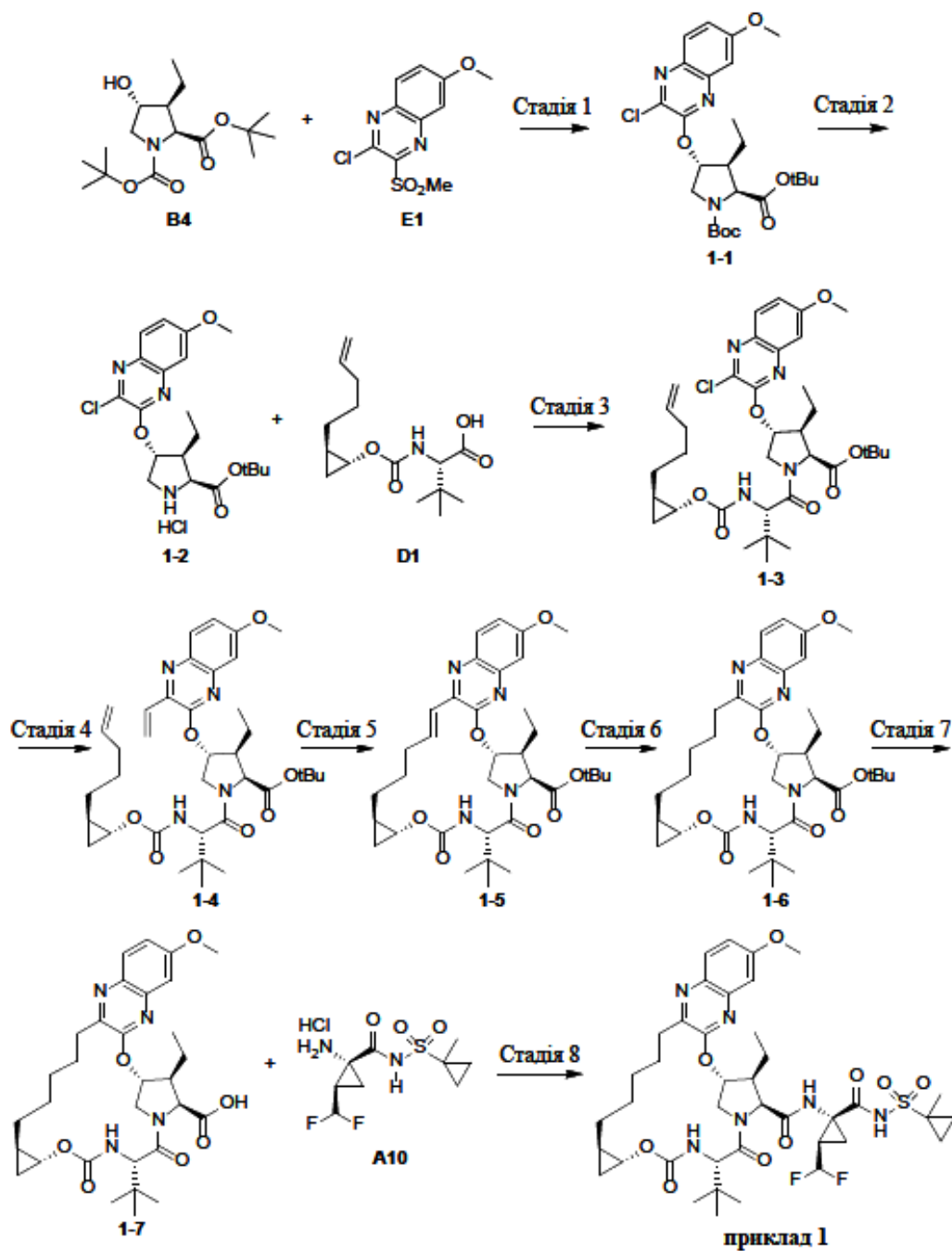
Одержання проміжної сполуки E9.

**E9**

2,7-Дихлор-3-(проп-2-ен-1-іл)хіназолін-4(3H)-он (проміжну сполуку E9) отримували у відповідності зі стадією 3 способу одержання проміжної сполуки D5 WO '040, стор. 53-4.

Одержання прикладів

- 5 Приклад 1. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(диформетил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 1-1: суміш, що містить проміжну сполуку B4 (2,03 г, 6,44 ммоль), проміжну сполуку E1 (1,6 г, 5,85 ммоль) та карбонат цезію (3,15 г, 9,66 ммоль), у MeCN (40 мл) енергійно перемішували при КТ у атмосфері Ar впродовж 16 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 1-1 у вигляді білої твердої речовини (2,5 г). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M-Вос+2H]⁺ вираховано для C₂₀H₂₇ClN₃O₄: 408,9; спостерігали: 408,6.

Стадія 2. Одержання сполуки 1-2: до розчину 1-1 (2,5 г, 4,92 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали розчин соляної кислоти у діоксані (4 М, 25 мл, 98,4 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 5 год. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 1-2 у вигляді білої твердої речовини (2,49 г), яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M]⁺ вираховано для C₂₀H₂₆ClN₃O₄: 407,9; спостерігали: 407,9.

Стадія 3. Одержання сполуки 1-3: до розчину 1-2 (2,49 г, 5,61 ммоль), проміжної сполуки D1 (1,75 мг, 6,17 ммоль) та DIPEA (3,9 мл, 22,44 ммоль) у ДМФА (35 мл) додавали COMU (3,12 г, 7,29 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год. Реакцію гасили 5 % водним розчином лимонної кислоти та реакційну суміш екстрагували EtOAc, послідовно промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням 1-3 у вигляді помаранчевої піни (2,31 г), яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉ClN₄O₇: 673,3; спостерігали: 673,7.

Стадія 4. Одержання сполуки 1-4: до розчину 1-3 (2,31 г, 3,43 ммоль), TEA (0,72 мл, 5,15 ммоль) та вінілтрифторборату калію (0,69 мг, 5,15 ммоль) у EtOH (35 мл) додавали PdCl₂(dppf) (0,25 г, 0,34 ммоль, Frontier Scientific). Реакційну суміш продували аргоном впродовж 15 хвил. та нагрівали до 80 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш адсорбували безпосередньо на силікагель та очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі з одержанням 1-4 у вигляді жовтої маслянистої рідини (1,95 г). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,4; спостерігали: 665,3.

Стадія 5. Одержання сполуки 1-5: до розчину 1-4 (1,95 г, 2,93 ммоль) у ДХЕ (585 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (0,215 г, 0,29 ммоль, Strem) та реакційну суміш продували Ar впродовж 15 хвил. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 1,5 год., охолоджували до КТ та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням 1-5 у вигляді жовтої маслянистої рідини (1,47 г; РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; спостерігали: 637,3).

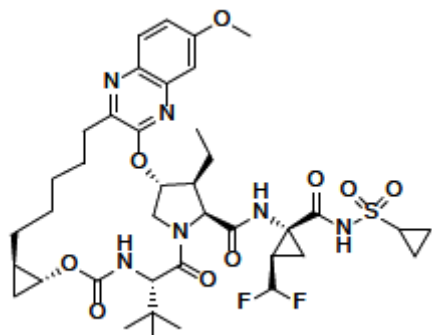
Стадія 6. Одержання сполуки 1-6: розчин 1-5 (0,97 г, 1,52 ммоль) у EtOH (15 мл) обробляли Pd/C (10 мас. % Pd, 0,162 г). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промивали EtOAc та концентрували з одержанням 1-6 у вигляді коричневої пінистої твердої речовини (0,803 г), яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; спостерігали: 639,3.

Стадія 7. Одержання сполуки 1-7: до розчину 1-6 (0,803 г, 1,26 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали ТФК (5 мл) та перемішували при КТ впродовж 3 год. Додавали ще 2 мл ТФК та реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 год. Реакційну суміш концентрували до коричневої маслянистої рідини, яку вносили у EtOAc (35 мл). Органічну фазу промивали водою. Після розділення шарів при перемішуванні додавали нас. водний розчин NaHCO₃ до досягнення рН водного шару ~ 7-8. Шари повторно розділяли та водний розчин два рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти та сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 1-6 у вигляді коричневої пінистої твердої речовини (0,719 г), яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,3; спостерігали: 583,4.

Стадія 8. Одержання прикладу 1: до розчину 1-7 (0,200 г, 0,343 ммоль), проміжної сполуки A10 (0,157 г, 0,515 ммоль), ДМАП (0,063 г, 0,51 ммоль) та DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали NATU (0,235 г, 0,617 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш розводили MeCN та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 30-100 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 1 (118,6 мг) у вигляді твердої солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,63 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; спостерігали: 833,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H); 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,23 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H); 7,15 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,89 (d, J=3,6 Гц, 1H); 5,83 (td, J_{H-F}=55,6 Гц, J=6,4 Гц, 1H); 4,56 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,40 (s, 1H) 4,38 (ap d, J=7,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=12, 4 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (dt, J=7,2, 4

Гц, 1H); 3,00-2,91 (m, 1H); 2,81 (td, J=12, 4,4 Гц, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,01 (шир s, 2H); 1,88-1,64 (m, 3H); 1,66-1,33 (m, 11H) 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,88 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,55-0,46 (m, 1H).

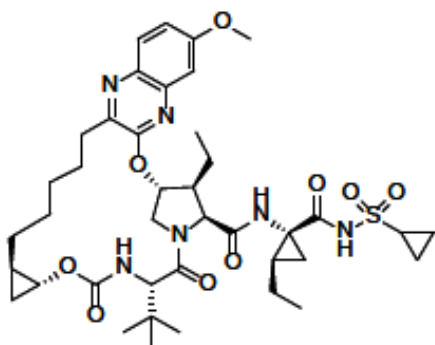
Приклад 2. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-
5 [(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-
1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-
метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-
карбоксаміду.



приклад 2

10 Приклад 2 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A9 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Приклад 2 виділяли (37,9 мг) з приблизно 85 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,54 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,35; спостерігали: 819,51. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H); 7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,26 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,10 (d, J=2,4 Гц, 1H); 6,68 (шир s, 1H); 6,01 (td, J_{H-F}=55,6 Гц, J=6,8 Гц, 1H); 5,87 (d, J=3,6 Гц, 1H); 5,38, (d, J=10 Гц, 1H); 4,50-4,40 (m, 3H); 4,10 (dd, J=12, 3,6 Гц, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,79-3,72 (m, 1H); 2,96-2,82 (m, 3H); 2,63-2,56 (m, 1H); 2,14 (t, J=6,8 Гц, 1H); 1,98-1,86 (m, 1H); 1,84-1,28 (m, 13H); 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,16-0,92 (m, 3H); 1,09 (s, 9H); 0,74-0,64 (m, 1H); 0,48 (q, J=6,4 Гц, 1H).

20 Приклад 3. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-етилциклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

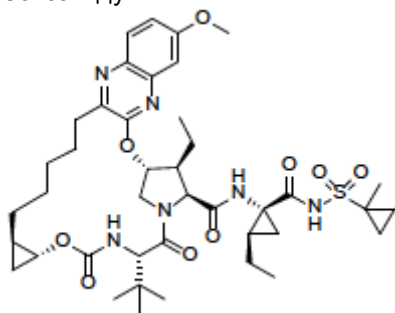


приклад 3

25 Приклад 3 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A3 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Приклад 3 виділяли (0,035 г) з приблизно 85 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,63 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,4; спостерігали: 797,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H); 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,23 (d, J=9,2, 2,8 Гц, 1H); 7,15 (d, J=2,8 Гц, 1H); 5,89 (d, J=3,6 Гц, 1H); 4,58 (d, J=7,6 Гц, 1H); 4,41-4,32 (m, 2H); 4,16 (dd, J=12,4 Гц, 3,6 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J=6,8, 2,8 Гц, 1H); 3,20-2,91 (m, 2H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,61-2,53 (m, 1H); 1,88-1,68 (m, 4H); 1,66-1,34 (m, 9H); 1,34-1,20 (m, 5H); 1,18-1,04 (m, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,00-0,92 (m, 7H); 0,79-0,69 (m, 1H); 0,50 (шир d, J=7,2 Гц, 1H).

35 Приклад 4. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-9-етил-N-[(1R,2R)-2-етил-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-3,6-діоксо-

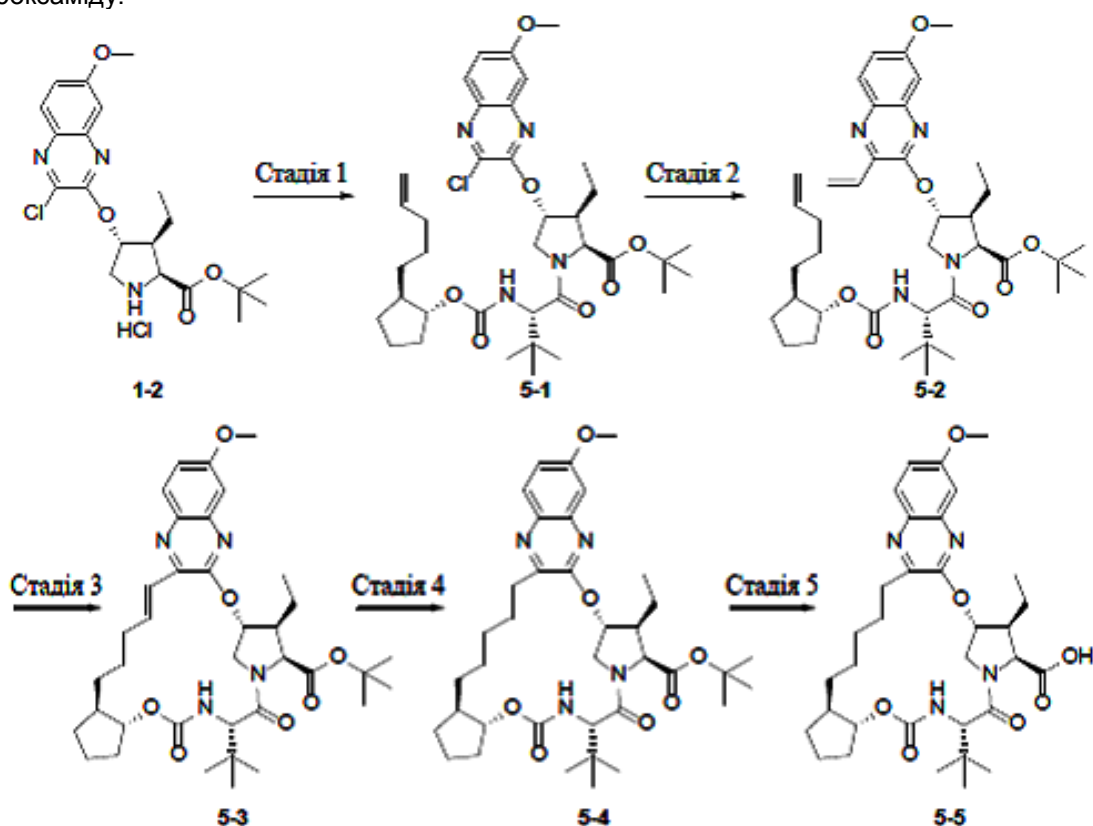
1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

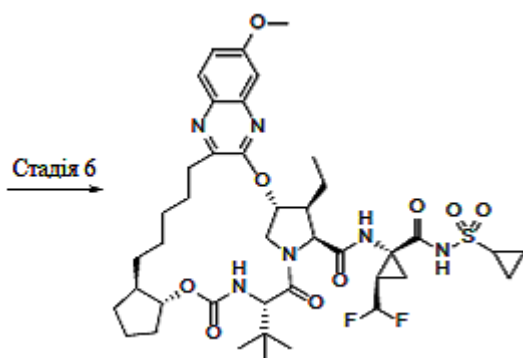


приклад 4

5 Приклад 4 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку А4 замість проміжної сполуки А10 на стадії 8. Приклад 4 виділяли (0,018 г) з приблизно 85 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,75. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₉N₆O₉S: 811,4; спостерігали: 811,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H); 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,23 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H); 7,16 (d, J=2,8 Гц, 1H); 5,90 (d, J=3,6 Гц, 1H); 4,59 (d, J=6,8 Гц, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,37 (d, J=11,6 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=11,6, 6,8 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,74 (dt, J=6,8, 3,6 Гц, 1H); 3,10-2,91 (m, 1H); 2,90-2,7 (m, 1H); 2,63-2,55 (m, 1H); 1,86-1,69 (m, 3H); 1,65-1,36 (m, 13H); 1,52 (s, 3H); 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,16-1,06 (m, 2H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,85 (m, 7H); 0,79-0,68 (m, 1H); 0,50 (шир d, J=6,8 Гц, 1H).

15 Приклад 5. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 5-1: HATU (555 мг, 1,46 ммоль, Oakwood) та DIPEA (1,10 мл, 6,35 ммоль) додавали до суміші 1-2 (533 мг, 1,20 ммоль) та проміжної сполуки D5 (414 мг, 1,33 ммоль) у 12 мл ДМФА у атмосфері аргону. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-35 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 5-1 (713 мг) у вигляді білої твердої речовини. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 701,36; спостерігали: 701,58.

Стадія 2. Одержання сполуки 5-2: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (94 мг, 0,115 ммоль, Strem) при кімнатній температурі додавали до деоксигенованої суміші 5-1 (710 мг, 1,01 ммоль), вінілтрифторборату калію (213 мг, 1,59 ммоль) та триетиламіну (0,210 мл, 1,52 ммоль) у 11 мл EtOH. Реакційну суміш гріли при 78 °C у атмосфері аргону впродовж однієї години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш вносили у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 5-2 (699 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7$: 693,41; спостерігали: 693,47.

Стадія 3. Одержання сполуки 5-3: суміш сполуки 5-2 (699 мг, 1,01 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (81 мг, 0,111 ммоль, Strem) у 200 мл ДХЕ деоксигенували у атмосфері аргону впродовж 25 хвилин. Потім суміш гріли при 95 °C впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш гріли при 95 °C впродовж ще 10 хвилин та охолоджували до кімнатної температури, а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням 5-3 (336 мг) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 665,38; спостерігали: 665,53.

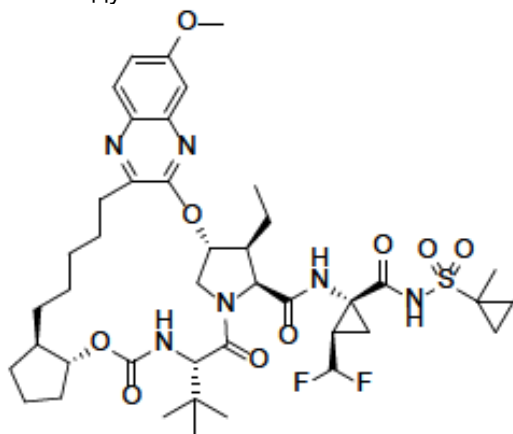
Стадія 4. Одержання сполуки 5-4: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 102 мг, 0,096 ммоль) додавали до розчину 5-3 (330 мг, 0,497 ммоль) у 8 мл етанолу та 3,5 мл етилацетату. Суміш перемішували у атмосфері водню впродовж 100 хвилин, а потім фільтрували через целіт та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 5-4 (64 мг) у вигляді світлого жовто-коричневої твердої плівки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 667,40; спостерігали: 667,52.

Стадія 5. Одержання сполуки 5-5: TMSOTf (0,53 мл, 2,91 ммоль) при кімнатній температурі по краплям додавали до розчину 5-4 (329 мг, 0,494 ммоль) у 10 мл дихлорметана у атмосфері аргону. Через одну годину додавали ще 0,3 мл TMSOTf. Через ще один час реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману плівку вносили у 12 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску. Зазначений процес повторювали з одержанням сполуки 5-5 (301 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 611,34; спостерігали: 611,46.

Стадія 6. Одержання прикладу 5: HATU (129 мг, 0,339 ммоль) та DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль) додавали до суміші сполуки 5-5 (134 мг, 0,22 ммоль) та проміжної сполуки A9 (95 мг, 0,328 ммоль) у 6,6 мл MeCN у атмосфері аргону. Після перемішування впродовж 5 год. реакційну суміш вносили у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (15-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням після ліофілізації прикладу 5, солі трифтороцтової кислоти (43 мг), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,11 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для

$C_{41}H_{57}F_2N_6O_9S$: 847,38; спостерігали: 847,62. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=15,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,87 (td, $J_{H-F}=56$ Гц, $J=6$ Гц, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,59 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 12H), 1,18-1,02 (m, 8H), 1,06 (s, 9H).

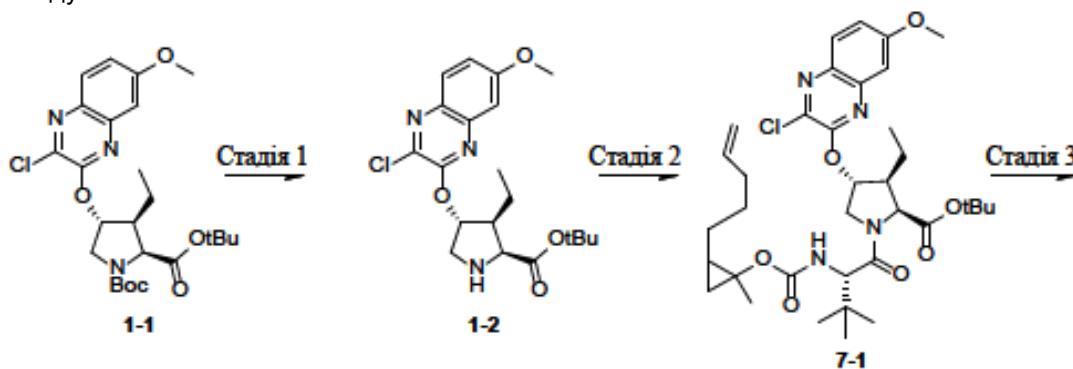
Приклад 6. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.

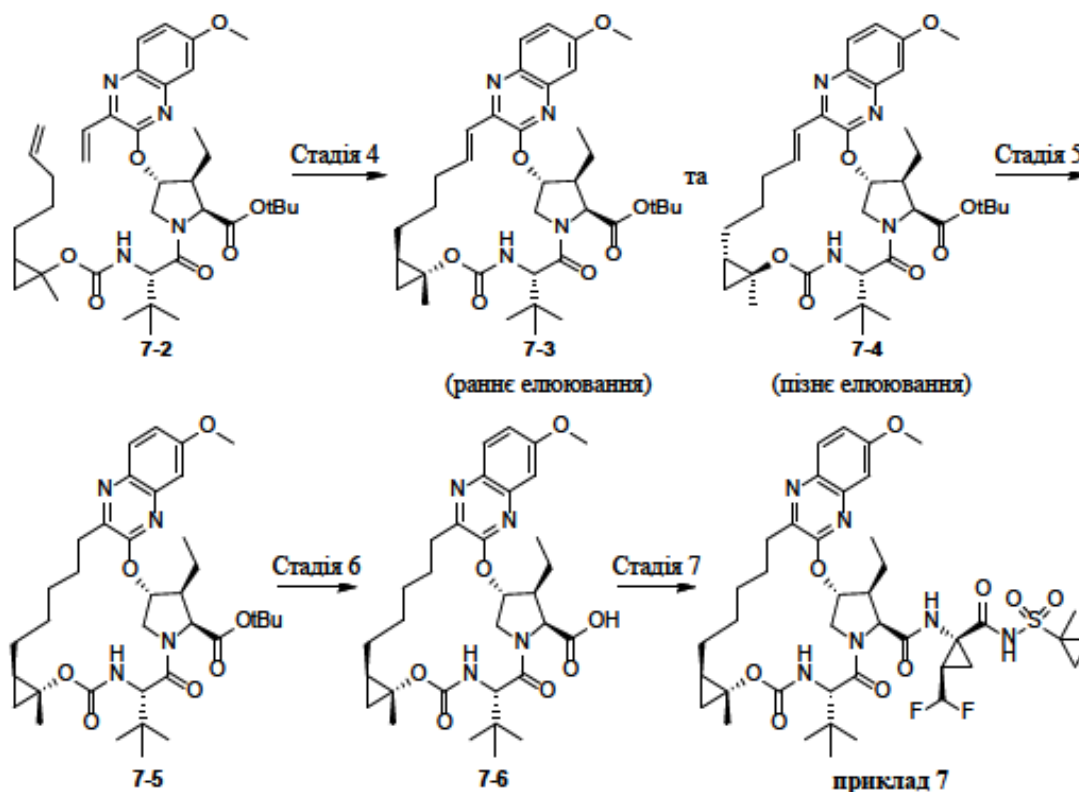


приклад 6

Приклад 6 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання прикладу 5, використовуючи проміжну сполуку A10 замість проміжної сполуки A9 на стадії 6. Приклад 6 виділяли (29 мг) у вигляді білої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,26 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{42}H_{59}F_2N_6O_9S$: 861,40; спостерігали: 861,20. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,91 (s, 1H), 7,82 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,95 (td, $J_{H-F}=56$ Гц, $J=6$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=10$ Гц, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,10-3,88 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,05-1,65 (m, 4H), 1,64-1,21 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,17-0,80 (m, 12H), 1,09 (s, 9H).

Приклад 7. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-1a-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 1-2 (вільна основа): карбамат 1-1 (350 мг, 0,689 ммоль) додавали у колбу, яка містить 4:1 суміш трет-бутилацетат:ДХМ (3,5 мл). Потім до зазначеного розчину додавали метансульфонову кислоту (447 мкл, 6,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 20 хвил., а потім розводили метиленхлоридом (20 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл). Розчин перемішували до припинення виділення газу, а потім органічний шар видаляли та водний шар два рази екстрагували метиленхлоридом (20 мл). Потім об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриману білу тверду речовину 1-2 (вільна основа, 280 мг) застосовували у наступній реакції без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 408,2; спостерігали: 408,1.

Стадія 2. Одержання суміші 7-1: амін 1-2 (281 мг, 0,689 ммоль) об'єднували з сумішшю діастереомерних проміжних сполук D6 (266 мг, 0,895 ммоль), DIPEA (600 мкл, 3,45 ммоль) та ДМФА (2 мл). Потім до реакційної суміші додавали HATU (340 мг, 0,895 ммоль) та перемішували при 40 °C впродовж 5 год. Потім реакційну суміш розводили водою (10 мл) та вносили у метиленхлорид (10 мл). Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували метиленхлоридом (10 мл). Потім об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням 7-1 у вигляді 1:1 суміші діастереомерів (280 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 687,4; спостерігали: 687,3.

Стадія 3. Одержання сполуки 7-2: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 мг, 0,0407 ммоль) при кімнатній температурі додавали до дегазованої суміші 7-1 (280 мг, 0,407 ммоль), вінілтрифторборату калію (55 мг, 0,733 ммоль) та триетиламіну (91 мкл, 0,651 ммоль) у 2 мл етанолу. Реакційну суміш гріли при 80 °C у атмосфері N_2 впродовж однієї години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили толуолом (10 мл), концентрували у вакуумі до невеликого об'єму розчинника та повторно розводили толуолом (1 мл). Потім суміш загрузали у колонку з силікагелем та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 7-2 у вигляді 1:1 суміші діастереомерів, яку застосовували на наступній стадії без концентрування досуха. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679,4; спостерігали: 679,4.

Стадія 4. Одержання сполуки 7-3 та сполуки 7-4: суміш діастереомерів 7-2 (276 мг, 0,407 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (32 мг, 0,0407 ммоль, Strem) розчиняли у 80 мл ДХЕ та дегазували у атмосфері N_2 впродовж 25 хвилин. Потім суміш нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі.

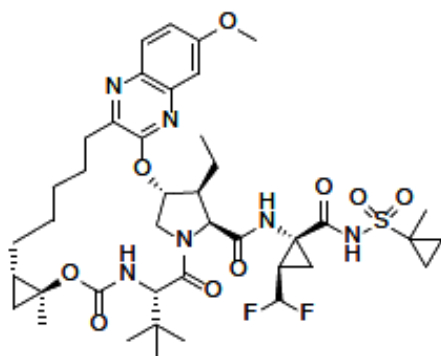
Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням індивідуальних діастереомерів 7-3 (20 мг, фракція з більш раннім елююванням) та 7-4 (25 мг, фракція з більш пізнім елююванням) у вигляді коричневих залишків. Фракція з більш раннім елююванням: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; спостерігали: 651,3. Фракція з більш пізнім елююванням: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; спостерігали: 651,3.

Стадія 5. Одержання сполуки 7-5: паладій на вугіллі (10 % мас./мас., 25 мг) додавали до розчину 7-3 (20 мг, 0,0307 ммоль) у 1:1 суміші етилацетату та діоксану (2 мл). Суміш перемішували у атмосфері водню впродовж 30 хвил., а потім фільтрували через шар целіту та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 7-5 (16 мг) у вигляді світло-коричневої плівки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,4; спостерігали: 653,4.

Стадія 6. Одержання сполуки 7-6: проміжну сполуку 7-5 (16 мг, 0,023 ммоль) розчиняли у 2 М розчині HCl у діоксані (2 мл) та гріли у мікрохвильовому реакторі при 80 °C впродовж 1,5 год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 7-6 (15 мг) у вигляді коричневого залишку, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₄N₄O₇: 597,3; спостерігали: 597,3.

Стадія 7. Одержання прикладу 7: HATU (11,9 мг, 0,031 ммоль) та DIPEA (22 мкл, 0,126 ммоль) додавали до суміші 7-6 (15 мг, 0,025 ммоль) та A10 (11,5 мг, 0,0377 ммоль) у 1 мл ДМФА. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш вносили у воду, підкисляли до pH 1 із застосуванням 1 н. водного розчину HCl та три рази екстрагували метиленхлоридом (15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою обернено-фазової преп. ВЕРХ (5-100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти), а потім за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням прикладу 7 (4,3 мг) у вигляді білої твердої плівки. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,07 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; спостерігали: 847,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (td, J_{H-F}=55,7, J=6,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J=9,6, 1H), 5,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=13,0 Гц, 9,6 Гц, 2H), 4,32 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=15,5 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,15 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,14 - 0,77 (m, 5H), 1,09 (s, 9H), 0,11 (m, 1H).

Приклад 8. Одержання (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-1a-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

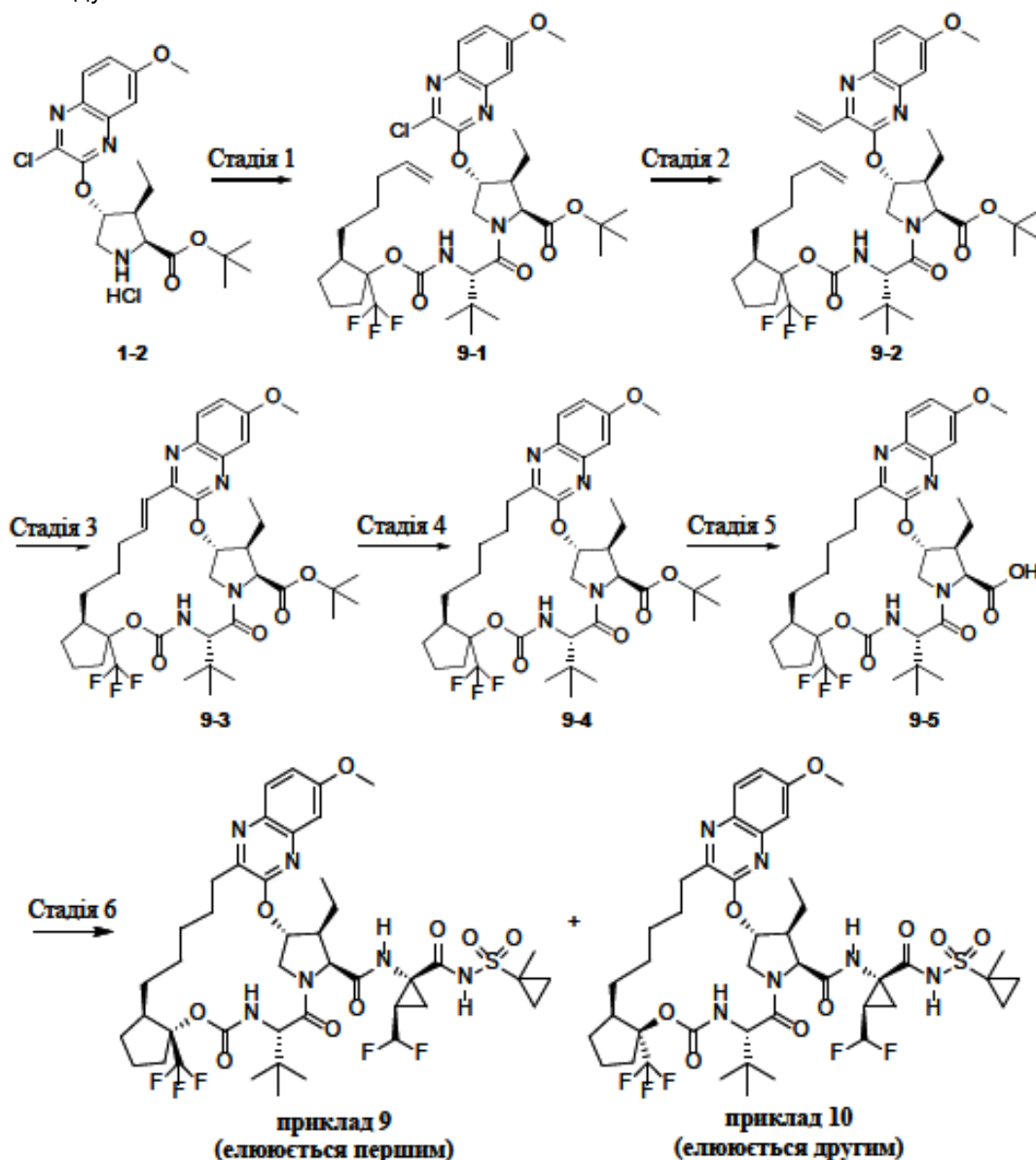


приклад 8

Приклад 8 отримували за допомогою способу, аналогічного способу одержання прикладу 7, використовуючи сполуку 7-4 з більш пізнім елююванням замість сполуки 7-3 з більш раннім елююванням на стадії 5. Приклад 7 виділяли (2,9 мг) у вигляді білої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,09 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; спостерігали: 847,4.

Приклади 9 та 10. Одержання (7S, 10S, 11S, 12R)-7-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-3aR-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-

метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіаза-циклононадецино[11,12-*b*]хіноксалін-10-карбоксаміду та (7*S*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-7-трет-бутил-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]-циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-3*aS*-(трифторметил)-1,2,3,3*a*,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24*a*-гексадекагідро-10*H*-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіаза-циклононадецино[11,12-*b*]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 9-1: до розчину проміжної сполуки D8 (322 мг, 0,85 ммоль) та сполуки 1-2 (316 мг, 0,78 ммоль) у MeCN (3,9 мл) при КТ додавали HATU (323 мг, 0,85 ммоль), а потім DIPEA (678 мкл, 3,90 ммоль) у атмосфері аргону. Через 2 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням аміду 9-1 (476 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₃ClF₃N₄O₇: 769,4; спостерігали: 769,5.

Стадія 2. Одержання сполуки 9-2: до розчину 9-1 (470 мг, 612 мкмоль), TEA (128 мкл, 918 мкмоль) та вінілтрифторборату калію (123 мг, 918 мкмоль) у EtOH (3,06 мл) додавали PdCl₂(dppf) (50 мг, 61 мкмоль). Реакційну суміш деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 10 хвил. та нагрівали до 78 °С. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням вінілхіноксаліну 9-2 (329 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺

вираховано для $C_{40}H_{56}F_3N_4O_7$: 761,4; спостерігали: 761,6.

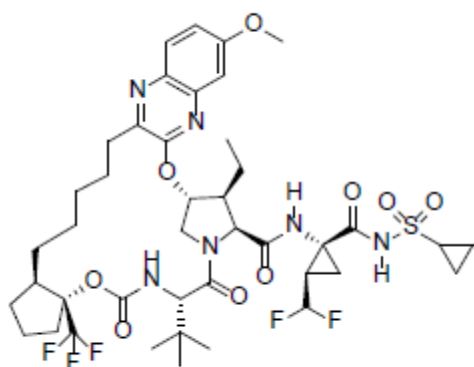
Стадія 3. Одержання сполуки 9-3: до розчину 9-2 (329 мг, 485 мкмоль) у ДХЕ (97 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (35 мг, 49 мкмоль, Strem) та реакційну суміш деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 10 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °C. Через 30 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням макроциклу 9-3 (301 мг, 7:4 суміш діастереомерів) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{38}H_{52}F_3N_4O_7$: 733,4; спостерігали: 733,5.

Стадія 4. Одержання сполуки 9-4: до розчину 9-3 (300 мг, 410 мкмоль) у етанолі (2,00 мл) при КТ додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 43 мг, 41 мкмоль) у атмосфері аргону. Атмосферу реакційної суміші замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ. Через 30 хвил. реакційну суміш розводили етилацетатом (10 мл) та фільтрували через шар целіту із застосуванням етилацетату (3 × 5 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням макроциклу 9-4 (295 мг, 7:4 суміш діастереомерів), який застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{38}H_{54}F_3N_4O_7$: 735,4; спостерігали: 735,5.

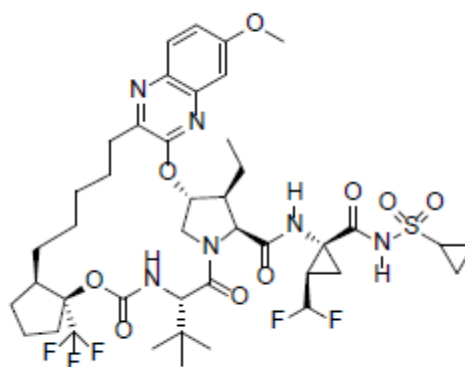
Стадія 5. Одержання сполуки 9-5: до розчину 9-4 (295 мг, 401 мкмоль) у ДХМ (2 мл) при КТ додавали TMSOTf (72,6 мкл, 401 ммоль) у атмосфері аргону. Через 1,5 год. додавали ще TMSOTf (362,9 мкл, 2,00 ммоль). Через 1 год. додавали ще TMSOTf (362,9 мкл, 2,00 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш повільно додавали до 0,25 н. водного розчину NaOH (попередньо охолодженого до 0 °C, 3 мл). Отриману суміш розводили 1 н. водним розчином HCl (5 мл) та екстрагували ДХМ (3 × 5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням карбонової кислоти 9-5 (353 мг, 7:4 суміш діастереомерів) у вигляді коричневої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{34}H_{45}F_3N_4O_7$: 679,3; спостерігали: 679,5.

Стадія 6. Одержання прикладу 9 та прикладу 10: до розчину кислоти 9-5 (150 мг, 220 мкмоль) та проміжної сполуки A10 (101 мг, 330 мкмоль) у MeCN (1,1 мл) при КТ додавали HATU (127 мг, 330 мкмоль), а потім DIPEA (191 мкл, 1,10 ммоль) у атмосфері аргону. Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан). Фракції, які містять цільовий продукт, об'єднували та повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-50 % сумішами ацетон/гексан) з одержанням першого елюйованого прикладу 9 (40 мг) у вигляді білого порошку та другого елюйованого прикладу 10 (70 мг) у вигляді білого порошку. Перший елюйований приклад 9: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,42 хвил. $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{43}H_{58}F_5N_6O_9S$: 929,4; спостерігали: 929,5. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,99 (шир s, 1H), 5,96 (td, J_{H-F} 55,5, J=6,6 Гц, 1H), 5,70 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,63 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,38 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,12 - 2,89 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,83 - 1,34 (m, 8H), 1,36 - 0,98 (m, 12H), 1,26 (s, 9H), 0,92 - 0,79 (m, 4H). Другий елюйований приклад 10: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,55 хвил. $PXMC-IEP^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{43}H_{58}F_5N_6O_9S$: 929,4; спостерігали: 929,5. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (s, 1H), 7,91 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,98 - 5,91 (m, 1H), 5,83 (td, J_{H-F} 55,5, J=6,6 Гц, 1H), 5,33 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,32 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (шир d, J=7,6 Гц, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,37 (m, 2H), 2,14 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,38 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 - 1,08 (m, 8H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (шир s, 3H), 0,93 - 0,68 (m, 6H).

Приклади 11 та 12. Одержання (7S, 10S, 11S, 12R)-7-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-3aR-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду та (7S, 10S, 11S, 12R)-7-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-11-етил-16-метокси-5,8-діоксо-3aS-(трифторметил)-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



приклад 11
(єлюється першим)

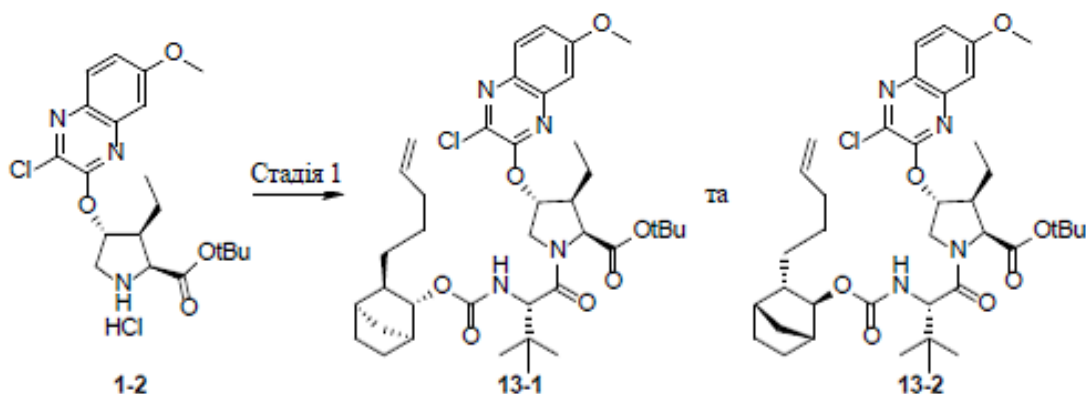


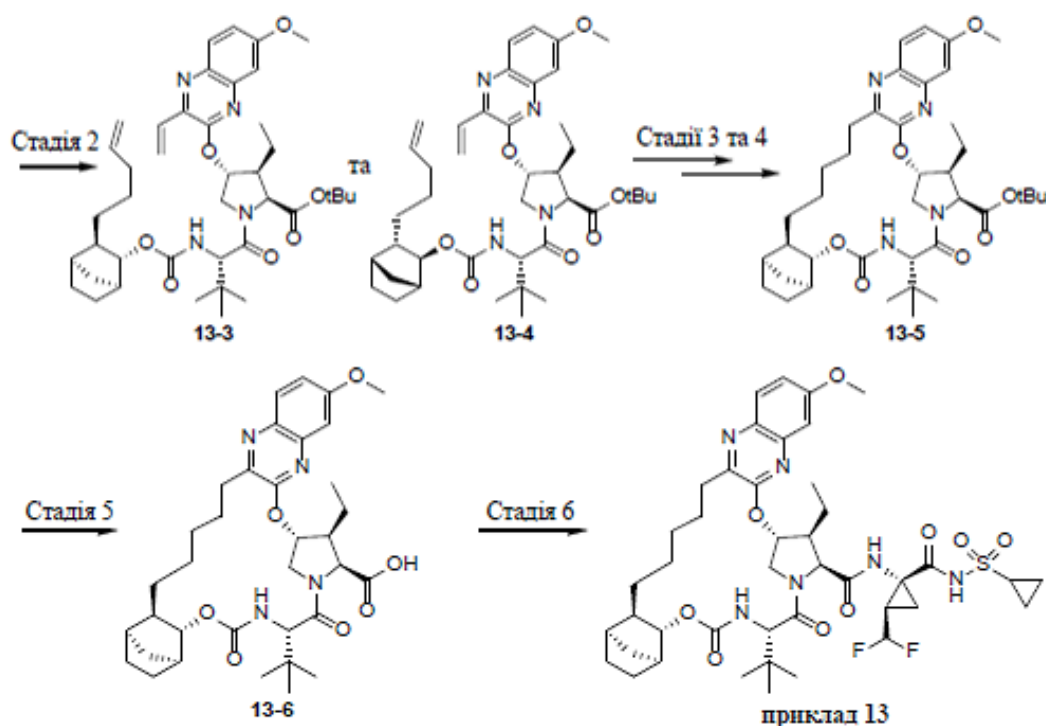
приклад 12
(єлюється другим)

Одержання прикладу 11 та прикладу 12: до розчину кислоти 9-5 (150 мг, 220 мкмоль) та проміжної сполуки A9 (96 мг, 330 мкмоль) у MeCN (1,1 мл) при КТ додавали НАТУ (127 мг, 330 мкмоль), а потім DIPEA (191 мкл, 1,10 ммоль) у атмосфері аргону. Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-50 % сумішами ацетон/гексан). Фракції, які містять цільовий продукт, об'єднували та повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-50 % сумішами ацетон/гексан) з одержанням першого елюйованого прикладу 11 (29 мг) у вигляді білого порошку та другого елюйованого прикладу 12 (60,2 мг) у вигляді білого порошку.

Перший елюйований приклад 11: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,44 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; спостерігали: 915,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (шир s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,99 (шир s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F} 55,5, J=6,6 Гц, 1H), 5,82 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (s, J=5,9 Гц, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,49 (m, 3H), 2,24 - 1,81 (m, 8H), 1,80 - 1,11 (m, 12H), 1,10 - 0,98 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,95 - 0,81 (m, 3H). Другий елюйований приклад 12: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,48 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S: 915,4; спостерігали: 915,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17 - 5,68 (m, 3H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 3,02 - 2,31 (m, 6H), 2,30 - 1,83 (m, 10H), 1,85 - 1,13 (m, 13H), 1,06 (s, 9H), 0,95 - 0,79 (m, 1H).

Приклад 13. Одержання (1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-12-етил-17-метокси-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-1,4:10,13-диметанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксадіазациклононадецин-11-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання суміші діастереомерів 13-1 та 13-2: до розчину 1-2 (354 мг, 0,87 ммоль), суміші проміжних сполук D9 та D10 (323 мг, 0,96 ммоль) та ВЕР (263 мг, 0,96 ммоль; TCI America) додавали DIPEA (0,45 мл, 2,61 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год. Реакцію гасили нас. водним розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc, органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням нерозділювальної суміші діастереомерів 13-1 та 13-2 (338 мг). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 727,38; спостерігали: 727,46.

Стадія 2. Одержання суміші діастереомерів 13-3 та 13-4: до розчину суміші 13-1 та 13-2 (338 мг, 0,46 ммоль), TEA (0,10 мл, 0,69 ммоль) та вінілтрифторборату калію (93 мг, 0,69 ммоль) в EtOH (30 мл) додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (38 мг, 0,046 ммоль, Strem Chemicals). Реакційну суміш деоксигенували із застосуванням N_2 впродовж 10 хвил. та нагрівали до 80 °С впродовж 1 год. Реакцію гасили нас. водним розчином NaHCO_3 та екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали із застосуванням хроматографії на силікагелі з одержанням нерозділювальної суміші діастереомерів 13-3 та 13-4 (285 мг). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_7$: 719,44; спостерігали: 719,70.

Стадія 3 та 4. Одержання сполуки 13-5: до розчину суміші діастереомерів 13-3 та 13-4 (285 мг, 0,40 ммоль) у ДХЕ (100 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (30 мг, 0,04 ммоль, Strem) та реакційну суміш деоксигенували із застосуванням N_2 впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 45 хвил., охолоджували до КТ та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням макроциклічного олефіну (125 мг; PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 691,41; спостерігали: 691,58), який вносили у EtOH (6 мл) та обробляли Pd/C (10 %, 120 мг). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOAc та концентрували з одержанням сполуки 13-5 у вигляді маслянистої рідини (125 мг), яку далі застосовували без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7$: 693,42; спостерігали: 693,46.

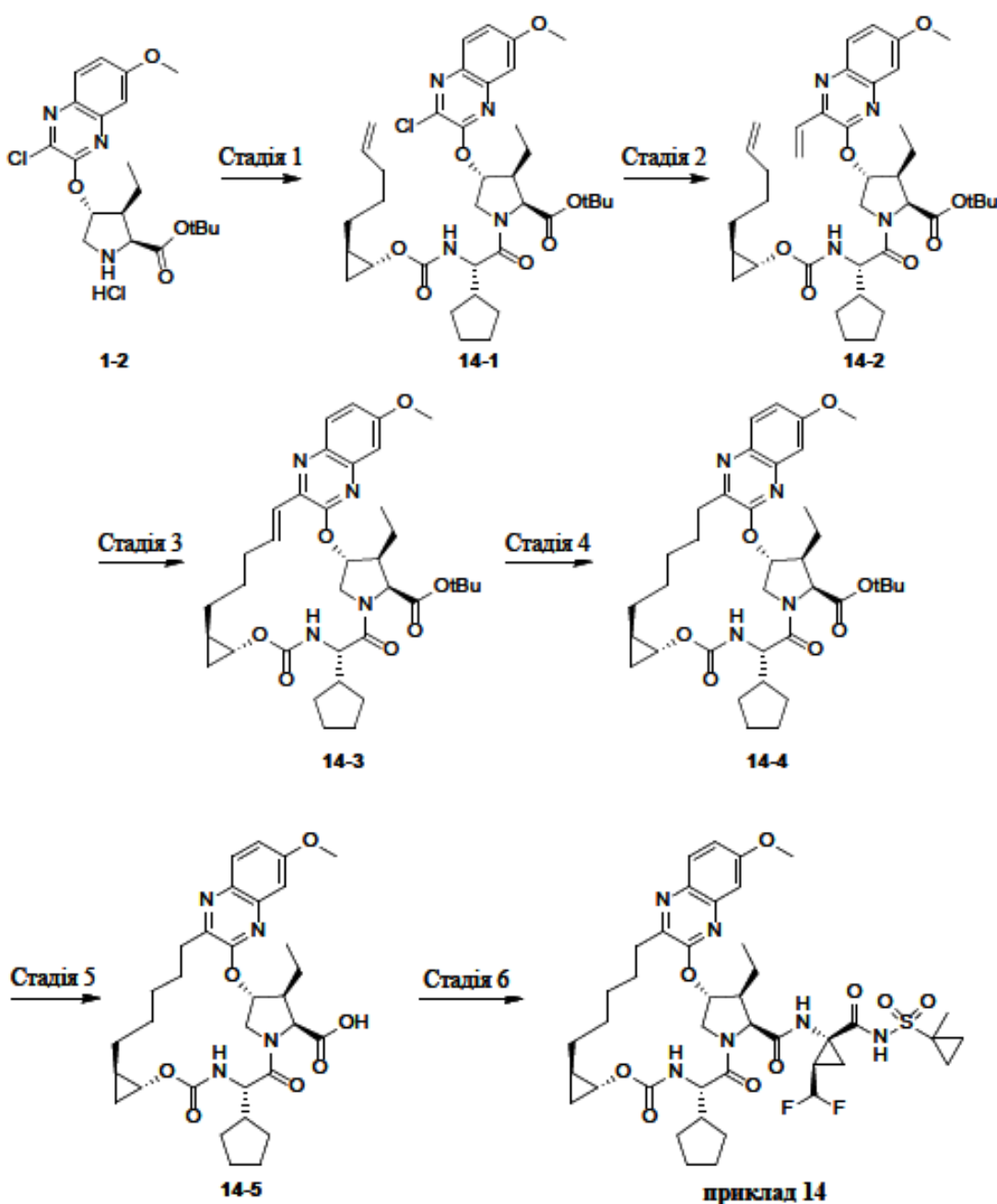
Стадія 5. Одержання сполуки 13-6: до розчину 13-5 (50 мг, 0,072 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали ТФК (1 мл) та перемішували при КТ впродовж 6 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали H_2O та водним буфером з рН 7, сушили над сульфатом магнію та концентрували з одержанням сполуки 13-6 у вигляді залишку, який далі застосовували без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7$: 637,36; спостерігали: 637,40.

Стадія 6. Одержання прикладу 13: до розчину 13-6 (46 мг, 0,072 ммоль), проміжної сполуки A9 (28 мг, 0,11 ммоль), ТВТУ (34 мг, 0,10 ммоль) та ДМАП (13 мг, 0,11 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали DIPEA (0,038 мл, 0,22 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16

год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш розводили EtOAc, промивали нас. водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 30-85 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 13 (14,5 мг) у вигляді солі ТФК.

Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,39 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 873,40; спостерігали: 873,42. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,04 - 5,74 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,17 (шир, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,21 (m, 20H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,93 - 0,90 (m, 1H).

Приклад 14. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-циклопентил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 14-1: до розчину 1-2 (223 мг, 0,50 ммоль) та проміжної сполуки D2 (221 мг, 0,75 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл) при кімнатній температурі додавали НАТУ (306 мг, 0,80 ммоль), а потім DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль). Через 19 год. розчинник видаляли при зниженому тиску та отриманий залишок розводили етилацетатом (15 мл). Отриманий розчин промивали 1 М водним розчином HCl (10 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл) та об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0-100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 14-1 (173 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,33; спостерігали: 685,49.

Стадія 2. Одержання сполуки 14-2: до розчину 14-1 (173 мг, 0,25 ммоль) у EtOH (3 мл) послідовно додавали вінілтрифторборат калію (51 мг, 0,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,025 ммоль) та TEA (0,053 мл, 0,38 ммоль) та отриману суміш нагрівали до 80 °С. Через 1 год. додавали ще вінілтрифторборату калію (17 мг, 0,12 ммоль) та продовжували перемішування при 80 °С. Через 2,5 год. додавали ще вінілтрифторборату калію (8 мг, 0,06 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 10 хвилин при 80 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (20 мл) та промивали сольовим розчином (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл) та об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували з одержанням сполуки 14-2 у вигляді залишку, який застосовували на наступній стадії без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,38; спостерігали: 677,50.

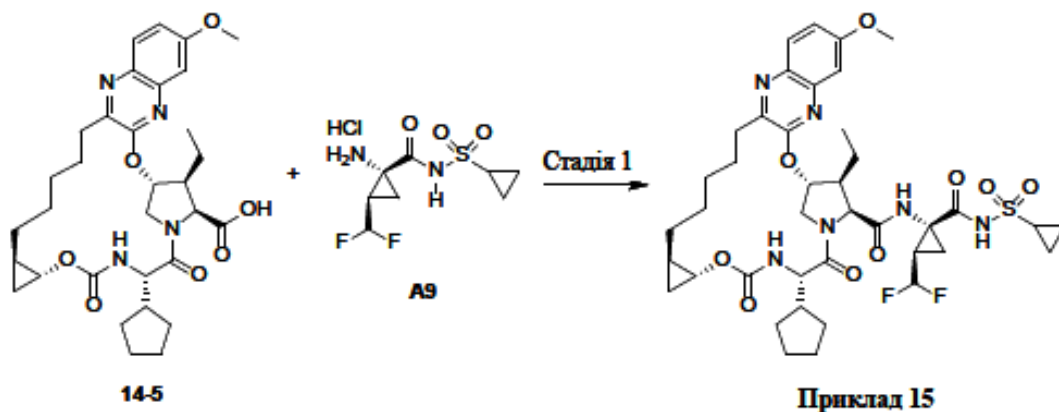
Стадія 3. Одержання сполуки 14-3: до розчину 14-2 у деоксигенованому ДХЕ (0,006 М) додавали каталізатор Zhan 1B (18 мг, 0,025 ммоль, Strem) та реакційну суміш деоксигенували із застосуванням Ar впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 1,5 год., додавали каталізатор Zhan 1B (9 мг, 0,012 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували до об'єму 4-5 мл. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 14-3 у вигляді коричневої маслянистої рідини (70 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,35; спостерігали: 649,50.

Стадія 4. Одержання сполуки 14-4: до розчину 14-3 (70 мг, 0,11 ммоль) у EtOH (5 мл) додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 12 мг) у атмосфері аргону. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOH та концентрували з одержанням сполуки 14-4 у вигляді коричневої маслянистої рідини, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,37; спостерігали: 651,60.

Стадія 5. Одержання сполуки 14-5: до розчину 14-4 (70 мг, 0,11 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали TMSOTf (0,103 мл, 0,53 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням сполуки 14-5, яку застосовували на наступній стадії без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; спостерігали: 595,43.

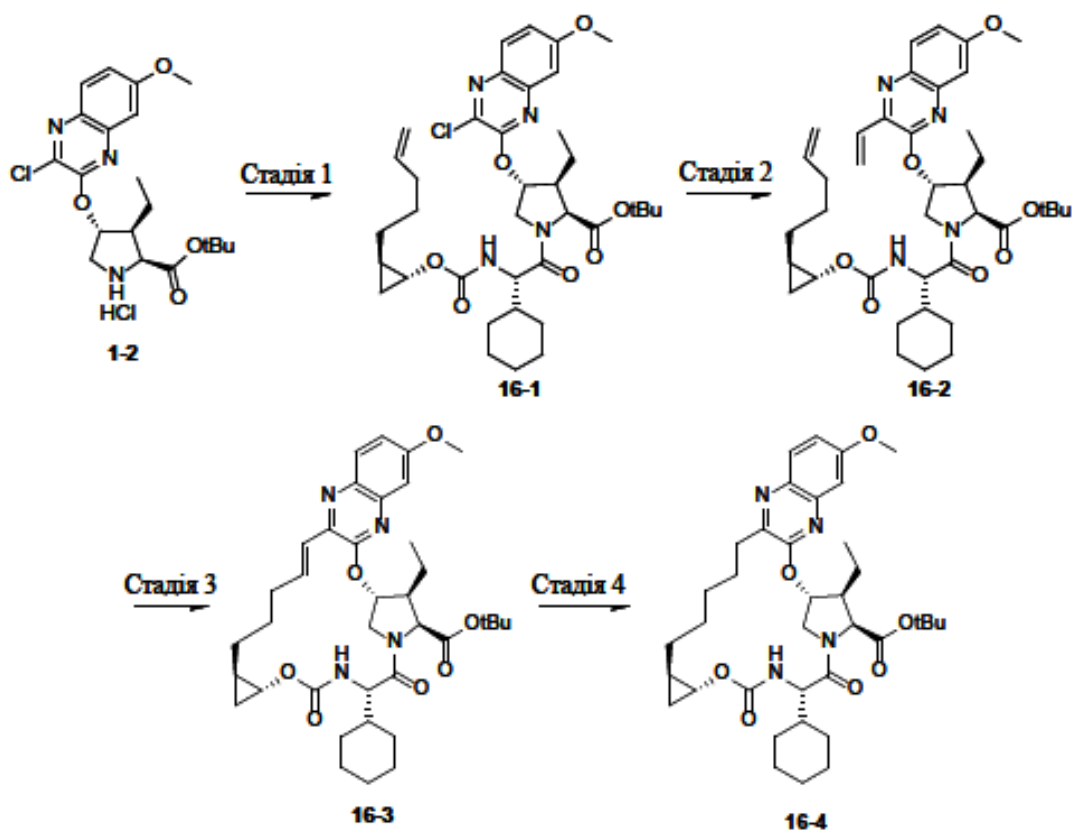
Стадія 6. Одержання прикладу 14: до розчину 14-5 (36,8 мг, 0,06 ммоль) та проміжної сполуки A10 (28 мг, 0,09 ммоль) у ацетонітрилі (1,5 мл) при кімнатній температурі додавали НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль), а потім DIPEA (0,065 мл, 0,37 ммоль). Через 20 хвилин реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 15-100 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 14 у вигляді жовтої твердої речовини (24 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,03 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,4; спостерігали: 845,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,03 - 5,66 (m, 2H), 4,53 (dd, J=13,2, 9,6 Гц, 2H), 4,18 (dd, J=17,2, 7,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (dt, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 3,13 (quin, J=1,7 Гц, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,80 - 1,41 (m, 17H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,22 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,03 - 0,87 (m, 4H), 0,76 - 0,68 (m, 1H), 0,51 - 0,44 (m, 1H).

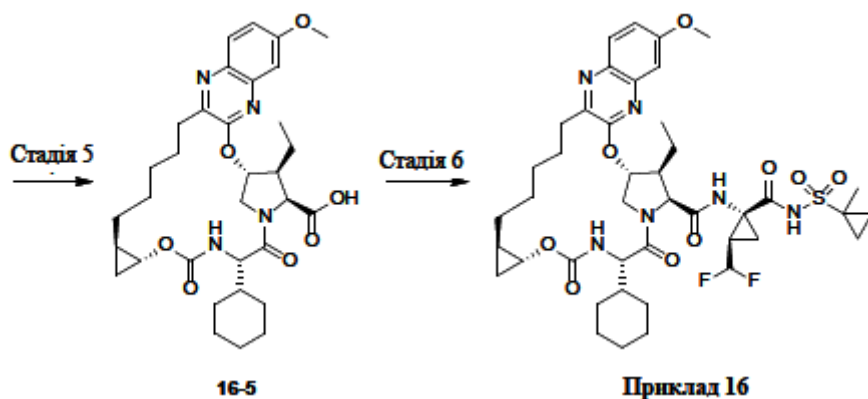
Приклад 15. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-циклопентил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання прикладу 15. До розчину 14-5 (27 мг, 0,045 ммоль) та проміжної сполуки A9 (20 мг, 0,067 ммоль) у ацетонітрилі (1,3 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (27 мг, 0,072 ммоль), а потім DIPEA (0,047 мл, 0,27 ммоль). Через 20 хвилин реакційну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 15-100 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 15 у вигляді жовтої твердої речовини (18,6 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,89 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,4; спостерігали: 831,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,03 - 5,66 (m, 2H), 4,53 (t, J=10,0 Гц, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (dt, J=6,5, 2,9 Гц, 1H), 3,13 (quin, 1,6 Гц, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 3H), 1,84 - 1,42 (m, 12H), 1,41 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,15 - 1,03 (m, 3H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 1H), 0,49 - 0,45 (m, 1H).

Приклад 16. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-циклогексил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксодіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 16-1: до розчину проміжної сполуки D3 (190 мг, 0,60 ммоль) та сполуки 1-2 (264 мг, 0,60 ммоль) у ДМФА (5 мл) при КТ додавали DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль), а потім COMU (257 мг, 0,60 ммоль). Через 2 год. розчинник видаляли при зниженому тиску та отриманий залишок розводили етилацетатом (15 мл). Отриманий розчин промивали 10 % водним розчином лимонної кислоти. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл) та об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 16-1 (260 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₁ClN₄O₇: 700,28; спостерігали: 700,03.

Стадія 2. Одержання сполуки 16-2: до розчину 16-1 (260 мг, 0,37 ммоль) у EtOH (5 мл) додавали вінілтрифторборат калію (75 мг, 0,56 ммоль), PdCl₂(dppf) (30 мг, 0,037 ммоль) та ТЕА (0,079 мл, 0,56 ммоль) послідовно. Реакційну суміш деоксигенували із застосуванням Ar впродовж 12 хвил. та нагрівали до 78 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили етилацетатом (20 мл) та промивали сольовим розчином (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл) та об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 16-2 у вигляді жовтої маслянистої рідини (250 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₄N₄O₇: 691,87; спостерігали: 691,54.

Стадія 3. Одержання сполуки 16-3: до розчину 16-2 (250 мг, 0,36 ммоль) у деоксигенованому ДХЕ (0,005 М) додавали каталізатор Zhan 1B (26 мг, 0,036 ммоль, Strem) та реакційну суміш деоксигенували впродовж ще 10 хвилин із застосуванням Ar. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 16-3 у вигляді жовтої маслянистої рідини (250 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₀N₄O₇: 663,82; спостерігали: 663,42.

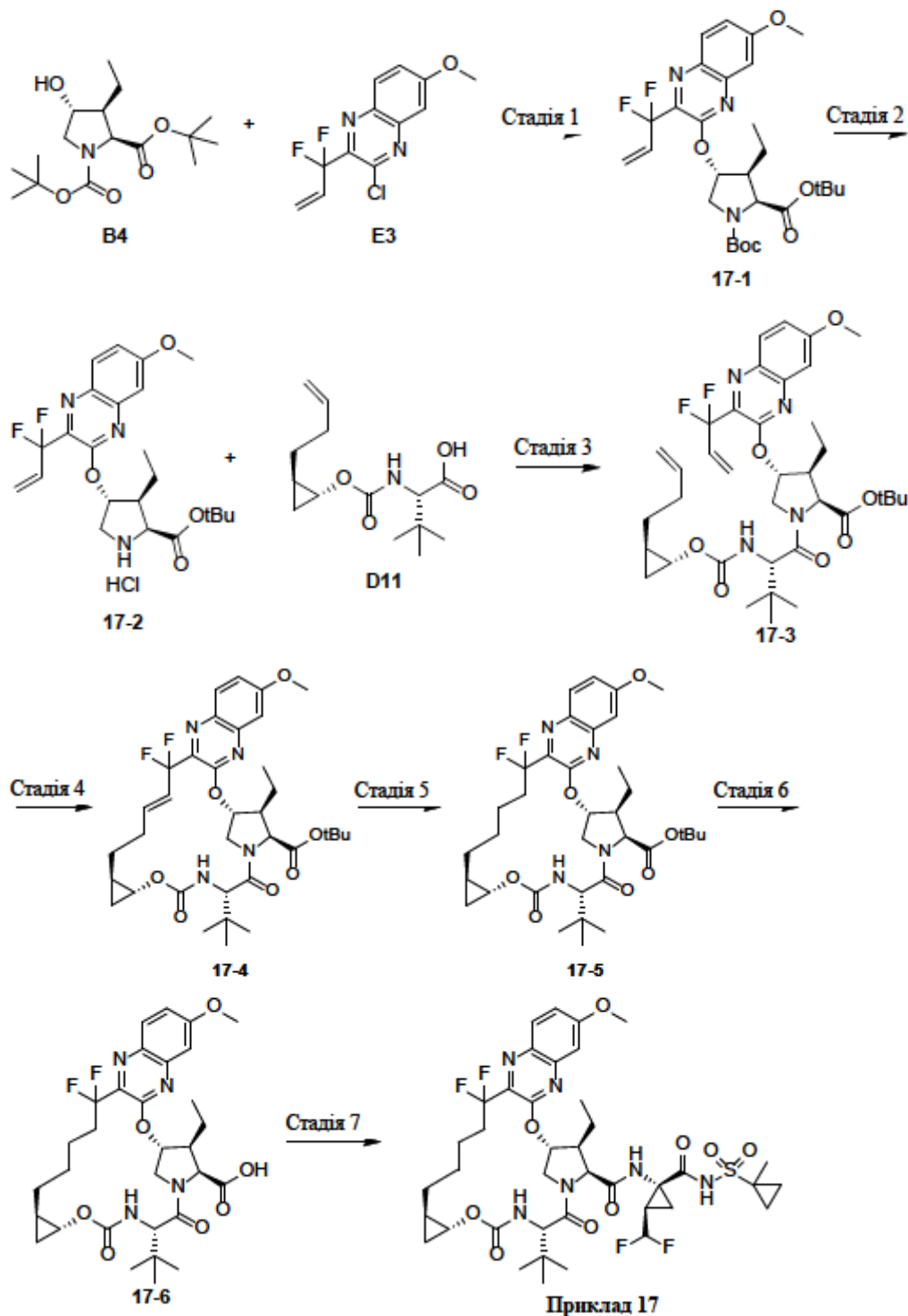
Стадія 4. Одержання сполуки 16-4: до розчину 16-3 (200 мг, 0,3 ммоль) у EtOAc (10 мл) у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 100 мг). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOH та концентрували з одержанням сполуки 16-4 у вигляді маслянистої рідини (180 мг), яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₂N₄O₇: 665,83; спостерігали: 665,36.

Стадія 5. Одержання сполуки 16-5: до розчину 16-4 (165 мг, 0,25 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали ТФК (2 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, реакційну суміш розводили етилацетатом (15 мл). Отриманий розчин промивали нас. водним розчином NaHCO₃ та концентрували з одержанням сполуки 16-5, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₄N₄O₇: 609,73; спостерігали: 609,47.

Стадія 6. Одержання прикладу 16: до розчину 16-5 (70 мг, 0,12 ммоль) та проміжної сполуки A10 (65 мг, 0,21 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали DIPEA (0,08 мл, 0,46 ммоль), а потім НАТУ (88 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та промивали водним розчином NH₄Cl та сольовим розчином. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini, 58-98 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 16 (40 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,21

хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₆F₂N₆O₉S: 859,99; спостерігали: 859,60. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97 - 5,82 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 3H), 4,19-4,11 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,29 (m, 6H), 2,97- 2,52 (m, 3H), 2,06 - 1,41 (m, 20H), 1,39 - 1,17 (m, 4H), 1,09 - 0,89 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,46 - 0,44 (m, 1H).

Приклад 17. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазацклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадії 1 та 2. Одержання сполуки 17-2: суміш проміжної сполуки B4 (273 мг, 0,865 ммоль),

проміжної сполуки E3 (234 мг, 0,865 ммоль) та карбонату цезію (310 мг, 0,952 ммоль) у MeCN (2,5 мл) гріли при 85 °С впродовж 36 годин. У альтернативному процесі як розчинник використовували ДМФА. Додавали воду (10 мл) та суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 17-1, яку далі застосовували без додаткового очищення або після очищення за допомогою хроматографії. Залишок при КТ впродовж 2,5 годин обробляли 35 екв. 4 н. розчину HCl у діоксані. Після додавання діетилового ефіру отримували осад гідрохлориду 17-2. Сіль збирали шляхом вакуумного фільтрування та сушили при зниженому тиску (375 мг). У альтернативному процесі зняття захисту проводили у присутності MCK у tBuOAc та ДХМ. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₃H₃₀F₂N₃O₄: 450,2; спостерігали: 450,1.

Стадія 3. Одержання сполуки 17-3: суміш 17-2 (370 мг, 0,761 ммоль), проміжної сполуки D11 (205 мг, 0,761 ммоль), NATU (347 мг, 0,914 ммоль) та DIPEA (0,795 мл, 4,57 ммоль) у ДМФА (3 мл) перемішували при КТ впродовж ночі. Суміш розводили 100 мл води та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену суміш продуктів очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішшю EtOAc у гексані: 30 %) з одержанням сполуки 17-3 (236 мг). У альтернативному процесі сполуку 17-2 та проміжну сполуку D11 змішували з EDC та HOBT у присутності HMM у ДМФА з одержанням сполуки 17-3. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,4; спостерігали: 701,3.

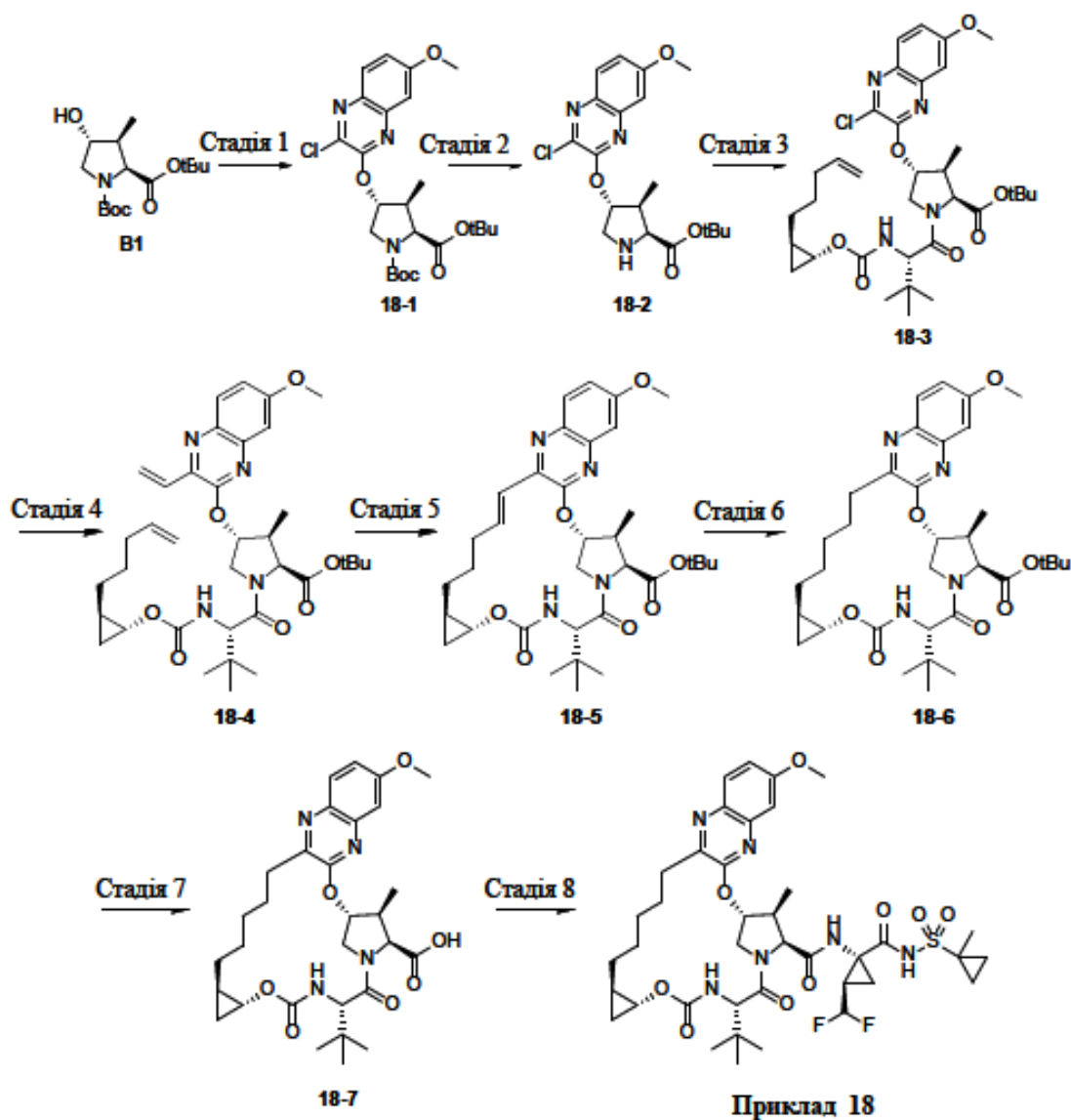
Стадія 4. Одержання сполуки 17-4: розчин 17-3 (236 мг, 0,34 ммоль) у ДХЕ (67 мл) деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 40 хвилин. Додавали каталізатор Zhan 1B (25 мг, 0,034 ммоль, Strem) та реакційну суміш гріли на масляній бані при 100 °С впродовж 40 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: від 5 % до 65 %) з одержанням сполуки 17-4 (229 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M-F]⁺ вираховано для C₃₅H₄₆FN₄O₇: 653,3; спостерігали: 653,2.

Стадія 5. Одержання сполуки 17-5: розчин 17-4 (229 мг, 0,34 ммоль) у 50 мл етанолу гідрували при 1 атм. водню над 220 мг 10 мас. % Pd/C (вологий) впродовж 2,5 годин. У результаті фільтрування через целіт та концентрування при зниженому тиску отримували неочищений залишок 17-5 (184 мг). У альтернативному процесі сполуку 17-4 гідрували із застосуванням водню у присутності Rh. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉F₂N₄O₇: 675,4; спостерігали: 675,3.

Стадія 6. Одержання сполуки 17-6: складний ефір 17-5 (184 мг, 0,27 ммоль) у 2 мл ДХМ обробляли 1 мл ТФК та перемішували при КТ впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрували, а потім розподіляли між водою та етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 17-6 (153 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₁H₄₁F₂N₄O₇: 619,3; спостерігали: 619,2.

Стадія 7. Одержання прикладу 17: суміш карбонової кислоти 17-6 (153 мг, 0,247 ммоль), проміжної сполуки A10 (90 мг, 0,297 ммоль), NATU (113 мг, 0,297 ммоль), ДМАП (45 мг, 0,37 ммоль) та DIPEA (0,215 мл, 1,24 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) перемішували при КТ впродовж 40 хвилин. Суміш розводили 2 н. водним розчином HCl (2 мл) та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену суміш продуктів очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (сумішами EtOAc у гексані: 30 % - 95 %) з одержанням прикладу 17 (95 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,79 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,3; спостерігали: 869,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,948 (шир, s, 1H), 7,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,57 (шир, s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F}=52 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,92 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,322 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,42 (ap d, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 (ap s, 1H), 4,34 (ap d, J=10 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=12,0, 3,6 Гц, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,56 - 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,10-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Приклад 18. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 18-1: проміжну сполуку B1 (1,94 г, 6,44 ммоль) розчиняли у MeCN (30 мл) у атмосфері Ar. Додавали проміжну сполуку E1 (2,02 г, 7,4 ммоль) та Cs₂CO₃ (7,5 ммоль) та отриману суміш перемішували при КТ впродовж 8 год. Додавали ще проміжної сполуки E1 (200 мг, 0,73 ммоль) та Cs₂CO₃ (245 мг, 0,75 ммоль) та реакційну суміш перемішували ще 15 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт із застосуванням EtOAc та концентрували. Отриманий неочищений залишок розчиняли у CH₂Cl₂, концентрували на 12 г силікагелю та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5 % - 20 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 18-1 у вигляді білої піни (2,63 г). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₄H₃₃ClN₃O₆: 494,2; спостерігали: 494,1.

Стадія 2. Одержання сполуки 18-2: заміщений хіноксалін 18-1 (905 мг, 1,84 ммоль) розчиняли у трет-бутилацетаті (7 мл) та CH₂Cl₂ (1,75 мл). По краплям впродовж 45 сек. додавали MeSO₃H (600 мкл, 9,2 ммоль) та отриманий жовтий розчин перемішували при КТ впродовж 50 хвил. По краплям додавали ще MeSO₃H (100 мкл, 1,5 ммоль) та реакційну суміш перемішували ще 10 хвил. Реакційну суміш переносили у перемішувану суміш EtOAc (20 мл) та насиченого водного розчину NaHCO₃ (30 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням аміну 18-2 у вигляді безбарвного залишку (680 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₉H₂₅ClN₃O₄: 394,2; спостерігали: 394,2.

Стадія 3. Одержання сполуки 18-3: амін 18-2 (680 мг, 1,73 ммоль) та проміжну сполуку D1 (600 мг, 2,1 ммоль) розчиняли у ДМФА (10 мл). Додавали DIPEA (925 мкл, 5,30 ммоль), а потім НАТУ (880 мг, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 110 хвил. та розводили насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) та EtOAc (30 мл). Фази розділяли та

органічну фазу промивали напівнасиченим сольовим розчином (2 × 40 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 20 % сумішами EtOAc у гексані) отримували сполуку 18-3 у вигляді безбарвного залишку (703 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₈ClN₄O₇: 659,3; спостерігали: 659,4.

Стадія 4. Одержання сполуки 18-4: гетерогенну суміш 18-3 (703 мг, 1,07 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (48 мг, 0,059 ммоль) та вінілтрифторборат калію (290 мг, 2,16 ммоль) у EtOH (11 мл) при перемішуванні продували аргоном впродовж 15 хвил. Додавали триетиламін (320 мкл, 2,3 ммоль) та суміш нагрівали до 75°C впродовж 70 хвил. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили EtOAc (40 мл) та напівнасиченим сольовим розчином (30 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 20 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) отримували сполуку 18-4 у вигляді жовтого залишку (490 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; спостерігали: 651,3.

Стадія 5. Одержання сполуки 18-5: 18-4 (490 мг, 0,179 ммоль) розчиняли у ДХЕ (250 мл) та розчин продували Ar впродовж 15 хвил. Додавали каталізатор Zhan 1B (66 мг, 0,090 ммоль, Strem) у вигляді розчину у ДХЕ (5 мл) та отриманий розчин перемішували при 85°C у атмосфері Ar впродовж 105 хвил. Реакційну суміш охолоджували до КТ та адсорбували на силікагелі (7,5 г). У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) отримували сполуку 18-5 у вигляді аморфного залишку (290 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; спостерігали: 623,3.

Стадія 6: Одержання сполуки 18-6: олефін 18-5 (290 мг, 0,072 ммоль) розчиняли у EtOAc (5,5 мл) та EtOH (5,5 мл) та реакційну посудину продували Ar. Однією порцією додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 92 мг) та реакційну посудину два рази продували H₂. Реакційну суміш перемішували при КТ при 1 атм. H₂ впродовж 1,5 год., фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного залишку 18-6, який застосовували без додаткового очищення (PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; спостерігали: 625,0).

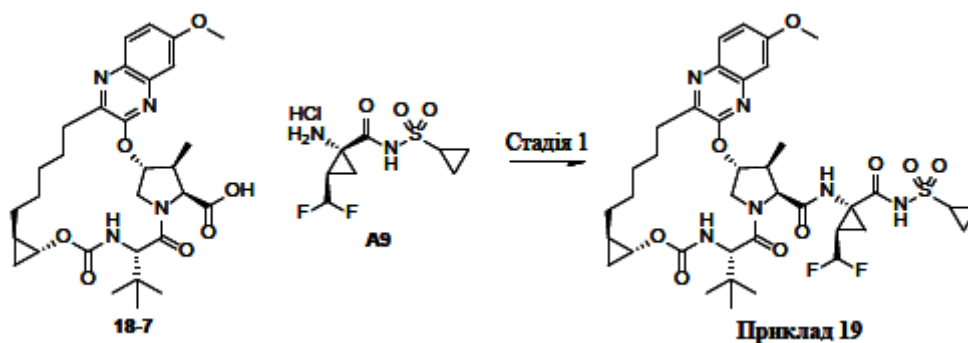
Стадія 7. Одержання сполуки 18-7: сполуку 18-6 (0,466 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (4,3 мл) у атмосфері Ar. По краплям впродовж 30 сек. додавали TMSOTf (210 мкл, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 65 хвил. та додавали ще TMSOTf (50 мкл, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 100 хвил. та додавали ще TMSOTf (100 мкл, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 105 хвил. та концентрували у вакуумі. Отриманий неочищений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (20 мл) та додавали 0,2 М водним розчин NaOH (10 мл). Суміш перемішували впродовж 5 хвил. та підкисляли 1 М водним розчином HCl (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням 18-7 у вигляді коричневої твердої речовини (273 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₀H₄₁N₄O₇: 569,3; спостерігали: 568,9.

Стадія 8. Одержання прикладу 18: до суспензії кислоти 18-7 (28 мг, 0,049 ммоль) та проміжної сполуки A10 (26,5 мг, 0,087 ммоль) у MeCN (1,3 мл) додавали DIPEA (55 мкл, 0,31 ммоль). До отриманого розчину додавали NATU (30,5 мг, 0,080 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. та додавали ще проміжної сполуки A10 (3 мг, 0,01 ммоль). Через 15 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл) та 1 М водним розчином HCl (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 18 у вигляді білої аморфної твердої речовини (26,4 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,42 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; спостерігали: 819,1. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,14 - 5,70 (m, 1H), 5,65 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 3H), 4,12 (dd, J=11,9, 4,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,06 - 2,64 (m, 4H), 2,10 - 1,35 (m, 13H), 1,13 (d, J=7,5 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 - 0,65 (m, 6H), 0,52 - 0,41 (m, 1H).

Приклад 19. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

Приклад 19

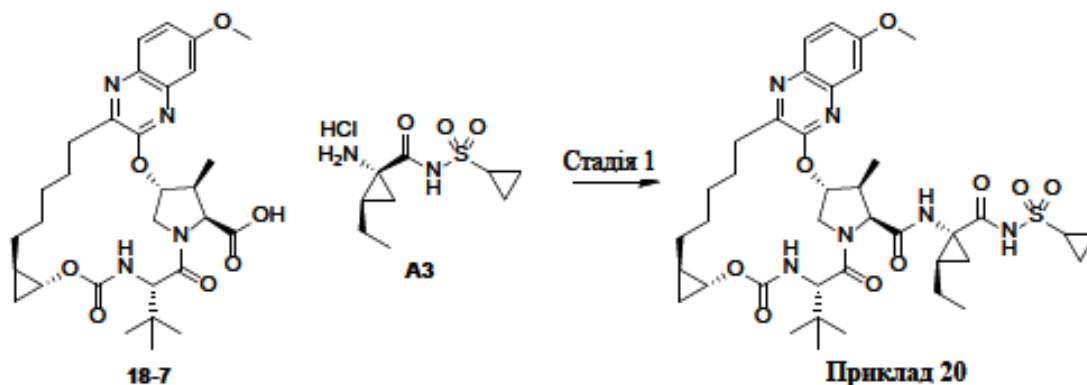
Стадія 1



Стадія 1. Одержання прикладу 19: до суспензії кислоти 18-7 (8,8 мг, 0,015 ммоль) та проміжної сполуки A9 (7,4 мг, 0,025 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (14 мкл, 0,08 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (9,1 мг, 0,024 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. та додавали ще проміжної сполуки A9 (5 мг, 0,02 ммоль) та HATU (5 мг, 0,01 ммоль). Через 1,5 год. реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 19 у вигляді білої аморфної твердої речовини (8,5 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,69 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₁F₂N₆O₉S: 805,3; спостерігали: 805,2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,25 - 5,76 (m, 1H), 5,57 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,51 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 3H), 4,13 (dd, J=12,2, 4,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,01 - 2,69 (m, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,22 (m, 9H), 1,14 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,06 - 0,82 (m, 6H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 1H).

Приклад 20. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-((1R,2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-етилциклопропіл)-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

Приклад 20

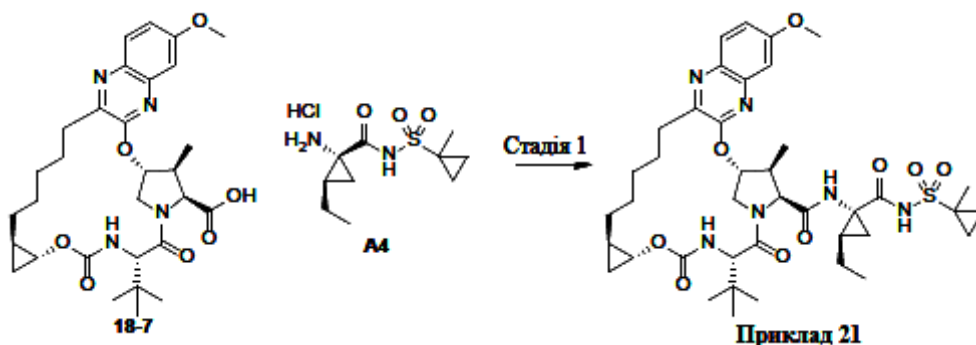


Стадія 1. Одержання прикладу 20: до суспензії кислоти 18-7 (10 мг, 0,018 ммоль) та проміжної сполуки A3 (6,3 мг, 0,023 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (15 мкл, 0,086 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (9,0 мг, 0,024 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2,5 год. та додавали ще проміжної сполуки A3 (6,5 мг, 0,024 ммоль). Через 45 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc (2 мл) та 1 М водним розчином HCl (1,5 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (4 × 1,5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % - 25 % - 30 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 20 у вигляді білої аморфної твердої речовини (8,0 мг). Час утримання, визначений за

допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,40 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₅N₆O₉S: 783,4; спостерігали: 783,2. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,57 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,36 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 3H), 4,11 (dd, J=11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 4H), 1,95 - 0,80 (m, 33H), 0,76 - 0,61 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 1H).

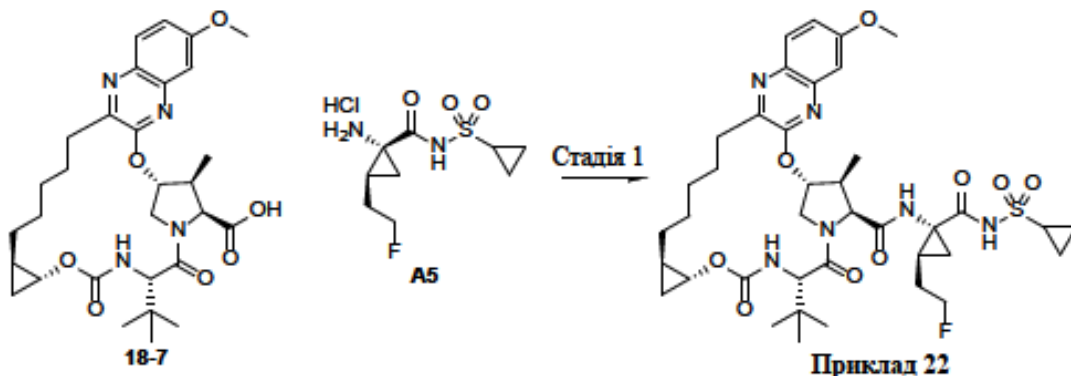
Приклад 21. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2R)-2-етил-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

Приклад 21



Стадія 1. Одержання прикладу 21: до суспензії кислоти 18-7 (94,9 мг, 0,167 ммоль) та проміжної сполуки A4 (74,5 мг, 0,263 ммоль) у MeCN (2,5 мл) додавали DIPEA (180 мкл, 1,0 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (9,0 мг, 0,024 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 110 хвил. та додавали ще проміжної сполуки A4 (31 мг, 0,11 ммоль) та DIPEA (50 мкл, 0,29 ммоль). Через 40 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 21 у вигляді білої аморфної твердої речовини (102,1 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,83 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,4; спостерігали: 797,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 3H), 4,09 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 2,97 - 2,66 (m, 4H), 1,80 - 0,88 (m, 33H), 0,84 - 0,77 (m, 1H), 0,77 - 0,61 (m, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 1H).

Приклад 22. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R,2S)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(2-фторетил)циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

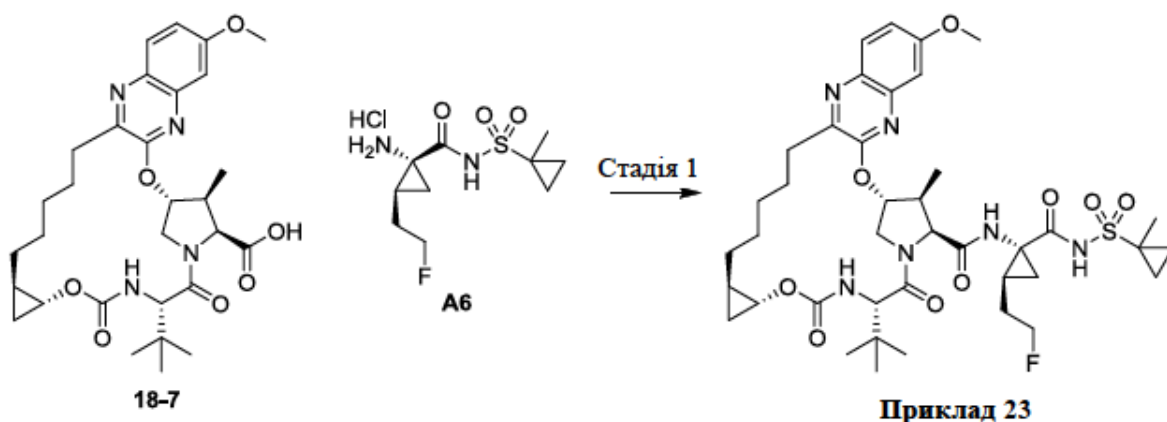


Стадія 1. Одержання прикладу 22: до суспензії кислоти 18-7 (30,1 мг, 0,0529 ммоль) та проміжної сполуки A5 (35 мг, 0,12 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (85 мкл, 0,49 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (34,5 мг, 0,0907 ммоль). Реакційну суміш

перемішували при КТ впродовж 90 хвил. та розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з

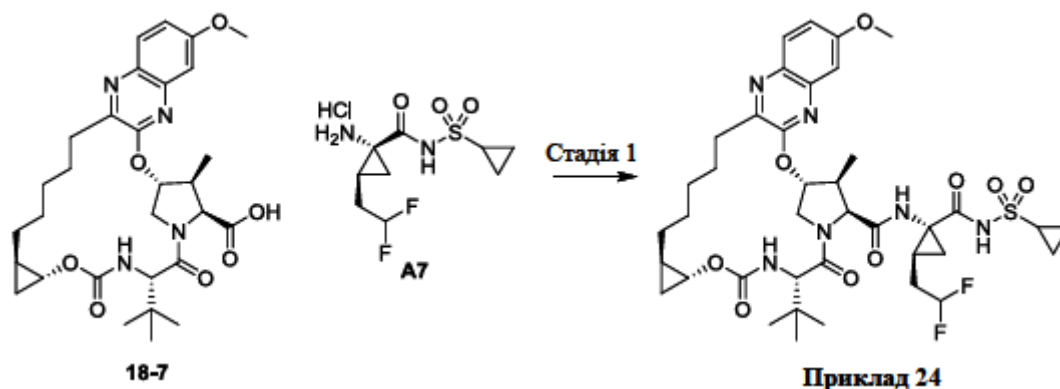
5 У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 55 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 22 у вигляді білої аморфної твердої речовини (35,5 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,54 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₄FN₆O₉S: 801,4; спостерігали: 801,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,43 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 5H), 4,12 (dd, J=11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 2,97 - 2,67 (m, 4H), 2,12 - 1,25 (m, 14H), 1,15 (d, J=7,4 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,06 - 0,89 (m, 4H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,53 - 0,42 (m, 1H).

15 Приклад 23. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2-фторетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



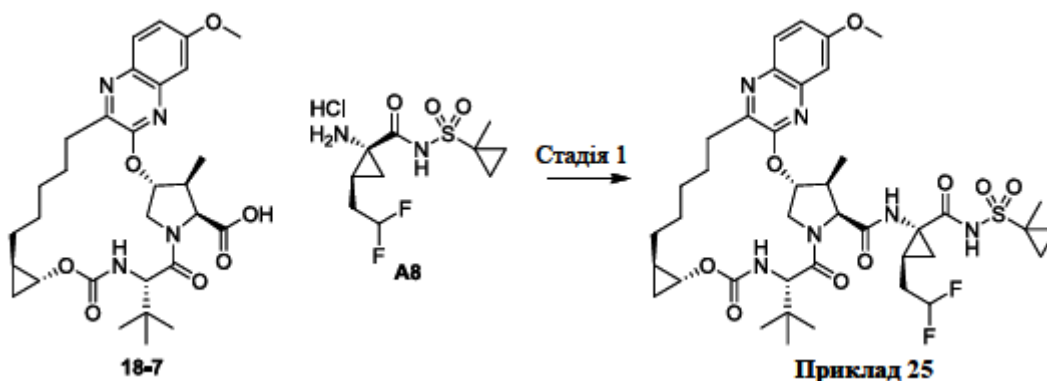
20 Стадія 1. Одержання прикладу 23: до суспензії кислоти 18-7 (30,5 мг, 0,0536 ммоль) та проміжної сполуки A6 (24,8 мг, 0,0824 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (32,3 мг, 0,0850 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 75 хвил. та додавали ще проміжної сполуки A6 (9 мг, 0,03 ммоль). Через 75 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 55 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 23 у вигляді білої аморфної твердої речовини (37,1 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,64 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₆FN₆O₉S: 815,4; спостерігали: 815,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,56 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,50 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 5H), 4,13 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 2,98 - 2,70 (m, 4H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,44 (m, 12H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,17 (d, J=7,4 Гц, 3H), 1,12 (d, J=10,6 Гц, 9H), 1,07 - 0,83 (m, 4H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,52 - 0,44 (m, 1H).

30 Приклад 24. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоіл]-2-(2,2-дифторетил)циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метано-циклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання прикладу 24: до суспензії кислоти 18-7 (30,2 мг, 0,0531 ммоль) та проміжної сполуки A7 (25,9 мг, 0,0850 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (32 мг, 0,084 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 75 хвил. та додавали ще проміжної сполуки A7 (3,0 мг, 0,0098 ммоль). Через 30 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 55 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 24 у вигляді білої аморфної твердої речовини (35,5 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,62 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819,4; спостерігали: 819,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,99 – 5,64 (m, 1H), 5,56 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,40 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 3H), 4,14 – 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 2,96 – 2,67 (m, 4H), 2,29 – 2,16 (m, 2H), 1,83 – 1,24 (m, 12H), 1,15 (d, J=7,4 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,05 – 0,82 (m, 4H), 0,74 – 0,63 (m, 1H), 0,53 – 0,42 (m, 1H).

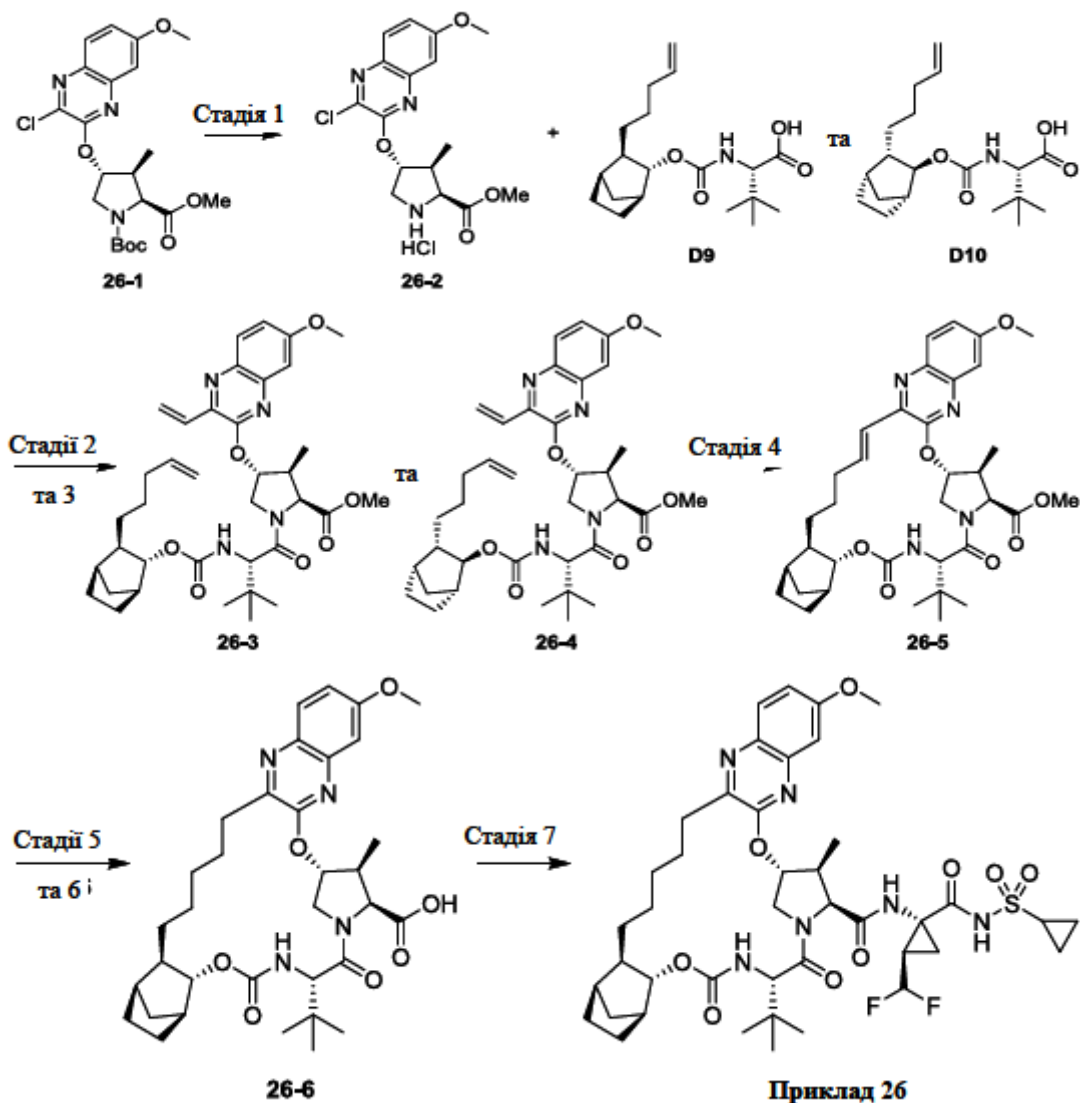
Приклад 25. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-дифторетил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання прикладу 25: до суспензії кислоти 18-7 (30,3 мг, 0,0532 ммоль) та проміжної сполуки A8 (28,3 мг, 0,0887 ммоль) у MeCN (0,5 мл) додавали DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (32,4 мг, 0,0852 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2,5 год. та розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 55 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням

прикладу 25 у вигляді білої аморфної твердої речовини (33,9 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,66 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,4; спостерігали: 833,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,04 – 5,66 (m, 1H), 5,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,47 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,98 – 2,68 (m, 4H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,41 (m, 12H), 1,32 (dd, J=9,6, 5,4 Гц, 1H), 1,15 (d, J=7,4 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,05 – 0,64 (m, 6H), 0,51 – 0,42 (m, 1H).

Приклад 26. Одержання (1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-17-метокси-12-метил-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-1,4:10,13-диметанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксадіазациклононадецин-11-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 26-2: до розчину 26-1 (311 мг, 0,710 ммоль; отриманого аналогічно 18-1 з прикладу 18, використовуючи проміжну сполуку В2 замість проміжної сполуки В1 на стадії 1) у діоксані (1,8 мл) додавали 4 М розчин HCl у діоксані (1,8 мл, 7,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15,5 год., а потім концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 26-2 у вигляді білої аморфної твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; спостерігали: 352,2.

Стадії 2 та 3. Одержання суміші діастереомерів 26-3 та 26-4: амінгідрохлорид 26-2 (0,710 ммоль) розчиняли у 1:1 суміші проміжних сполук D9 та D10 (266 мг, 0,788 ммоль) та DIPEA (600 мкл, 3,4 ммоль) у ДМФА (4,5 мл). Однією порцією додавали НАТУ (360 мг, 0,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,75 год. та розводили насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл), водою (10 мл) та EtOAc (30 мл). Фази розділяли та органічну фазу

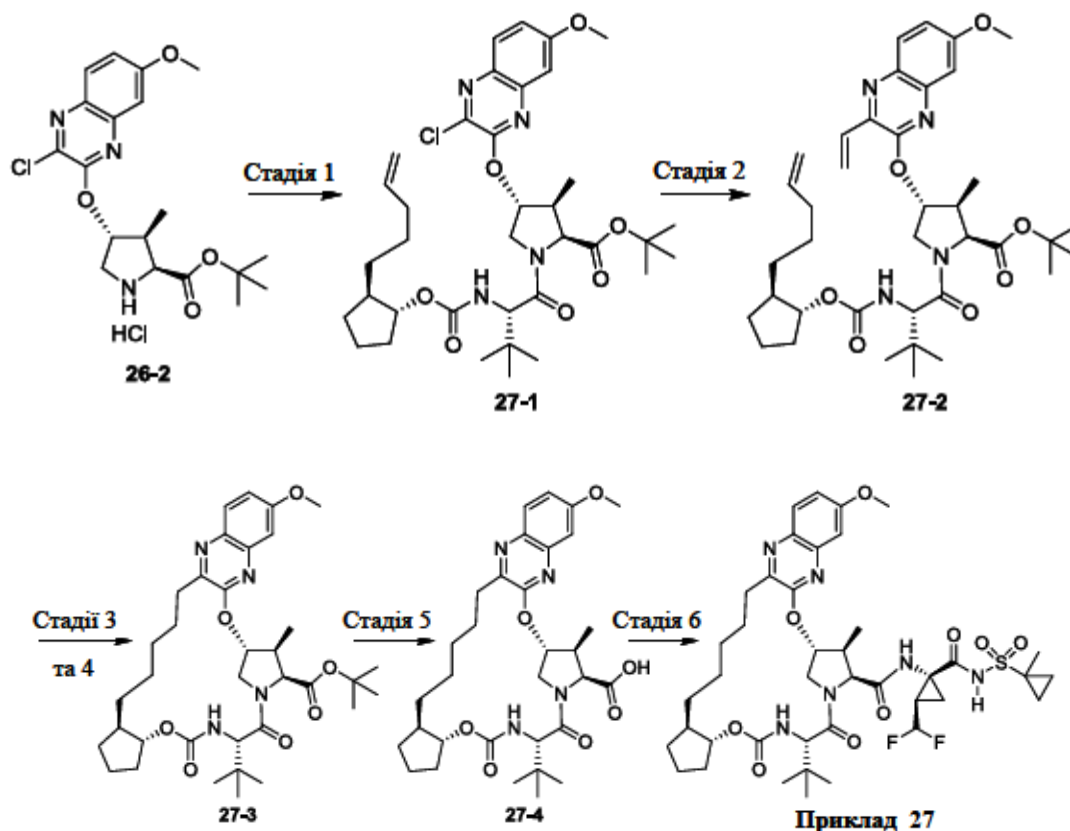
промивали два рази сумішшю води (30 мл) та сольового розчину (5 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням безбарвного залишку (380 мг; PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 671,3; спостерігали: 671,6). Гетерогенну суміш зазначеного залишку, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35 мг, 0,043 ммоль) та вінілтрифторборату калію (156 мг, 1,16 ммоль) у EtOH (7 мл) при перемішуванні продували аргоном впродовж декількох хвилин. Додавали триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль) та суміш нагрівали до 70°C впродовж 55 хвил. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розводили EtOAc (40 мл) та промивали водою (30 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням суміші діастереомерів 26-3 та 26-4 у вигляді жовтого залишку (277 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 663,4; спостерігали: 663,3.

Стадія 4. Одержання сполуки 26-5: суміш діастереомерів 26-3 та 26-4 (277 мг, 0,419 ммоль) розчиняли у ДХЕ (140 мл) та розчин продували Ar впродовж 15 хвил. Додавали каталізатор Zhan 1B (37 мг, 0,050 ммоль, Strem) та отриманий розчин перемішували при 85°C у атмосфері Ar впродовж 1,5 год. Потім реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % - 50 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 26-5 у вигляді аморфного залишку (105 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 635,3; спостерігали: 635,3.

Стадії 5 та 6. Одержання сполуки 26-6: до розчину 26-5 (105 мг, 0,165 ммоль) у 1:1 суміші EtOAc:EtOH (4 мл) додавали Pd/C (10 мас. % Pd , 43 мг). Реакційну посудину два рази продували H_2 та перемішували при КТ при 1 атм. H_2 впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного залишку (106 мг; PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7$: 637,4; спостерігали: 637,3). Потім зазначений залишок розчиняли у ТГФ (0,8 мл). Додавали MeOH (0,4 мл), воду (0,4 мл) та $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (67 мг, 1,6 ммоль) та суміш перемішували при 45°C впродовж 14,5 год. Реакцію гасили шляхом додавання по краплям 1 н. водного розчину HCl (1,3 мл) та реакційну суміш розводили CH_2Cl_2 (30 мл) та 1 н. водним розчином HCl (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 26-6 у вигляді залишку (93,8 мг), який застосовували на стадії 7. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,3; спостерігали: 623,3.

Стадія 7. Одержання прикладу 26: до суспензії кислоти 26-6 (93,8 мг, 0,151 ммоль) та проміжної сполуки A9 (58 мг, 0,20 ммоль) у MeCN додавали DIPEA (120 мкл, 0,69 ммоль). До отриманого розчину додавали NATU (73,5 мг, 0,193 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 100 хвил. та додавали ще проміжної сполуки A9 (6 мг, 0,02 ммоль). Через 30 хвил. додавали ще проміжної сполуки A9 (9 мг, 0,03 ммоль), NATU (9 мг, 0,02 ммоль) та DIPEA (10 мкл, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 50 хвил. та розводили EtOAc (25 мл), 0,2 М водним розчином HCl (20 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (25 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (25 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 26 у вигляді білої аморфної твердої речовини (113 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,19 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859,4; спостерігали: 859,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,13 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (d, J=10,1 Гц, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 4,51 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4,44 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 – 2,77 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,18 – 0,90 (m, 36H).

Приклад 27. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-16-метокси-11-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 27-1: амінгідрохлорид 26-2 (217 мг, 0,504 ммоль) обробляли ВЕР (207 мг, 0,756 ммоль), проміжною сполукою D5 (283 мг, 0,909 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) та DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль), а потім нагрівали до 50 °C. Через 1,5 год. реакційну суміш розводили EtOAc. Органічний розчин промивали надлишком насиченого водного розчину NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (9 % - 40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням аміду 27-1 (235 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,35; спостерігали: 688,13.

Стадія 2. Одержання сполуки 27-2: амід 27-1 (235 мг, 0,342 ммоль) обробляли вінілтрифторборатом калію (69 мг, 0,513 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (28 мг, 0,0342 ммоль), EtOH (3,4 мл) та TEA (0,072 мл, 0,513 ммоль), а потім нагрівали до температури зворотної конденсації. Через 50 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc та промивали H₂O та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (9 % - 40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням вінілхіноксаліну 27-2 (219 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,41; спостерігали: 679,49.

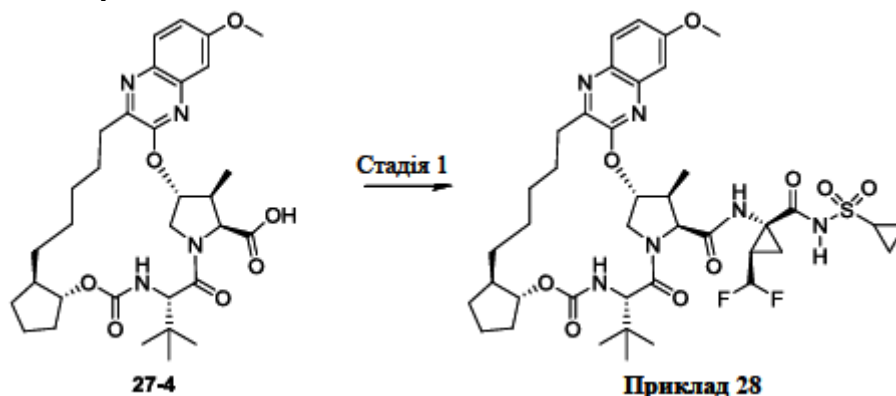
Стадії 3 та 4. Одержання сполуки 27-3: вінілхіноксалін 27-2 (219 мг, 0,323 ммоль) суспендували у ДХЕ (65 мл) та обробляли каталізатором Zhan 1B (41 мг, 0,065 ммоль, Strem). Суспензію деоксигенували шляхом продувки із застосуванням N₂ впродовж 17 хвил., а потім нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 90 хвил. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 50 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням цільового макроциклу (165 мг; PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; спостерігали: 651,40). Макроциклічний продукт стадії 3 розчиняли у EtOH (10 мл) та EtOAc (2 мл) та обробляли 10 мас. % Pd/C (95 мг). водень з балону пропускали через суспензію впродовж 1 хвил. та суміш перемішували у атмосфері H₂ (1 атм.) впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового макроциклу 27-3, який застосовували без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₃N₄O₇: 653,39; спостерігали: 653,32.

Стадія 5. Одержання сполуки 27-4: неочищений продукт стадії 4 розчиняли у ДХМ та обробляли TMSOTf (0,23 мл, 1,3 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 1 год. 15 хвил. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в ДХМ та за допомогою піпетки додавали у ділільну лійку, що містить 1 М водний розчин NaOH. Суміш

струшували впродовж 1 хвил., а потім підкисляли до pH 1~2 із застосуванням 10 % водного розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували ДХМ та об'єднану органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням карбонової кислоти 27-4 (119 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,33; спостерігали: 597,40.

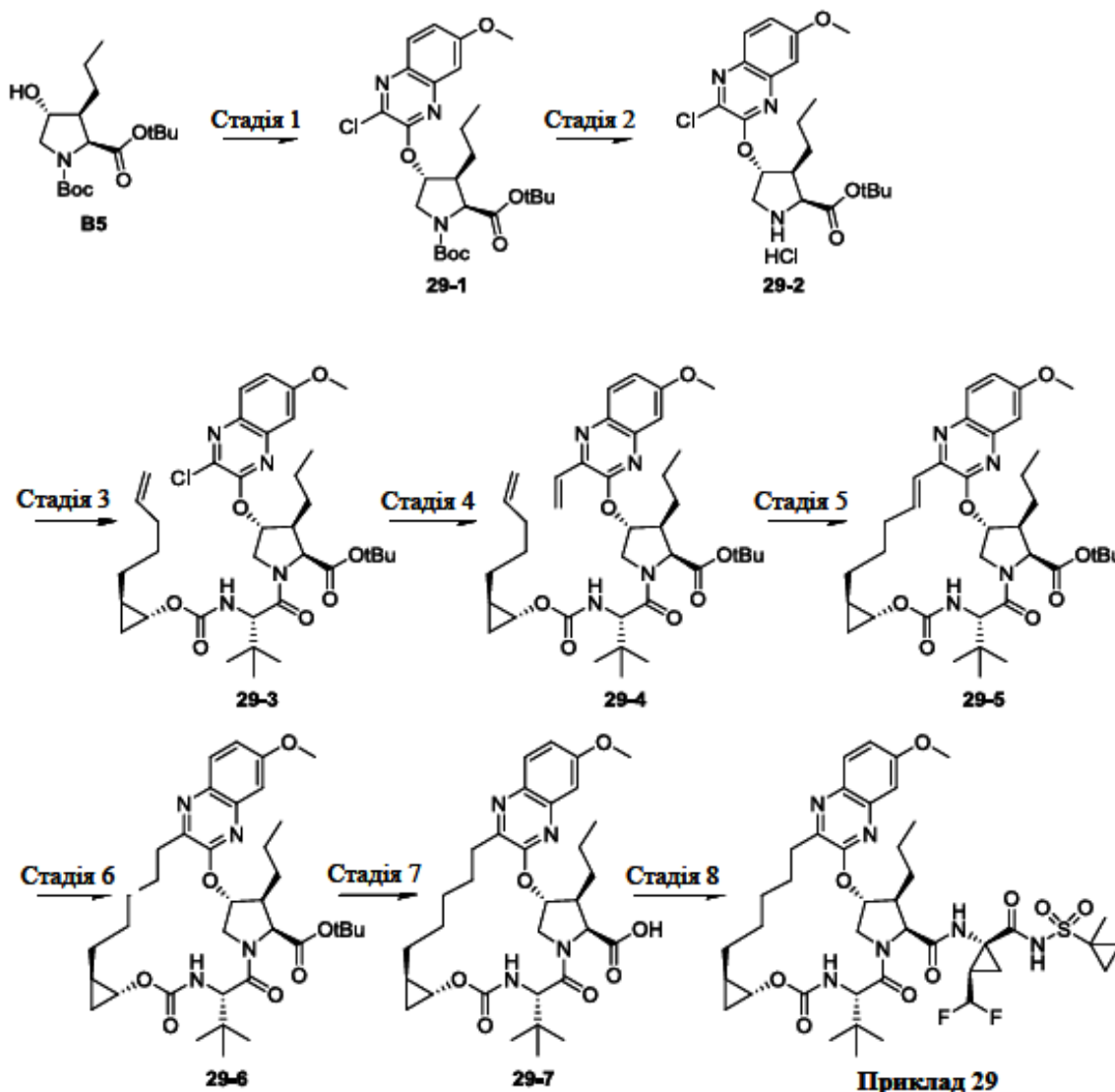
Стадія 6. Одержання прикладу 27: карбонову кислоту 27-4 (105 мг, 0,177 ммоль) та проміжну сполуку А10 (65 мг, 0,212 ммоль) обробляли TBUTU (68 мг, 0,212 ммоль), ДМАП (26 мг, 0,212 ммоль), ДХМ (1,8 мл) та DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвил., а потім додавали ще аміну А10 (40 мг, 0,131 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до температури зворотної конденсації. Через 1,25 год. суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням прикладу 27 (80 мг) з приблизно 90 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,06 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; спостерігали: 847,69. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 1H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 5,84 (td, J=55,6, 6,5 Гц, 1H), 5,58 (d, J=22,6 Гц, 1H), 4,94 – 4,81 (m, 1H), 4,37 (d, J=15,8 Гц, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (ddd, J=15,1, 9,9, 5,3 Гц, 1H), 2,84 (p, J=7,4 Гц, 1H), 2,75 (ddd, J=13,3, 10,2, 6,0 Гц, 1H), 2,03 (d, J=9,0 Гц, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,73 – 1,55 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,19 – 1,02 (m, 14H), 0,99 – 0,80 (m, 2H).

Приклад 28. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-16-метокси-11-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксодіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Стадія 1. Карбонову кислоту 27-4 (20 мг, 0,034 ммоль) та проміжну сполуку А9 (35 мг, 0,12 ммоль) обробляли TBUTU (22 мг, 0,067 ммоль), ДМАП (8 мг, 0,07 ммоль), ДХМ (1 мл) та DIPEA (0,117 мл, 0,674 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням прикладу 28 (22 мг) з приблизно 90 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,90 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,37; спостерігали: 833,61. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (td, J=55,8, 6,5 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,54 (t, J=9,7 Гц, 1H), 4,36 (d, J=16,5 Гц, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=17,8 Гц, 3H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (ddd, J=13,3, 10,3, 6,0 Гц, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,64 (ddd, J=18,7, 11,6, 4,0 Гц, 4H), 1,49 – 1,19 (m, 11H), 1,18 – 0,94 (m, 14H), 0,94 – 0,80 (m, 1H).

Приклад 29. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-3,6-діоксо-9-пропіл-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксодіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 29-1: до розчину проміжної сполуки B5 (188 мг, 0,57 ммоль) та проміжної сполуки E1 (233 мг, 0,86 ммоль) у MeCN (2,85 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали карбонат цезію (280 мг, 9,18 ммоль). Через 19 год. реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням заміщеного хіноксаліну 29-1 (240 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₆H₃₇ClN₃O₆: 522,2; спостерігали: 522,3.

Стадія 2. Одержання сполуки 29-2: до розчину 29-1 (240 мг, 0,46 ммоль) у діоксані (1 мл) додавали 4 М розчин соляної кислоти у діоксані (4 мл, 1 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ. Через 15 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням амінгідрохлориду 29-2 (200 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₁H₂₉ClN₃O₄: 422,2; спостерігали: 422,2.

Стадія 3. Одержання сполуки 29-3: до розчину 29-2 (200 мг, 0,46 ммоль) та проміжної сполуки D1 (170 мг, 0,51 ммоль) у MeCN (2,3 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали HATU (192 мг, 0,51 ммоль), а потім DIPEA (400 мкл, 2,30 ммоль). Через 1,5 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням аміду 29-3 (67 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; спостерігали: 687,5.

Стадія 4. Одержання сполуки 29-4: до розчину 29-3 (67 мг, 98 мкмоль), TEA (20 мкл, 150 мкмоль) та вінілтрифторборату калію (19,7 мг, 150 мкмоль) у EtOH (500 мкл) додавали

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8 мг, 9,8 мкмоль). Реакційну суміш деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 10 хвил. та нагрівали до 78 °С. Через 40 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням вінілхіноксаліну 29-4 (40,2 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679,4; спостерігали: 679,6.

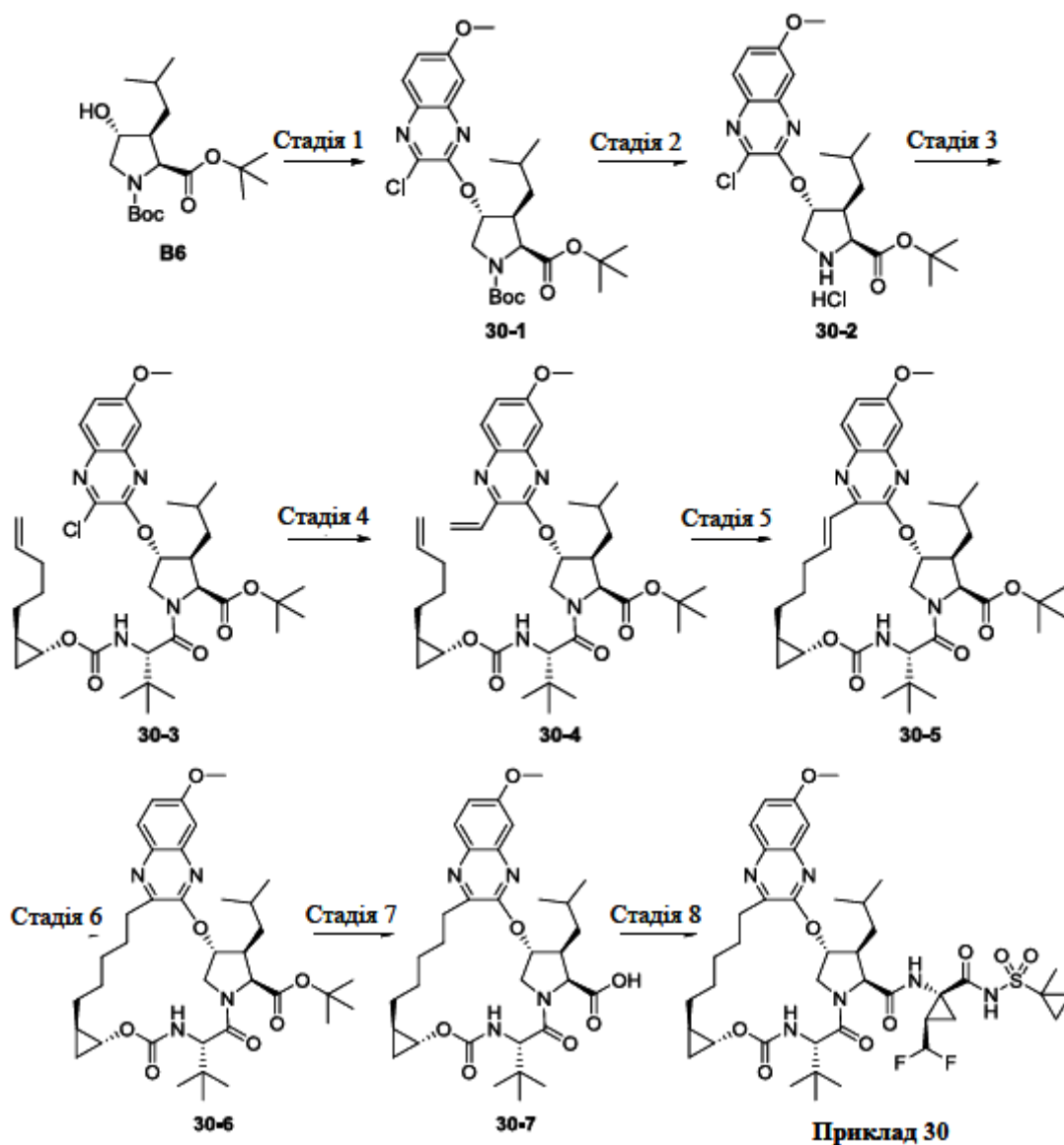
Стадія 5. Одержання сполуки 29-5: до розчину 29-4 (40 мг, 59 мкмоль) у ДХЕ (11,8 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (4 мг, 6 мкмоль, Strem) та реакційну суміш дегазували впродовж 10 хвилин із застосуванням аргону. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням макроциклу 29-5 (31 мг) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 651,4; спостерігали: 651,5.

Стадія 6. Одержання сполуки 29-6: до розчину макроциклу 29-5 (31 мг, 47 мкмоль) у етанолі (500 мкл) при КТ у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 мас. %, 5 мг, 5 мкмоль). З реакційної посудини видаляли газу та вводили 1 атм. водню (3 ×) та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ. Через 1 год. реакційну суміш розводили етилацетатом (10 мл) та фільтрували через шар целіту із застосуванням етилацетату (3 × 5 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням макроциклу 29-6 (31 мг), який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 653,4; спостерігали: 653,5.

Стадія 7. Одержання сполуки 29-7: до розчину 29-6 (31 мг, 47 мкмоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали TMSOTf (44 мкл, 0,25 ммоль). Через 25 хвил. реакційну суміш концентрували у вакуумі та азеотропно сушили з толуолом (2 × 2 мл) з одержанням карбонової кислоти 29-7 (35 мг) у вигляді жовтої маслянистої рідини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7$: 597,3; спостерігали: 597,4.

Стадія 8. Одержання прикладу 29: до розчину 29-7 (35 мг, 49 мкмоль) та проміжної сполуки A10 (22 мг, 74 мкмоль) у MeCN (245 мкл) при КТ у атмосфері аргону додавали HATU (28 мг, 74 мкмоль), а потім DIPEA (43 мкл, 250 мкмоль). Через 3 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 5–100 % сумішами $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням прикладу 29 (22,3 мг) у вигляді білого порошку солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,81 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 847,4; спостерігали: 847,5. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,83 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,97 (td, J_{H-F}=55 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 5,84 (шир, s, 1H), 5,41 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,66 – 4,34 (m, 3H), 4,13 (app d, J=11,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,09 – 2,65 (m, 5H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,87 – 1,34 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,08 – 0,84 (m, 10H), 0,76 – 0,62 (m, 1H), 0,50 (dd, J=12,6, 6,6 Гц, 1H).

Приклад 30. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-9-(2-метилпропіл)-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 30-1: суміш проміжної сполуки B6 (139 мг, 0,405 ммоль), проміжної сполуки E1 (170 мг, 0,625 ммоль) та карбонату цезію (203 мг, 0,623 ммоль) у 3,3 мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етилацетатом, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 30-1 (170 мг) у вигляді прозорої плівки. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₇H₃₉ClN₃O₆: 536,24; спостерігали: 536,31.

Стадія 2. Одержання сполуки 30-2: розчин соляної кислоти у діоксані (4,0 М, 0,16 мл, 0,64 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину 30-1 (168 мг, 0,314 ммоль) у 3,3 мл діоксану. Через тридцять хвилин додавали ще 4 еквіваленту HCl та суміш перемішували впродовж ночі. Потім додавали ще 25 еквівалентів HCl. Через тридцять хвилин додавали ще 19 еквівалентів HCl. Через одну годину додавали ще 29 еквівалентів HCl. Через тридцять хвилин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 30-2 (148 мг, 85 % чистота), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₂H₃₁ClN₃O₄: 436,19; спостерігали: 436,25.

Стадія 3. Одержання сполуки 30-3: HATU (144 мг, 0,379 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,28 мл, 1,58 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші 30-2 (148 мг, 0,315 ммоль) та проміжної сполуки D1 (99 мг, 0,348 ммоль) у 3,5 мл ДМФА. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у воду та екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 30-3 (136 мг) у вигляді білої твердої

речовини. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₄ClN₄O₇: 701,36; спостерігали: 701,47.

Стадія 4. Одержання сполуки 30-4: Pd(dppf)₂Cl₂•CH₂Cl₂ (35 мг, 0,043 ммоль) при кімнатній температурі додавали до дегазованої суміші 30-3 (135 мг, 0,193 ммоль), вінілтрифторборату калію (41 мг, 0,306 ммоль) та триетиламіну (0,040 мл, 0,289 ммоль) у 2,1 мл етанолу. Реакційну суміш гріли при 78 °C у атмосфері аргону впродовж 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш вносили у воду та екстрагували етилацетатом (три рази). Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 30-4 (133 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₇N₄O₇: 693,41; спостерігали: 693,48.

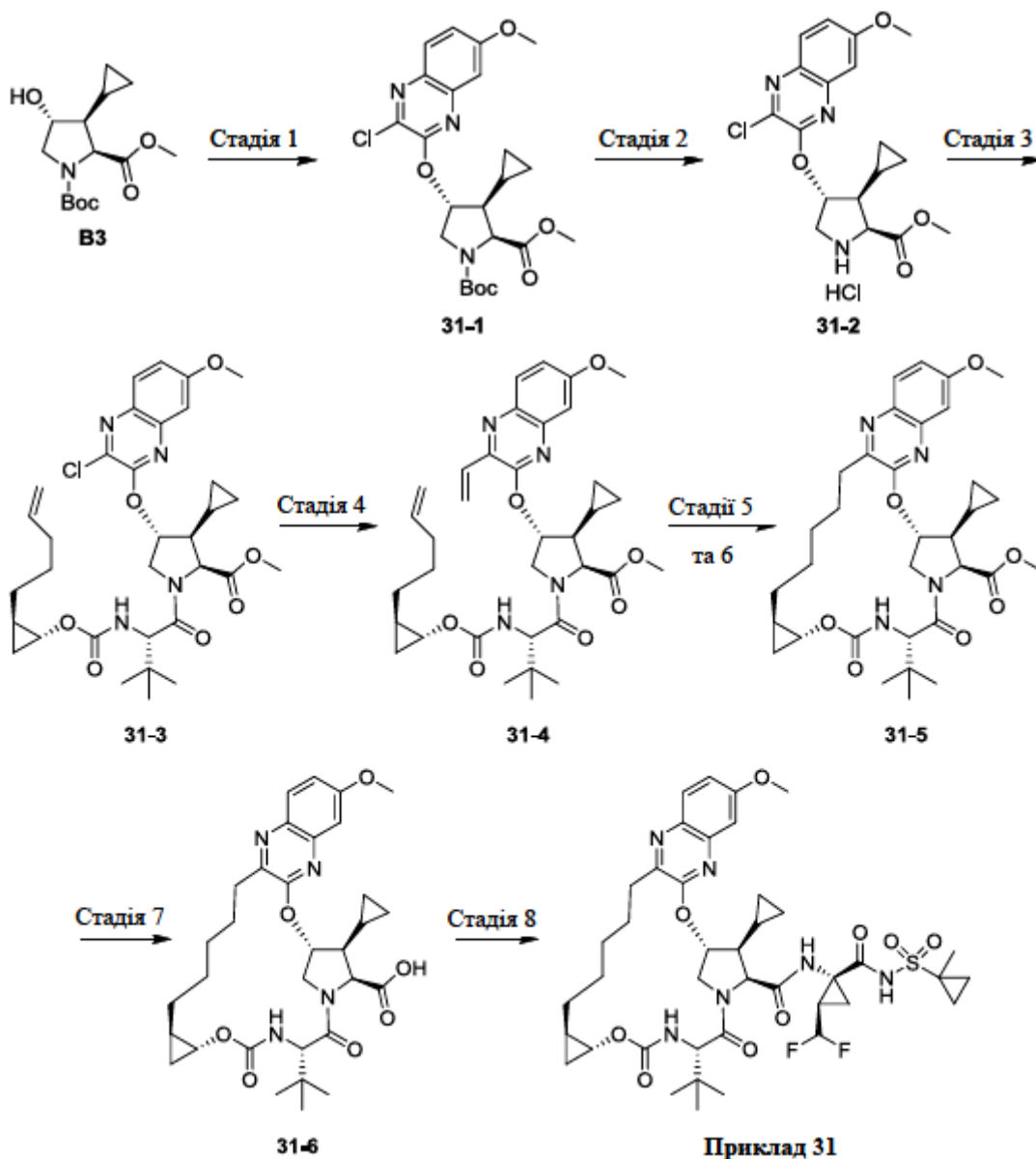
Стадія 5. Одержання сполуки 30-5: суміш сполуки 30-4 (133 мг, 0,192 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (16 мг, 0,022 ммоль, Strem) у 38 мл ДХЕ деоксигенували у атмосфері аргону впродовж 25 хвилин. Потім суміш гріли при 95 °C впродовж 50 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 30-5 (70 мг) у вигляді світло-жовтої плівки. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; спостерігали: 665,50.

Стадія 6. Одержання сполуки 30-6: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 22 мг, 0,0208 ммоль) додавали до розчину 30-5 (69 мг, 0,104 ммоль) у 3 мл етанолу. Потім суміш перемішували у атмосфері водню впродовж 1 години, а потім фільтрували через целіт та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 30-6 (64 мг) у вигляді світлої жовто-коричневої твердої плівки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₅N₄O₇: 667,40; спостерігали: 667,43.

Стадія 7. Одержання сполуки 30-7: TMSOTf (0,050 мл, 0,274 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері аргону по краплям додавали до розчину 30-6 (30 мг, 0,045 ммоль) у 1,2 мл дихлорметану. Через 45 хвилин реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману плівку вносили у 5 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску. Зазначений процес повторювали з одержанням сполуки 30-7 (27 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₇N₄O₇: 611,34; спостерігали: 611,41.

Стадія 8. Одержання прикладу 30: HATU (28 мг, 0,074 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,050 мл, 0,281 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 30-7 (27 мг, 0,045 ммоль) та проміжної сполуки A10 (22 мг, 0,072 ммоль) у 2,2 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у воду та екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (15–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням після ліофілізації солі трифтороцтової кислоти прикладу 30 (18 мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,96 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,40; спостерігали: 861,30. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,17 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=7,6 Гц, 1H); 5,77 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,16 (dd, J=11,8, 4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79–3,71 (m, 1H), 2,98–2,90 (m, 1H), 2,84 (dd, J=12,6, 4,8 Гц, 1H), 2,79–2,72 (m, 1H), 2,06–1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,64–1,44 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,32 (m, 3H), 1,15–1,07 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 1,06–0,96 (m, 3H), 1,04–1,01 (m, 6H), 0,93–0,89 (m, 2H), 0,79–0,68 (m, 1H), 0,52–0,47 (m, 1H).

Приклад 31. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-9-циклопропіл-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 31-1: Неочищений зразок проміжної сполуки В3 обробляли проміжною сполукою Е1 (217 мг, 0,797 ммоль), MeCN (5,7 мл) та Cs₂CO₃ (371 мг, 1,14 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 17 год. реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % - 40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням хіноксаліну 31-1 (143 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M-Boc+2H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₁ClN₃O₄: 378,12; спостерігали: 378,59.

Стадія 2. Одержання сполуки 31-2: хіноксалін 31-1 (143 мг, 0,299 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл) та обробляли HCl (4,0 М розчином у діоксані, 5 мл, 20,0 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували та неочищений 31-2 застосовували без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання сполуки 31-3: неочищений амінідхлорид 31-2 обробляли ВЕР (115 мг, 0,419 ммоль), проміжну сполуку D1 (120 мг, 0,423 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) та DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль), а потім нагрівали до 50 °C. Через 1,5 год. реакційну суміш розводили Et₂O. Органічний розчин промивали надлишком насиченого водного розчину NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням амід 31-3 (166 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₄ClN₄O₇: 643,29; спостерігали: 643,48.

Стадія 4. Одержання сполуки 31-4: амід 31-3 (166 мг, 0,258 ммоль) обробляли

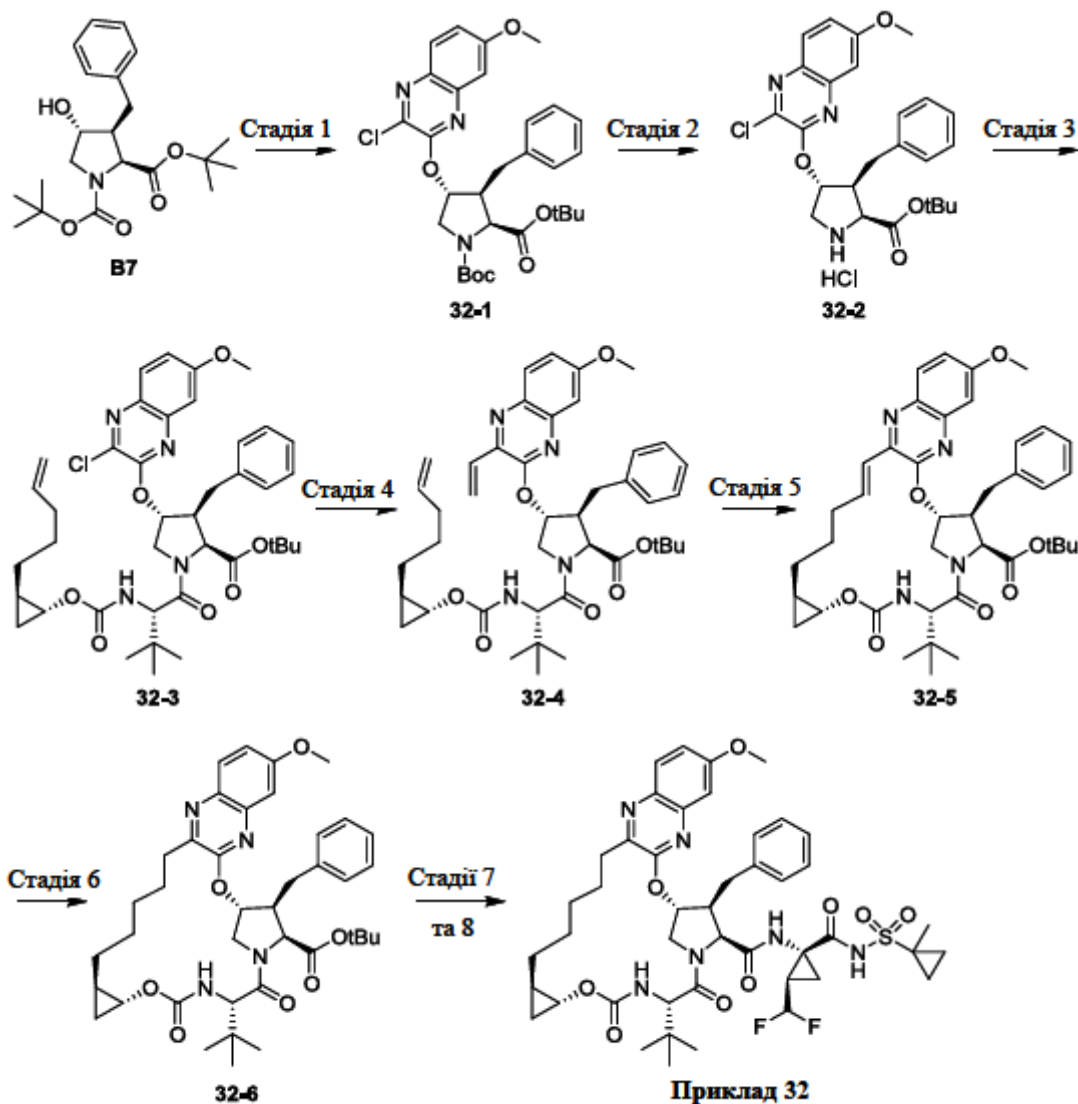
вінілтрифторборатом калію (52 мг, 0,387 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•ДХМ (21 мг, 0,0258 ммоль), EtOH (2,6 мл) та TEA (0,054 мл), а потім нагрівали до температури зворотної конденсації. Через 50 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc та промивали H₂O та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 40 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням вінілхіноксаліну 31-4 (145 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₇N₄O₇: 635,34; спостерігали: 635,58.

Стадії 5 та 6. Одержання сполуки 31-5: вінілхіноксалін 31-4 (145 мг, 0,228 ммоль) суспендували у ДХЕ (46 мл) та обробляли каталізатором Zhan 1B (33 мг, 0,0456 ммоль, Strem). Суспензію деоксигенували шляхом продувки із застосуванням N₂ впродовж 22 хвил., а потім нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 50 хвил. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25 % - 35 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням цільового макроциклу (54 мг; РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₃N₄O₇: 607,31; спостерігали: 607,67). Макроциклічний продукт стадії 5 розчиняли у EtOH (10 мл) та обробляли 10 % Pd/C (45 мг). Водень з балону пропускали через суспензію впродовж 1 хвил. та гідрування (1 атм.) продовжували впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового макроциклу 31-5, який застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₅N₄O₇: 609,33; спостерігали: 609,95.

Стадія 7. Одержання сполуки 31-6: неочищений продукт 31-5 розчиняли у ТГФ та обробляли LiOH (1,0 М розчином у H₂O, 5 мл, 5 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 3 днів реакційну суміш нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 20 год. Потім суміш вносили у H₂O та підкисляли до рН ~1–2 із застосуванням 10 % розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували ДХМ. Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80 % - 100 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням карбонової кислоти 31-6 (24 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; спостерігали: 595,12.

Стадія 8. Одержання прикладу 31: карбонову кислоту 31-6 (24 мг, 0,040 ммоль) та проміжну сполуку A10 (25 мг, 0,081 ммоль) обробляли TBUT (23 мг, 0,081 ммоль), ДМАП (10 мг, 0,081 ммоль), ДХМ (2 мл) та DIPEA (0,070 мл, 0,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням прикладу 31 (13 мг, 34 %) з приблизно 90 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,92 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; спостерігали: 845,67. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,05 – 5,65 (m, 2H), 4,55 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=11,7 Гц, 2H), 4,27 (dd, J=12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (dd, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,80 (td, J=13,2, 4,1 Гц, 1H), 1,98 (d, J=28,8 Гц, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 4H), 1,65 – 1,41 (m, 10H), 1,33 (d, J=27,7 Гц, 3H), 1,20 – 1,06 (m, 9H), 1,04 – 0,84 (m, 6H), 0,82 – 0,62 (m, 3H), 0,61 – 0,41 (m, 2H), 0,06 (dd, J=9,2, 4,9 Гц, 1H).

Приклад 32. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-9-бензил-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 32-1: до розчину проміжної сполуки В7 (390 мг, 1,00 ммоль) та проміжної сполуки Е1 (272 мг, 1,00 ммоль) у MeCN (5 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали карбонат цезію (390 мг, 1,00 ммоль). Через 24 год. реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл). Отриману суміш промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням хіноксаліну 32-1 (550 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₀H₃₇ClN₃O₆: 570,2; спостерігали: 570,2.

Стадія 2. Одержання сполуки 32-2: до розчину 32-1 (549 мг, 0,96 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 4 М розчин соляної кислоти у діоксані (2 мл, 1 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ. Через 24 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням амінгідрохлориду 32-2 (461 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₅H₂₉ClN₃O₄: 470,2; спостерігали: 470,2.

Стадія 3. Одержання сполуки 32-3: до розчину 32-2 (461 мг, 0,96 ммоль) та проміжної сполуки D1 (369 мг, 1,10 ммоль) у MeCN (5 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали НАТУ (418 мг, 1,10 ммоль), а потім DIPEA (869 мкл, 5,00 ммоль). Через 24 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 32-3 (202,6 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₂ClN₄O₇: 735,3; спостерігали: 735,4.

Стадія 4. Одержання сполуки 32-4: до розчину 32-3 (202 мг, 276 мкмоль), TEA (56 мкл, 414

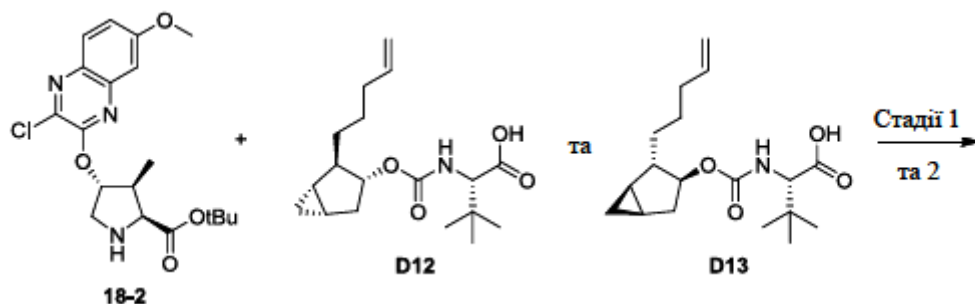
мкмоль) та вінілтрифторборату калію (56 мг, 414 мкмоль) у EtOH (2,76 мл) додавали PdCl₂(dppf) (22,5 мг, 27,6 мкмоль). Реакційну суміш дегазували із застосуванням аргону впродовж 10 хвил. та нагрівали до 78 °С. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням 32-4 (163 мг) у вигляді жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₅N₄O₇: 727,4; спостерігали: 727,5.

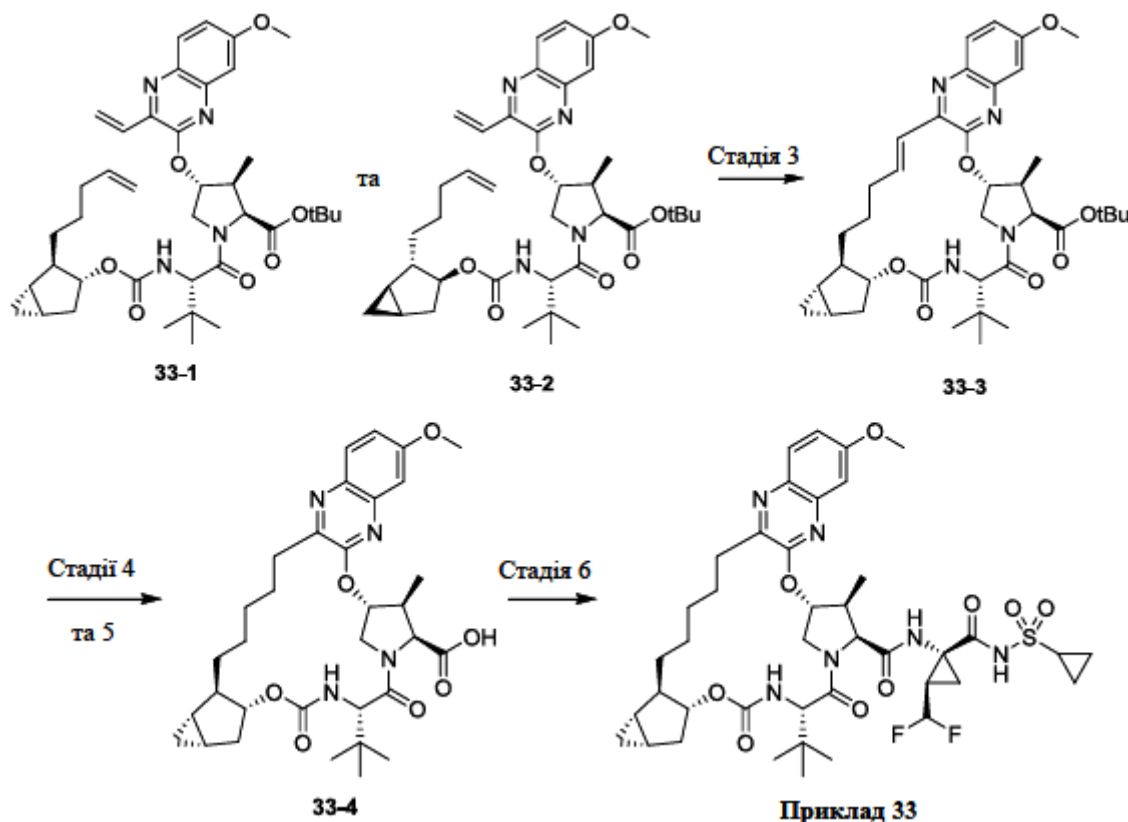
Стадія 5. Одержання сполуки 32-5: до розчину 32-4 (163 мг, 220 мкмоль) у ДХЕ (44 мл) додавали каталізатор Zhan 1В (16 мг, 22 мкмоль, Strem) та реакційну суміш дегазували впродовж 10 хвилин із застосуванням аргону. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 45 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 32-5 (125 мг) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₁N₄O₇: 699,4; спостерігали: 699,4.

Стадія 6. Одержання сполуки 32-6: до розчину макроциклу 32-5 (124 мг, 178 мкмоль) у етанолі (890 мкл) при КТ у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 19 мг, 18 мкмоль). З реакційної посудини видаляли газ та вводили водню (3 ×) та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ при 1 атм. Н₂. Через 2,5 год. реакційну суміш розводили етилацетатом (5 мл) та фільтрували через шар целіту із застосуванням етилацетату (3 × 5 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 32-6 (139 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₃N₄O₇: 701,4; спостерігали: 701,5.

Стадії 7 та 8. Одержання прикладу 32: до розчину 32-6 (124 мг, 178 мкмоль) у ДХМ (3 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали ТФК (2 мл). Через 3 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та азеотропно сушили з толуолом (2 × 2 мл) з одержанням цільовий карбонової кислоти у вигляді жовтої маслянистої рідини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення (126 мг; РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₅N₄O₇: 645,3; спостерігали: 645,4). До розчину зазначеної карбонової кислоти (120 мг, 178 мкмоль) та проміжної сполуки А10 (119 мг, 392 мкмоль) у MeCN (1 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали НАТУ (151 мг, 392 мкмоль), а потім DIPEA (155 мкл, 890 мкмоль). Через 30 хвил. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан). Фракції, які містять цільовий продукт, об'єднували, повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 5–100 % сумішами MeCN/H₂O з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням солі ТФК прикладу 32 (23 мг) у вигляді білого порошку. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,81 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₅H₅₇F₂N₆O₉S: 895,4; спостерігали: 895,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 – 7,27 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,65 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5,83 (td, J_{H-F}=55 Гц, J=7,2 Гц, 1H), 5,77 (шир, s, 1H), 4,63 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,50 – 4,28 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,82 – 2,61 (m, 3H), 1,92 (шир, s, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,63 – 1,44 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (шир, s, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,95 – 0,88 (m, 4H), 0,78 – 0,66 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 1H).

Приклад 33. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1S, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(диформетил)циклопропіл]-15-метокси-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксадіаза-циклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.





Стадії 1 та 2. Одержання суміші діастереомерів 33-1 та 33-2: хіноксалін 18-2 (220 мг, 0,56 ммоль) розчиняли у 1:1 суміші діастереомерних проміжних сполук D12 та D13 (208 мг, 0,643 ммоль) у MeCN (5 мл). Додавали DIPEA (280 мкл, 1,6 ммоль) та HATU (360 мг, 0,95 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,25 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (30 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (15 мл), H₂O (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на силікагелі (5 г). У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) отримували білу піну (352 мг; PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₂ClN₄O₇: 699,4; спостерігали: 699,1). Гетерогенну суміш зазначеного залишку, PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (30,7 мг, 0,0376 ммоль) та вінілтрифторборату калію (135 мг, 1,01 ммоль) у EtOH (5 мл) при перемішуванні продували аргоном впродовж декількох хвилин. Додавали триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль) та суміш нагрівали до 75°C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили EtOAc (30 мл), H₂O (15 мл) та сольовим розчином (15 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на силікагелі (3 г). У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами EtOAc у гексані) отримували нерозділювальну суміш сполук 33-1 та 33-2 у вигляді жовтого залишку (258 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₅N₄O₇: 691,4; спостерігали: 691,7.

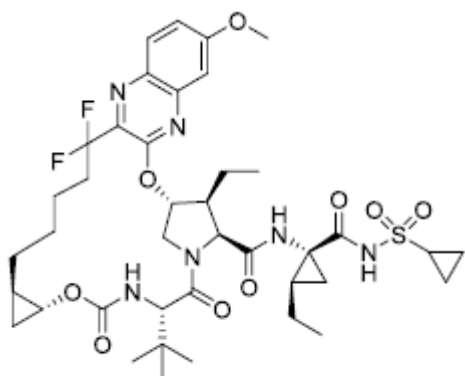
Стадія 3: Одержання сполуки 33-3: суміш діастереомерів 33-1 та 33-2 (258 мг, 0,373 ммоль) розчиняли у ДХЕ (125 мл) та розчин продували Ar впродовж 10 хвил. Додавали каталізатор Zhan 1B (41 мг, 0,056 ммоль, Strem) у вигляді розчину у ДХЕ (3,3 мл) та отриманий розчин перемішували при 85°C у атмосфері Ar впродовж 105 хвил. Потім реакційну суміш концентрували на 5 г силікагелю та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 % - 25 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням макроциклу 33-3 у вигляді аморфного залишку (81,9 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₁N₄O₇: 663,4; спостерігали: 663,3.

Стадії 4 та 5: Одержання сполуки 33-4: до розчину 33-3 (81,9 мг, 0,124 ммоль) у 1:1 суміші EtOAc:EtOH (4 мл) додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 19 мг). Реакційну посудину два рази продували H₂ та перемішували при КТ при 1 атм. H₂ впродовж 2,5 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (1,2 мл) та додавали TMSOTf (90 мкл, 0,50 ммоль).

Суміш перемішували при КТ впродовж 4,5 год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та розчиняли у CH_2Cl_2 (5 мл). Додавали 0,2 М водний розчин NaOH (5 мл) та двофазну суміш перемішували при КТ впродовж 5 хвил. Потім суміш підкисляли 1 М водним розчином HCl (20 мл) та розводили CH_2Cl_2 (20 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 33-4 у вигляді неочищеного залишку (76,1 мг). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7$: 609,3; спостерігали: 608,9.

Стадія 6: Одержання прикладу 33: до суспензії кислоти 33-4 (43 мг, 0,072 ммоль) та проміжної сполуки А9 (40,9 мг, 0,14 ммоль) у MeCN (800 мкл) додавали DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (37 мг, 0,097 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл), 0,2 М водним розчином HCl (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та концентрували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 55 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 33 у вигляді білої аморфної твердої речовини (29,6 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,07 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 845,4; спостерігали: 845,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=9,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,21 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,99 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 0,95 (m, 29H), 0,56 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,35 (m, 1H).

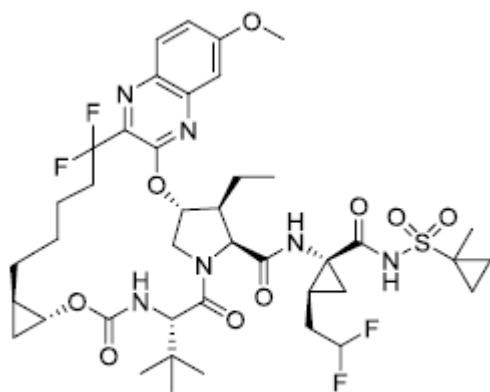
Приклад 34. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-((1R, 2R)-1-[[циклопропілсульфоніл]карбамоїл]-2-етилциклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 34

Приклад 34 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку А3 замість проміжної сполуки А10 на стадії 7. Виділяли приклад 34 (5,7 мг) з приблизно 95 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,81 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 833,4; спостерігали: 833,25. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,027 (шир, s, 1H), 7,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,32 (шир, s, 1H), 5,92 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,30 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 3H), 4,08 (dd, $J=11,6, 4,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,40 (m, 11H), 1,34 – 1,14 (m, 7H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 0,82 (m, 6H), 0,72 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

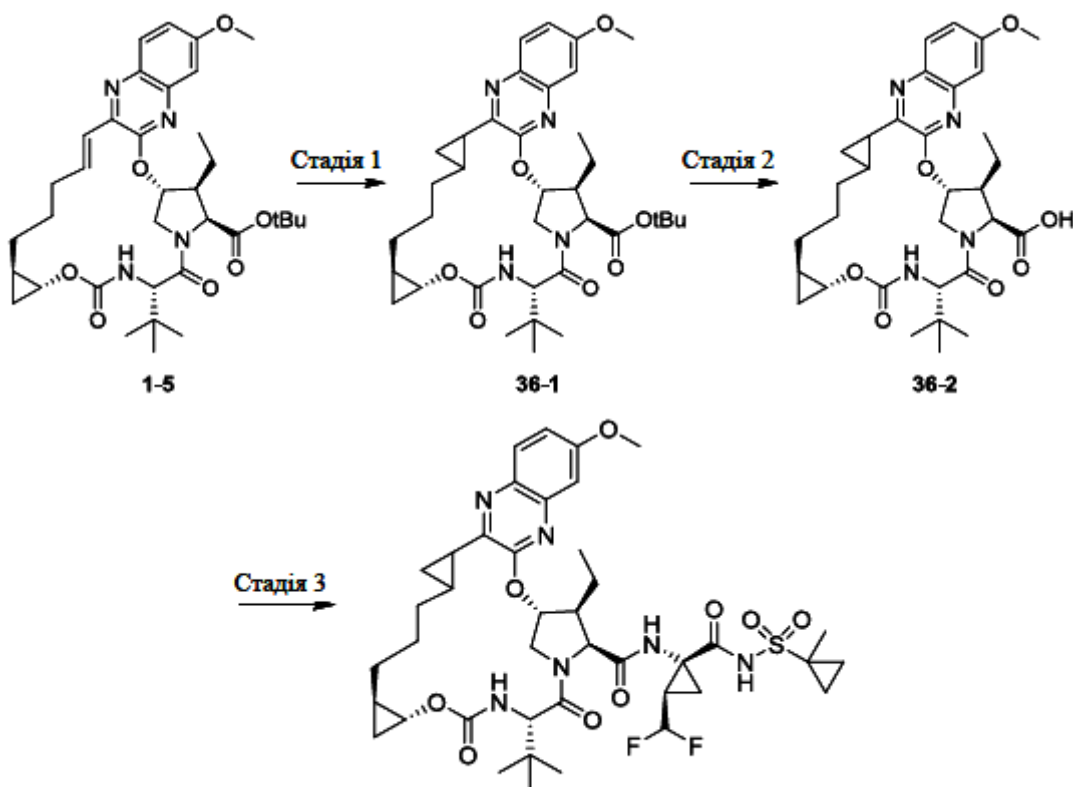
Приклад 35. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-дифторетил)-1-[[1-метилциклопропіл]сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 35

Приклад 35 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку A8 замість проміжної сполуки A10 на стадії 7. Виділяли приклад 35 (12,8 мг) з приблизно 90 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,78 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,4; спостерігали: 883,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,69 (шир, s, 1H), 7,98 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,53 (шир, s, 1H), 5,91 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,84 (tt, J_{H-F}=56 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 5,33 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,34 (ap d, J=9,6 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82 – 1,58 (m, 7H) 1,54 – 1,40 (m, 5H), 1,36 – 1,18 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,49 (m, 1H).

Приклад 36. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 21aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1a,3,4,5,6,9,10,17b, 18,18a,19,20,21,21a-тетрадекагідро-1H, 8H-7,10-метанодидициклопропа[13,14:18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 36

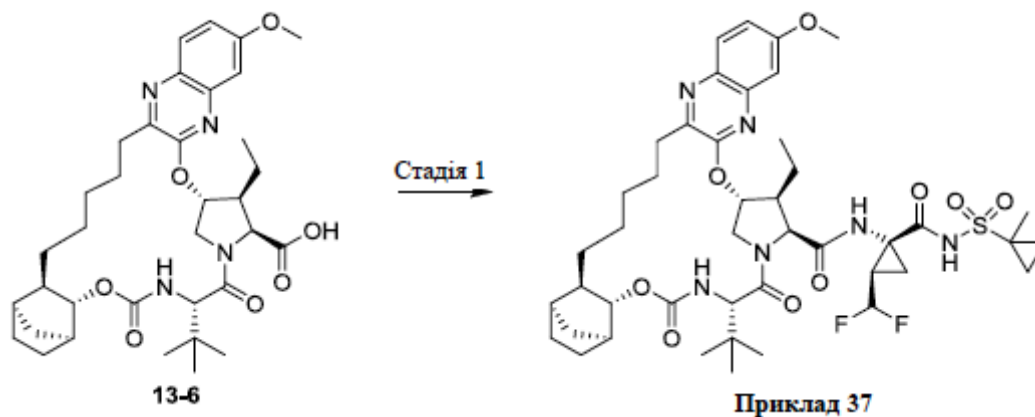
Стадія 1. Одержання сполуки 36-1: до розчину йодиду триметилсульфонію (72 мг, 0,32 ммоль) у суміші ДМСО/ТГФ (1:1, 2 мл) додавали гідрід натрію (60 %, 12 мг, 0,32 ммоль) та перемішували при КТ впродовж 2 год. Макроцикл 1-5 (103 мг, 0,16 ммоль) по краплям додавали у ТГФ (3 мл). Суміш нагрівали до 65 °C та перемішували впродовж 16 год. Після охолодження

до КТ суміш розводили сумішшю EtOAc/H₂O, екстрагували EtOAc, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–25 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 36-1 (27 мг) у вигляді залишку. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; спостерігали: 651,52.

Стадія 2. Одержання сполуки 36-2: до розчину 36-1 (26 мг, 0,04 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали TMSOTf (0,036 мл, 0,2 ммоль) та перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш за допомогою піпетки додавали у перемішуваний 1 н. розчин NaOH (2 мл). Через 10 хвил. суміш розводили ДХМ та підкисляли до pH 3 із застосуванням 1 н. водного розчину HCl. Після екстрагування водного шару із застосуванням ДХМ об'єднану органічну фазу сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–10 % сумішами EtOAc/MeOH) з одержанням сполуки 36-2 (24 мг) у вигляді залишку, який застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; спостерігали: 595,43.

Стадія 3. Одержання прикладу 36: до розчину 36-2 (24 мг, 0,041 ммоль), проміжної сполуки A10 (16 мг, 0,053 ммоль), TBTU (19 мг, 0,06 ммоль) та ДМАП (8 мг, 0,06 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Додавали ще проміжної сполуки A10 (16 мг, 0,053 ммоль), TBTU (19 мг, 0,06 ммоль), ДМАП (8 мг, 0,06 ммоль) та DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 4 год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш розводили EtOAc, промивали нас. водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 45–85 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 36 (3 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,06 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; спостерігали: 845,43. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, J=10 Гц, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 5,60 – 5,82 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 – 4,22 (dd, J=11,6, 4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,15 (m, 11H), 1,09 (s, 9H), 0,95 – 0,86 (m, 8H), 0,47 (m, 1H).

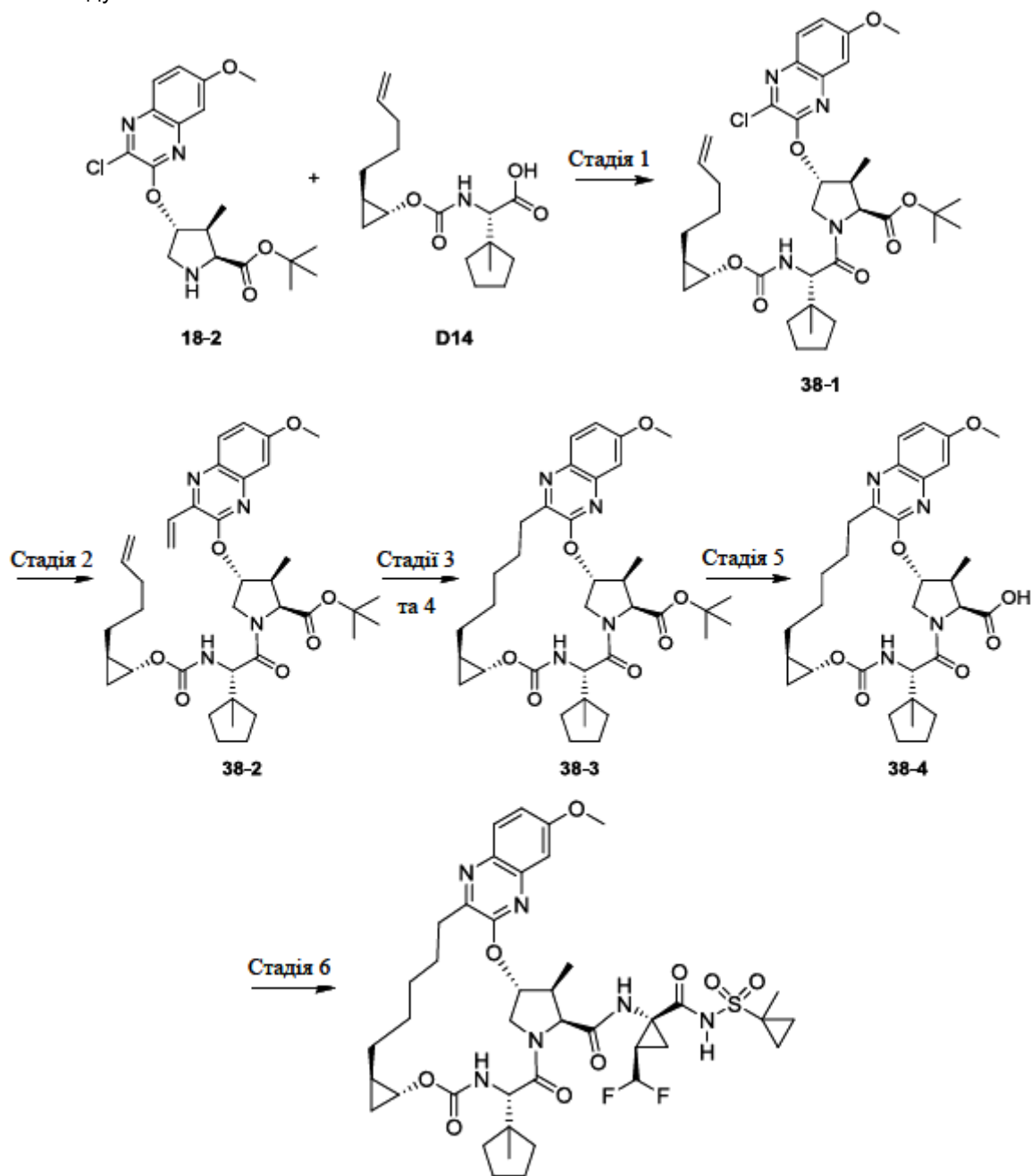
Приклад 37. Одержання (1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-12-етил-17-метокси-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-1,4:10,13-диметанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксадіазациклононадецин-11-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання прикладу 37: до розчину 13-6 (76 мг, 0,12 ммоль), проміжної сполуки A10 (44 мг, 0,14 ммоль), NATU (55 мг, 0,14 ммоль) та ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Додавали ще проміжної сполуки A10 (44 мг, 0,14 ммоль), NATU (55 мг, 0,14 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,18 ммоль), а потім DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 40 °C впродовж 50 год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш розводили EtOAc, промивали нас. водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 45–85 % сумішами MeCN/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 37 (30 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,44 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₄H₆₁F₂N₆O₉S: 887,42; спостерігали: 887,50. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,95 – 5,66 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 3,88

(s, 3H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,11 (br, 2H), 2,02 – 0,83 (m, 41H).

Приклад 38. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-9-метил-5-(1-метилциклопентил)-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду



Приклад 38

Стадія 1. Одержання сполуки 38-1: амін 18-2 (192 мг, 0,487 ммоль) обробляли ВЕР (246 мг, 0,898 ммоль), проміжною сполукою D14 (278 мг, 0,898 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) та DIPEA (0,42 мл, 2,4 ммоль), а потім нагрівали до 50 °С. Через 1 год. реакційну суміш розводили EtOAc. Органічний розчин промивали надлишком нас. водного розчину NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 35 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням аміду 38-1 (264 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₀ClN₄O₇: 685,34; спостерігали: 685,82.

Стадія 2. Одержання сполуки 38-2: амід 38-1 (264 мг, 0,385 ммоль) обробляли

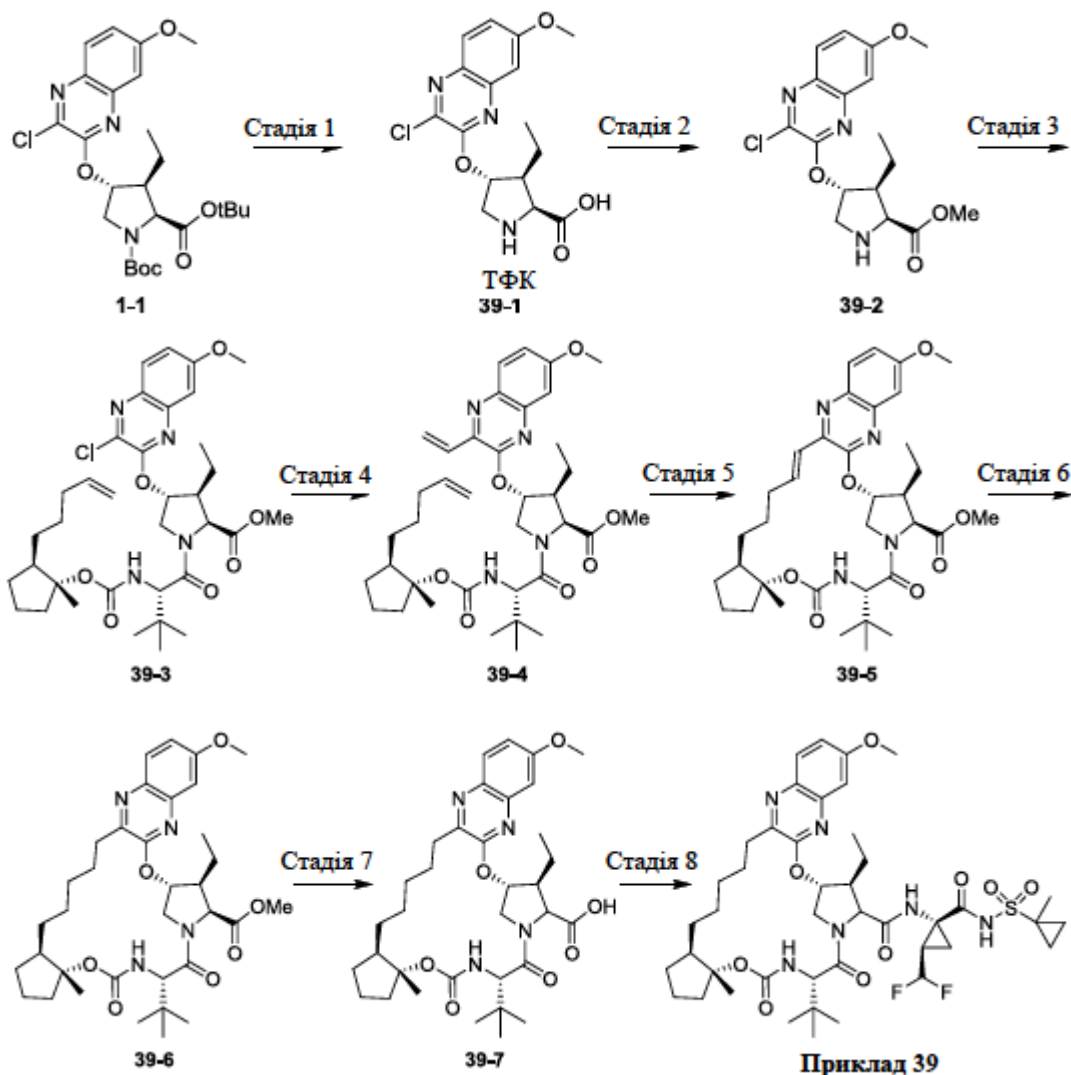
вінілтрифторборатом калію (82 мг, 0,615 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (33 мг, 0,041 ммоль), EtOH (4,0 мл) та ТЕА (0,086 мл, 0,62 ммоль), а потім нагрівали до температури зворотної конденсації. Через 55 хвил. реакційну суміш розводили EtOAc та промивали H₂O та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням вінілхіноксаліну 38-2 (168 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₃N₄O₇: 677,39; спостерігали: 677,38.

Стадії 3 та 4. Одержання сполуки 38-3: вінілхіноксалін 38-2 (225 мг, 0,332 ммоль) суспендували у ДХЕ (66 мл) та обробляли каталізатором Zhan 1B (42 мг, 0,067 ммоль, Strem). Суспензію дегазували шляхом продування N₂ впродовж 28 хвил., а потім нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 90 хвил. Потім реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням цільового макроциклу (168 мг; РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉N₄O₇: 649,36; спостерігали: 649,33). Макроцикл розчиняли у EtOH (25 мл) та EtOAc (5 мл) та обробляли Pd/C (10 мас. % Pd, 95 мг). Водень з балону пропускали через суспензію впродовж 1 хвил., реакційну суміш перемішували у атмосфері H₂ впродовж ще 1,5 год. Після завершення реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі з одержанням цільового макроциклу 38-3, який застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; спостерігали: 651,42.

Стадія 5. Одержання сполуки 38-4: неочищений 38-3 з попередньої стадії розчиняли у ДХМ (10 мл) та обробляли TMSOTf (0,23 мл, 1,3 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 1 год. 15 хвил. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок повторно розчиняли у ДХМ та за допомогою піпетки додавали у 1 М водний розчин NaOH. Суміш струшували впродовж 1 хвил., а потім підкисляли до рН ~ 1–2 із застосуванням 10 % водного розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували ДХМ та об'єднану органічну фазу сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 % - 20 % сумішами MeOH/EtOAc) з одержанням карбонової кислоти 38-4 (131 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₃N₄O₇: 595,31; спостерігали: 595,29.

Стадія 6. Одержання прикладу 38: карбонову кислоту 38-4 (131 мг, 0,220 ммоль) та проміжну сполуку A10 (81 мг, 0,264 ммоль) обробляли TBUT (85 мг, 0,264 ммоль), ДМАП (32 мг, 0,264 ммоль), ДХМ (2,6 мл) та DIPEA (0,38 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням прикладу 38 (74 мг) з приблизно 90 % чистотою у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,93 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845,37; спостерігали: 845,57. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=9,0 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,81 (td, J=55,9, 6,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,52 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=11,9 Гц, 3,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,97–2,90 (m, 1H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85–1,41 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, J=7,4 Гц, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,91 (t, J=4,3 Гц, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Приклад 39. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-11-етил-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 39-1: простий ефір хіноксаліну 1-1 (588,7 мг, 1,159 ммоль) розчиняли у ТФК (5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. ТФК видаляли у вакуумі з одержанням солі ТФК 39-1 (631,2 мг) у вигляді безбарвного порошку. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₆H₁₉ClN₃O₄: 352,1; спостерігали: 352,1.

Стадія 2. Одержання сполуки 39-2: сіль ТФК 39-1 (631,2 мг, 1,159 ммоль) розчиняли у суміші CH₂Cl₂/MeOH (3 мл/3 мл). До розчину при КТ додавали розчин TMSCHN₂ (2 М розчин у гексані, 3 мл, 5,177 ммоль). Розчин перемішували впродовж 30 хвил. з одержанням суспензії, яку фільтрували через лійку з пористим скляним фільтром для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (100 % етилацетату з одержанням складного метилового ефіру 39-2 (213,0 мг) у вигляді безбарвних кристалів. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₇H₂₁ClN₃O₄: 366,1; спостерігали: 366,1.

Стадія 3. Одержання сполуки 39-3: проміжну сполуку D7 (191,2 мг, 0,587 ммоль) та складний метиловий ефір 39-2 (414,1 мг, 1,132 ммоль) при КТ впродовж 4 год. обробляли НАТУ (860,0 мг, 2,264 ммоль) та DIPEA (0,59 мл, 3,396 ммоль) у ДМФА (8 мл). Реакцію гасили H₂O (50 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (три рази по 50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Після видалення осушувача за допомогою фільтрування розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % сумішшю етилацетату у гексані) з одержанням цільового аміду 39-3 (573,9 мг) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+Na]⁺ вираховано для C₃₃H₄₉ClN₄NaO₇: 695,3; спостерігали: 695,3.

Стадія 4. Одержання сполуки 39-4: амід 39-3 (573,9 мг, 0,8524 ммоль), трифторвінілборат калію (171,3 мг, 1,279 ммоль) та PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (62,4 мг, 0,085 ммоль) обробляли Et₃N (0,18 мл, 1,279 ммоль) у EtOH (8 мл) у атмосфері азоту та обережно кип'ятили із зворотним

холодильником впродовж 30 хвил. Реакційну суміш розводили PhMe (30 мл) та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % сумішшю етилацетату у гексані) з одержанням цільового вінілхіноксаліну 39-4 (542,0 мг, 0,8152 ммоль) у вигляді помаранчевої піни. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₂N₄NaO₇: 687,4; спостерігали: 687,3.

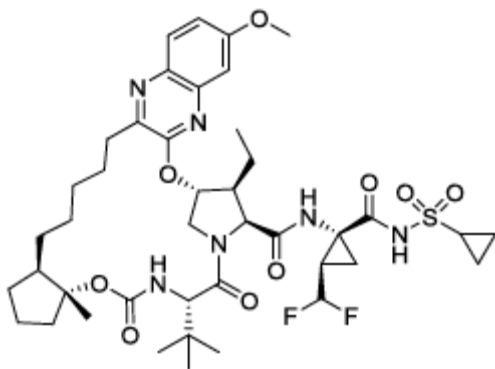
Стадія 5. Одержання сполуки 39-5: вінілхіноксалін 39-4 (542,0 мг, 0,8152 ммоль) обробляли каталізатором Zhan 1В (59,8 мг, 0,08 ммоль, Strem) у ДХЕ (41 мл). Суміш гріли при 80 °С впродовж 1 год. Додавали ще каталізатору Zhan 1В (59,8 мг, 0,08 ммоль, Strem) та суміш гріли при 80 °С впродовж ще 30 хвил. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20 % сумішшю етилацетату у гексані) з одержанням макроциклу 39-5 (401,0 мг, 0,6297 ммоль) у вигляді помаранчевої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,4; спостерігали: 637,3.

Стадія 6. Одержання сполуки 39-6: макроцикл 39-5 (401,0 мг, 0,6297 ммоль) вносили у 1,4-діоксан (15 мл) та обробляли Pd/C (10 мас. % Pd, 200,0 мг) та MgO (200,0 мг) при перемішуванні у атмосфері водню. Суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (5 г) із застосуванням EtOAc (80 мл). Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням макроциклу 39-6 (425,3 мг) у вигляді світло-помаранчевої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,4; спостерігали: 639,3.

Стадія 7. Одержання сполуки 39-7: макроцикл 39-6 (74,8 мг, 0,110 ммоль) обробляли 2 М водним розчином LiOH (1,6 мл, 3,15 ммоль) у суміші MeOH/ТГФ (4 мл /4 мл) при КТ впродовж 8 год., при 50 °С впродовж 2 год., а потім при 60 °С впродовж 3 год. Суміш охолоджували до 0 °С із застосуванням льодяної бані. До суміші додавали сольовий розчин (30 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (три рази по 30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Після видалення осушувача за допомогою фільтрування розчинник видаляли у вакуумі з одержанням карбонової кислоти 39-7 (370,6 мг, 0,5932 ммоль) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,4; спостерігали: 625,3.

Стадія 8. Одержання прикладу 39: карбонову кислоту 39-7 (100,0 мг, 0,1601 ммоль) та проміжну сполуку A10 (73,2 мг, 0,2401 ммоль) при КТ впродовж 5 год. обробляли НАТУ (91,3 мг, 0,2401 ммоль) та DIPEA (0,14 мл, 0,8005 ммоль) у ДМФА (3 мл). Реакцію гасили H₂O (30 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (три рази по 30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл) та сушили над безводним Na₂SO₄. Після видалення осушувача за допомогою фільтрування розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (25-100 % сумішами етилацетату у гексані). Фракції, які містять цільовий продукт, концентрували у вакуумі та залишок додатково очищали за допомогою надкритичної флюїдної колонкової хроматографії (DAICEL Chiralpak IC 10 × 250 мм, 18,9 мл/хвил., 35 % MeOH, 15 атм. 40 °С) з одержанням прикладу 39 (80,5 мг, 0,0920 ммоль, 57 %) у вигляді безбарвного порошку. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,35 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₃H₆₁F₂N₆O₉S: 875,4; спостерігали: 875,4. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,73 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,73 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,40–4,60 (m, 1H), 4,22 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,16–3,30 (m, 1H), 2,50–2,77 (m, 2H), 2,20–0,60 (m, 21H), 1,35 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

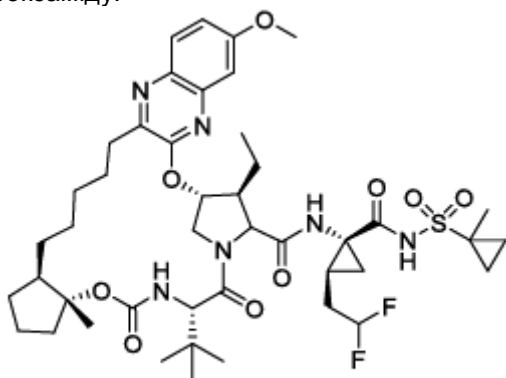
Приклад 40. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-11-етил-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду



Приклад 40

Приклад 40 отримували аналогічно прикладу 39, використовуючи проміжну сполуку A9 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли приклад 40 (70,9 мг) з приблизно 92 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,24 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 861,4; спостерігали: 861,4. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,60–6,10 (m, 3H), 4,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,2 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,03–4,10 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12–3,28 (m, 1H), 2,89–3,05 (m, 1H), 2,50–2,76 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 19H), 1,36 (s, 3H) 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

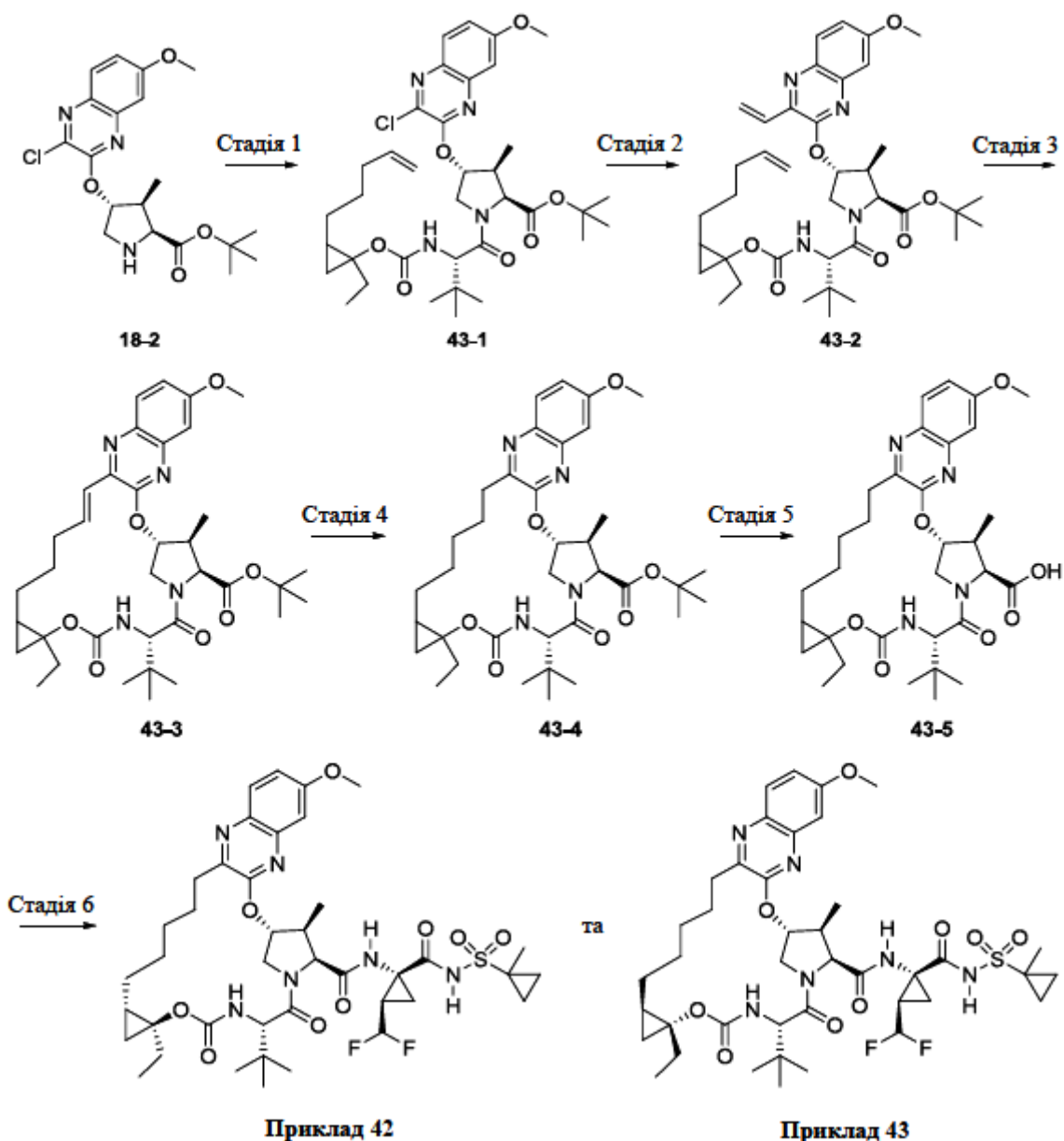
Приклад 41. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-дифторетил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-11-етил-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Приклад 41

Приклад 41 отримували аналогічно прикладу 39, використовуючи проміжну сполуку A8 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли приклад 41 (4,3 мг) з приблизно 92 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,36 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S: 889,4; спостерігали: 889,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃COCD₃) δ 7,83 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,19–7,30 (m, 1H), 5,74–6,30 (m, 3H), 4,70 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,24 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,12 (d, J=12,0, 9,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,10–3,26 (m, 1H), 2,56–2,80 (m, 2H), 2,30–0,80 (m, 25H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (s, 9H).

Приклад 42 та приклад 43. Одержання (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-1a-етил-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду та (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-1a-етил-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду



Стадія 1. Одержання сполуки 43-1: до розчину суміші проміжної сполуки D15 (281 мг, 0,81 ммоль) та проміжної сполуки 18-2 (290 мг, 0,74 ммоль) у MeCN (3,7 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали НАТУ (308 мг, 0,81 ммоль), а потім DIPEA (640 мкл, 3,68 ммоль). Через 17 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 43-1 (121 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді безбарвної маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₂ClN₄O₇: 687,3; спостерігали: 687,5.

Стадія 2. Одержання сполуки 43-2: до розчину суміші діастереомерів 43-1 (121 мг, 176 мкмоль), TEA (38 мкл, 264 мкмоль) та вінілтрифторборату калію (35,4 мг, 264 мкмоль) у EtOH (0,88 мл) додавали PdCl₂(dppf) (14,4 мг, 17,6 мкмоль). Реакційну суміш дегазували із застосуванням аргону впродовж 10 хвил. та нагрівали до 78 °С. Через 25 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 43-2 (105 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₅N₄O₇: 679,4; спостерігали: 679,5.

Стадія 3. Одержання сполуки 43-3: до розчину суміші діастереомерів 43-2 (105 мг, 155 мкмоль) у ДХЕ (31 мл) додавали каталізатор Zhan 1В (11,3 мг, 15,5 мкмоль, Strem) та реакційну суміш дегазували впродовж 10 хвилин із застосуванням аргону. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 15 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–100 %

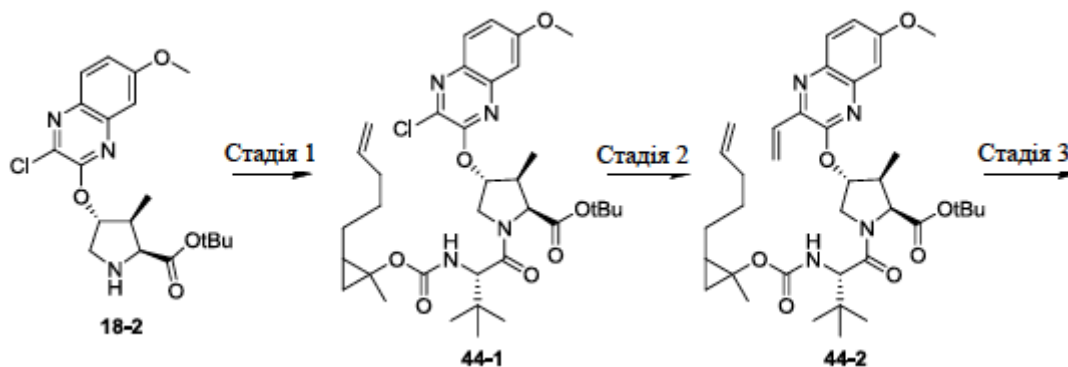
сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 43-3 (52,3 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,4; спостерігали: 651,5.

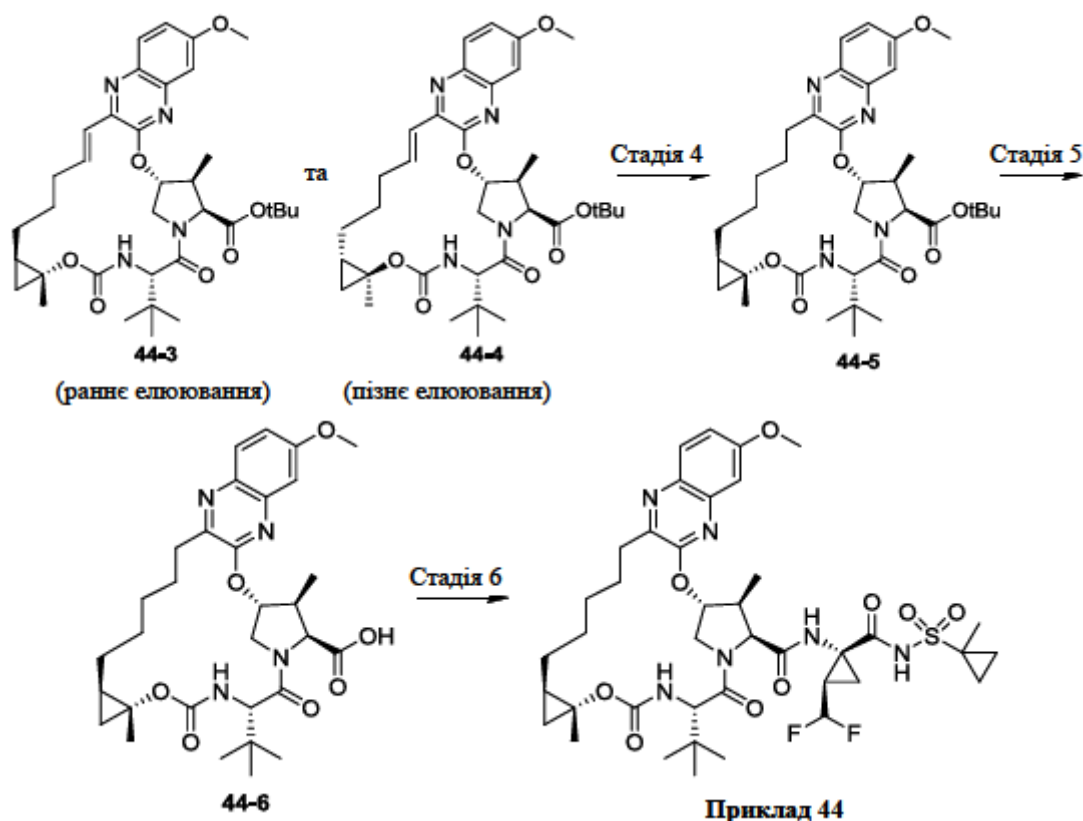
Стадія 4. Одержання сполуки 43-4: до розчину суміші діастереомерів 43-3 (52 мг, 80 мкмоль) у етанолі (0,4 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 9 мг, 8 мкмоль). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ. Через 45 хвил. реакційну суміш розводили етилацетатом (1 мл) та фільтрували через шар целіту із застосуванням етилацетату (3 × 1 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 43-4 (49 мг, 1:1 суміш діастереомерів), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₂N₄O₇: 653,4; спостерігали: 653,6.

Стадія 5. Одержання сполуки 43-5: до розчину суміші діастереомерів 43-4 (49 мг, 67 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали TMSOTf (60 мкл, 0,34 ммоль). Через 3 год. реакційну суміш повільно додавали до 0,25 н. водному розчину NaOH (попередньо охолоджену до 0 °C, 1 мл). Отриману суміш розводили 1 н. водним розчином HCl (5 мл) та екстрагували ДХМ (3 × 5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували з одержанням сполуки 43-5 (71 мг, 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді коричневої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₅N₄O₇: 597,3; спостерігали: 597,5.

Стадія 6. Одержання прикладів 42 та 43: до розчину суміші діастереомерів 43-5 (71 мг, ~67 мкмоль) та проміжної сполуки A10 (54 мг, 178 мкмоль) у MeCN (1,00 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали HATU (69 мг, 178 мкмоль), а потім DIPEA (155 мкл, 0,89 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–100 % сумішами етилацетат/гексан). Фракції, які містять цільовий продукт, об'єднували та повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 50–100 % сумішами MeCN/H₂O з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням прикладу 42 (10 мг) та прикладу 43 (10 мг) у вигляді сірувато-білих порошків. Приклад 42: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,04 хвил. [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; спостерігали: 847,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,70 (td, J=55,8, 6,4 Гц, 1H), 5,65 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,44 (шир, s, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 4H), 1,80 – 1,53 (m, 5H), 1,50 (шир, s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 – 1,31 (m, 1H), 1,33 – 1,09 (m, 5H), 1,06 (s, 9H), 1,05 – 0,95 (m, 6H), 0,92 – 0,73 (m, 3H). Приклад 43: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,17 хвил. [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,4; спостерігали: 847,6. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 5,68 (td, J_{H-F}=55,5, 6,7 Гц, 1H), 5,59 (d, J=3,7 Гц, 1H), 4,45 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,29 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (dd, J=12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 5H), 1,44 (шир, s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,34 – 1,02 (m, 8H), 1,00 (s, 9H), 0,99 – 0,89 (m, 5H), 0,85 – 0,74 (m, 3H).

Приклад 44. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 44-1: НАТУ (544 мг, 1,43 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,83 мл, 4,76 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 18-2 (429 мг, 1,09 ммоль) та суміші проміжних сполук D6 (395 мг, 1,33 ммоль) у 12 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж

5 ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 44-1 (545 мг; 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₅₀ClN₄O₇: 673,33; спостерігали: 673,47.

Стадія 2. Одержання сполуки 44-2: Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (74 мг, 0,091 ммоль, Strem) при кімнатній температурі додавали до деоксигенованої суміші 44-1 (542 мг, 0,805 ммоль), вінілтрифторборату калію (168 мг, 1,25 ммоль) та триетиламіну (0,170 мл, 1,21 ммоль) у 9 мл EtOH. Реакційну суміш гріли при 78 °C у атмосфері аргону впродовж 75 хвилин. Після охолодження до КТ додавали толуолу 6 мл та реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–35 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 44-2 (438 мг; 1:1 суміш діастереомерів) у вигляді жовтої плівки. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₃N₄O₇: 665,38; спостерігали: 665,55.

Стадія 3. Одержання сполуки 44-3 та сполуки 44-4: суміш діастереомерів 44-2 (437 мг, 0,658 ммоль) та каталізатор Zhan 1B (81 мг, 0,072 ммоль, Strem) у 131 мл ДХЕ деоксигенували у атмосфері аргону впродовж 25 хвилин. Потім суміш гріли при 95 °C впродовж 50 хвилин, додавали ще 7 мг каталізатору Zhan 1B та реакційну суміш гріли при 95 °C впродовж 10 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–40 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням індивідуальних діастереомерів 44-3 (143 мг, компонент з

25 більш раннім елюванням) у вигляді світло-жовтої плівки та 44-4 (118 мг, компонент з більш пізнім елюванням) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Елюований раніше 44-3: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; спостерігали: 637,45. Елюований пізніше 44-4: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₉N₄O₇: 637,35; спостерігали: 637,59.

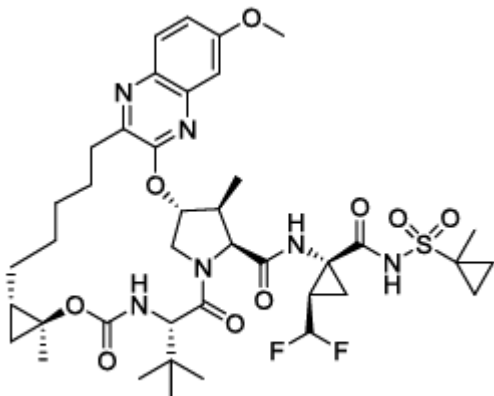
Стадія 4. Одержання сполуки 44-5: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 48 мг, 0,045 ммоль) додавали до розчину 44-3 (143 мг, 0,225 ммоль) у 6 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували впродовж 90 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 44-5 (130 мг) у вигляді коричневої твердої плівки, яку застосовували на

наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₅₁N₄O₇: 639,37; спостерігали: 639,53.

Стадія 5. Одержання сполуки 44-6: TMSOTf (0,53 мл, 2,91 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері аргону по краплям додавали до розчину 44-5 (130 мг, 1,27 ммоль) у 3,8 мл дихлорметану. Через одну годину додавали ще 0,22 мл TMSOTf. Через ще одну годину додавали ще 0,20 мл TMSOTf. Через 40 хвилин додавали 0,25 мл TMSOTf. Через одну годину реакційну суміш вносили у 10 мл дихлорметану та реакцію гасили шляхом додавання при перемішуванні 20 мл 1 н. водного розчину HCl. Шари розділяли та водний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 44-6 (113 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₁H₄₃N₄O₇: 583,31; спостерігали: 583,45.

Стадія 6. Одержання прикладу 44: NATU (53 мг, 0,139 ммоль) та DIPEA (0,080 мл, 0,459 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші 44-6 (51 мг, 0,088 ммоль) та проміжної сполуки A10 (49 мг, 0,161 ммоль) у 1,5 мл MeCN. Після перемішування впродовж ночі додавали ще 13 мг проміжної сполуки A10. Через одну годину реакційну суміш вносили у 15 мл етилацетату, а потім у 20 мл 1 н. водного розчину HCl. Шари розділяли та водний розчин три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–40 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням прикладу 44 (41 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,86 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; спостерігали: 833,51. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,79 (d, J=10 Гц, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=6,4 Гц, 1H), 5,73–5,70 (m, 1H), 4,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,26–4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05–2,91 (m, 1H), 2,90–2,82 (m, 1H), 2,77–2,68 (m, 1H), 2,06–1,94 (m, 2H), 1,88–1,74 (m, 1H), 1,72–1,58 (m, 3H), 1,58–1,44 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43–1,36 (m, 1H), 1,12–1,02 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, J=4 Гц, 3H), 1,00–0,94 (m, 2H), 0,92–0,84 (m, 3H), 0,16–0,11 (m, 1H).

Приклад 45. Одержання (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

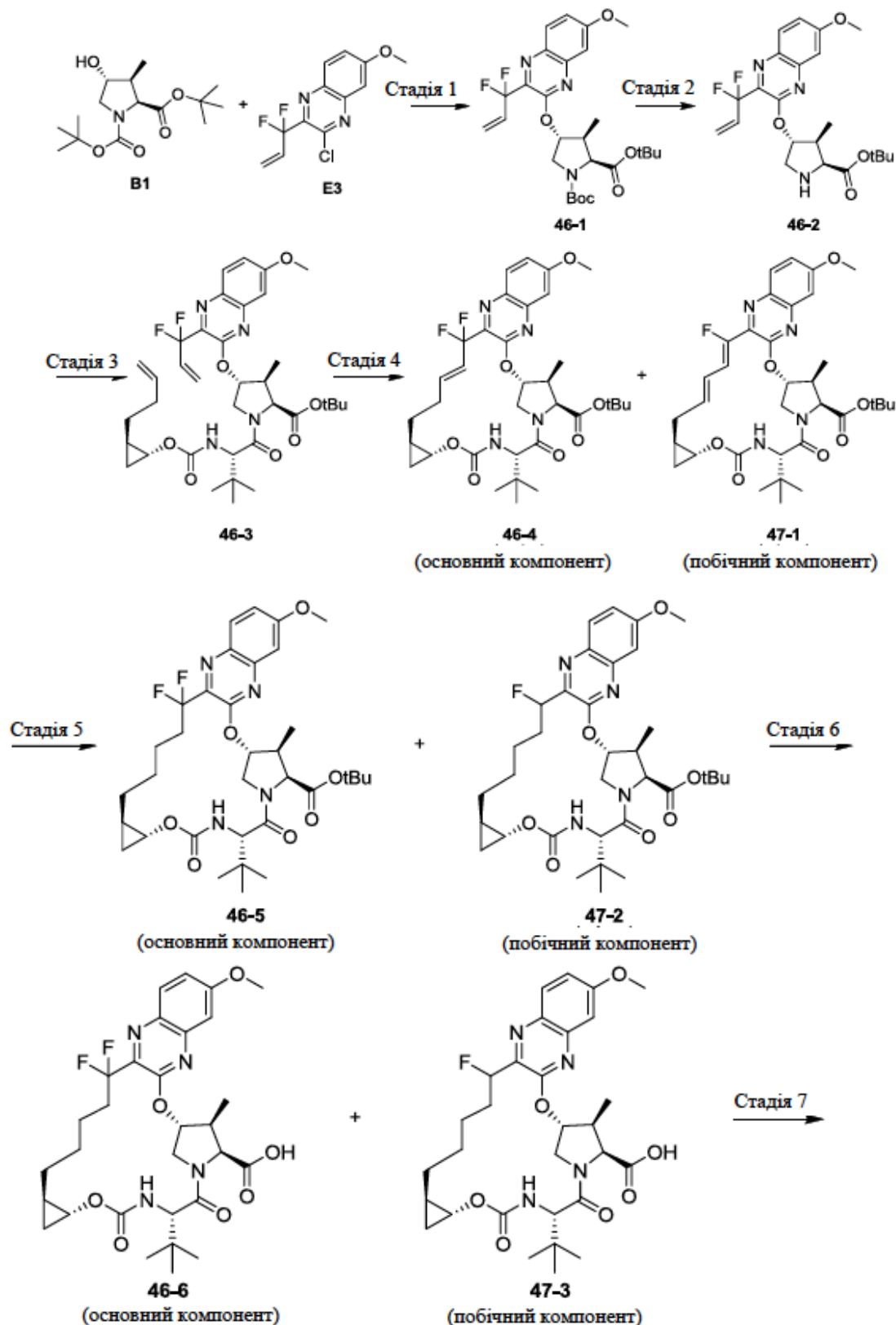


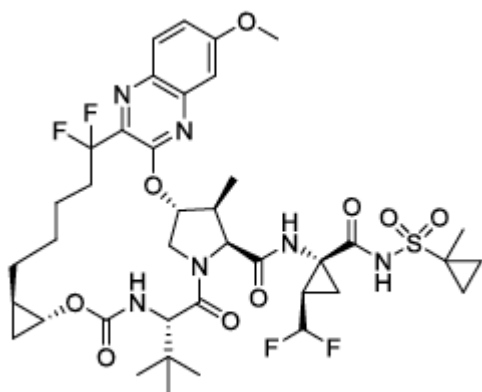
Приклад 45

Приклад 45 отримували аналогічно прикладу 44, використовуючи елюйований пізніше 44-4 замість елюйованого раніше 44-3 на стадії 4. Виділяли приклад 45 (23 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,92 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833,36; спостерігали: 833,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,25–7,19 (m, 2H), 6,55 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,78 (td, J_{H-F}=61 Гц, J=6 Гц, 1H), 5,52–5,48 (m, 1H), 4,58 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,52 (d, J=12 Гц, 1H), 4,17–4,10 (m, 1H), 4,04 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22–3,14 (m, 1H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,78–2,66 (m, 1H), 2,08–1,90 (m, 2H), 1,76–1,64 (m, 1H), 1,63–1,50 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,47–1,36 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,18–1,06 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,07 (m, 3H), 1,00–0,80 (m, 4H), 0,10–0,04 (m, 1H).

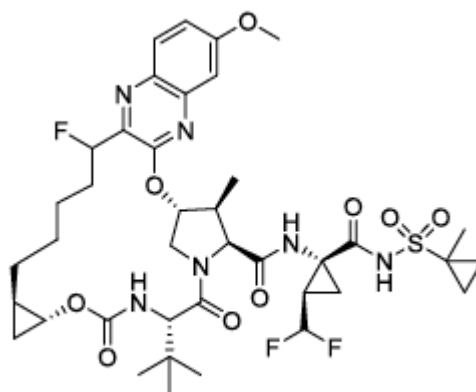
Приклади 46 та 47. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-18,18-дифтор-14-

- метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагідро-8Н-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазициклононадецино[11,12-в]хіноксалін-8-карбоксаміду та (1аR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22аR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамойл]циклопропіл]-18-фтор-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1а,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22а-тетрадекагідро-8Н-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазициклононадецино[11,12-в]хіноксалін-8-карбоксаміду.





Приклад 46



Приклад 47

Стадія 1. Одержання сполуки 46-1: суміш проміжної сполуки В1 (627 мг, 2,08 ммоль), проміжної сполуки Е3 (548 мг, 1,91 ммоль) та карбонату цезію (744 мг, 2,28 ммоль) у 7 мл ДМФА перемішували при 85 °С у атмосфері аргону впродовж 36 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, вносили у 30 мл води та водний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 46-1 (891 мг) у вигляді білої твердої речовини. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₇H₃₆F₂N₃O₆: 536,25; спостерігали: 536,35.

Стадія 2. Одержання сполуки 46-2: простий ефір хіноксаліну 46-1 (478 мг, 0,893 ммоль) при кімнатній температурі розчиняли у 4,2 мл трет-бутилацетату та 1,1 мл дихлорметану. По краплям додавали MeSO₃H (0,30 мл, 4,67 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш переносили у перемішувану суміш EtOAc (20 мл) та насиченого водного розчину NaHCO₃ (30 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням аміну 46-2 у вигляді жовтої твердої плівки (346 мг). PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₂H₂₈F₂N₃O₄: 436,20; спостерігали: 436,29.

Стадія 3. Одержання сполуки 46-3: NATU (396 мг, 1,04 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,57 мл, 3,29 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 46-2 (345 мг, 0,793 ммоль) та проміжної сполуки D11 (260 мг, 0,965 ммоль) у 9 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–40 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 46-3 (545 мг) у вигляді прозорої твердої плівки. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; спостерігали: 687,57.

Стадія 4. Одержання сполуки 46-4: суміш сполуки 46-3 (480 мг, 0,699 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (61 мг, 0,083 ммоль, Strem) у 140 мл ДХЕ деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 18 хвилин. Потім суміш гріли при 95 °С впродовж 70 хвилин. Додавали ще 20 мг каталізатору Zhan 1B та суміш перемішували при 95 °С впродовж однієї години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–35 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням нерозділювальної суміші 46-4 (основний компонент) та приблизно 15 % 47-1 (побічний компонент; сумарно 233 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини. Основний компонент 46-4: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₅F₂N₄O₇: 665,38; спостерігали: 665,50. Побічний компонент 47-1: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₄FN₄O₇: 639,31; спостерігали: 639,49.

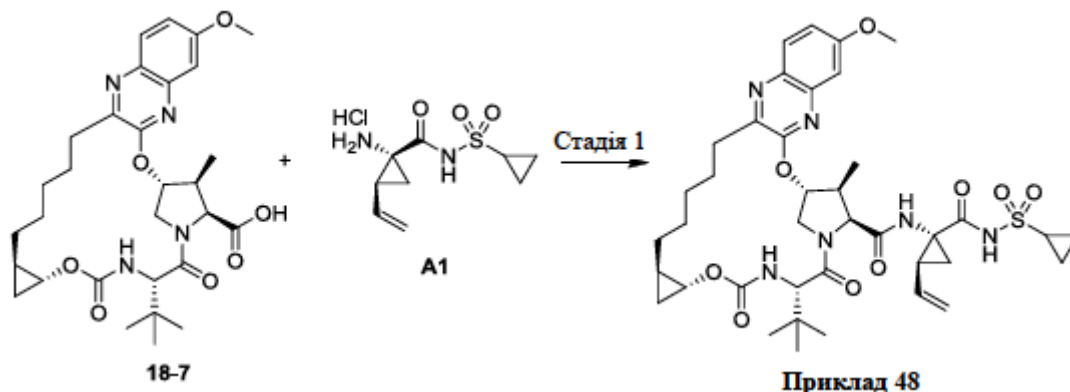
Стадія 5. Одержання суміші сполуки 46-5 та сполуки 47-2: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 70 мг, 0,066 ммоль) додавали до розчину суміші сполуки 46-4 та сполуки 47-1 (232 мг, 0,353 ммоль) з попередньої стадії у 9 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та перемішували впродовж 7 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням суміші сполуки 46-5 (основний компонент) та сполуки 47-2 (побічний компонент; сумарно 216 мг) у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Основний компонент 46-5: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₇F₂N₄O₇: 661,33; спостерігали: 661,52. Побічний компонент 47-2: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₈FN₄O₇: 643,34; спостерігали:

643,57.

Стадія 6. Одержання суміші сполуки 46-6 та сполуки 47-3: TMSOTf (0,35 мл, 1,90 ммоль) при КТ у атмосфері аргону по краплям додавали до розчину суміші сполуки 46-5 та сполуки 47-2 (215 мг, 0,326 ммоль) з попередньої стадії у 6,5 мл дихлорметану. Через 1 год. додавали ще 0,18 мл TMSOTf. Через ще одну годину додавали ще 0,30 мл TMSOTf. Через 2 год. додавали 0,18 мл TMSOTf. Через 1 год. додавали ще 0,18 мл TMSOTf. Через 45 хвилин реакційну суміш вносили у 25 мл дихлорметану та реакцію гасили шляхом додавання при перемішуванні 30 мл 1 н. водного розчину HCl. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 40 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням нерозділювальної суміші сполуки 46-6 (основний компонент) та сполуки 47-3 (побічний компонент; сумарно 187 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Основний компонент 46-6: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₀H₃₉F₂N₄O₇: 605,27; спостерігали: 605,44. Побічний компонент 47-3: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₀H₃₉FN₄O₇: 587,28; спостерігали: 587,38.

Стадія 7. Одержання прикладу 46 та прикладу 47: HATU (160 мг, 0,421 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 46-6 та сполуки 47-3 (150 мг, 0,248 ммоль) з попередньої стадії та проміжної сполуки A10 (150 мг, 0,496 ммоль) у 6,5 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 30 мл етилацетату, а потім у 30 мл 1 н. водного розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням солі трифтороцтової кислоти прикладу 46 (107 мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини та 1:1 суміші солей трифтороцтової кислоти діастереомерів прикладу 47 (12 мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Приклад 46: час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,60 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,33; спостерігали: 855,63. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,78 (td, J_{H-F}=66 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,68–5,66 (m, 1H), 4,57 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J=12 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J=12, 4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,64–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 3H), 1,86–1,74 (m, 3H), 1,73–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49–1,44 (m, 1H), 1,42–1,38 (m, 1H), 1,11–1,04 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), 1,02–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,78–0,66 (m, 1H), 0,54–0,46 (m, 1H). Приклад 47 (1:1 суміш діастереомерів): час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,45 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,34; спостерігали: 837,63. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,99–5,43 (m, 1H), 5,79 (td, J_{H-F}=55 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,53–5,50 (m, 1H), 4,57–4,44 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,13 (dd, J=12,4, 4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83–3,79 (m, 1H), 2,94–2,80 (m, 2H), 2,28–2,14 (m, 1H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,88–1,69 (m, 4H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44–1,36 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 1H), 1,14–1,04 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,02–0,86 (m, 4H), 0,74–0,64 (m, 1H), 0,58–0,48 (m, 1H).

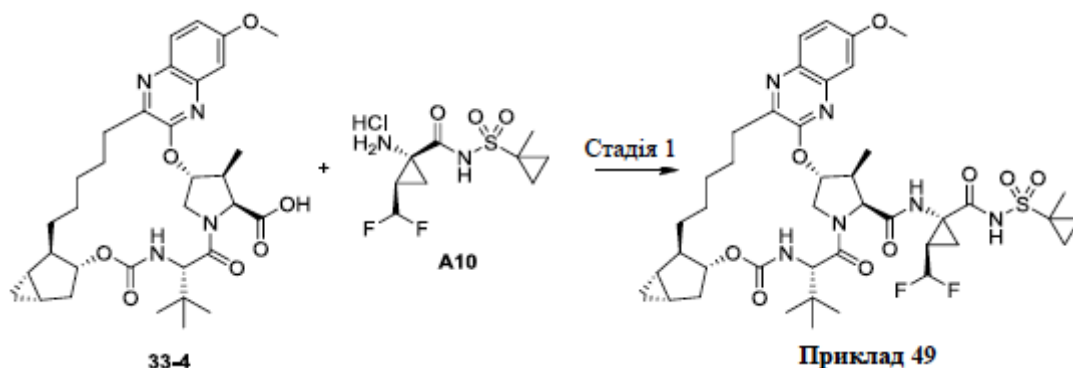
Приклад 48. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-((1R, 2S)-1-((циклопропілсульфоніл)карбамоїл)-2-етенілциклопропіл)-14-метокси-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метано-циклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1: Одержання прикладу 48: до суспензії кислоти 18-7 (9,7 мг, 0,017 ммоль) та проміжної сполуки A1 (13 мг, 0,049 ммоль) у MeCN (0,4 мл) додавали DIPEA (40 мкл, 0,23

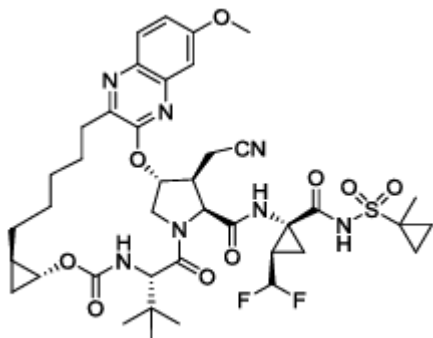
ммоль). До отриманого розчину додавали НАТУ (12,5 мг, 0,033 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. та розводили EtOAc (2 мл), 0,2 М водним розчином HCl (1 мл) та сольовим розчином (1 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 2 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку, який розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на 1 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 50 % сумішами ацетону у гексані) отримували залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 48 у вигляді білої аморфної твердої речовини (8,4 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,52 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₃N₆O₉S: 781,4; спостерігали: 781,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 1H), 5,57 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,48 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 3H), 4,12 (dd, J=11,8, 4,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 4H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,94 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 1,87 – 1,24 (m, 9H), 1,17 (d, J=7,4 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,91 (m, 5H), 0,75 – 0,65 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, J=6,0 Гц, 1H).

Приклад 49. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-15-метокси-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гекса-декагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксан-діазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.



Стадія 1: Одержання прикладу 49: до суспензії кислоти 33-4 (30 мг, 0,049 ммоль) та проміжної сполуки A10 (31 мг, 0,10 ммоль) у MeCN (700 мкл) додавали DIPEA (70 мкл, 0,40 ммоль). До отриманого розчину додавали НАТУ (32 мг, 0,084 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Потім додавали ще порцію проміжної сполуки A10 (6 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 30 хвил., а потім розводили EtOAc (30 мл), 0,2 М водним розчином HCl (15 мл) та сольовим розчином (15 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та адсорбували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 50 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 49 у вигляді білої аморфної твердої речовини (30,5 мг). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,15 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; спостерігали: 859,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,14 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,28 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,00 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 4,12 (dd, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,63 (m, 4H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 4H), 1,81 – 0,95 (m, 26H), 0,92 – 0,75 (m, 3H), 0,57 – 0,45 (m, 1H), 0,44 – 0,36 (m, 1H).

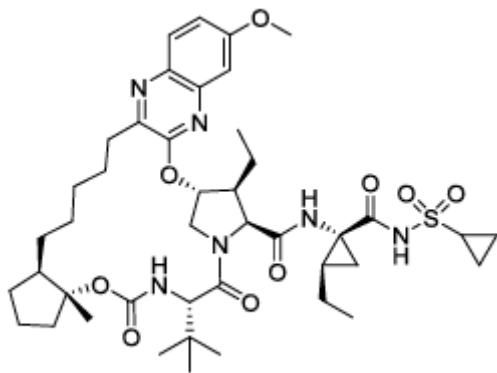
Приклад 50. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-9-(ціанометил)-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксидіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 50

Приклад 50 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку В8 замість проміжної сполуки В4 на стадії 1. Приклад 50 очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini, 58–98 % АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням твердої речовини (5 мг) у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,29 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₁F₂N₇O₉S: 844,94; спостерігали: 844,58. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,71 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,08 – 5,80 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,06 – 2,83 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,14 – 1,47 (m, 17H), 1,03(s, 9H), 0,92 (m, 4H), 0,65 (m, 1H), 0,45 – 0,43 (m, 1H).

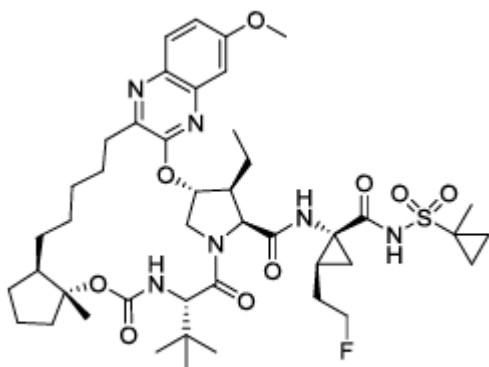
Приклад 51. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-N-((1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамойл]-2-етилциклопропіл)-11-етил-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.



Приклад 51

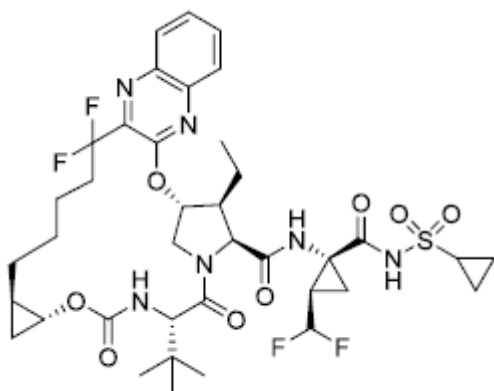
Приклад 51 отримували аналогічно прикладу 39, використовуючи проміжну сполуку А3 замість проміжної сполуки А10 на стадії 8. Виділяли приклад 51 (12,3 мг) з приблизно 96,5 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,38 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₃H₆₃N₆O₉S: 839,4; спостерігали: 839,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,57-5,83 (m, 2H), 4,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,24 (dd, J=10,8, 6,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,82 (dd, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 0,60-2,10 (m, 32H), 0,84 (s, 9H).

Приклад 52. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-11-етил-N-[(1R, 2S)-2-(2-фторетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамойл]циклопропіл]-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду.

**Приклад 52**

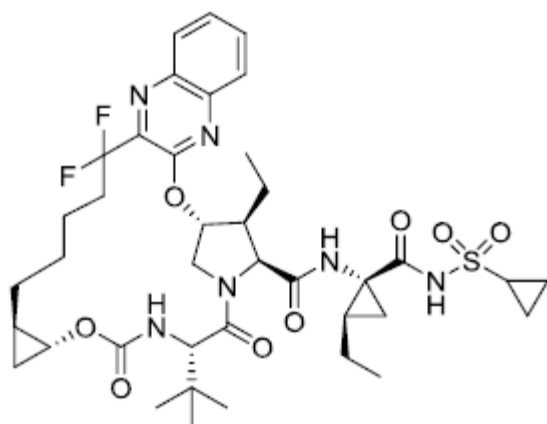
Приклад 52 отримували аналогічно прикладу 39, використовуючи проміжну сполуку А6 замість проміжної сполуки А10 на стадії 8. Виділяли приклад 52 (12,3 мг) з приблизно 96,5 % чистотою. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,60 хвил. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,31 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₄H₆₄FN₆O₉S: 871,4; спостерігали: 871,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,75-6,02 (m, 2H), 4,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,54 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,36-4,49 (m, 1H), 4,23 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,04 (dd, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 35H), 1,04 (s, 9H).

Приклад 53. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метано-циклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

**Приклад 53**

Приклад 53 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку Е4 замість проміжної сполуки Е3 на стадії 1 та проміжну сполуку А9 замість проміжної сполуки А10 на стадії 7. Виділяли приклад 53 (8,8 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₄₈F₄N₆O₈S: 825,32; спостерігали: 825,75. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (t, J=10,3 Гц, 2H), 4,36 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=12,1, 3,6 Гц, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,08 – 2,75 (m, 1H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,14 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,67 (m, 4H), 1,47 (tt, J=13,9, 7,1 Гц, 4H), 1,35 (s, 2H), 1,20 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,15 – 0,64 (m, 19H), 0,51 (q, J=6,4 Гц, 1H).

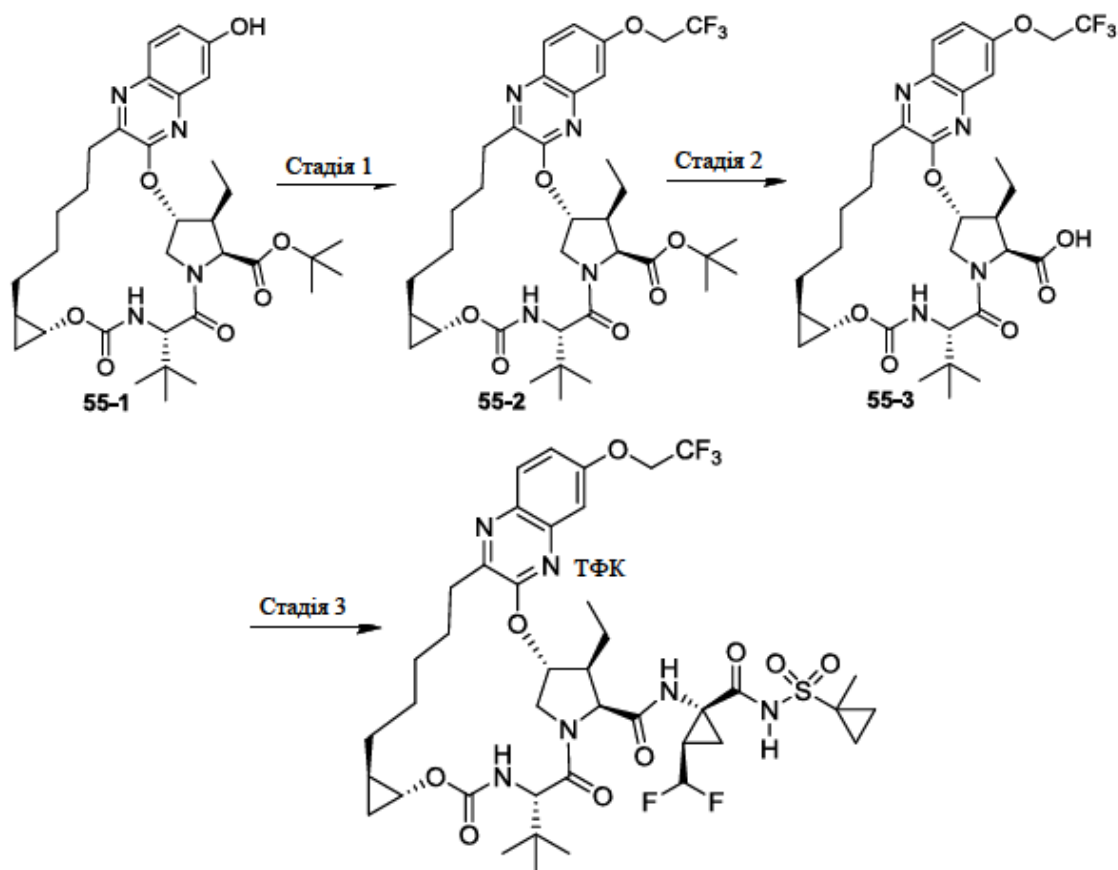
Приклад 54. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-етилциклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 54

Приклад 54 отримували аналогічно прикладу 53, використовуючи проміжну сполуку А9 замість проміжної сполуки А3. Виділяли приклад 54 (10,0 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₂F₂N₆O₈S: 803,35; спостерігали: 803,79. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,46 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=13,8, 9,7 Гц, 2H), 4,09 (dd, J=12,0, 3,6 Гц, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 2,53 (dd, J=21,4, 14,6 Гц, 1H), 1,85 – 1,39 (m, 10H), 1,38 – 0,96 (m, 20H), 1,01 (dd, J=17,2, 9,5 Гц, 3H), 1,04 – 0,78 (m, 6H), 0,70 (s, 1H), 0,49 (dd, J=12,7, 6,3 Гц, 1H).

Приклад 55. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-3,6-діоксо-14-(2,2,2-трифторетокси)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 55

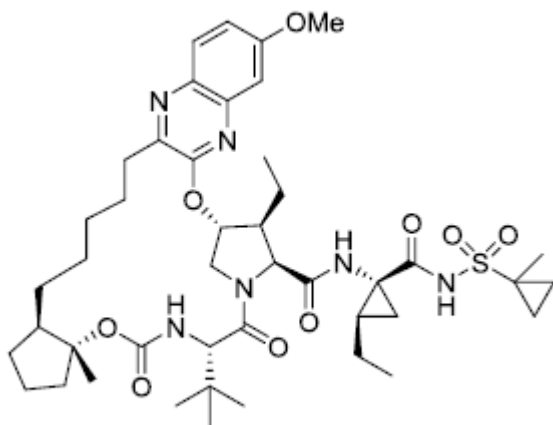
Проміжну сполуку 55-1 отримували у відповідності зі стадіями 1-6 прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку E2 замість проміжної сполуки E1 на стадії 1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₉N₄O₇: 625,36; спостерігали: 625,25.

Стадія 1. Одержання сполуки 55-2. хіноксалінол 55-1 (24 мг, 0,038 ммоль) суспендували у ДМФА (2 мл) та обробляли Cs₂CO₃ (63 мг, 0,19 ммоль) та 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонатом (0,055 мл, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 5 год., а потім розводили EtOAc. Органічний шар промивали H₂O та сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 55-2, яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₀F₃N₄O₇: 707,36; спостерігали: 707,38.

Стадія 2. Одержання сполуки 55-3. Простий трифторетилловий ефір 55-2 (теоретично 0,038 ммоль) при КТ обробляли ДХМ (4 мл) та TMSOTf (0,14 мл, 0,77 ммоль). Через 1 год. реакцію гасили шляхом додавання 1 М розчину NaOH (2 мл). Після енергійного перемішування впродовж 5 хвил. суміш вносили у ділільну ліжку, а потім додавали 10 % розчин HCl (20 мл). Водний шар екстрагували 3 х ДХМ. Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 55-3, яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₂F₃N₄O₇: 651,30; спостерігали: 651,18.

Стадія 3. Одержання прикладу 55. Карбонову кислоту 55-3 (теоретично 0,038 ммоль) обробляли проміжною сполукою A10 (23 мг, 0,077 ммоль), TBTU (25 мг, 0,077 ммоль), ДМАП (9 мг, 0,077 ммоль), ДХМ (1 мл) та DIPEA (0,134 мл, 0,768 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 20 год., а потім концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням прикладу 55 у вигляді солі ТФК (7 мг, 18 % після 3 стадій). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₄F₅N₆O₉S: 901,36; спостерігали: 902,08. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,02 – 5,63 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,15 (dt, J=17,2, 8,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=6,7, 2,8 Гц, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,82 (td, J=13,2, 4,2 Гц, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 1H), 2,02 (d, J=10,4 Гц, 2H), 1,78 (dt, J=23,5, 10,7 Гц, 3H), 1,68 – 1,26 (m, 14H), 1,22 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,97 (d, J=2,5 Гц, 2H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (t, J=9,8 Гц, 1H).

Приклад 56. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-трет-бутил-11-етил-N-[(1R, 2R)-2-етил-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-16-метокси-3a-метил-5,8-діоксо-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-гексадекагідро-10H-9,12-метаноциклопента[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-10-карбоксаміду

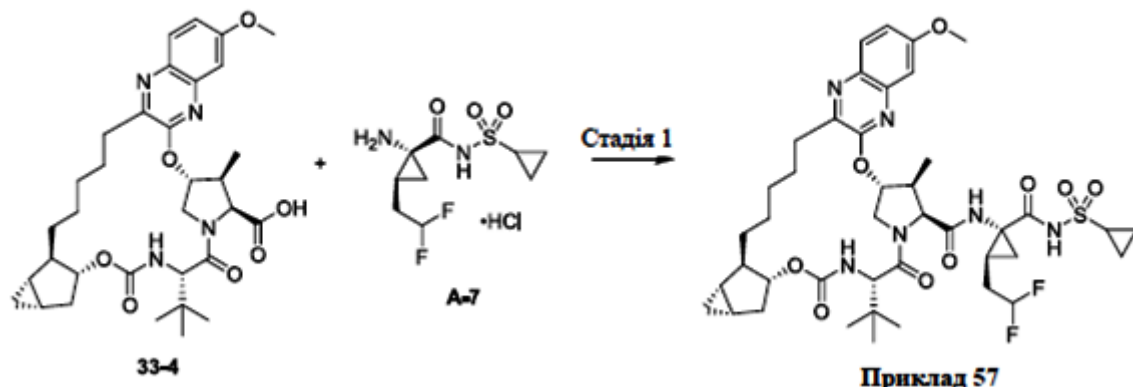


Приклад 56

Приклад 56 отримували аналогічно прикладу 39, використовуючи проміжну сполуку A9 замість проміжної сполуки A3 на стадії 8. Виділяли приклад 56 (8,8 мг, 0,0103 ммоль, 53,7 %). Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,56 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₄H₆₅N₆O₉S: 853,45; спостерігали: 853,5. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,81 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 6,73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,76-6,01 (m, 2H), 4,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,23 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,78 (m, 3H), 0,80-2,30 (m, 30H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Приклад 57. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(2,2-дифторетил)циклопропіл]-15-метокси-10-метил-4,7-

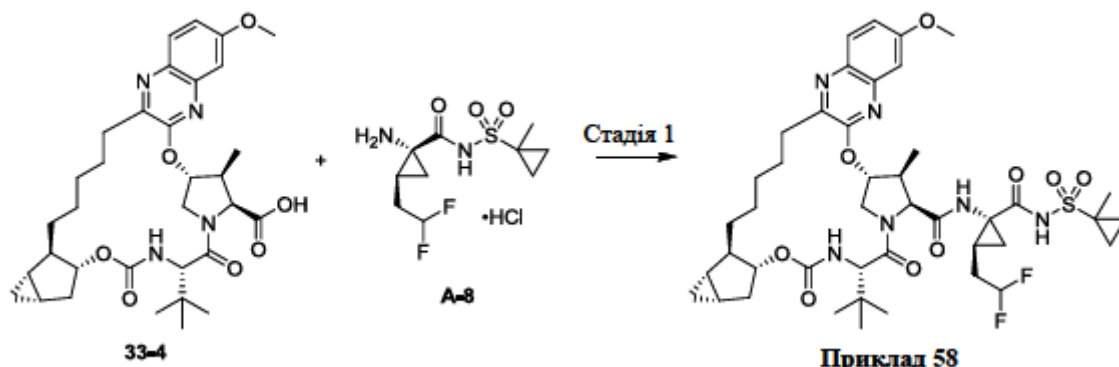
діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діокса-діазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.



Приклад 57

Стадія 1. Одержання прикладу 57. До суспензії кислоти 33-4 (14,9 мг, 0,0245 ммоль) та амінідгідрохлориду A-7 (16,3 мг, 0,0535 ммоль) у MeCN (500 мкл) додавали DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (15,5 мг, 0,0408 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 17 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (2 мл), 0,2 М водним розчином HCl (1,5 мл) та сольовим розчином (1,5 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (4 × 1,5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та концентрували на 1,5 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 57. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; спостерігали: 859,0. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 10,00 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,07 – 5,57 (m, 2H), 5,26 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,01 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 3H), 4,12 (dd, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,00 – 2,62 (m, 4H), 2,34 – 0,96 (m, 33H), 0,95 – 0,78 (m, 1H), 0,51 (dd, J=13,0, 7,9 Гц, 1H), 0,39 (d, J=4,2 Гц, 1H).

Приклад 58. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-дифторетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамойл]циклопропіл]-15-метокси-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду

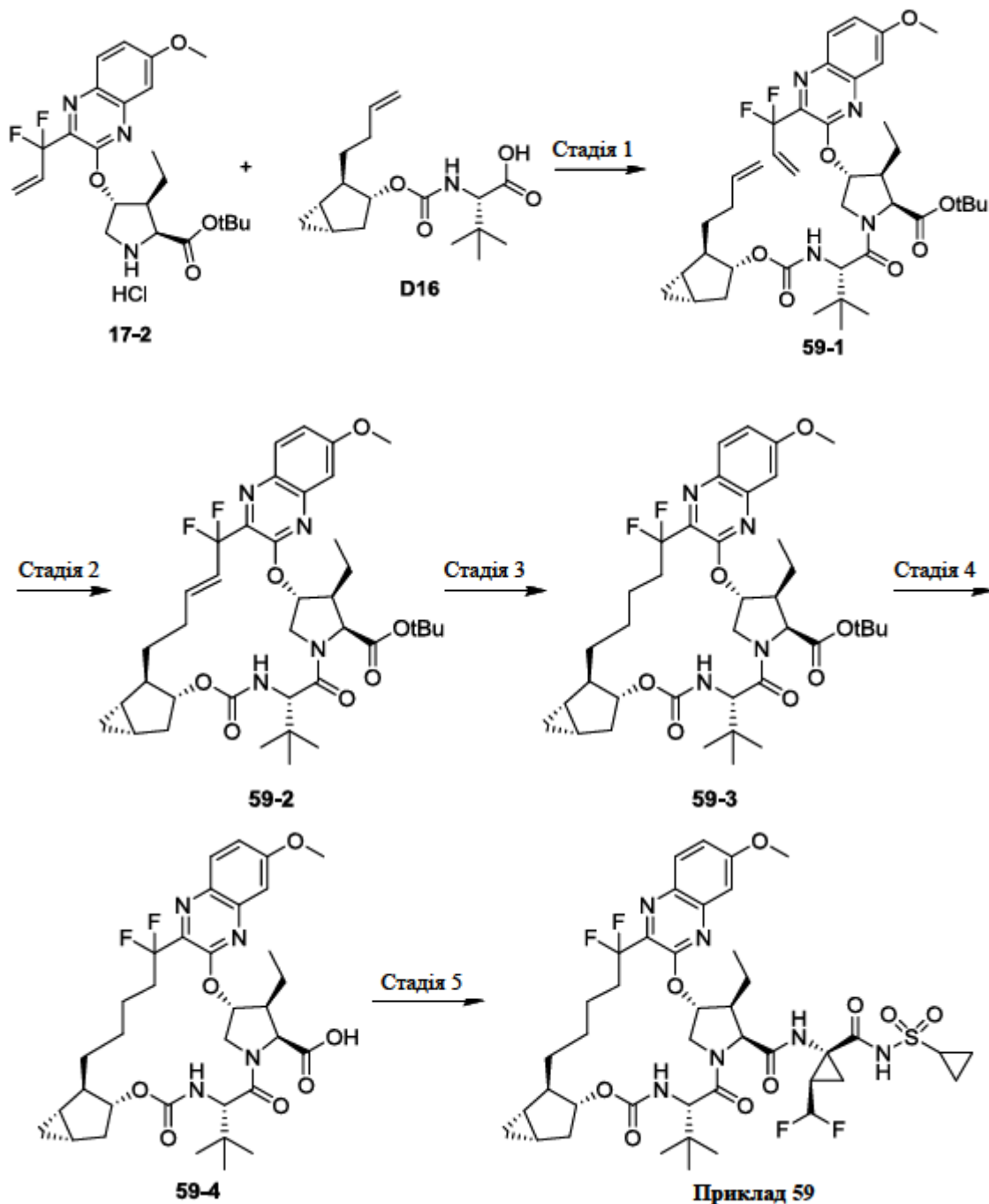


Приклад 58

Стадія 1. Одержання прикладу 58. До суспензії кислоти 33-4 (14,5 мг, 0,0238 ммоль) та амінідгідрохлориду A-8 (16,0 мг, 0,0502 ммоль) у MeCN (500 мкл) додавали DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (15,5 мг, 0,0408 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 17 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (2 мл), 0,2 М водним розчином HCl (1,5 мл) та сольовим розчином (1,5 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (4 × 1,5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та концентрували на 1,5 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 40 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 58. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано

для $C_{43}H_{59}F_2N_6O_9S$: 873,4; спостерігали: 873,3. 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=9,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12 – 5,54 (m, 2H), 5,25 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,01 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (dd, $J=11,7, 4,2$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 – 2,65 (m, 4H), 2,34 – 0,97 (m, 33H), 0,94 – 0,76 (m, 3H), 0,60 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,34 (m, 1H).

Приклад 59. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(диформетил)циклопропіл]-10-етил-19,19-дифтор-15-метокси-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 59-1. Розчин проміжної сполуки D16 (0,50 г, 1,6 ммоль) у ДМФА (7 мл) послідовно обробляли COMU (0,80 г, 1,9 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,7 ммоль) та проміжною сполукою 17-2 (0,65 г, 1,3 ммоль) та перемішували впродовж ночі при КТ. Реакцію гасили 1 М розчином лимонної кислоти (5 мл) та реакційну суміш екстрагували ЕА. Об'єднану

органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO_4 та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15-100 % сумішами EA/hex) з одержанням сполуки 59-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 741,88; спостерігали: 741,51.

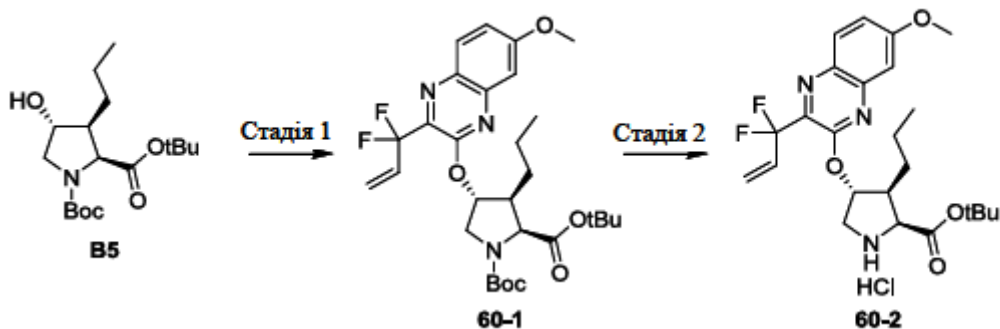
Стадія 2. Одержання сполуки 59-2. Розчин 59-1 (0,51 г, 0,69 ммоль) у ДХЕ (140 мл) продували аргоном впродовж 30 хвил. перед додаванням каталізатору Zhan 1В (0,051 г, 0,07 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 85 °С впродовж 45 хвил. та додавали ще порцію каталізатору Zhan 1В. Через 30 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-100 % сумішами EA/hex) з одержанням сполуки 59-2. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 713,83; спостерігали: 713,54.

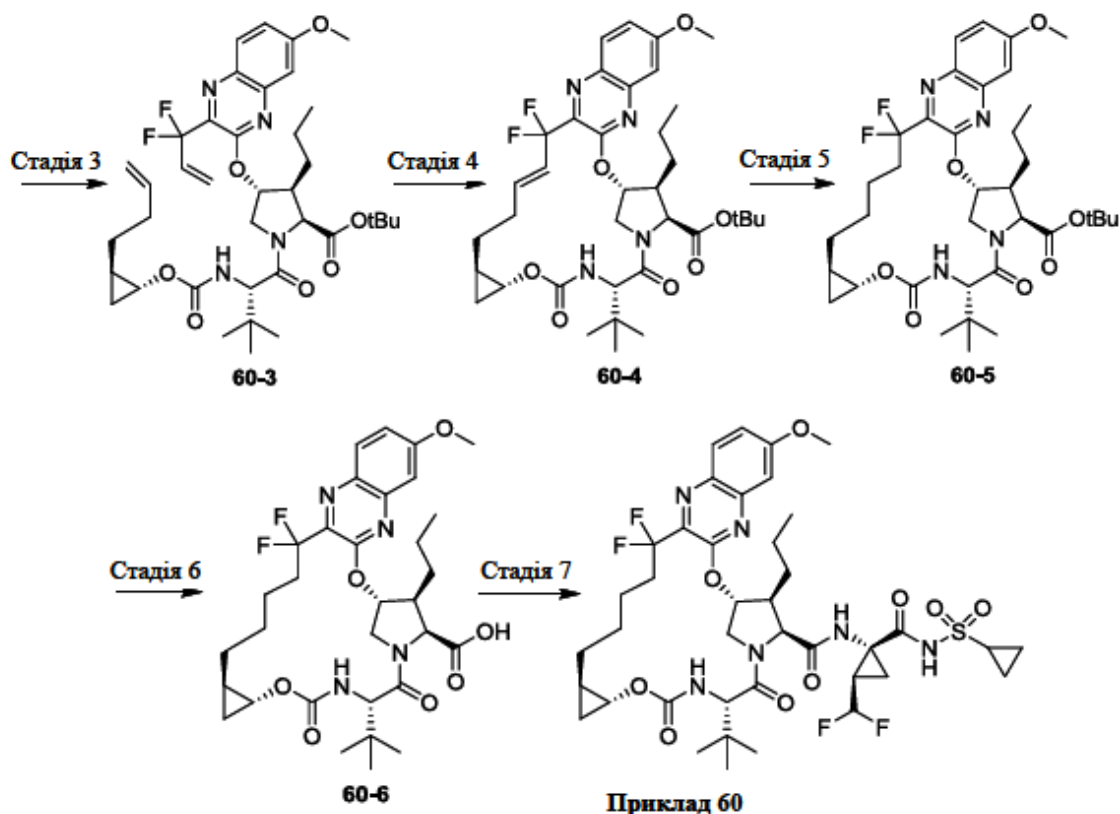
Стадія 3. Одержання сполуки 59-3. Розчин 59-2 вносили у EtOH (8 мл). Додавали Pd/C (0,072 г, 10 % мас./мас.) та атмосферу замінювали на атмосферу H_2 . Через 1 год. додавали ще каталізатору. Через 4 год. додавали EA та ще каталізатору. Через 3 год. реакційну суміш фільтрували та концентрували у вакуумі, залишок вносили у EtOH (8 мл) та обробляли 0,5 г Pd/C (10 % мас./мас.) та атмосферу замінювали на атмосферу H_2 . Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, а потім повторяли описані процедури з одержанням сполуки 59-3, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 715,85; спостерігали: 715,52.

Стадія 4. Одержання сполуки 59-4. Розчин 59-3 (0,40 г, 0,56 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) при КТ обробляли 2,5 мл ТФК. Через 1,5 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок вносили у EA, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, а потім сушили над безводним MgSO_4 . У результаті концентрування у вакуумі отримували сполуку 59-4, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 659,74; спостерігали: 659,56.

Стадія 5. Одержання прикладу 59: розчин 59-4 (0,20 г, 0,30 ммоль) у ДМФА (2 мл) послідовно обробляли НАТУ (0,21 г, 0,55 ммоль), DIPEA (0,27 мл, 1,5 ммоль), ДМАП (0,056 г, 0,46 ммоль) та проміжною сполукою А9 (0,13 г, 0,46 ммоль) та перемішували при КТ впродовж 5 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням солі ТФК прикладу 59. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,20 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 895,98; спостерігали: 895,60. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H); 7,94 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,32 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,98 (шир, s, 1H); 5,85 (td, J_{H-F}=55,2 Гц, J=6 Гц, 1H); 4,94 (d, J=7,6 Гц, 1H); 4,58 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,35 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,33 (шир, s, 1H); 4,18 (dd, J=12, 3,6 Гц, 1H); 3,97 (шир, s, 3H); 2,98 (m, 1H); 2,64-2,41 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,15-1,92 (m, 4H); 1,84-1,22 (m, 14H); 1,18 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,14-0,98 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); 0,60-0,48 (m, 2H).

Приклад 60. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-9-пропіл-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaзациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 60-1: до розчину проміжної сполуки B5 (160 мг, 0,590 ммоль) та проміжної сполуки E3 (194 мг, 0,590 ммоль) у MeCN (2,95 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали карбонат цезію (192 мг, 0,590 ммоль). Через 24 год. реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням заміщеного хіноксаліну 60-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₉H₄₀F₂N₃O₆: 564,28; спостерігали: 564,44.

Стадія 2. Одержання сполуки 60-2: до розчину 60-1 (193 мг, 0,343 ммоль) у трет-бутилацетаті (1,36 мл) додавали розчин метансульфонової кислоти (111 мкл, 1,72 ммоль) у дихлорметані (0,34 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ. Через 2 год. реакційну суміш розводили насиченим бікарбонатом натрію (20 мл) та отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували у вакуумі з одержанням амінідхлориду 60-2, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₄H₃₂F₂N₃O₄: 464,23; спостерігали: 464,35.

Стадія 3. Одержання сполуки 60-3: до розчину 60-2 (133 мг, 0,289 ммоль) та проміжної сполуки D11 (133 мг, 0,412 ммоль) у MeCN (1,7 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали HATU (157 мг, 0,412 ммоль), а потім DIPEA (298 мкл, 1,72 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням аміду 60-3. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₃F₂N₄O₇: 715,38; спостерігали: 715,55.

Стадія 4. Одержання сполуки 60-4: до розчину 60-3 (188 мг, 264 мкмоль) у ДХЕ (52,8 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (19,4 мг, 26,4 мкмоль) та реакційну суміш дегазували впродовж 10 хвилин із застосуванням аргону. Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням макроциклу 60-4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉F₂N₄O₇: 687,35; спостерігали: 687,54.

Стадія 5. Одержання сполуки 60-5: до розчину макроциклу 60-4 (119 мг, 173 мкмоль) у етанолі (1,0 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали Pd/C (10 мас. %, 18,4 мг, 17,3 мкмоль). З реакційної посудини видаляли гази та вводили 1 атм. водню (3 ×) та реакційну суміш енергійно перемішували при КТ. Через 1 год. реакційну суміш фільтрували через шар целіту із

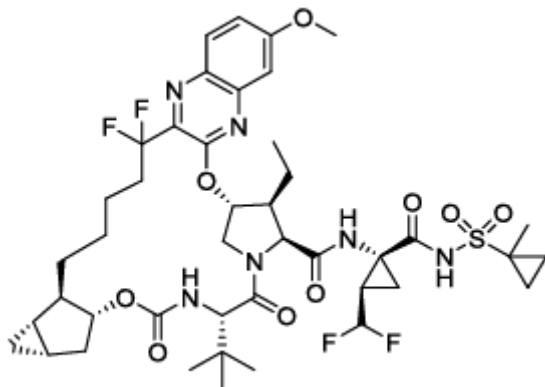
застосуванням етилацетату (3 × 2 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням макроциклу 60-5, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁F₂N₄O₇: 689,36; спостерігали: 689,56.

5 Стадія 6. Одержання сполуки 60-6: до розчину 60-5 (150 мг, 218 мкмоль) у ДХМ (1,1 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали TMSOTf (197 мкл, 1,09 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш переносили у 0,5 н. розчин NaOH (5 мл), попередньо охолоджений до 0 °С. Отриману суміш підкисляли 1 н. розчином HCl до pH=2 та екстрагували дихлорметаном (3 × 5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували у вакуумі з одержанням карбонової кислоти 60-6, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₃F₂N₄O₇: 633,30; спостерігали: 633,49.

10 Стадія 7. Одержання прикладу 60: до розчину 60-6 (100 мг, 158 мкмоль) та проміжної сполуки A9 (69,0 мг, 237 мкмоль) у MeCN (790 мкл) при КТ у атмосфері аргону додавали HATU (91,5 мг, 237 мкмоль), а потім DIPEA (137 мкл, 790 мкмоль). Через 3 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 5–100 % сумішами MeCN/H₂O з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням прикладу 60 у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,89 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S: 869,35; спостерігали: 859,66. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,29 (шир, s, 1H), 7,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,19 (шир, s, 1H), 5,87 (шир, s, 1H), 5,84 (td, J_{H-F}=55,8 Гц, J=5,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,40 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, J=11,9, 3,4 Гц, 1H), 3,96 (шир, s, 4H), 3,68 (шир, s, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 2,02 (шир, s, 4H), 1,88 – 1,59 (m, 4H), 1,59 – 1,35 (m, 4H), 1,33 – 1,20 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,04 – 0,95 (app t, J=7,0 Гц, 5H), 0,79 – 0,65 (m, 1H), 0,49 (d, J=6,5 Гц, 1H).

25 Приклад 61. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-10-етил-19,19-дифтор-15-метокси-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-

метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксидіазициклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.



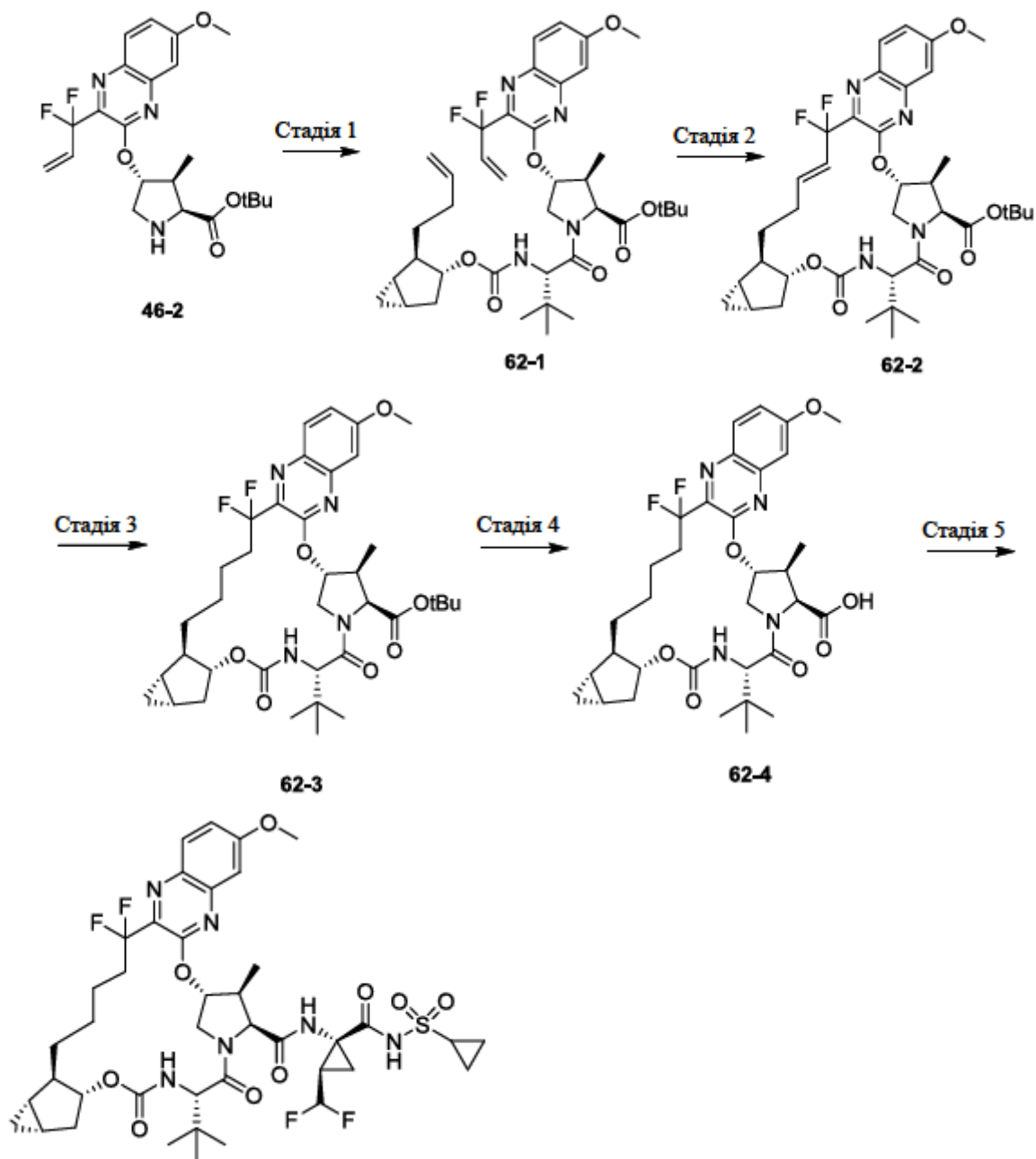
Приклад 61

30

Приклад 61 отримували аналогічно прикладу 59, використовуючи проміжну сполуку A10 замість проміжної сполуки A9 на стадії 5. Виділяли сіль ТФК прикладу 61. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,28 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₃H₅₇F₄N₆O₉S: 909,38; спостерігали: 909,59. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,28 (s, 1H); 7,95 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,33 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,23 (d, J=2,4 Гц, 1H); 6,0 (шир, s, 1H); 5,83 (шир, s, 1H); 5,83 (td, J_{H-F}=55 Гц, J=6 Гц, 1H); 4,94 (d, J=7,6 Гц, 1H); 4,61 (d, J=7,6 Гц, 1H); 4,34 (d, J=7,6 Гц, 1H); 4,32 (шир, s, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 2,63-2,47 (m, 2H); 2,28-2,17 (m, 1H); 2,12-1,96 (m, 4H); 1,83-1,26 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,94-0,88 (m, 2H); 0,62-0,48 (m, 2H).

40

Приклад 62. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-19,19-дифтор-15-метокси-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксидіазициклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду



Приклад 62

Стадія 1. Одержання прикладу 62-1: HATU (214 мг, 0,563 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 46-2 (186 мг, 0,428 ммоль) та проміжної сполуки D16 (157 мг, 0,508 ммоль) у 10 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням проміжної сполуки 62-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₃F₂N₄O₇: 727,38; спостерігали: 727,51.

Стадія 2. Одержання сполуки 62-2: суміш 62-1 (275 мг, 0,378 ммоль) та каталізатор Zhan 1B (34 мг, 0,046 ммоль, Strem) у 75 мл ДХЕ деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 17 хвилин. Потім суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 80 хвилин. Додавали ще 8 мг каталізатору Zhan 1B та суміш перемішували при температурі зворотної конденсації впродовж двадцяти хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–25 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням проміжної сполуки 62-2. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₄₉F₂N₄O₇: 699,35; спостерігали: 669,50.

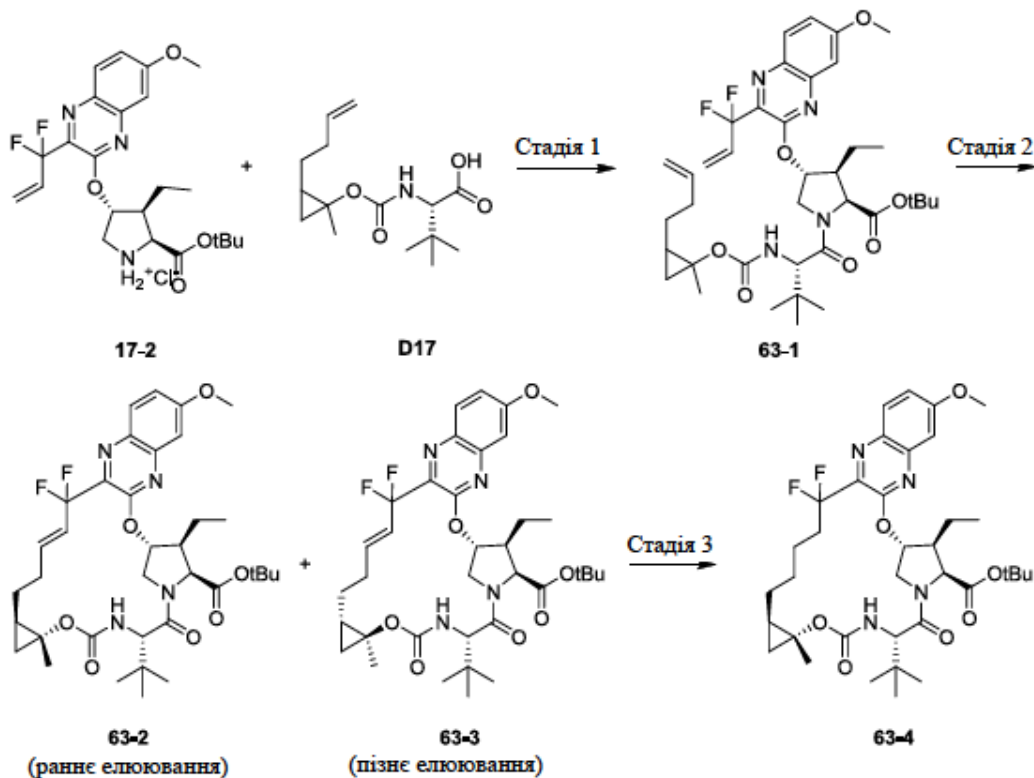
Стадія 3. Одержання суміші 62-3: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 60 мг, 0,057 ммоль)

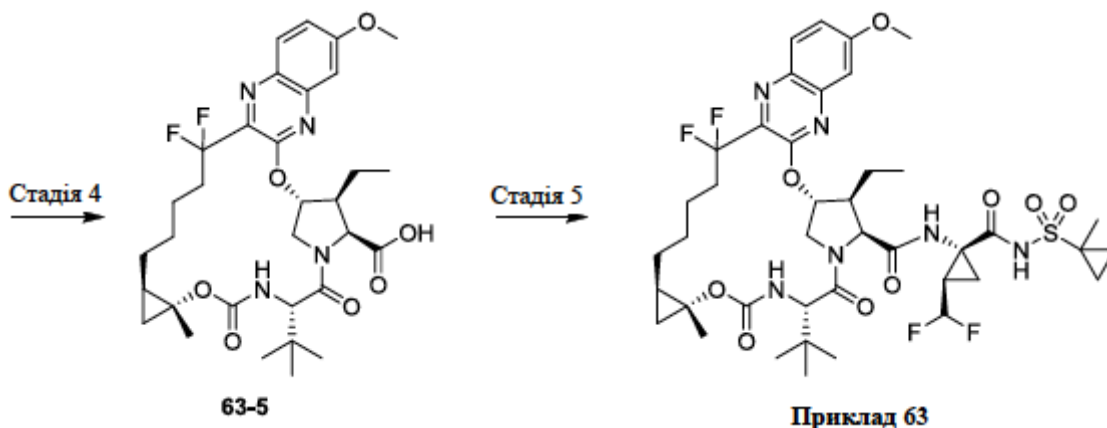
додавали до розчину 62-2 (207 мг, 0,297 ммоль) у 7 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 62-3, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; спостерігали: 701,65.

Стадія 4. Одержання сполуки 62-4: ТФК (1,6 мл, 20,9 ммоль) повільно додавали до розчину 62-3 (202 мг, 0,289 ммоль) у 4,5 мл дихлорметану. Через 3,5 год. суміш концентрували при зниженому тиску почти досуха. Отриманий залишок вносили в 30 мл етилацетату, промивали 20 мл води та 20 мл нас. NaHCO₃ (вод.) та шари розділяли. Водні шари екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 30 мл сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 62-4, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; спостерігали: 645,53.

Стадія 5. Одержання прикладу 62: НАТУ (113 мг, 0,297 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,17 мл, 0,978 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 62-4 (120 мг, 0,186 ммоль) та проміжної сполуки А9 (110 мг, 0,379 ммоль) у 6 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 30 мл етилацетату та промивали 20 мл 1 н. водного розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали 50 % сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням солі трифтороцтової кислоти приклада 62. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,03 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S: 881,35; спостерігали: 881,57. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,27 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,84 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,75 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (d, J=12 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J=12, 4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,01–2,94 (m, 1H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,66–2,40 (m, 1H), 2,36–2,28 (m, 1H), 2,10–1,94 (m, 4H), 1,82–1,72 (m, 2H), 1,70–1,22 (m, 10H), 1,14–1,02 (m, 7H), 1,10 (s, 9H), 0,61–0,49 (m, 2H).

Приклад 63. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-1a-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду





Стадія 1. Одержання сполуки 63-1: амінідхлорид 17-2 (500 мг, 1,03 ммоль) об'єднували з сумішшю проміжної сполуки D17 (378,5 мг, 1,34 ммоль), DIPEA (1,8 мл, 10,3 ммоль) та ДМФА (3 мл). Потім до реакційної суміші, яку перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год., додавали HATU (587,1 мг, 1,55 ммоль). Потім реакційну суміш розводили водою (20 мл) та 1 н. розчином HCl (10,5 мл) та вносили у метиленхлорид (20 мл). Органічну фазу відділяли та водний шар три рази екстрагували метиленхлоридом (10 мл). Потім об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням 63-1 у вигляді 1:1 суміші діастереомерів. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{38}H_{53}F_2N_4O_7$: 715,4; спостерігали: 715,4.

Стадія 2. Одержання сполуки 63-2 та сполуки 63-3: суміш діастереомерів 63-1 (496 мг, 0,695 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (53,8 мг, 0,0695 ммоль, Strem) розчиняли у 140 мл безводного ДХЕ та продували N_2 впродовж 30 хвилин. Потім суміш нагрівали до 100 °C впродовж 90 хвилин та додавали ще порцію каталізатору Zhan 1B (54 мг, 0,0695 ммоль, Strem). Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 % - 40 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням індивідуальних діастереомерів 63-2 (фракція, що елюється раніше) та 63-3 (фракція, що елюється пізніше). Фракція, що елюється раніше: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; спостерігали: 687,2. Фракція, що елюється пізніше: PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{36}H_{49}F_2N_4O_7$: 687,4; спостерігали: 687,3.

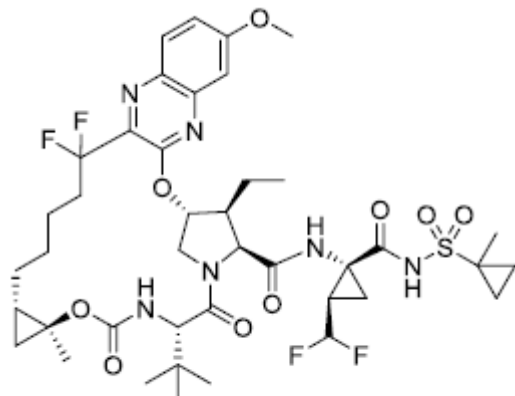
Стадія 3. Одержання сполуки 63-4: паладій на вугіллі (10 % мас./мас., 155 мг) додавали до розчину 63-2 (155 мг, 0,226 ммоль) у етанолі (3 мл). Суміш перемішували у атмосфері водню впродовж 1 год., а потім фільтрували через шар целіту та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 63-4, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{36}H_{51}F_2N_4O_7$: 689,4; спостерігали: 689,3.

Стадія 6. Одержання сполуки 63-5: проміжну сполуку 63-4 (153,5 мг, 0,222 ммоль) розчиняли у 1:1 суміші ТФК:ДХМ (6 мл) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 63-5, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 633,3; спостерігали: 633,2.

Стадія 7. Одержання прикладу 63: HATU (99,2 мг, 0,261 ммоль) та DIPEA (271 мкл, 2,1 ммоль) додавали до суміші сполуки 63-5 (140,5 мг, 0,222 ммоль) та сполуки A10 (100 мг, 0,316 ммоль) у 1 мл ДМФА. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш вносили у воду, підкисляли до pH 1 із застосуванням 1 н. водного розчину HCl та три рази екстрагували метиленхлоридом (15 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою обернено-фазової преп. ВЕРХ (5–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням прикладу 63. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,951 хвил. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для $C_{41}H_{55}F_4N_6O_9S$: 883,4; спостерігали: 883,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,03 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,80 (td, J=55,8, 6,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,46 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 3H), 2,65 – 2,47 (m, 2H), 2,11 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,46 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,33 – 1,17 (m, 4H), 1,09 (d, J=15,9 Гц, 10H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,94 –

0,84 (m, 2H), 0,21 – 0,12 (m, 1H).

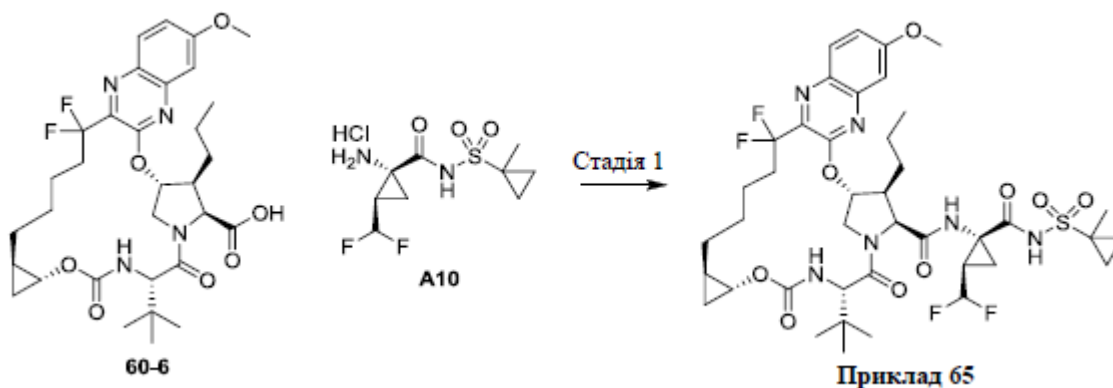
Приклад 64. Одержання (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-1a-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду



Приклад 64

Приклад 64 отримували аналогічно прикладу 63, використовуючи сполуку 63-3, що елюється пізніше, замість сполуки 63-2, що елюється раніше, на стадії 3. Потім виділяли приклад 64. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,535 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 883,4; спостерігали: 883,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,97 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,16 (m, 2H), 5,97 – 5,52 (m, 2H), 4,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,50 – 4,16 (m, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 5H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,18 (m, 2H), 2,16 – 1,86 (m, 5H), 1,75 – 1,32 (m, 16H), 1,33 – 1,03 (m, 14H), 1,02 – 0,76 (m, 2H), 0,42 – -0,09 (m, 1H).

Приклад 65. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-9-пропіл-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду

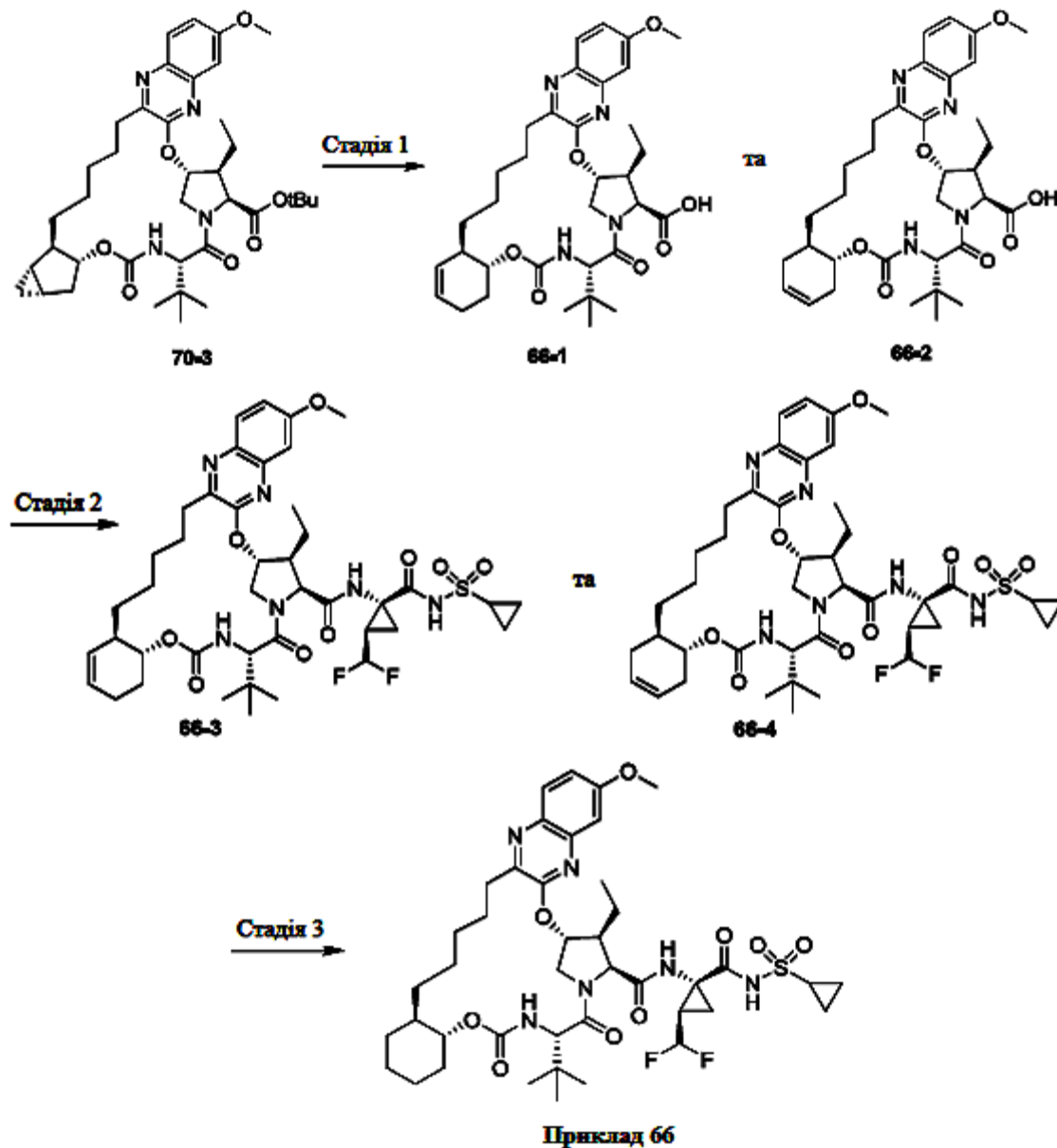


Приклад 65

Стадія 1. Одержання прикладу 65: до розчину 60-6 (52 мг, 82 мкмоль) та проміжної сполуки A10 (37,5 мг, 123 мкмоль) у MeCN (411 мкл) при КТ у атмосфері аргону додавали НАТУ (47,5 мг, 123 мкмоль), а потім DIPEA (73 мкл, 411 мкмоль). Через 20 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 5–100 % сумішами MeCN/H₂O з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням прикладу 65 у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,99 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S: 883,36; спостерігали: 883,60. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 7,95 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,89 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F}=55,5 Гц, J=6,5 Гц, 1H), 4,59 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J=12,5 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (dd, J=12,2, 3,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 1H), 2,01 (шир, s, 3H), 1,85 – 1,62

(m, 4H), 1,62 – 1,53 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 – 1,22 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (app t, J=7,3 Гц, 4H), 0,94 – 0,87 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 1H), 0,50 (d, J=7,1 Гц, 1H).

Приклад 66. Одержання (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[[циклопропілсульфоніл]карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-12-етил-17-метокси-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-10,13-метанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксадіазациклононадецин-11-карбоксаміду.



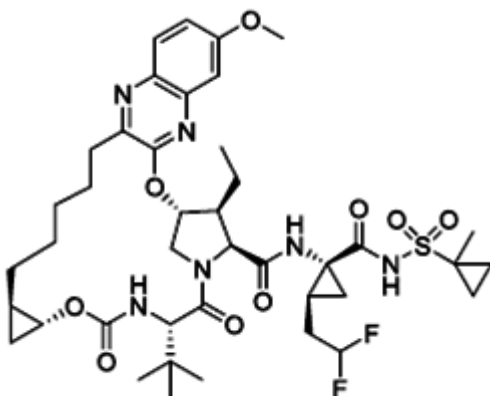
Стадія 1. Одержання сполуки 66-1 та сполуки 66-2. До розчину проміжної сполуки 70-3 (283 мг, 0,42 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали TMSOTf (380 мкл, 2,1 ммоль). Після перемішування впродовж 2 год. реакційну суміш вносили у перемішуваний 1 н. розчин NaOH (12 мл). Суміш переносили у ділительну лійку, підкисляли до pH 3 із застосуванням 1 н. розчину HCl, екстрагували CH_2Cl_2 , сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/EtOAc) з одержанням суміші сполуки 66-1 та сполуки 66-2. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,34; спостерігали: 623,66.

Стадія 2. Одержання сполуки 66-3 та сполуки 66-4. До розчину сполуки 66-1 та сполуки 66-2 (58 мг, 0,09 ммоль), проміжної сполуки A9 (32 мг, 0,11 ммоль), TBTU (42 мг, 0,13 ммоль) та ДМАП (16 мг, 0,14 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (47 мкл, 0,27 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 23 год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш

розводили EtOAc, промивали нас. NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 30-85 % сумішами АЦН/ H_2O +0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням суміші солей ТФК проміжних сполук 66-3 та 66-4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859,39; спостерігали: 859,65.

Стадія 3. Одержання прикладу 66: Сполуку 66-3 та сполуку 66-4 (5 мг, 0,005 ммоль) вносили у EtOH (2 мл) та обробляли Pd/C (10 %, 5 мг). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та перемішували при КТ впродовж 2,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOAc та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % сумішами MeOH/EtOAc) та ліофілізували з одержанням вихідної сполуки. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,15 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 862,01; спостерігали: 862,37. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 – 7,73 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,05 (m, 2H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 4H), 3,86 – 3,45 (m, 4H), 3,22 – 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2,09 – 0,81 (m, 35H).

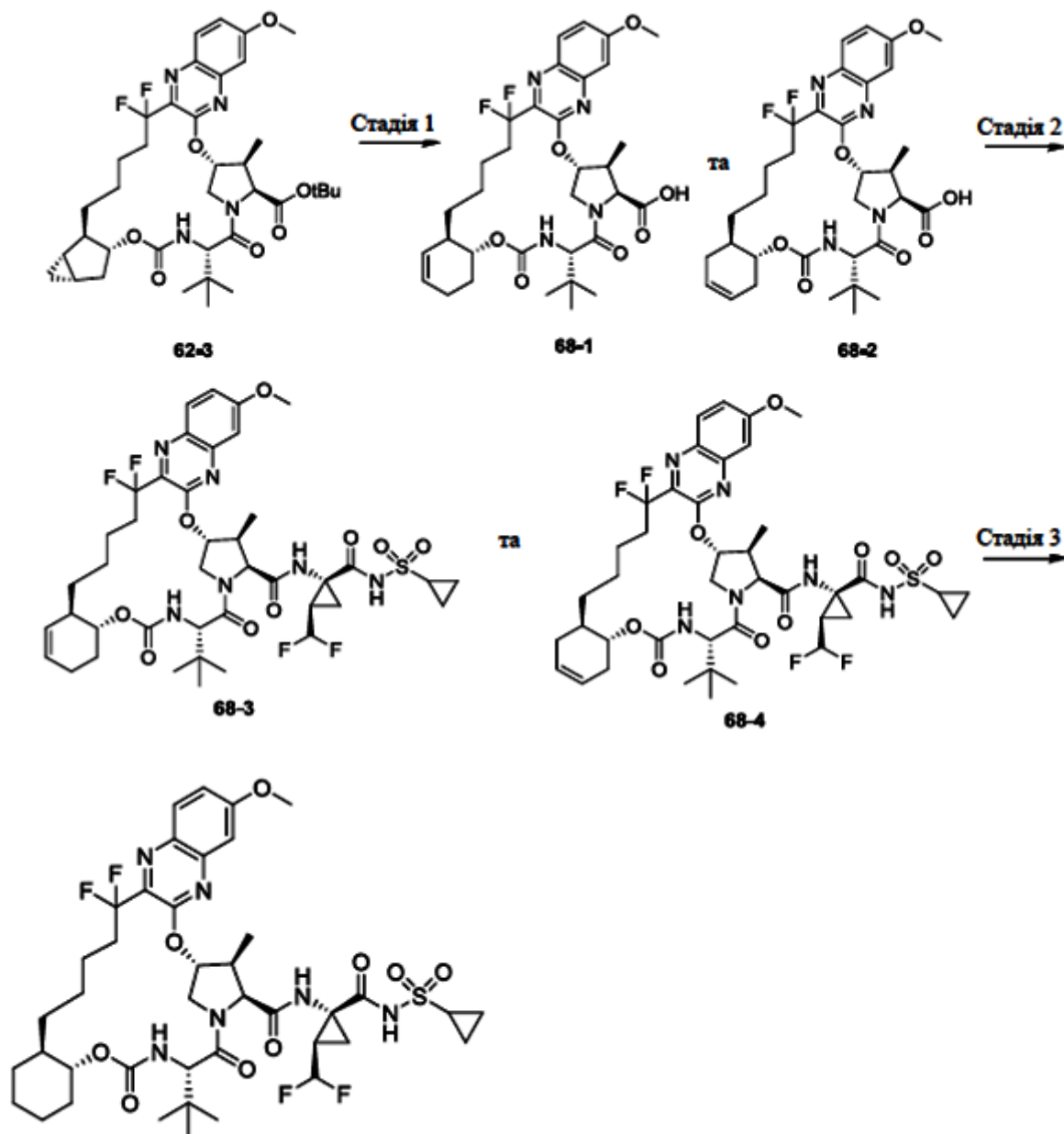
Приклад 67. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-дифторетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксодіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 67

Приклад 67 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A8 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли сіль ТФК прикладу 67. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,85 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 847,99; спостерігали: 847,64. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H); 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,23 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,15 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,89 (tt, J_{H-F}=54 Гц, J=4,4 Гц, 1H); 5,89 (шир, s, 1H); 4,61 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (d, J=9,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=9,2 Гц, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,86-2,74 (td, J=12, 4,4 Гц, 1H); 2,62-2,53 (m, 1H); 2,18-2,04 (m, 1H); 1,88-1,46 (m, 14H); 1,53 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 4H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,96-0,86 (m, 2H); 0,78-0,67 (m, 1H); 0,54-0,47 (m, 1H).

Приклад 68. Одержання (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aS)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-21,21-дифтор-17-метокси-12-метил-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-10,13-метанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксодіазаціклононадецин-11-карбоксаміду



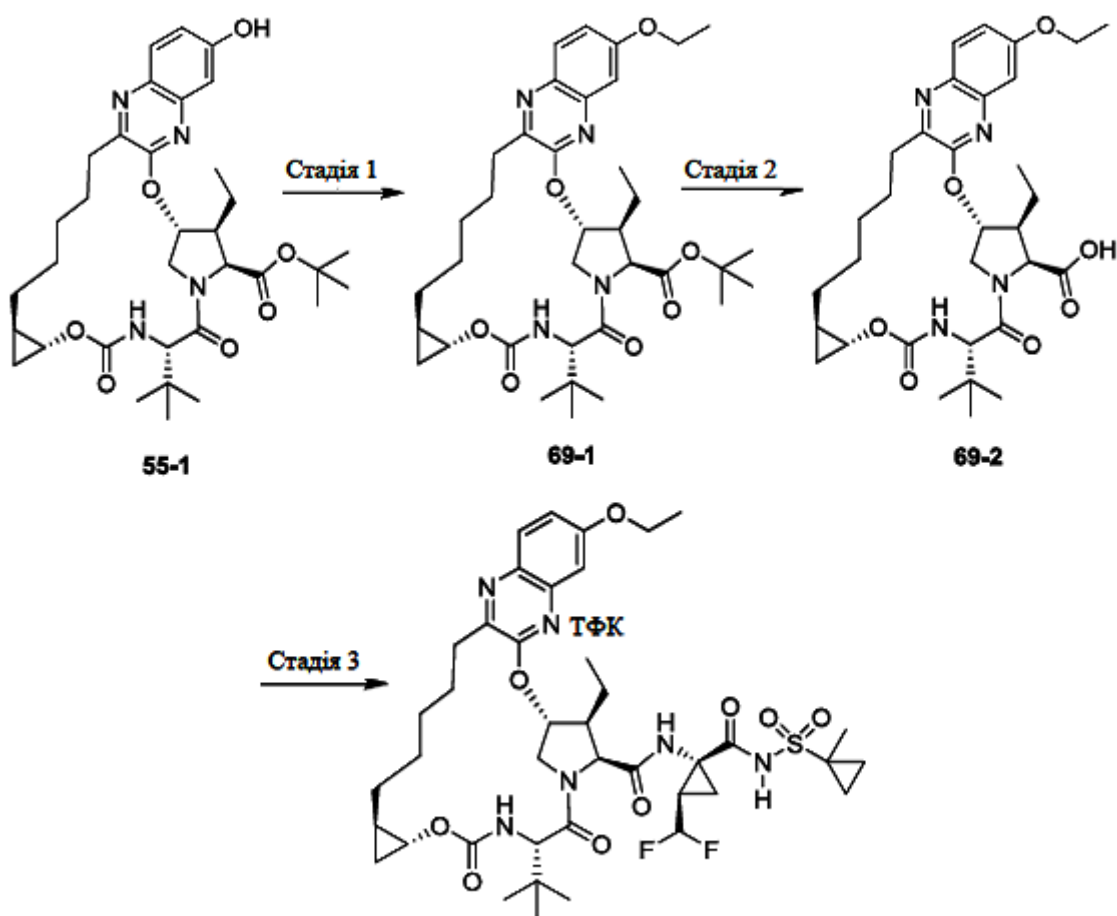
Стадія 1. Одержання сполуки 68-1 та сполуки 68-2 (суміш): TMSOTf (0,6 мл, 3,3 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину проміжної сполуки 62-3 (424 мг, 0,606 ммоль) у 7 мл дихлорметану. Через 1 год. додавали ще 0,2 мл TMSOTf. Після сумарно трьох годин реакційну суміш концентрували з одержанням суміші ізомерів 68-1 та 68-2, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₃F₂N₄O₇: 645,30; спостерігали: 645,49.

Стадія 2. Одержання сполуки 68-3 та сполуки 68-4 (суміш): NATU (209 мг, 0,550 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,25 мл, 1,43 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 68-1 та сполуки 68-2 з попередньої стадії (176 мг, 0,273 ммоль) та проміжної сполуки A9 (161 мг, 0,555 ммоль) у 4 мл ацетонітрилу та 2 мл ДМФА. Через одну годину додавали ще 100 мг проміжної сполуки A9. Через дві години реакційну суміш вносили в 30 мл етилацетату та промивали 20 мл 1 н. водного розчину HCl. Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали 50 % сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням суміші солей трифтороцтової кислоти 68-3 та 68-4. PXMC-IEP⁺ (m/z):

$[M+H]^+$ вираховано для $C_{41}H_{53}F_4N_6O_9S$: 881,35; спостерігали: 881,50.

Стадія 3. Одержання прикладу 68: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 2 мг, 0,0019 ммоль) додавали до розчину суміші сполуки 68-3 та сполуки 68-4 з попередньої стадії (4,5 мг, 0,0045 ммоль) у 1 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та суміш перемішували впродовж двох годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням прикладу 68. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,81 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{41}H_{53}F_4N_6O_9S$: 883,36; спостерігали: 883,64. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,94 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,13 (td, J_{H-F}=57 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,92-1,54 (m, 6H), 1,46-1,36 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 8H), 1,20 (d, J=7,6 Гц, 3H), 1,08-0,96 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,78 (m, 4H).

Приклад 69. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-14-етокси-9-етил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду



Приклад 69

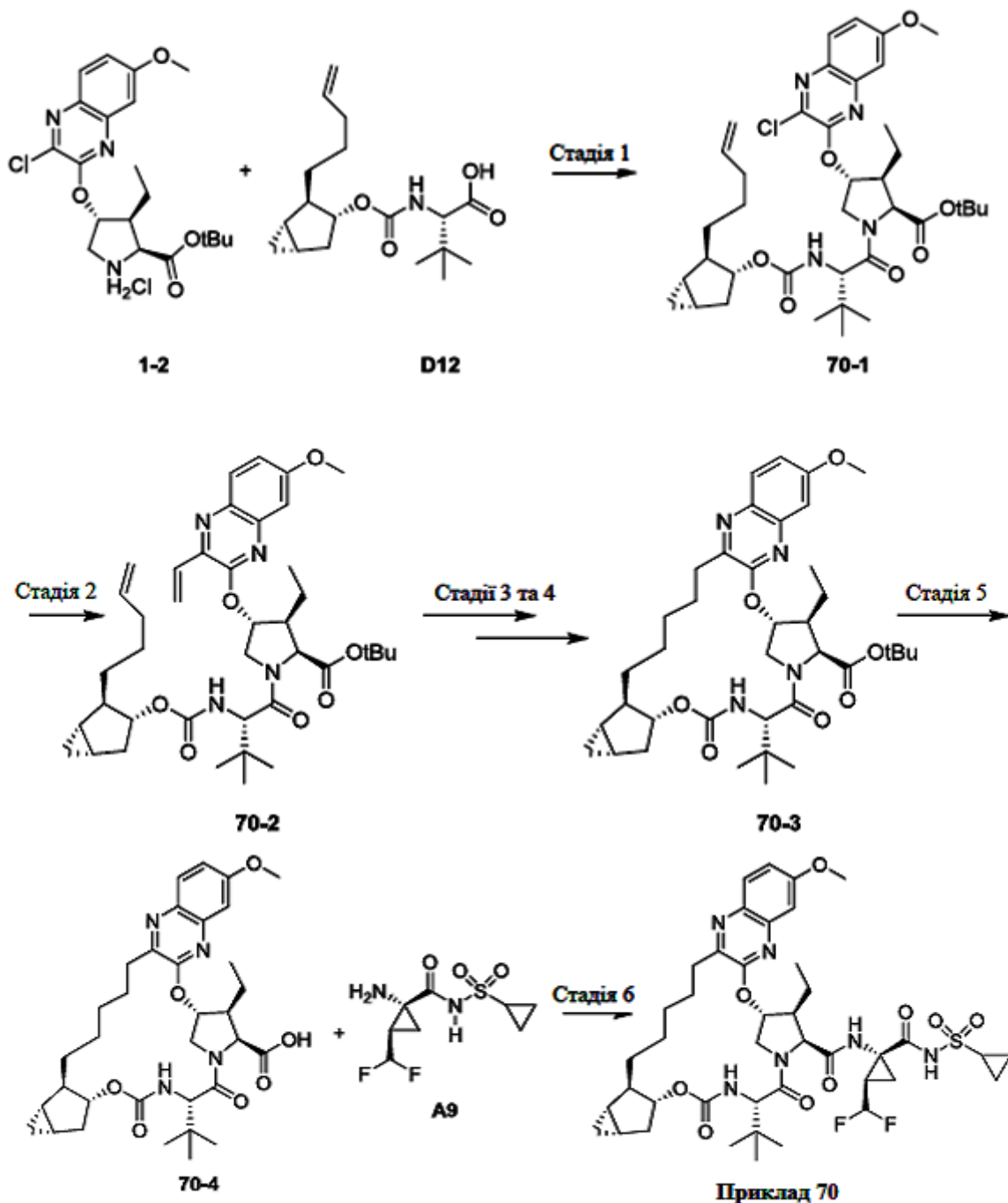
Стадія 1. Одержання сполуки 69-2. хіноксалінол 55-1 (54 мг, 0,086 ммоль) суспендували у АЦН (2 мл) та обробляли Cs₂CO₃ (84 мг, 0,259 ммоль) та брометаном (0,032 мл, 0,432 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували та неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням сполуки 69-2. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{36}H_{52}N_4O_7$: 652,38; спостерігали: 653,41.

Стадія 2. Одержання сполуки 69-3. Проміжну сполуку 69-2 (теоретично 0,086 ммоль) при КТ обробляли ДХМ (10 мл) та TMSOTf (1,0 мл). Через 1 год. за допомогою РХМС визначали завершення реакції. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки 69-3, яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вираховано для $C_{32}H_{44}N_4O_7$: 596,32; спостерігали: 597,38.

Стадія 3. Одержання прикладу 69. Карбонову кислоту 69-3 (теоретично 0,086 ммоль)

обробляли проміжною сполукою A10 (40 мг, 0,130 ммоль), TBTU (47 мг, 0,147 ммоль), ДМАП (18 мг, 0,147 ммоль), ДХМ (3 мл) та DIPEA (0,075 мл, 0,432 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 20 год., а потім концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням приклада 69 у вигляді солі ТФК. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S: 846,38; спостерігали: 847,75.

Приклад 70. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-10-етил-15-метокси-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксадіазициклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду



Стадія 1. Одержання сполуки 70-1: до розчину 1-2 (575 мг, 1,41 ммоль), сполуки D12 (410 мг, 1,26 ммоль) та HATU (696 мг, 1,80 ммоль) у ДМФА (12 мл) додавали DIPEA (1,0 мл, 5,64 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ. Після перемішування впродовж 2 год. до реакційної суміші додавали ще HATU (350 мг, 0,92 ммоль) та DIPEA (0,5 мл, 2,8 ммоль) та суміш

перемішували впродовж 14 год. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO_3 , реакційну суміш екстрагували EtOAc , промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-30 % сумішами EtOAc /гексан) з одержанням проміжної сполуки 70-1. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 713,37; спостерігали: 713,95.

Стадія 2. Одержання сполуки 70-2: до розчину 70-1 (542 мг, 0,76 ммоль), TEA (0,16 мл, 1,14 ммоль) та вінілтрифторборату калію (153 мг, 1,14 ммоль) у EtOH (10 мл) додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (62 мг, 0,08 ммоль). Реакційну суміш дегазували із застосуванням N_2 впродовж 10 хвил. та нагрівали до 80°C впродовж 1 год. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO_3 , реакційну суміш екстрагували EtOAc , промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % сумішами EtOAc /гексан) з одержанням проміжної сполуки 70-2. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7$: 705,42; спостерігали: 705,05.

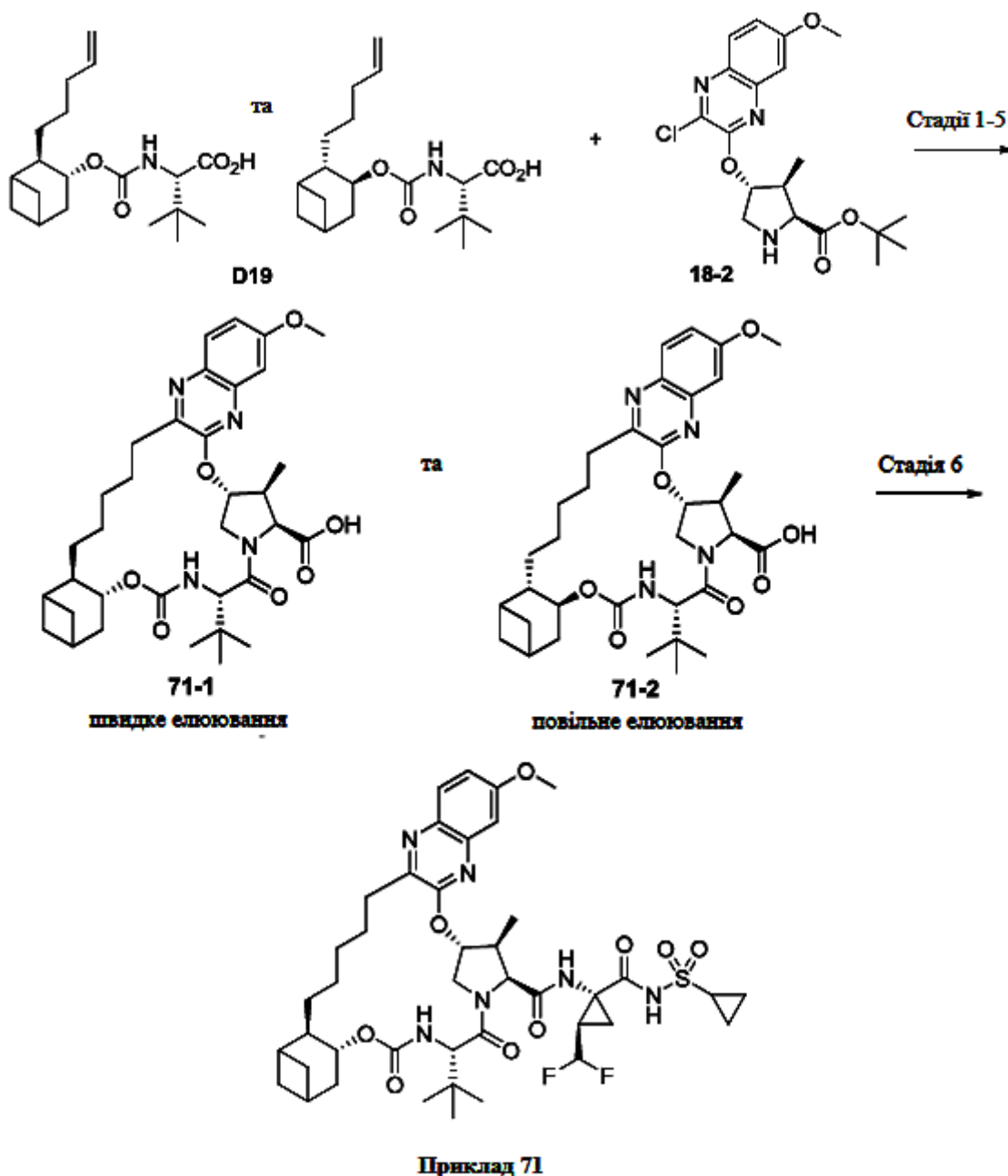
Стадія 3 та 4. Одержання сполуки 70-3: до розчину 70-2 (470 мг, 0,66 ммоль) у ДХЕ (100 мл) додавали каталізатор Zhan 1B (49 мг, 0,07 ммоль) та реакційну суміш дегазували із застосуванням N_2 впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 100°C впродовж 1 год., охолоджували до КТ та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням продукту (358 мг; PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 677,39; спостерігали: 677,52), який вносили у EtOH (6 мл) та EtOAc (2 мл) та обробляли Pd/C (10 %, 350 мг). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOAc та концентрували з одержанням 358 мг проміжної сполуки 70-3, яку далі застосовували без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679,41; спостерігали: 679,44.

Стадія 5. Одержання сполуки 70-4: до розчину 70-3 (100 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали ТФК (1 мл) та перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили EtOAc , промивали H_2O , підлужували до рН 7 із застосуванням нас. розчину NaHCO_3 , сушили над сульфатом магнію та концентрували з одержанням залишку проміжної сполуки 70-4, яку далі застосовували без додаткового очищення PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623,34; спостерігали: 623,44.

Стадія 6. Одержання прикладу 70: до розчину 70-4 (94 мг, 0,15 ммоль), проміжної сполуки A9 (65 мг, 0,22 ммоль), TBTU (87 мг, 0,27 ммоль) та ДМАП (27 мг, 0,22 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакцію гасили водою, реакційну суміш розводили EtOAc , промивали нас. розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 30-85 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФК) та ліофілізували з одержанням приклада 70 (23 мг) у вигляді солі ТФК.

Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,32 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859,39; спостерігали: 859,54. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J=9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,09 – 5,68 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,70 – 4,55 (m, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, $J=12,0, 4,1$ Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93 – 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,13 – 1,04 (m, 30H), 1,00 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 0,90 (m, 3H), 0,65 – 0,46 (m, 2H).

Приклад 71. Одержання (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-17-метокси-12-метил-6,9-діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-1,3:10,13-диметанохіноксалино[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксadiaциклононадецин-11-карбоксаміду та



Стадія 1: до розчину аміну 18-2 (315 мг, 0,80 ммоль), DIPEA (350 мкл, 2,0 ммоль) та 1:1 суміші кислот D19 (270 мг, 0,80 ммоль) у MeCN (8 мл) додавали HATU (400 мг, 1,05 ммоль).
 5 Отриманий розчин перемішували при КТ впродовж 2,5 год. та розводили EtOAc (50 мл) та 0,2 н. водним розчином HCl (30 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc у гексані) отримували 474 мг безбарвної маслянистої рідини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

10 Стадія 2: суспензію продукту зі стадії 1 (474 мг, приблизно 0,65 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (40 мг, 0,049 ммоль) та вінілтрифторборату калію (189 мг, 1,41 ммоль) у EtOH (8 мл) продували Ar впродовж декількох хвилин та додавали Et₃N (200 мкл, 1,4 ммоль). Отриману суміш нагрівали на масляній бані до 75°C у атмосфері Ar. Після перемішування впродовж 2,25 год. реакційну суміш охолоджували до КТ та розводили EtOAc (35 мл) та напівнасиченим сольовим розчином (20 мл). Фази розділяли та органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі отримували жовту маслянисту рідину, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 3: розчин продукту зі стадії 2 (395 мг, 0,56 ммоль) у 1,2-ДХЕ (180 мл) продували Ar

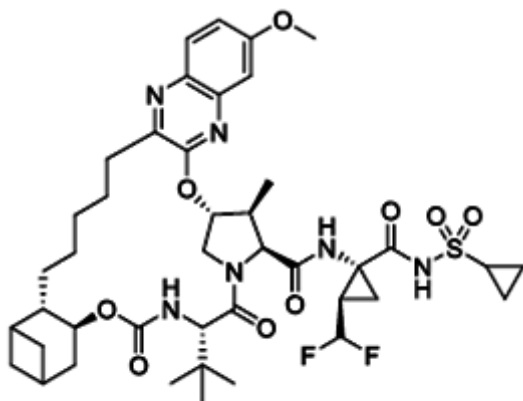
впродовж 10 хвил. Потім додавали каталізатор метатезису Zhan 1B (61 мг, 0,083 ммоль) у вигляді розчину у ДХЕ (4 мл) та отриманий розчин нагрівали до 85°C. Після перемішування впродовж 1,75 год. реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, концентрували на силікагелі (5 г) та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-15-
 5 25 % сумішами EtOAc у гексані) з одержанням 116 мг швидкоелюйованого продукту та 84 мг повільноелюйованого продукту.

Стадія 4-5 (швидкоелюйований діастереомер): швидкоелюйований продукт зі стадії 3 розчиняли у 1:1 суміші EtOAc:EtOH (4 мл). Додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 45 мг) та реакційну посудину продували два рази при 1 атм H₂. Реакційну суміш перемішували впродовж 2,5 год.
 10 при 1 атм. H₂, а потім фільтрували через целіт із застосуванням EtOAc з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (1 мл) та обробляли ТФК (2 мл). Після перемішування впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та розподіляли між EtOAc (15 мл) та 15 % насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та фільтрували з
 15 одержанням сполуки 71-1. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; спостерігали: 623,2.

Стадія 4-5 (повільноелюйований діастереомер): повільноелюйований продукт зі стадії 3 розчиняли у EtOAc (1 мл) та EtOH (7 мл). Додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 85 мг) та реакційну посудину продували два рази при 1 атм. H₂. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. при
 20 1 атм. H₂, а потім фільтрували через целіт із застосуванням EtOAc з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (1 мл) та обробляли ТФК (2 мл). Після перемішування впродовж 2 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та розподіляли між EtOAc (15 мл) та 15 % насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та фільтрували з
 25 одержанням сполуки 71-2. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₄H₄₇N₄O₇: 623,3; спостерігали: 623,2.

Стадія 6: Одержання прикладу 71: до суспензії кислоти 71-1 (49 мг, 0,079 ммоль) та амінгідрохлориду A9 (41 мг, 0,14 ммоль) у MeCN (1 мл) додавали DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (45 мг, 0,12 ммоль) та реакційну суміш перемішували
 30 при КТ впродовж 14,5 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл), 0,2 М водним розчином HCl (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та концентрували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на
 35 силікагелі (4 % - 45 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 71. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; спостерігали: 859,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 7,81 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,97 (td, J=55,5, 6,9 Гц, 1H), 5,59 – 5,45 (m, 2H), 4,96 (dd, J=14,4, 6,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,13 (dt, J=12,0, 7,7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 – 2,63 (m, 4H), 2,40 – 2,23 (m, 2H), 2,15 – 0,83 (m, 34H).

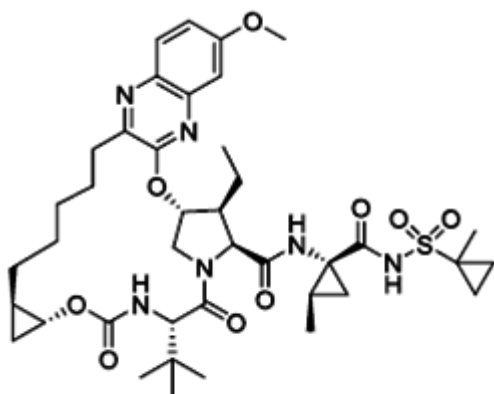
Приклад 72. Одержання (4aS, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aS)-8-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(дифторметил)циклопропіл]-17-метокси-12-метил-6,9-
 45 діоксо-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-гексадекагідро-1H, 11H-1,3:10,13-диметанохіноксаліно[2,3-k][1,10,3,6]бензодіоксодіазациклононадецин-11-карбоксаміду.



Приклад 72

Стадія 1: Одержання прикладу 72: до суспензії кислоти 71-2 (49 мг, 0,079 ммоль) та амінгідрохлориду A9 (38 мг, 0,13 ммоль) у MeCN (1 мл) додавали DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоль). До отриманого розчину додавали HATU (41 мг, 0,11 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14,5 год. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл), 0,2 М водним розчином HCl (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Зазначений залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та концентрували на 2 г силікагелю. У результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (4 % - 45 % сумішами ацетону у гексані) отримували аморфний залишок, який ліофілізували з води та MeCN з одержанням прикладу 72. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859,4; спостерігали: 859,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,98 – 5,88 (m, 1H), 5,69 (td, J=55,4, 6,9 Гц, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 4,33 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,35 (dd, J=9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 0,71 (m, 34H).

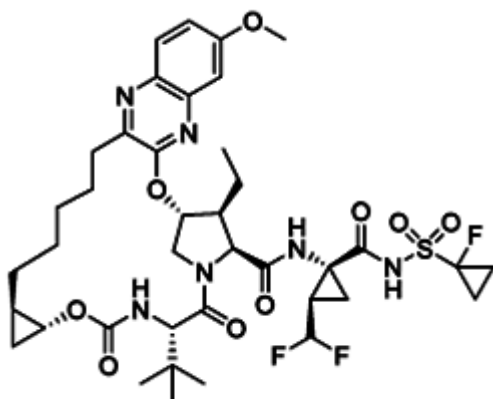
Приклад 73. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-9-етил-14-метокси-N-[(1R, 2R)-2-метил-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]-циклопропіл]-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 73

Приклад 73 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A11 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли сіль ТФК прикладу 73. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,72 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797,98; спостерігали: 797,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H); 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,13 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,87 (d, J=3,2 Гц, 1H); 4,57 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (шир, d, J=10 Гц, 1H); 4,15 (dd, J=12, 4 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 3,10-2,88 (m, 1H); 2,80 (td, J=12,4, 4 Гц, 1H); 2,58 (m, 1H); 1,89-1,66 (m, 3H); 1,66-1,38 (m, 11H); 1,52 (s, 3H); 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,16 (d, J=6 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,84 (m, 4H); 0,78-0,66 (m, 1H); 0,55-0,20 (m, 1H).

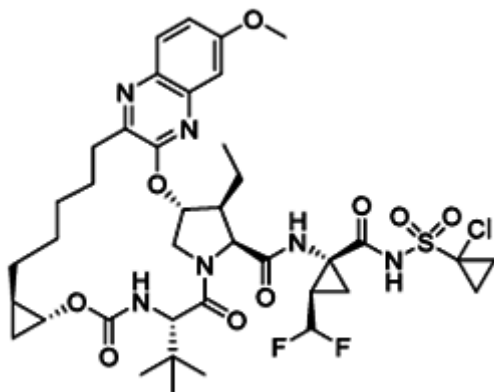
Приклад 74. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-фторциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]-циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 74

Приклад 74 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A12 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли сіль ТФК прикладу 74. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,81 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S: 837,35; спостерігали: 837,54. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H); 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,14 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,89 (d, J=3,6 Гц, 1H); 5,82 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=6,4 Гц, 1H); 4,56 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,38 (d, J=12 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=12, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78-3,72 (m, 1H); 3,10-2,89 (m, 1H); 2,80 (td, J=12, 4 Гц, 1H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 1,95-1,66 (m, 3H); 1,66-1,36 (m, 9H); 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,14-1,04 (m, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,04-0,92 (m, 2H); 0,78-0,68 (m, 1H); 0,57-0,46 (m, 1H).

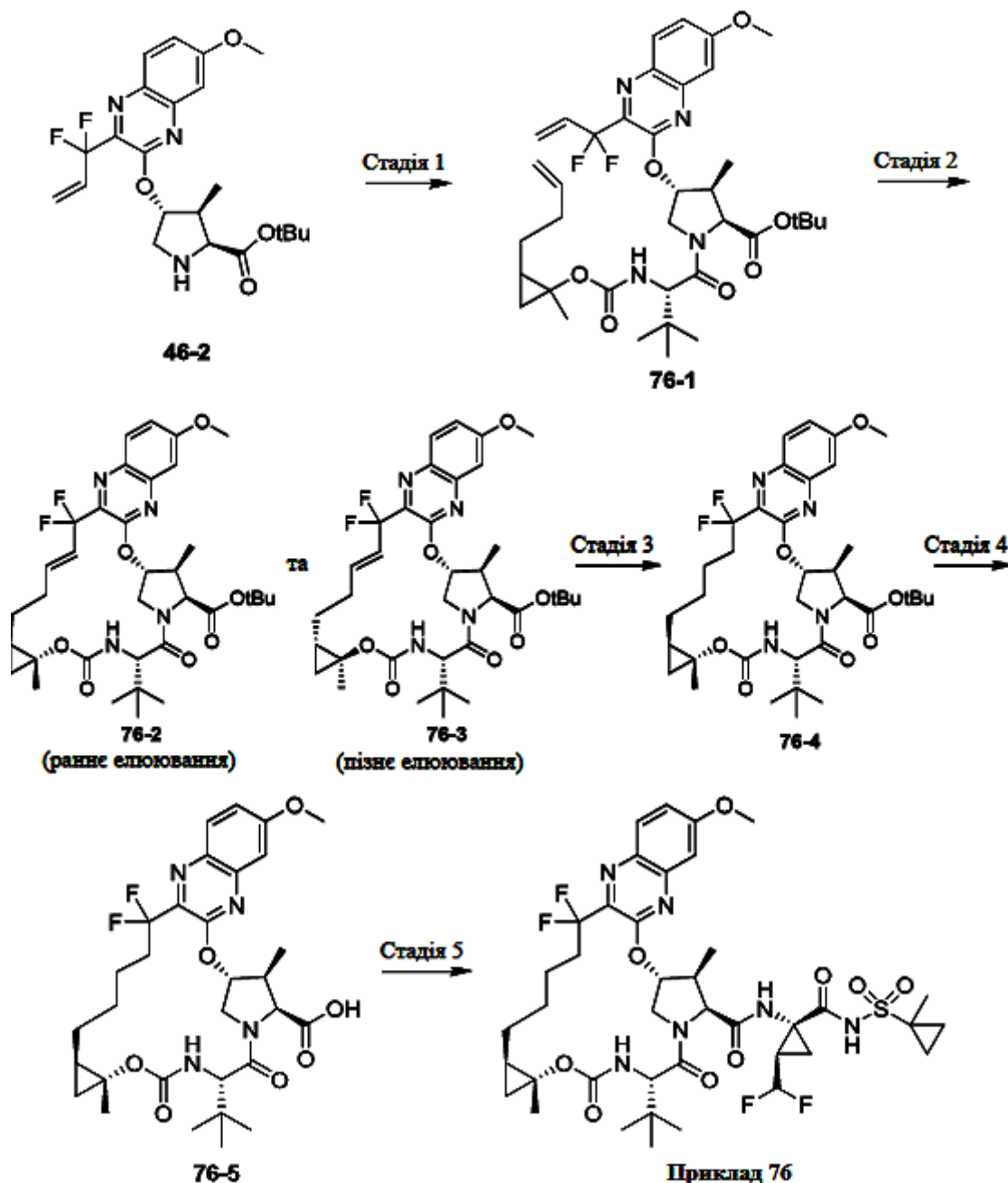
Приклад 75. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-1-[(1-хлорциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]-2-(диформетил)циклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 75

Приклад 75 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A13 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли сіль ТФК прикладу 75. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,89 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₂ClF₂N₆O₉S: 853,32; спостерігали: 853,94. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H); 7,79 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,22 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,13 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,88 (d, J=3,2 Гц, 1H); 5,84 (td, J_{H-F}=55,6 Гц, J=6,8 Гц, 1H); 4,57 (d, J=7,2 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,38 (d, J=12 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=12, 7,2 Гц, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77-3,73 (m, 1H); 3,00-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 4H); 1,90-1,37 (m, 12H); 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,10 (s, 9H); 1,02-0,96 (m, 2H); 0,78-0,64 (m, 1H); 0,56-0,45 (m, 1H).

Приклад 76. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(диформетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-18,18-дифтор-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклонона-децино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 76-1: НАТУ (502 мг, 1,32 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,70 мл, 4,02 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 46-2 (434 мг, 0,998 ммоль) та проміжної сполуки D17 (350 мг, 1,24 ммоль) у 16 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–25 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 76-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₁F₂N₄O₇: 701,36; спостерігали: 701,57.

Стадія 2. Одержання сполуки 76-2 та сполуки 76-3: суміш діастереомерів 76-1 (550 мг, 0,786 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (69 мг, 0,094 ммоль, Strem) у 157 мл ДХЕ деоксигенували у атмосфері аргону впродовж 25 хвилин. Потім суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 90 хвилин. Додавали ще 35 мг каталізатору Zhan 1B та реакційну суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–35 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням індивідуальних діастереомерів 76-2 (компонент з більш раннім елююванням) у вигляді білої твердої плівки та 76-3 (компонент з більш пізнім елююванням) у вигляді коричневої твердої

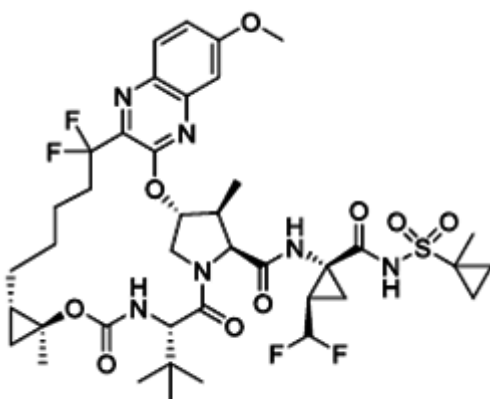
плівки. 76-2, елюйований раніше: PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 673,33; спостерігали: 673,45. 76-3, елюйований пізніше: PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 673,33; спостерігали: 673,47.

Стадія 3. Одержання сполуки 76-4: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 51 мг, 0,048 ммоль) додавали до розчину 76-2 (175 мг, 0,260 ммоль) у 9 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 76-4, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 675,35; спостерігали: 675,53.

Стадія 4. Одержання сполуки 76-5: ТФК (1,2 мл, 15,6 ммоль) повільно додавали до розчину 76-4 (155 мг, 0,230 ммоль) у 3,4 мл дихлорметану. Через 4 години суміш концентрували при зниженому тиску почти досуха. Отриманий залишок вносили у 25 мл етилацетату, промивали 15 мл води та 15 мл нас. розчину NaHCO_3 (вод.) та шари розділяли. Водні шари екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 30 мл сольовим розчином, сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 76-5, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 619,29; спостерігали: 619,44.

Стадія 5. Одержання прикладу 76: НАТУ (160 мг, 0,421 ммоль) та DIPEA (0,20 мл, 1,15 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші 76-5 (140 мг, 0,226 ммоль) та проміжної сполуки А10 (139 мг, 0,457 ммоль) у 7,5 мл MeCN. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 30 мл етилацетату та промивали 20 мл 1 н. водного розчину HCl. Шари розділяли та водний розчин три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–45 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням солі трифтороцтової кислоти прикладу 76 (час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,80 хвил.). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 869,35; спостерігали: 869,59. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 9,19 (s, 1H), 7,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,78 (td, $J_{\text{H-F}}=56$ Гц, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,76–5,74 (m, 1H), 4,56 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,27–4,19 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76–2,70 (m, 1H), 2,62–2,43 (m, 1H), 2,14–1,94 (m, 3H), 1,90–1,80 (m, 1H), 1,80–1,62 (m, 3H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41–1,36 (m, 1H), 1,27–1,18 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,09–1,04 (m, 5H), 1,03–0,94 (m, 2H), 0,87–0,81 (m, 3H), 0,17–0,12 (m, 1H).

Приклад 77. Одержання (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-18,18-дифтор-14-метокси-1a,9-диметил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

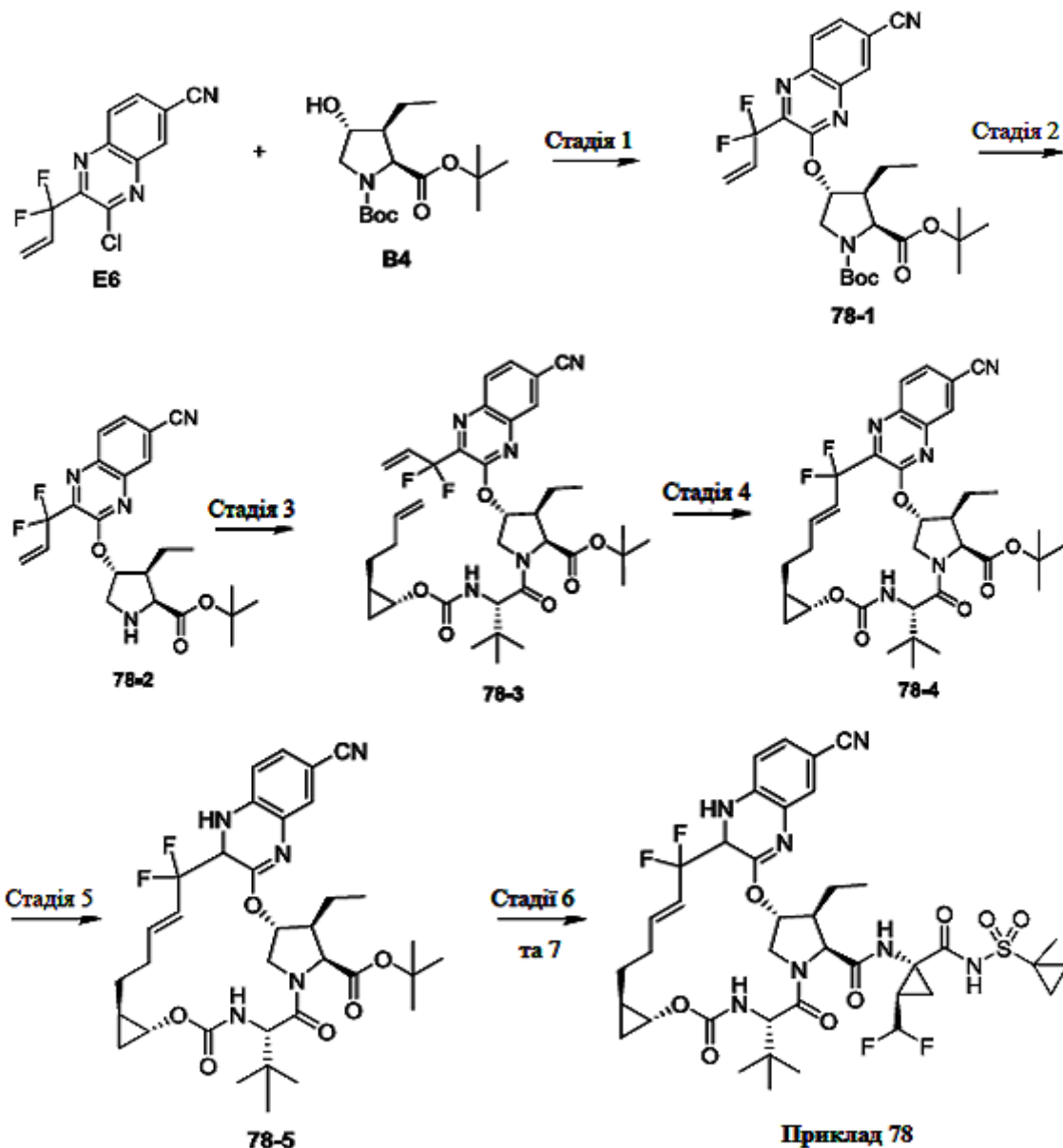


Приклад 77

Приклад 77 отримували аналогічно прикладу 76, використовуючи 76-3, елюйований пізніше, замість 76-2, елюйованого раніше, на стадії 3. Потім виділяли приклад 76. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,46 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 869,35; спостерігали: 869,53. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,58–6,54 (m, 1H), 5,75 (td, $J_{\text{H-F}}=55$ Гц, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,54–5,50 (m, 1H), 4,65 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,26–4,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,92–

2,71 (m, 1H), 2,50–1,94 (m, 6H), 1,68–1,57 (m, 2H), 1,56–1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,47 (m, 1H), 1,46–1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27–1,18 (m, 2H), 1,17–1,01 (m, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,94–0,82 (m, 4H), 0,17–0,12 (m, 1H).

Приклад 78. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR)-5-трет-бутил-14-ціано-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,17,17a,18,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



10 Стадії 1-4. Проміжну сполуку 78-4 отримували аналогічно проміжній сполуці 17-4, використовуючи E6 замість E3.

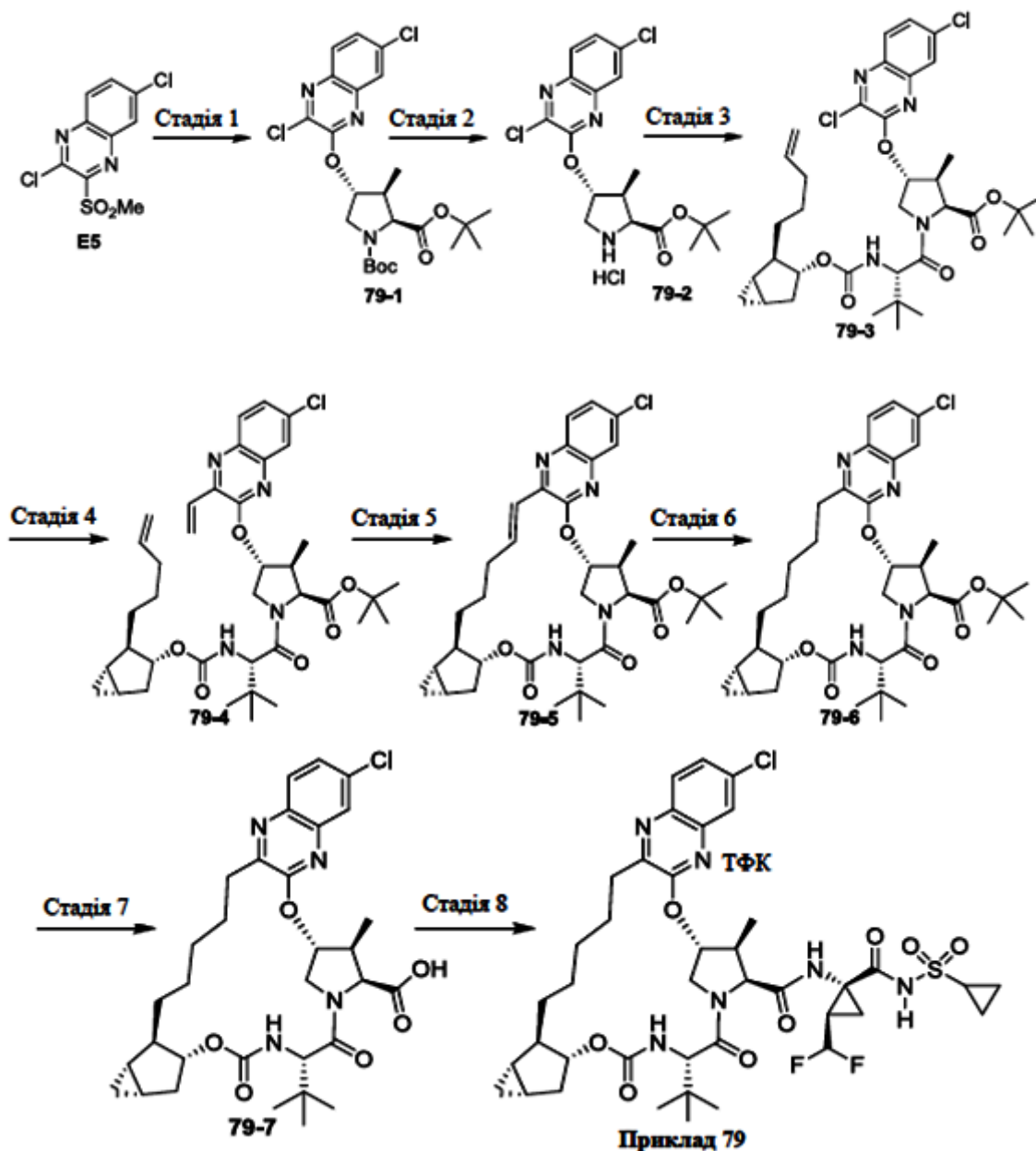
15 Стадія 5: до розчину 78-4 (90 мг, 0,135 ммоль) у EtOH (0,7 мл) додавали NaBH₄ (21 мг, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням проміжної сполуки 78-5, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₅H₄₅F₂N₅O₆: 669,76; спостерігали: 669,73.

20 Стадії 6 та 7: Одержання прикладу 78: до розчину 78-5 (35 мг, 0,31 ммоль) у ДХМ (0,4 мл) додавали ТФК (0,2 мл) та суміш перемішували при 20 °С впродовж 3 год. Розчинники видаляли у вакуумі з одержанням залишку, який далі застосовували без додаткового очищення. До суспензії зазначеного залишку (33 мг, 0,05 ммоль) та проміжної сполуки A10 (27 мг, 0,1 ммоль) у

ДХМ (0,3 мл) при КТ додавали TBUTU (26 мг, 0,08 ммоль) та DIPEA (35 мкл, 0,2 ммоль). Через 1 год. розчин очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 50-100 % сумішами АЦН/Н₂О+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням солі ТФК прикладу 78. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 7,994 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z):

5 [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; спостерігали: 864,20. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,01-5,82 (m, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,57 – 4,07 (m, 5H), 3,52 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,37 (m, 9H), 1,33 (m, 2H), 1,06-0,87 (m, 16H), 0,70 (m, 2H), 0,49 (m, 1H).

10 Приклад 79. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-15-хлор-N-[(1R, 2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(диформетил)циклопропіл]-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.



15 Стадія 1. Одержання сполуки 79-1. Сульфонілхіноксалін E5 (920 мг, 3,32 ммоль) суспендували у MeCN (17 мл), а потім обробляли проміжною сполукою B1 (1,00 г, 3,32 ммоль) та Cs₂CO₃. Через 17 год. реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням простого ефіру 79-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M-Boc+2H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃: 398,10; спостерігали: 398,12.

Стадія 2. Одержання сполуки 79-2. Трет-бутилкарбамат 79-1 (513 мг, 1,03 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл) та обробляли HCl (4,0 мл у діоксані, 5 мл, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год., а потім концентрували при зниженому тиску з одержанням амінгідрохлориду 79-2, який застосовували без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃: 398,10; спостерігали: 398,16.

Стадія 3. Одержання сполуки 79-3. Амінгідрохлорид 79-2 (теоретично 1,03 ммоль) та проміжну сполуку D12 (336 мг, 1,04 ммоль) об'єднували та обробляли ВЕР (285 мг, 1,04 ммоль), EtOAc (9 мл), NMP (1 мл) та DIPEA (0,90 мл, 5,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 3 год., а потім охолоджували до КТ. Через 15 год. реакційну суміш розводили EtOAc. Органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % - 25 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням аміду 79-3. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉Cl₂N₄O₆: 703,30; спостерігали: 703,91.

Стадія 4. Одержання сполуки 79-4. Хлорхіноксалін 79-3 (541 мг, 0,769 ммоль) обробляли вінілтрифторборатом калію (154 мг, 1,15 ммоль), продуктом приєднання Pd(dppf)Cl₂ та дихлорметану (63 мг, 0,077 ммоль), EtOH (8 мл) та триетиламіном (0,16 мл, 1,15 ммоль). Суміш при перемішуванні нагрівали до температури зворотної конденсації впродовж 1 год., а потім охолоджували до КТ та розводили EtOAc. Органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням вінілхіноксаліну 79-4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₂ClN₄O₆: 695,36; спостерігали: 695,10.

Стадія 5. Одержання сполуки 79-5. Вінілхіноксалін 79-4 (390 мг, 0,561 ммоль) обробляли ДХЕ (112 мл) та каталізатором Zhan-B (38 мг, 0,0561 ммоль). Суміш при перемішуванні дегазували із застосуванням N₂ впродовж 25 хвил., а потім нагрівали до температури зворотної конденсації у атмосфері Ar. Через 1,5 год. суміш охолоджували до КТ та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % - 30 % сумішами EtOAc/Hex) з одержанням макроциклу 79-5. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₈ClN₄O₆: 667,33; спостерігали: 667,86.

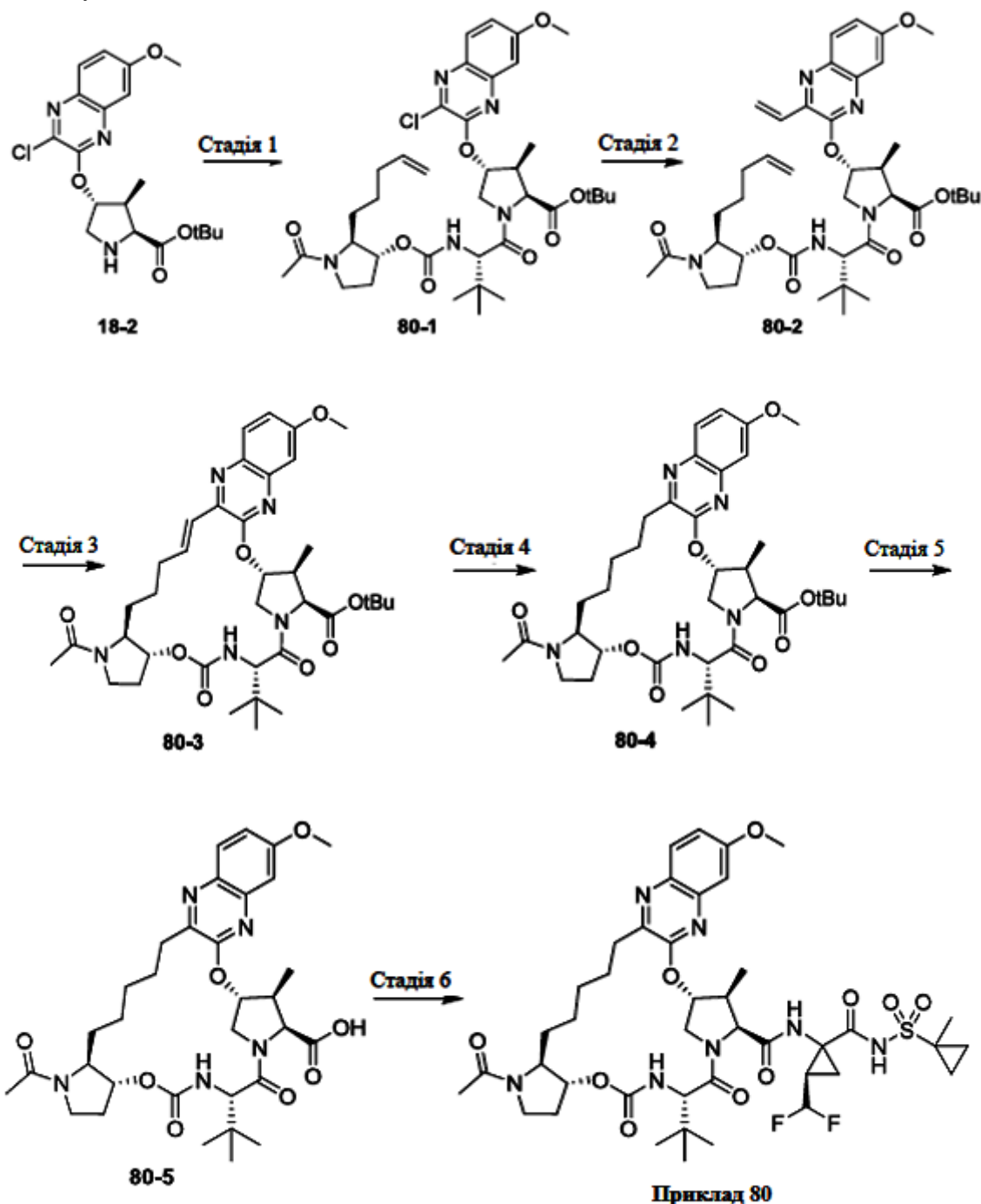
Стадія 6. Одержання сполуки 79-6. Макроцикл 79-5 (198 мг, 0,297 ммоль) обробляли EtOAc (100 мл) та 5 % сумішшю Rh/оксид алюмінію (100 мг). Розчин продували H₂ впродовж 1 хвил. та реакційну суміш перемішували при КТ у атмосфері H₂. Через 45 хвил. додавали ще 5 % суміші Rh/оксид алюмінію (200 мг). Розчин додатково продували H₂ впродовж 1 хвил. та реакційну суміш перемішували при КТ у атмосфері H₂. Через 1 год. реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску. Продукт (79-6) застосовували без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₀ClN₄O₆: 669,34; спостерігали: 669,63.

Стадія 7. Одержання сполуки 79-7. Макроцикл 79-6 (теоретично 0,297 ммоль) обробляли ДХМ (10 мл) та ТФК (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли у EtOAc та органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та 1 М розчином лимонної кислоти. Додавали сольовий розчин після промивання лимонної кислоти для руйнування утвореної емульсії. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100 % EtOAc) з одержанням сполуки 79-7, що містить домішки, яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₂ClN₄O₆: 613,28; спостерігали: 613,22.

Стадія 8. Одержання прикладу 79. Карбонову кислоту 79-7 (теоретично 0,264 ммоль) обробляли проміжною сполукою A9 (156 мг, 0,537 ммоль), TBTU (170 мг, 0,528 ммоль), ДМАП (65 мг, 0,528 ммоль), ДХМ (2 мл) та DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 19 год., а потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ з одержанням прикладу 79 у вигляді солі ТФК. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₂ClF₂N₆O₈S: 849,32; спостерігали: 849,16. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,86 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,77 (t, J=3,5 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,84 (td, J=55,7, 6,7 Гц, 1H), 5,62 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,98 (t, J=10,6 Гц, 1H), 4,53 (t, J=9,3 Гц, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 4,19 (dd, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,99 (tt, J=8,2, 4,8 Гц, 2H), 2,78 (ddt, J=21,6, 14,2, 5,7 Гц, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,16 (m, 19H), 1,16 – 0,96 (m, 17H), 0,58 (dd, J=8,3, 4,1 Гц, 1H), 0,55 – 0,44 (m, 1H).

Приклад 80. Одержання (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R)-1-ацетил-7-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-16-метокси-11-

метил-5,8-діоксо-1,2,3,3а,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24а-гексадекагідро-10Н-9,12-метанопіроло[2',3':18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-в]хіноксалін-10-карбоксаміду



5

Стадія 1. Одержання сполуки 80-1: амін 18-2 (195 мг, 0,495 ммоль) та проміжну сполуку D18 (192,8 мг, 0,544 ммоль) розчиняли у ДМФА (10 мл). При кімнатній температурі додавали DIPEA (430 мкл, 2,48 ммоль), а потім НАТУ (207 мг, 0,544 ммоль). Через 1,5 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 80-1 (2:1 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₃ClN₅O₈: 730,3; спостерігали: 730,48.

10

Стадія 2. Одержання сполуки 80-2: гетерогенну суміш 80-1 (314 мг, 0,431 ммоль), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (35,2 мг, 0,043 ммоль) та вінілтрифторборату калію (86,6 мг, 0,646 ммоль) у EtOH (2,2 мл) при перемішуванні продували аргон впродовж 15 хвил. Додавали триетиламін (320 мкл, 2,3 ммоль) та суміш нагрівали до 80°C. Через 40 хвил. реакційну суміш охолоджували

15

до температури навколишнього середовища та розводили толуолом (5 мл). Отриману суміш концентрували та неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 80-2 (2:1 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₆N₅O₈: 722,4; спостерігали: 722,54.

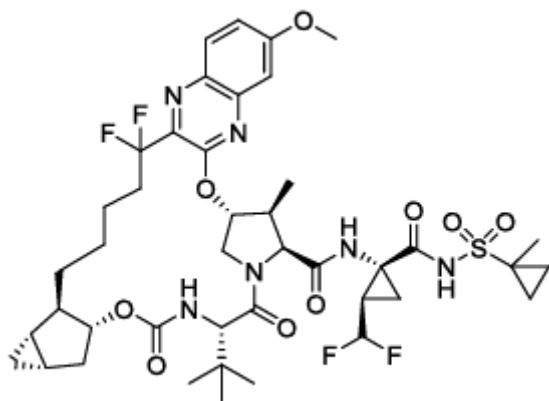
Стадія 3. Одержання сполуки 80-3: Сполуку 80-2 (228 мг, 0,320 ммоль) розчиняли у ДХЕ (64 мл) та розчин продували Ar впродовж 15 хвил. Додавали каталізатор Zhan 1B (23 мг, 0,032 ммоль) та отриманий розчин перемішували при 100°C у атмосфері Ar. Через 45 хвил. реакційну суміш охолоджували до КТ, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (з градієнтом 0–100 % сумішами етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 80-3 (5:2 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₂N₅O₈: 694,37; спостерігали: 694,53.

Стадія 4: Одержання сполуки 80-4: олефін 80-3 (164 мг, 0,237 ммоль) розчиняли у етанолі (1,19 мл) та реакційну посудину продували Ar. Однією порцією додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 25 мг) та реакційну посудину три рази продували H₂. Реакційну суміш перемішували при КТ при 1 атм. H₂ впродовж 2 год. та розводили етилацетатом (10 мл). Отриману суміш фільтрували через шар целіту та концентрували з одержанням неочищеного залишку 80-4 (5:2 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру), який застосовували без додаткового очищення (РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₄N₅O₈: 696,39; спостерігали: 696,56).

Стадія 5. Одержання сполуки 80-5: до розчину 80-4 (164 мг, 240 мкмоль) у ДХМ (1,2 мл) при КТ додавали ТФК (0,45 мл). Через 7 год. реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) та отриману суміш екстрагували 1 н. водним розчином гідроксиду натрію (40 мл). Потім водний шар повільно підкисляли до pH=3 із застосуванням концентрованої соляної кислоти та екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Залишок азеотропно сушили з толуолом (3 × 5 мл) з одержанням сполуки 80-5 (5:2 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру), яку застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₆N₅O₈: 640,33; спостерігали: 640,48.

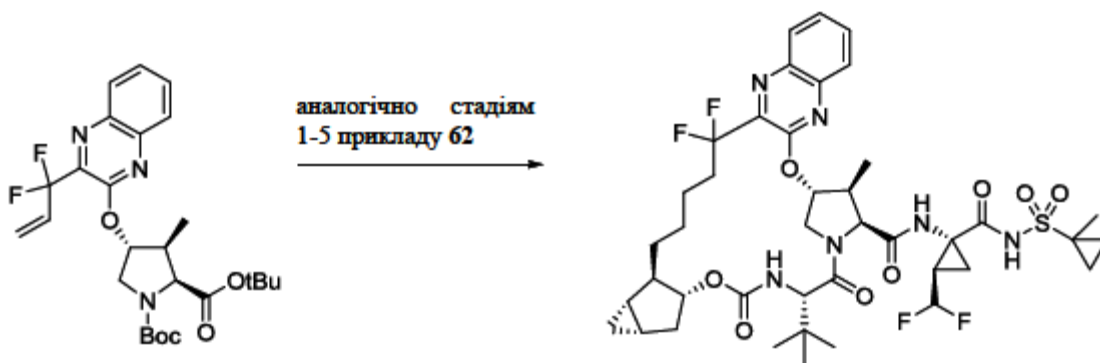
Стадія 6. Одержання прикладу 80: до розчину 80-5 (140 мг, 219 мкмоль) та проміжної сполуки A10 (133 мг, 438 мкмоль) у MeCN (1,1 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали НАТУ (169 мг, 438 мкмоль), а потім DIPEA (190 мкл, 1,09 ммоль). Через 15 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 5–100 % сумішами MeCN/H₂O з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) та ліофілізували з одержанням солі ТФК прикладу 80 (5:2 суміші з переважним вмістом цільового діастереомеру) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 7,91 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₆F₂N₇O₁₀S: 890,39; спостерігали: 890,64. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, побічний діастереомер позначений *) δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H*), 7,78 (шир, d, J=9,0 Гц, 1H, 1H*), 7,21 (шир, d, J=9,0 Гц, 1H, 1H*), 7,18 (шир, s, 1H, 1H*), 5,80 (шир, td, J_{H,F}=55,8 Гц, J=6,8 Гц, 1H, 1H*), 5,64 (шир, s, 1H, 1H*), 5,23 (d, J=4,7 Гц, 1H*), 5,15 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,56 (d, J=6,7 Гц, 1H, 1H*), 4,46 (d, J=12,1 Гц, 1H*), 4,41 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H, 1H*), 4,22 – 4,07 (m, 1H, 1H*), 4,02 – 3,79 (m, 1H, 1H*) 3,92 (шир, s, 3H, 3H*), 3,73 – 3,52 (m, 2H, 2H*), 3,05 – 2,68 (m, 3H, 3H*), 2,40 – 2,21 (m, 1H, 1H*), 2,13 – 1,94 (m, 4H, 4H*), 1,83 (s, 2H, 2H*), 1,75 – 1,20 (m, 12H, 12H*), 1,12 (s, 9H*), 1,10 (s, 9H), 1,06 (шир, d, J=7,3 Гц, 3H, 3H*), 0,92 – 0,85 (m, 4H, 4H*).

Приклад 81. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-19,19-дифтор-15-метокси-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.

**Приклад 81**

Приклад 81 отримували аналогічно прикладу 62, використовуючи проміжну сполуку A10 замість проміжної сполуки A9 на стадії 5. Виділяли приклад 81. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,36 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S: 895,36; спостерігали: 895,59. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,80 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,36 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J=12, 4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79–2,71 (m, 1H), 2,61–2,52 (m, 1H), 2,26–2,16 (m, 1H), 2,08–1,92 (m, 4H), 1,82–1,64 (m, 3H), 1,60–1,54 (m, 3H), 1,53–1,46 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44–1,26 (m, 5H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,98 (m, 4H), 0,94–0,84 (m, 3H), 0,60–0,48 (m, 2H).

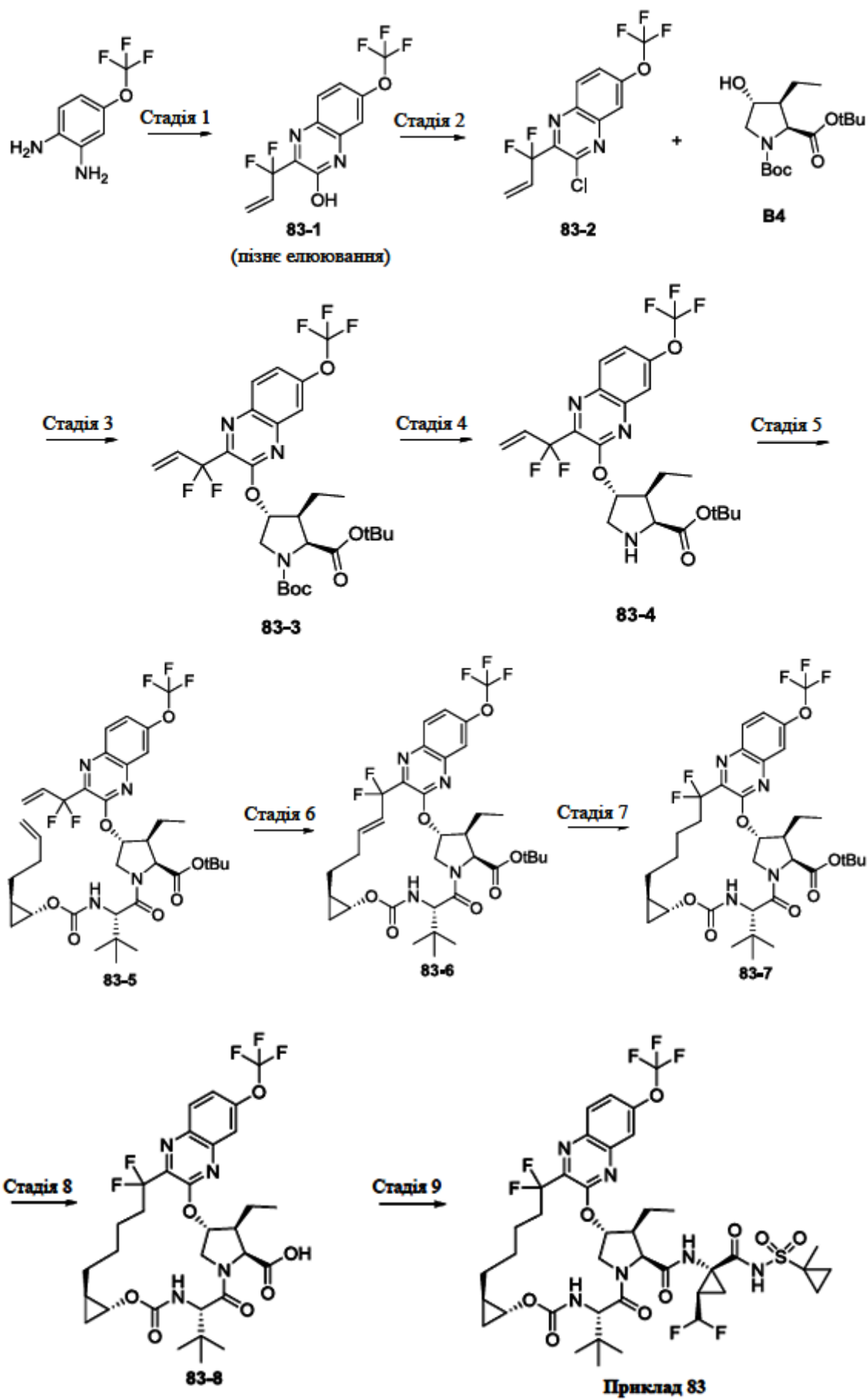
Приклад 82. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-19,19-дифтор-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду

**82-1****Приклад 82**

Проміжну сполуку 82-1 отримували аналогічно проміжній сполуці 46-2, використовуючи проміжну сполуку E4 замість E3 на стадії 1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₆H₃₄F₂N₃O₅: 506,25; спостерігали: 506,59.

Приклад 82 отримували аналогічно прикладу 62, використовуючи проміжну сполуку 82-1 замість проміжної сполуки 46-2 на стадії 1. Виділяли приклад 82. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₂F₄N₆O₈S: 864,35; спостерігали: 865,43. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,12 – 5,65 (m, 2H), 5,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,90 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,45 (t, J=9,3 Гц, 2H), 4,27 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=11,9, 3,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,13 – 1,86 (m, 4H), 1,82 – 1,19 (m, 15H), 1,18 – 0,98 (m, 13H), 0,89 – 0,77 (m, 2H), 0,53 (dd, J=13,3, 8,1 Гц, 1H), 0,43 (d, J=4,2 Гц, 1H).

Приклад 83. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-14-(трифторметокси)-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1. Одержання сполуки 83-1: НАТУ (3,06 г, 8,05 ммоль) повільно додавали до розчину 3,3-дифтор-2-оксопент-4-енової кислоти (1,03 г, 6,86 ммоль) у 10 мл ДМФА. Потім додавали суміш 4-(трифторметокси)бензол-1,2-діаміну (1,29 г, 6,71 ммоль) та DIPEA (1,4 мл, 8,05 ммоль) у 12 мл ДМФА. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 175 мл води та екстрагували етилацетатом (4 × 100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 50 % сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–25 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням проміжної сполуки 83-1, продукту, елюйованого пізніше. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$: 307,04; спостерігали: 307,29.

Стадія 2. Одержання сполуки 83-2: розчин 83-1 (924 мг, 3,01 ммоль) у 2 мл ДМФА обробляли POCl_3 (0,56 мл, 6,04 ммоль) та гріли при 80 °C впродовж 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили 25 мл EtOAc та повільно при енергійному перемішуванні додавали до 20 мл води. Шари розділяли та водний розчин екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 83-2. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$: 324,01; спостерігали: 324,13.

Стадія 3. Одержання сполуки 83-3: Cs_2CO_3 (606 мг, 1,86 ммоль) при кімнатній температурі додавали до суміші проміжної сполуки 83-2 (460 мг, 1,54 ммоль) та проміжної сполуки B4 (564 мг, 1,79 ммоль) у 12 мл ДМФА. Реакційну суміш гріли при 85 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш вносили у 50 мл води та екстрагували етилацетатом (4 × 40 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 90 мл 50 % сольового розчину, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 83-3. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_6$: 604,24; спостерігали: 604,20.

Стадія 4. Одержання сполуки 83-4: простий ефір хіноксаліну 83-3 (290 мг, 0,647 ммоль) при кімнатній температурі розчиняли у 4,1 мл трет-бутилацетату та 1,1 мл дихлорметану. По краплям додавали MeSO_3H (0,25 мл, 3,88 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш переносили у перемішувачу суміш EtOAc (20 мл) та насиченого водного розчину NaHCO_3 (30 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням аміну 83-4. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 504,18; спостерігали: 504,31.

Стадія 5. Одержання сполуки 83-5: НАТУ (260 мг, 0,684 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,40 мл, 2,30 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші 83-4 (258 мг, 0,512 ммоль) та проміжної сполуки D11 (177 мг, 0,657 ммоль) у 7 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–20 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 83-5. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_7$: 755,34; спостерігали: 755,49.

Стадія 6. Одержання сполуки 83-6: суміш сполуки 83-5 (215 мг, 0,285 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (29 мг, 0,040 ммоль, Strem) у 60 мл ДХЕ деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 15 хвилин. Потім суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 90 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–40 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 83-6. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_7$: 727,31; спостерігали: 727,43.

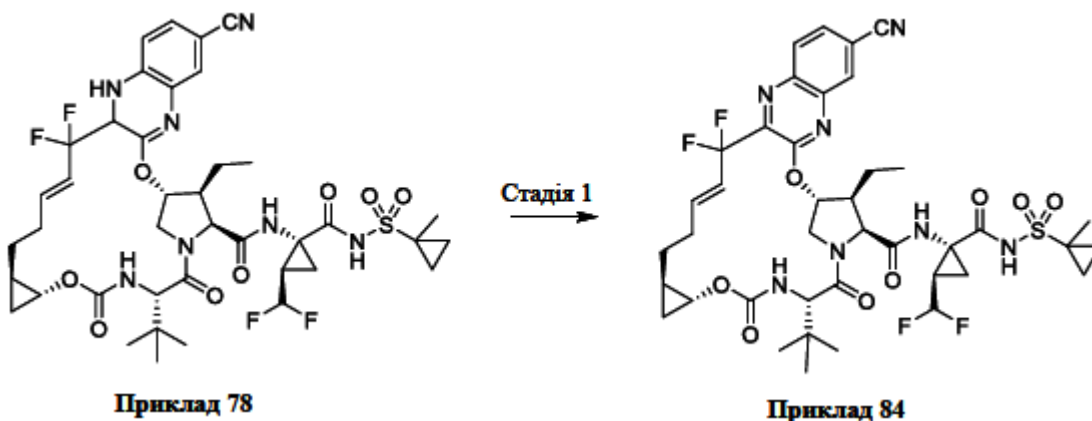
Стадія 7. Одержання сполуки 83-7: паладій на вугіллі (10 мас. % Pd, 40 мг, 0,038 ммоль) додавали до розчину 83-6 (129 мг, 0,178 ммоль) у 9 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 83-7. PXMC-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_7$: 729,32; спостерігали: 729,45.

Стадія 8. Одержання сполуки 83-8: ТФК (0,62 мл, 8,09 ммоль) повільно додавали до розчину 83-7 (79 мг, 0,109 ммоль) у 1,8 мл дихлорметану. Через 4 години суміш концентрували при зниженому тиску почти досуха. Отриманий залишок вносили у 10 мл етилацетату, промивали 8

мл води, 8 мл нас. розчину NaHCO_3 (вод.) та шари розділяли. Водні шари екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 10 мл сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 83-8, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_7$: 673,26; спостерігали: 673,10.

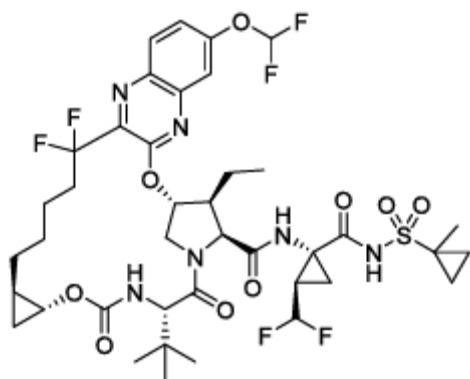
Стадія 9. Одержання прикладу 83: HATU (84 мг, 0,221 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,095 мл, 0,547 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 83-8 (72 мг, 0,107 ммоль) та проміжної сполуки A10 (66 мг, 0,217 ммоль) у 4 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 20 мл етилацетату та промивали 10 мл 1 н. водного розчину HCl . Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали 50 % сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. VERX (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням солі трифтороцтової кислоти прикладу 83. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної VERX : 9,12 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{F}_7\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 923,32; спостерігали: 923,10. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,01–7,91 (m, 2H), 7,78–7,63 (m, 1H), 5,95 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,83 (td, $J_{\text{H-F}}=61$ Гц, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22–4,11 (m, 1H), 3,72–3,66 (m, 1H), 2,71–2,49 (m, 2H), 2,18–1,94 (m, 3H), 1,90–1,75 (m, 3H), 1,74–1,62 (m, 2H), 1,60–1,48 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,24 (m, 4H), 1,22–1,18 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,07–0,84 (m, 5H), 0,81–0,64 (m, 1H), 0,54–0,44 (m, 1H).

Приклад 84. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR)-5-трет-бутил-14-ціано-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-додекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaзациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Стадія 1: Одержання прикладу 84. Неочищений приклад 78 (8,7 мг, 0,01 ммоль) повторно розчиняли у ACN (0,3 мл) та обробляли DDQ (3,4 мг, 0,015 ммоль). Через 10 хвил. розчин очищали за допомогою обернено-фазової VERX (на колонці $\text{Gemini 5u C18 110\text{\AA}}$, 50–100 % сумішами $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0,1$ % TfK) та ліофілізували з одержанням солі TfK прикладу 84. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної VERX : 8,385 хвил. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_8\text{S}$: 861,90; спостерігали: 862,89. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,97–5,61 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,58–4,13 (m, 4H), 3,71–3,49 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00–1,80 (m, 3H), 1,56–1,20 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,07 (m, 8H), 0,98–0,82 (m, 3H), 0,55 (m, 1H).

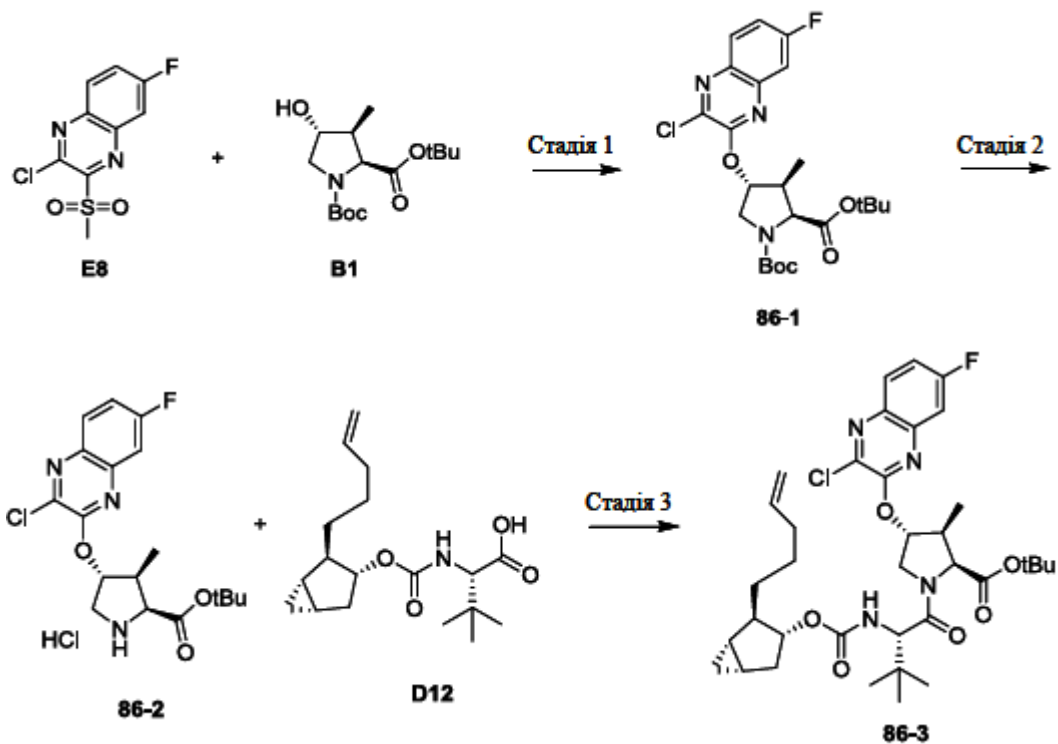
Приклад 85. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-14-(дифторметокси)-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)-сульфоніл]-карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaзациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

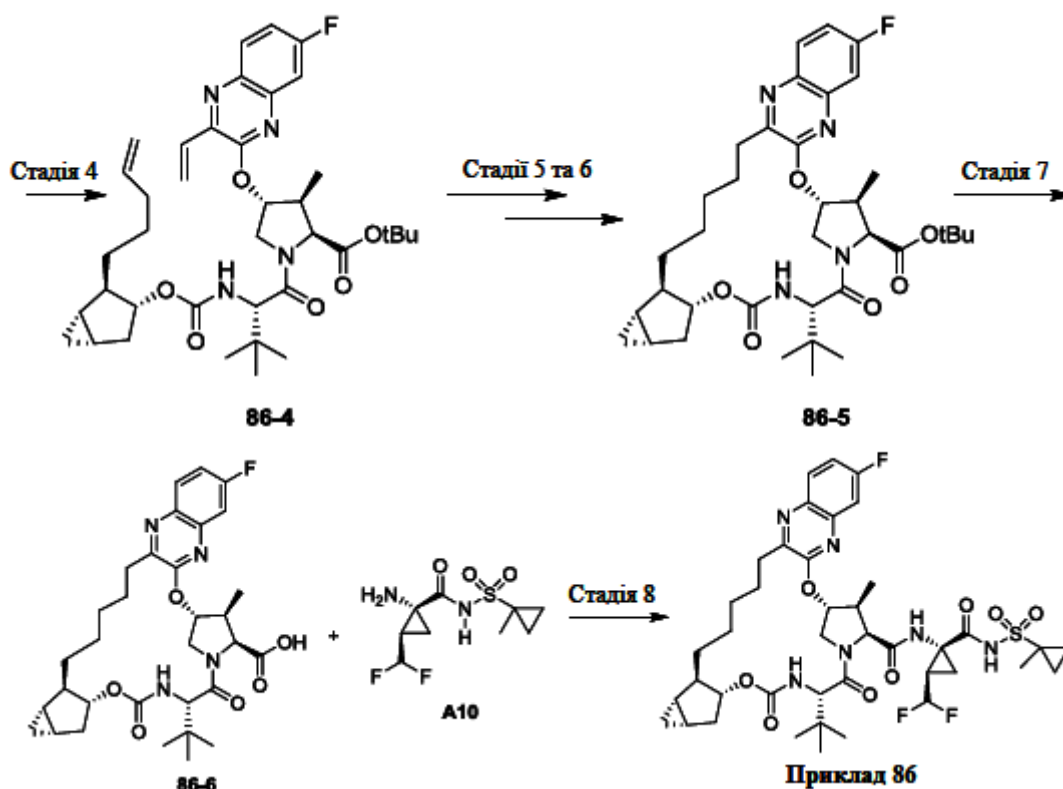


Приклад 85

Приклад 85 отримували аналогічно прикладу 83, використовуючи проміжну сполуку E7 замість сполуку 83-2 на стадії 3. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,725 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₀F₆N₆O₉S: 904,92; спостерігали: 905,16. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,94-5,65 (m, 3H), 4,57 – 4,14 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,01 – 1,97 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 12H), 0,87 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Приклад 86. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамойл]циклопропіл]-15-фтор-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метаноциклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксодіазацикло-нонадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.





Стадія 1. Одержання сполуки 86-1: до розчину сполуки E8 (1,5 г, 5,75 ммоль) та сполуки B1 (1,9 г, 6,34 ммоль) у MeCN (50 мл) додавали Cs₂CO₃ (3,09 г, 9,49 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 60 год. реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5-35 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням продукту 86-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₃H₃₀ClFN₃O₅-Вос: 482,13; спостерігали: 382,04.

Стадія 2. Одержання сполуки 86-2: до розчину 86-1 (747 мг, 1,55 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали HCl (5 мл, 4 М у діоксані) та перемішували впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрували з одержанням залишку, який далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₁₈H₂₃Cl₂FN₃O₃ – HCl: 382,13; спостерігали: 382,08.

Стадія 3. Одержання сполуки 86-3: до розчину 86-2 (397 мг, 0,95 ммоль), сполуки D12 (308 мг, 0,95 ммоль) та ВЕР (312 мг, 1,14 ммоль) у EtOAc (9 мл) та NMP (1 мл) додавали DIPEA (0,7 мл, 3,8 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж ночі. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO₃ та реакційну суміш екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Неочищений продукт очищали із застосуванням силікагелю з одержанням сполуки 86-3. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₉ClFN₄O₆: 687,33; спостерігали: 687,44.

Стадія 4. Одержання сполуки 86-4: до розчину 86-3 (266 мг, 0,39 ммоль), ТЕА (0,08 мл, 0,58 ммоль) та вінілтрифторборату калію (78 мг, 0,58 ммоль) у EtOH (8 мл) додавали PdCl₂(dppf) (32 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш дегазували із застосуванням N₂ впродовж 10 хвил. та нагрівали до 75 °С впродовж 1 год. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO₃ та реакційну суміш екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-25 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням сполуки 86-4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₅₂FN₄O₆: 679,39; спостерігали: 679,52.

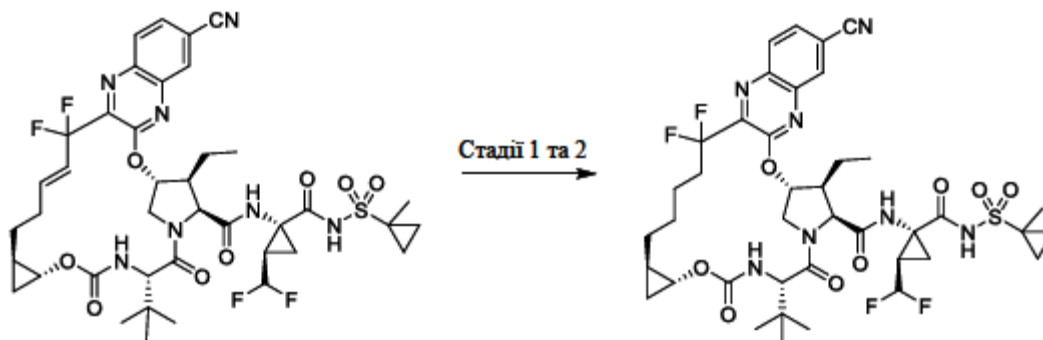
Стадія 5 та 6. Одержання сполуки 86-5: до розчину 86-4 (262 мг, 0,38 ммоль) у ДХЕ (50 мл) додавали каталізатор Zhan 1В (28 мг, 0,04 ммоль) та реакційну суміш дегазували із застосуванням N₂ впродовж 25 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 1 год., охолоджували до КТ та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % сумішами EtOAc/гексан) з одержанням олефіну (182 мг; РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₄₈FN₄O₆: 651,36; спостерігали: 651,38), який вносили у EtOH (5 мл) та EtOAc (1 мл) та обробляли Pd/C (10 %, 55 мг). Атмосферу замінювали на атмосферу водню та перемішували при КТ впродовж 1,25 год. Реакційну суміш фільтрували

через целіт, промивали EtOAc та концентрували з одержанням сполуки 86-5, яку далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₀FN₄O₆: 653,37; спостерігали: 653,46.

Стадія 7. Одержання сполуки 86-6: до розчину 86-5 (182 мг, 0,28 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТФК (3 мл) та перемішували при КТ впродовж 18 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали H₂O, підлужували до pH 7 із застосуванням нас. розчину NaHCO₃, промивали 1 М розчином лимонної кислоти, сушили над сульфатом магнію та концентрували з одержанням залишку 86-6, який далі застосовували без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₂H₄₂FN₄O₆: 597,31; спостерігали: 597,15.

Стадія 8. Одержання прикладу 86: до розчину 86-6 (24 мг, 0,04 ммоль), проміжної сполуки А10 (18 мг, 0,06 ммоль), ТВТУ (23 мг, 0,07 ммоль) та ДМАП (7 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год. Додавали ще проміжної сполуки А10 (18 мг, 0,06 ммоль), ТВТУ (23 мг, 0,07 ммоль), ДМАП (7 мг, 0,06 ммоль), та DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 16 год. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, 30-85 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням прикладу 86 у вигляді солі ТФК. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,25 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₄F₃N₆O₈S: 847,37; спостерігали: 847,18. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,13 – 7,84 (m, 2H), 7,59 – 7,21 (m, 2H), 6,07 – 5,58 (m, 2H), 5,00 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,57 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 4,20 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 3H), 2,92 – 2,70 (m, 4H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,77 (d, J=14,5 Гц, 1H), 1,74 – 1,21 (m, 15H), 1,21 – 1,01 (m, 10H), 1,00 – 0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

Приклад 87. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-14-ціано-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

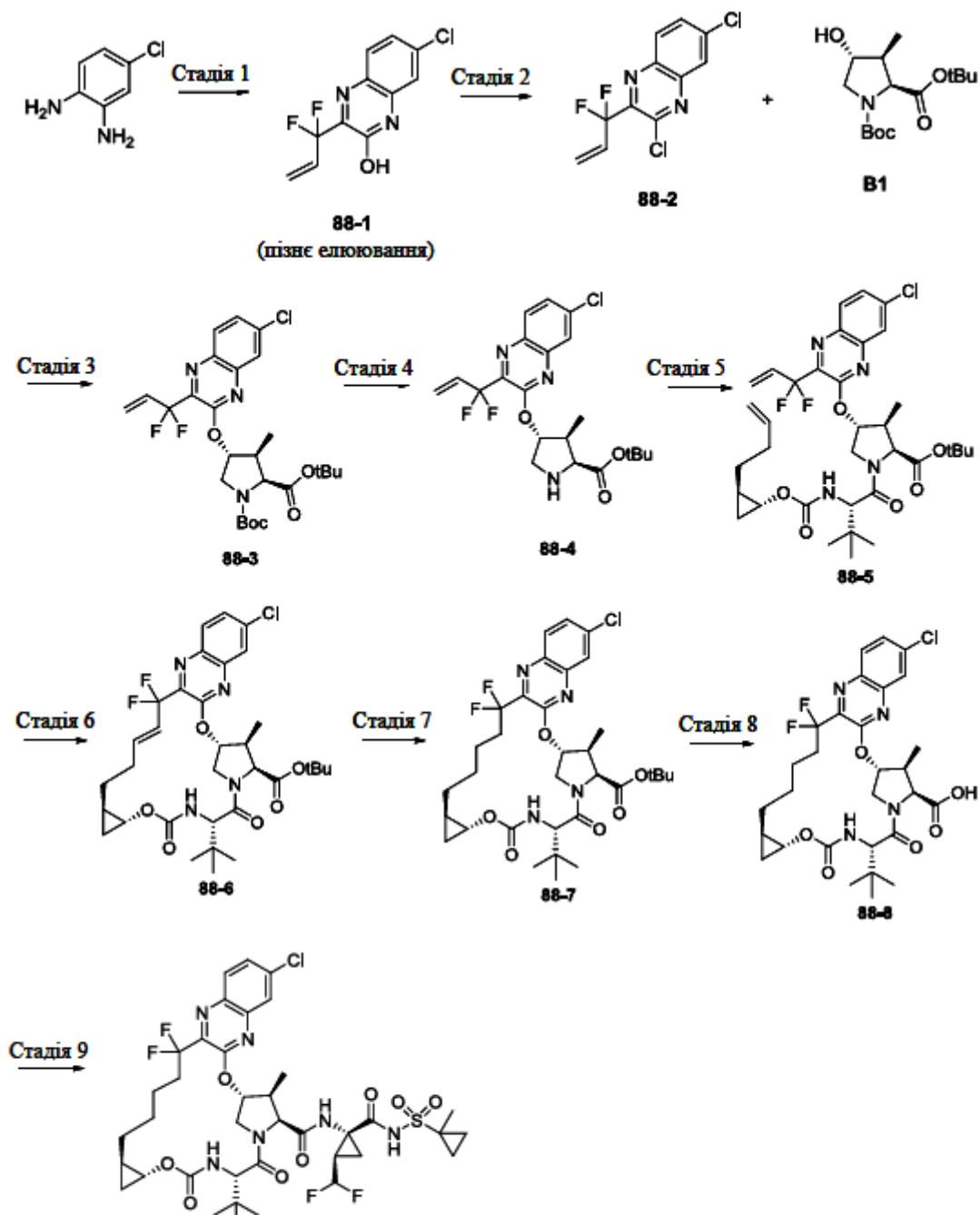


Приклад 84

Приклад 87

Стадії 1 та 2. Одержання прикладу 87. До розчину прикладу 84 (100 мг, 0,11 ммоль) у EtOAc (3 мл) додавали Pd/C (10 мас. % Pd, 30 мг). Реакційну посудину два рази продували H₂ та реакційну суміш перемішували при КТ при 1 атм. H₂ впродовж 6 год. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували. У результаті реакції відбувалося гідрування кільця, що включає хіноксаліновий фрагмент. Неочищений продукт повторно розчиняли у АЦН (5 мл) та обробляли DDQ (34 мг, 0,15 ммоль). Через 1 год. розчин очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (на колонці Gemini 5u C18 110Å, 50-100 % сумішами АЦН/H₂O+0,1 % ТФК) та ліофілізували з одержанням солі ТФК прикладу 87. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,463 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S: 863,92; спостерігали: 864,18. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 5,93-5,82 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 5H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 3H), 1,82 – 1,77 (m, 3H), 1,65 – 1,35 (m, 11H), 1,20 (m, 3H), 1,06-0,87 (m, 8H), 0,71 (m, 2H), 0,48 (m, 1H).

Приклад 88. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-14-хлор-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-18,18-дифтор-9-метил-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду



Стадія 1. Одержання сполуки 88-1: НАТУ (4,56 г, 12 ммоль) повільно додавали до розчину 3,3-дифтор-2-оксопент-4-енової кислоти (1,52 г, 10,1 ммоль) у 14 мл ДМФА. Потім додавали суміш 4-хлорбензол-1,2-діаміну (1,43 г, 10 ммоль) та DIPEA (2,1 мл, 12 ммоль) у 20 мл ДМФА. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 30 мл 1 н. водного розчину HCl та екстрагували етилацетатом (5 × 40 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–45 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням проміжної сполуки 88-1 у вигляді продукту, елюйованого пізніше. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,61-6,48 (m, 1H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H).

Стадія 2. Одержання сполуки 88-2: розчин проміжної сполуки 88-1 (648 мг, 2,53 ммоль) у 2 мл ДМФА обробляли POCl₃ (0,49 мл, 5,26 ммоль) та гріли при 80 °C впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили 20 мл EtOAc та повільно при енергійному перемішуванні додавали до 15 мл води. Шари розділяли та водний розчин екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу послідовно промивали насиченим

водним розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 88-2. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,184 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=9,4$, 2 Гц, 1H), 6,56–6,43 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,70 (d, $J=10,8$ Гц, 1H).

5 Стадія 3. Одержання сполуки 88-3: Cs_2CO_3 (660 мг, 2,03 ммоль) при кімнатній температурі додавали до суміші проміжної сполуки 88-2 (425 мг, 1,54 ммоль) та проміжної сполуки В1 (570 мг, 1,89 ммоль) у 9 мл ДМФА. Реакційну суміш гріли при 85°C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш вносили у 40 мл води та екстрагували етилацетатом (4×30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 75 мл 50 % сольового розчину, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Отриману
10 тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–20 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 88-3. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 540,20; спостерігали: 540,12.

15 Стадія 4. Одержання сполуки 88-4: простий ефір хіноксаліну 88-3 (458 мг, 0,848 ммоль) при кімнатній температурі розчиняли у 4,2 мл трет-бутилацетату та 1,2 мл дихлорметану. По краплям додавали MeSO_3H (0,30 мл, 4,67 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш переносили у перемішувачу суміш EtOAc (20 мл) та насиченого водного розчину NaHCO_3 (30 мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та
20 концентрували у вакуумі з одержанням аміну 88-4 у вигляді жовтої твердої плівки. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 440,15; спостерігали: 440,29.

25 Стадія 5. Одержання сполуки 88-5: HATU (360 мг, 0,947 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,51 мл, 2,91 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші 88-4 (320 мг, 0,727 ммоль) та проміжної сполуки D11 (237 мг, 0,880 ммоль) у 10 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–20 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням
сполуки 88-5. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 691,30; спостерігали: 691,50.

30 Стадія 6. Одержання сполуки 88-6: суміш сполуки 88-5 (390 мг, 0,564 ммоль) та каталізатору Zhan 1B (55 мг, 0,075 ммоль, Strem) в 100 мл ДХЕ деоксигенували із застосуванням аргону впродовж 15 хвилин. Потім суміш гріли при температурі зворотної конденсації впродовж 110 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0–25 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 88-6. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для
35 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 663,27; спостерігали: 663,33.

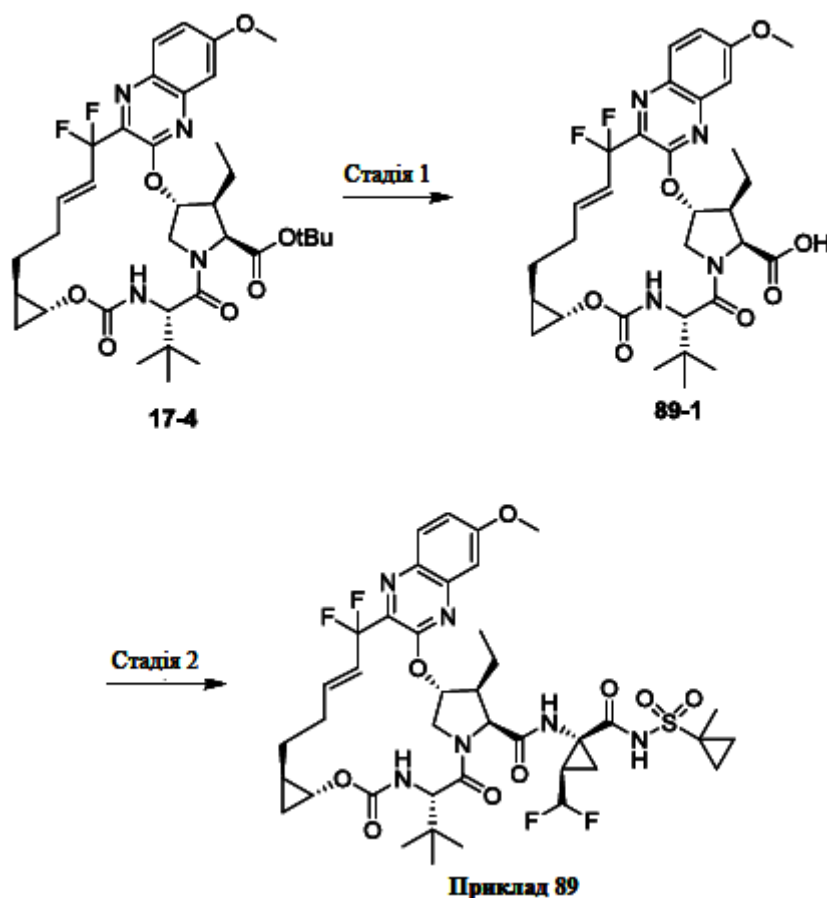
Стадія 7. Одержання суміші 88-7: родію на оксиді алюмінію (5 мас. % Rh, 31 мг, 0,015 ммоль) додавали до розчину сполуки 88-6 (90 мг, 0,136 ммоль) у 9 мл етанолу. Атмосферу замінювали на атмосферу водню та суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. За допомогою PX/MC визначали, що приблизно 60 %
40 вихідної речовини не прореагувало. Розчин залишку у 8 мл етанолу впродовж ночі повторно піддавали гідруванню із застосуванням 25 мг родію на оксиді алюмінію (5 мас. % Rh). Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–30 % сумішами етилацетату у гексані) з одержанням сполуки 88-7. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$
45 вираховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 665,28; спостерігали: 665,48.

Стадія 8. Одержання сполуки 88-8: ТФК (0,45 мл, 5,86 ммоль) повільно додавали до розчину 88-7 (52 мг, 0,078 ммоль) у 2 мл дихлорметану. Через 3 години суміш концентрували при зниженому тиску майже досуха. Отриманий залишок вносили у 10 мл етилацетату, промивали 8
50 мл води, 8 мл нас. розчину NaHCO_3 (вод.) та шари розділяли. Водні шари екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 10 мл сольового розчину, сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням сполуки 88-8, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вираховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 609,22; спостерігали: 609,42.

55 Стадія 9. Одержання прикладу 88: HATU (58 мг, 0,153 ммоль, Oakwood) та DIPEA (0,065 мл, 0,374 ммоль) у атмосфері аргону додавали до суміші сполуки 88-8 (45 мг, 0,074 ммоль) та проміжної сполуки A10 (49 мг, 0,161 ммоль) у 2,5 мл ацетонітрилу. Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш вносили у 15 мл етилацетату та промивали 10 мл 1 н. водного розчину HCl . Водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали 50 % сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та
60 концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на

силікагелі (0–50 % сумішами етилацетату у гексані) та обернено-фазової преп. ВЕРХ (50–100 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням солі трифтороцтової кислоти прикладу 88. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,92 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₈H₄₈ClF₄N₆O₈S: 859,28; спостерігали: 859,42. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F}=56 Гц, J=6,0 Гц, 1H), 5,69–5,66 (m, 1H), 4,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=12 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22–4,16 (dd, J=12, 4 Гц, 1H), 3,71–3,66 (m, 1H), 2,83–2,76 (m, 1H), 2,61–2,48 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 4H), 1,88–1,72 (m, 4H), 1,71–1,62 (m, 1H), 1,58–1,54 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50–1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,08–1,01 (m, 3H), 1,01–0,94 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), 0,80–0,68 (m, 1H), 0,52–0,46 (m, 1H).

Приклад 89. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(диформетил)-1-[[[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоіл]циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,21,22,22a-додекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

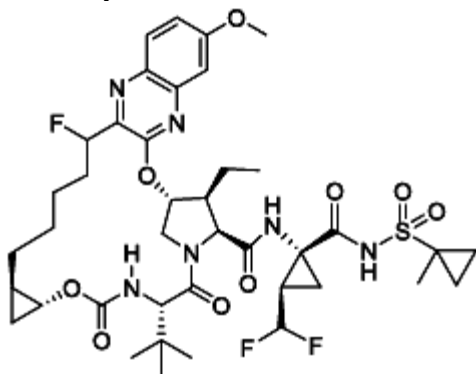


Стадія 1. Одержання сполуки 89-1: 17-4 (95 мг, 0,14 ммоль) у 0,4 мл ДХМ обробляли 0,4 мл ТФК та перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили 5 мл ДХМ, а потім обробляли водою та насиченим розчином бікарбонату натрію до рН 6,5. Шари розділяли та органічну фазу ще раз промивали водою, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 89-1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₁H₃₉F₂N₄O₇: 617,3; спостерігали: 616,7.

Стадія 2. Одержання прикладу 89: суміш 89-1 зі стадії 1 (41 мг, 0,066 ммоль), проміжної сполуки A10 (24 мг, 0,079 ммоль), NATU (30 мг, 0,079 ммоль) та DIPEA (0,057 мл, 0,33 ммоль) у ДМФА (0,4 мл) перемішували при КТ впродовж ночі. Суміш розводили 2 н. розчином HCl (1 мл) та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену суміш продуктів очищали за допомогою обернено-фазової преп. ВЕРХ (10-99 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) з одержанням прикладу 89. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,65 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₁F₄N₆O₉S: 867,3; спостерігали: 866,9. ¹H-

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,890 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,75 (шир, s, 1H), 6,30 – 5,93 (m, 2H), 5,92 (td, J_{H-F}=52 Гц, J=6,8 Гц, 1H), 5,47 (d, J=10 Гц, 1H), 4,53 (d, J=12 Гц, 1H), 4,48 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,42 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (dd, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,56 – 1,36 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03-0,93 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

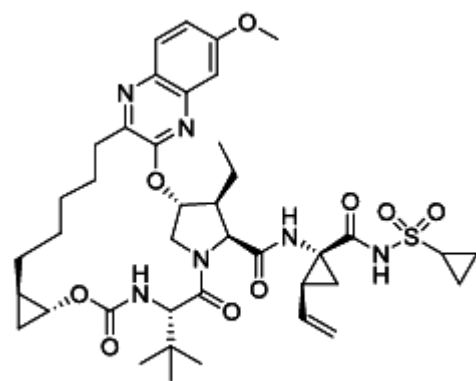
Приклад 90. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-9-етил-18-фтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 90

У результаті додаткового очищення продукту синтезу з прикладу 17 за допомогою обернено-фазової преп. ВЕРХ (60-88 % сумішами ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти) виділяли приклад 93 у вигляді побічного продукту. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,64 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₄F₃N₆O₉S: 851,4; спостерігали: 851,4. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,93 (шир, s, 1H), 7,88 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91 (td, J_{H-F}=136 Гц, J=8 Гц, 1H), 5,81 (td, J_{H-F}=52 Гц, J=8 Гц, 1H), 5,30 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,44 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,21 (t, J=8,0 Гц, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,05-0,90 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 1H), 0,48 (m, 1H).

Приклад 91. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-етенілциклопропіл]-9-етил-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

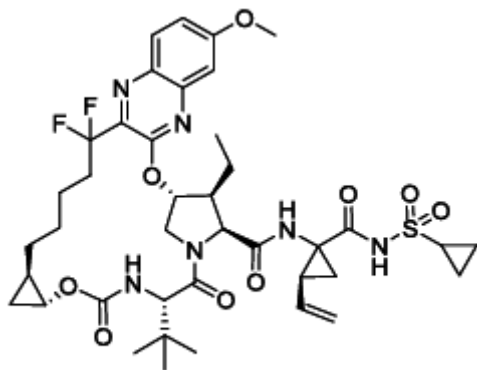


Приклад 91

Приклад 91 отримували аналогічно прикладу 1, використовуючи проміжну сполуку A1 замість проміжної сполуки A10 на стадії 8. Виділяли сіль ТФК прикладу 91. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,72 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₅N₆O₉S: 795,96; спостерігали: 795,94. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H); 7,80 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,24 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H); 7,16 (d, J=2,4 Гц, 1H); 5,90 (d, J=3,6 Гц, 1H); 5,68 (m,

1H); 5,25 (d, J=17,2 Гц, 1,6 Гц, 1H); 5,10 (d, J=11,2, 1,6 Гц, 1H); 4,57 (d, J=6,8 Гц, 1H); 4,39 (шир, s, 1H); 4,37 (d, J=9,2 Гц, 1H); 4,16 (dd, J=12,8, 4,4 Гц, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1H); 3,02-2,88 (m, 1H); 2,86-2,75 (m, 1H); 2,64-2,54 (m, 1H); 2,18 (q, J=8,8 Гц, 1H); 1,90-1,66 (m, 4H); 1,66-1,40 (m, 6H); 1,38-1,32 (m, 1H); 1,30-1,20 (m, 5H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,02 (m, 2H); 0,77-0,68 (m, 1H); 0,54-0,45 (m, 1H).

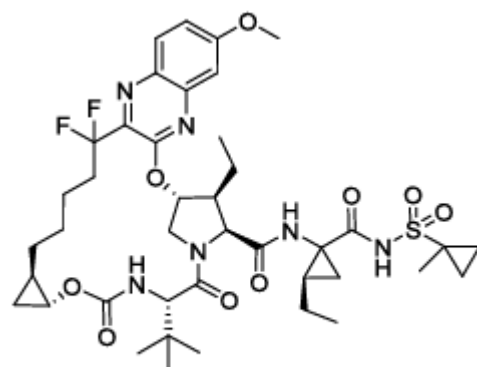
Приклад 92. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(1R, 2S)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-етенілциклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 92

Приклад 92 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку A1 замість проміжної сполуки A10 на стадії 7. Виділяли приклад 92. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,75 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831,36; спостерігали: 831,25. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,86 – 5,64 (m, 1H), 5,34 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,21 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,10 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 – 3,57 (m, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,64 – 2,37 (m, 2H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,55 (m, 4H), 1,55 – 1,12 (m, 10H), 1,07 (s, 9H), 1,02 – 0,78 (m, 5H), 0,78 – 0,61 (m, 1H), 0,47 (q, J=7,3, 6,2 Гц, 1H).

Приклад 93. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-9-етил-N-[(2R)-2-етил-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]циклопропіл]-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксadiaциклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.

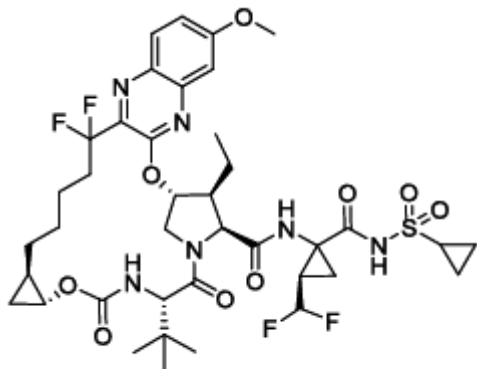


Приклад 93

Приклад 93 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку A4 замість проміжної сполуки A10 на стадії 7. Виділяли приклад 93. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,03 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847,39; спостерігали: 846,99. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,41 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=35,7, 10,7 Гц, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 1,05

– 0,88 (m, 4H), 0,88 – 0,75 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,47 (m, 1H).

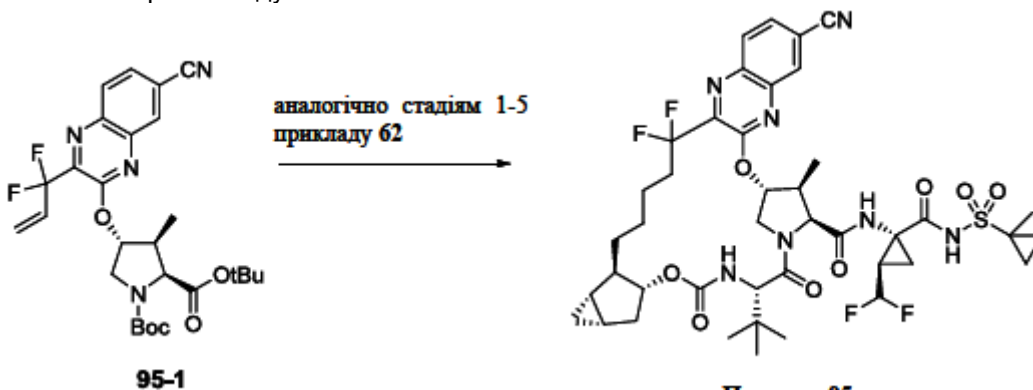
Приклад 94. Одержання (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-трет-бутил-N-[(2R)-1-[(циклопропілсульфоніл)карбамоїл]-2-(диформетил)циклопропіл]-9-етил-18,18-дифтор-14-метокси-3,6-діоксо-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-тетрадекагідро-8H-7,10-метаноциклопропа[18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-8-карбоксаміду.



Приклад 94

Приклад 94 отримували аналогічно прикладу 17, використовуючи проміжну сполуку A9 замість проміжної сполуки A10 на стадії 7. Виділяли приклад 94. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,71 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S: 855,34; спостерігали: 855,26. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=12 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (td, J_{HF}=52 Гц, J=8 Гц, 1H), 5,50 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,53 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=26,4, 10,7 Гц, 2H), 4,13 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,00 – 0,95 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,51 (m, 1H).

Приклад 95. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-15-ціано-N-[(1R, 2R)-2-(диформетил)-1-[(1-метилциклопропіл)сульфоніл)карбамоїл]-циклопропіл]-19,19-дифтор-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метано-циклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксадіазаціклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.

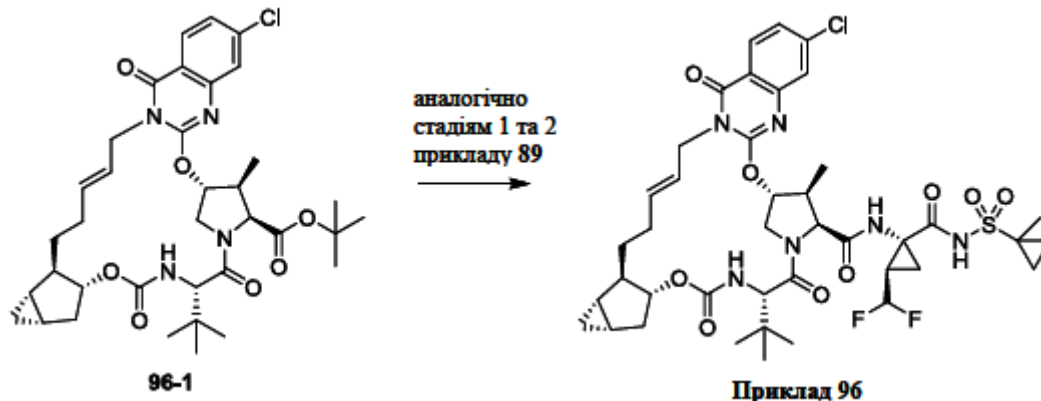


Приклад 95

Проміжну сполуку 95-1 отримували аналогічно проміжній сполуці 46-2, використовуючи сполуку E6 замість проміжної сполуки E3 на стадії 1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₂₇H₃₃F₂N₄O₅: 531,24; спостерігали: 531,2.

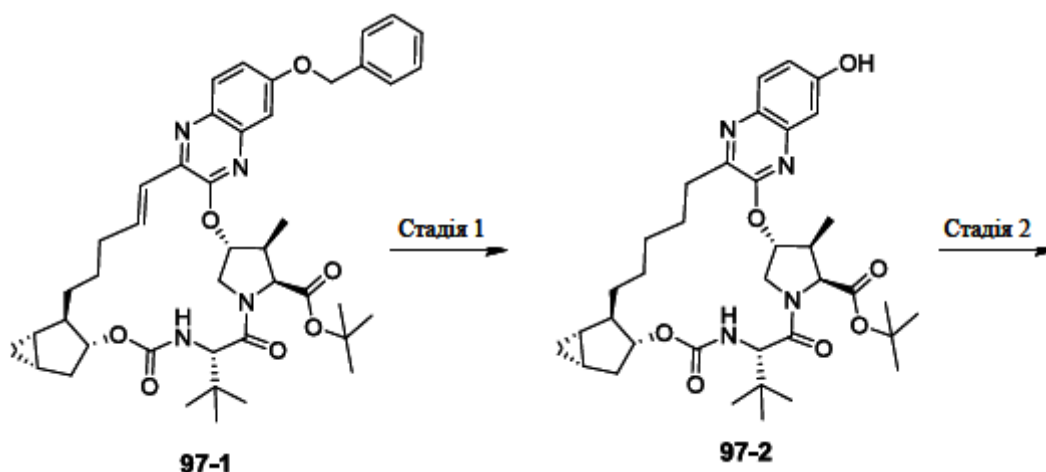
Приклад 95 отримували аналогічно прикладу 62, використовуючи проміжну сполуку 95-1 замість проміжної сполуки 46-2 на стадії 1 та проміжну сполуку A10 замість проміжної сполуки A9 на стадії 5. Виділяли приклад 95. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 8,86 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₂F₄N₇O₈S: 890,35; спостерігали: 889,94. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 3H), 5,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 4H), 1,38 (d, J=14,8 Гц, 2H), 1,30 – 1,08 (m, 4H), 0,99 (s, 5H), 0,89 (m, 3H), 0,69 (s, 10H), 0,64 (m, 1H), 0,43 (s, 1H), 0,11 (m, 1H), 0,01 (m, 1H).

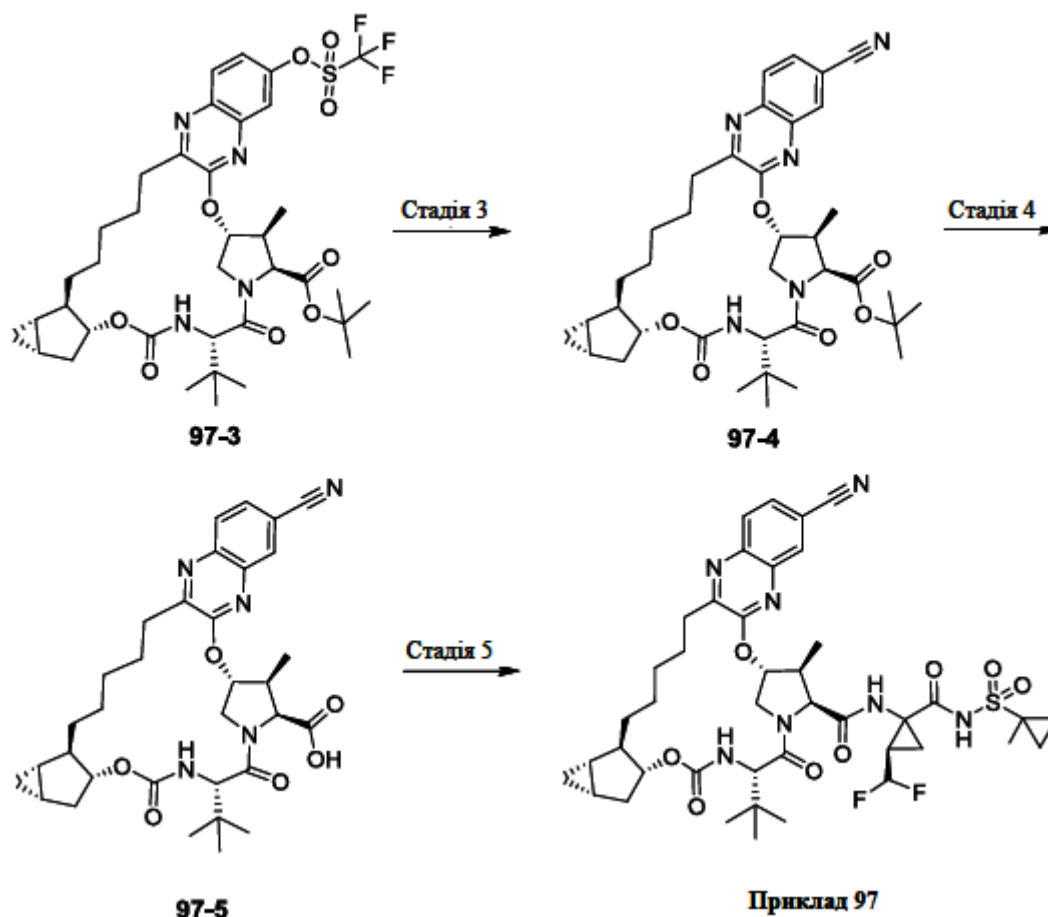
Приклад 96. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 21E, 24aR, 24bS)-6-трет-бутил-15-хлор-N-[(1R, 2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]-циклопропіл]-10-метил-4,7,18-триоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,20,23,24,24a,24b-тетрадекагідро-1H, 9H, 18H-8,11-метано-циклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6,12]діоксатриазациклононадецино[11,12-b]хіназолін-9-карбоксаміду.



Приклад 96 отримували аналогічно прикладу 89, використовуючи проміжну сполуку 96-1 замість проміжної сполуки 17-4 на стадії 1. Проміжну сполуку 96-1 отримували аналогічно проміжній сполуці 17-4 з прикладу 17, використовуючи сполуку E9 замість E3 та сполуку B1 замість B4 на стадії 1 та проміжну сполуку D16 замість проміжної сполуки D11 на стадії 3. Виділяли приклад 96. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,18 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₁H₅₂ClF₂N₆O₉S: 877,32; спостерігали: 877,61. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,87 – 5,73 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,64 – 5,51 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,52 – 4,32 (m, 3H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,42 – 1,17 (m, 6H), 1,17 – 0,92 (m, 10H), 0,92 – 0,78 (m, 2H), 0,51 – 0,37 (m, 1H).

Приклад 97. Одержання (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS)-6-трет-бутил-15-ціано-N-[(2R)-2-(дифторметил)-1-[[1-(метилциклопропіл)сульфоніл]карбамоїл]-циклопропіл]-10-метил-4,7-діоксо-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-гексадекагідро-1H, 9H-8,11-метано-циклопропа[4',5']циклопента[1',2':18,19][1,10,3,6]діоксатриазациклононадецино[11,12-b]хіноксалін-9-карбоксаміду.





Проміжну сполуку 97-1 отримували аналогічно проміжній сполуці 79-5, використовуючи сполуку E2 замість E5 на стадії 1. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₃H₅₅N₄O₇: 739,41; спостерігали: 739,31.

5 Стадія 1. Одержання сполуки 97-2. Макроциклічний олефін 97-1 (0,84 г, 1,14 ммоль) розчиняли у 114 мл етанолу та 114 мл етилацетату. Після дегазування із застосуванням аргону додавали 0,84 г 5 % Pd/C типу Дегусса та суміш гідрували впродовж 4 годин при 1 атм. У результаті фільтрування через целіт, концентрування та хроматографії на силікагелі (з градієнтом 40 % - 60 % сумішами етилацетату у гексані) отримували проміжну сполуку 97-2. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₆H₅₁N₄O₇: 651,38; спостерігали: 651,32.

10 Стадія 2. Одержання сполуки 97-3. До льодяного розчину макроциклічного фенолу 97-2 (0,47 г, 0,73 ммоль) та триетиламіну (0,81 мл, 5,81 ммоль) у 3 мл ДХМ по краплям додавали 1 М розчин трифторметансульфонового ангідриду у метиленхлориді (0,18 мл, 1,09 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин реакцію гасили водою та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. У результаті хроматографії на силікагелі з градієнтом 5 % - 50 % сумішами етилацетату у гексані отримували сполуку 97-3, що відповідає першому піку елювання (55 мг). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₀F₃N₄O₉S: 783,33; спостерігали: 782,96.

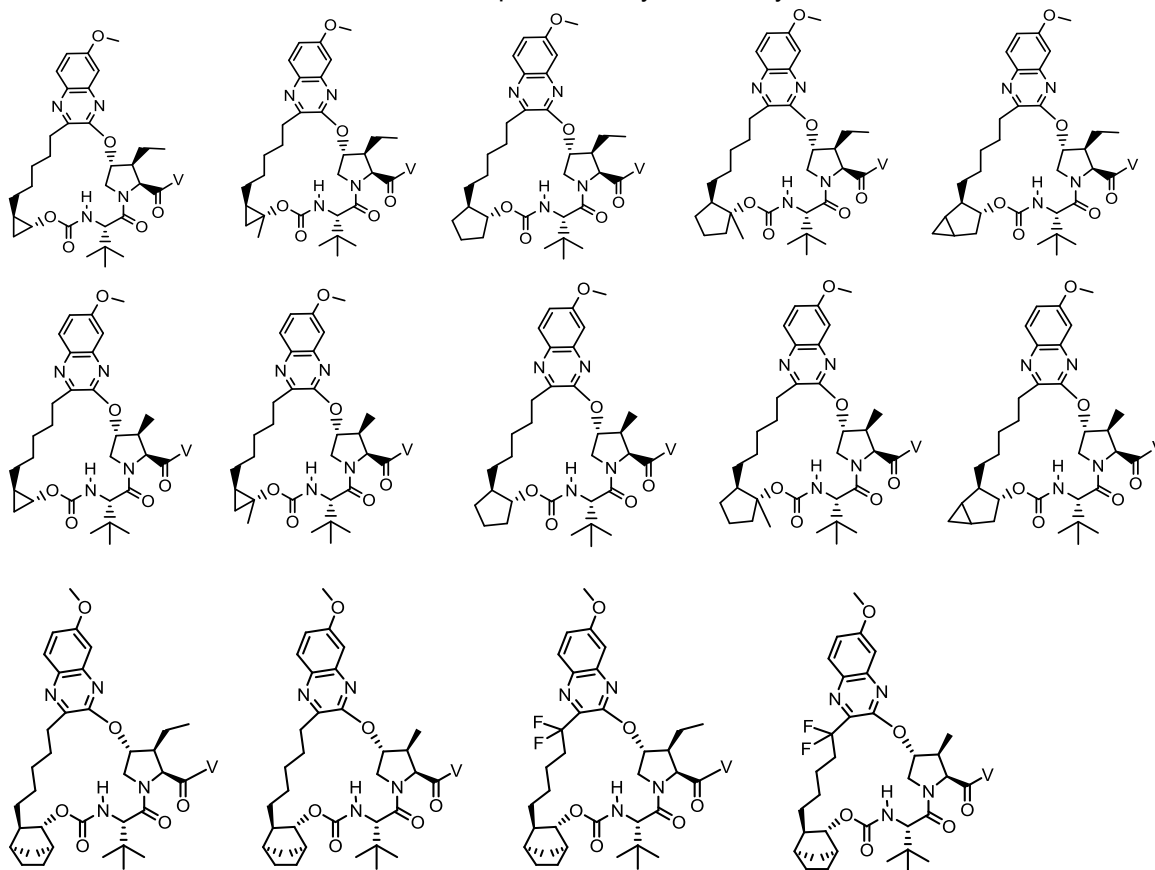
20 Стадія 3. Одержання сполуки 97-4. суміш макроциклічного трифлату 97-3 (408 мг, 0,52 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (30,11 мг, 0,03 ммоль), ціаніду цинку, 98 % (61,21 мг, 0,52 ммоль) у 2,6 мл ДМФА дегазували впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш гріли при 80 °C впродовж 1 години. Додавали ще 60 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію та 120 мг ціаніду цинку та нагрівання продовжували впродовж 30 хвилин. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію та реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з градієнтом 5 % - 70 % сумішами етилацетату у гексані з одержанням проміжної сполуки 97-4. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₇H₅₀N₅O₆: 660,38; спостерігали: 660,10.

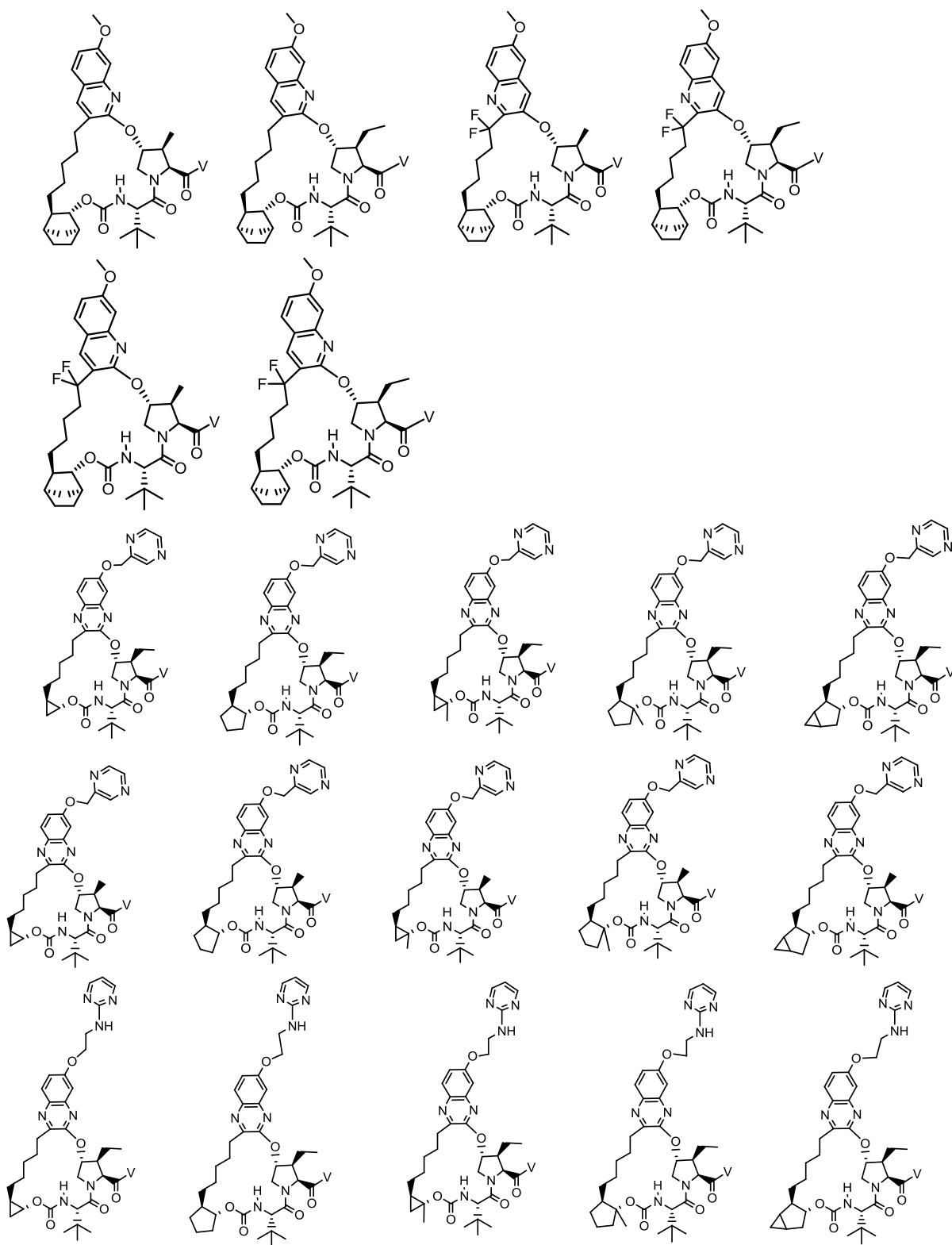
30 Стадія 4. Одержання сполуки 97-5. Розчин 97-4 (290 мг, 0,44 ммоль) у 1 мл ДХМ обробляли 0,5 мл ТФК та перемішували впродовж ночі. Додавали воду та суміш екстрагували

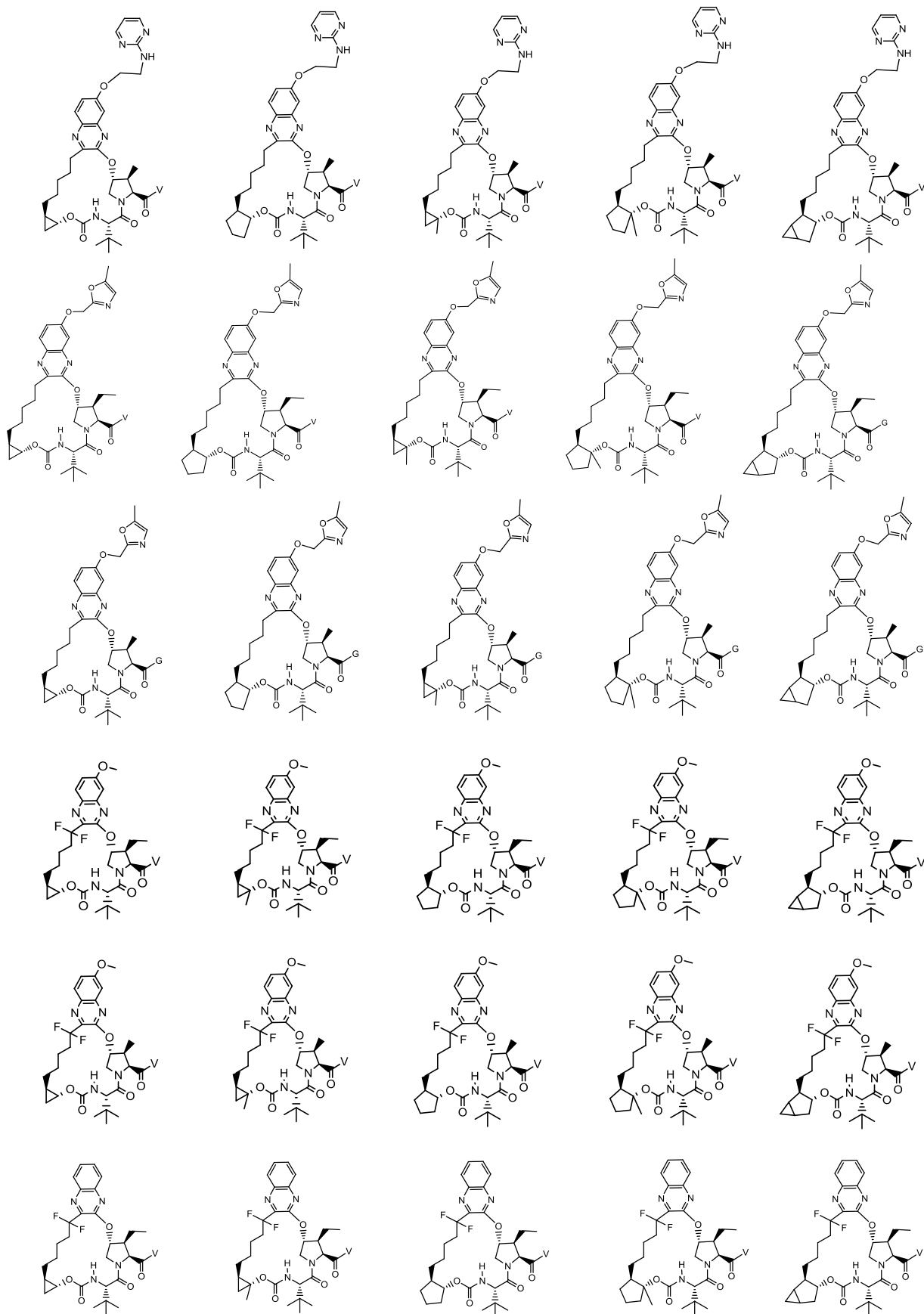
етилацетатом. Органічну фазу відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з градієнтом 10 % - 70 % сумішами етилацетату у гексані з одержанням проміжної сполуки 97-5 (216 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₃₃H₄₂N₅O₆: 604,31; спостерігали: 604,00.

Стадія 5. Одержання прикладу 97. Суміш сполуки 97-5 (50 мг, 0,08 ммоль) та НАТУ (37,79 мг, 0,1 ммоль) у 0,3 мл ДМФА перемішували впродовж 5 хвил., а потім додавали сполуку А10 (50 мг, 0,08 ммоль) та DIPEA (0,06 мл, 0,33 ммоль). Після 45 хвил. при КТ реакція не пройшла повністю (РХМС). Додавали ще 20 мг сполуки А10 та перемішували впродовж 2 годин. Додавали 2 мл 1 н. розчину НСІ та суміш екстрагували ДХМ. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з градієнтом 30 % - 65 % сумішами етилацетату у гексані. Об'єднані фракції продукту містили залишкові кількості ДМФА. Додавали воду з одержанням осаду (14 мг). Фільтрат екстрагували етилацетатом та екстракти об'єднували з осадом. Отриманий розчин сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували та сушили при зниженому тиску з одержанням прикладу 97. Час утримання, визначений за допомогою аналітичної ВЕРХ: 9,06 хвил. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ вираховано для C₄₂H₅₄F₂N₇O₈S: 854,98; спостерігали: 853,88. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,77 (шир, s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6-5,65 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 5H), 2,28 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,30 (m, 12H), 1,29-1,09 (m, 9H), 1,08 – 0,96 (m, 4H), 0,85 – 0,67 (m, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,19-0,03 (m, 1H).

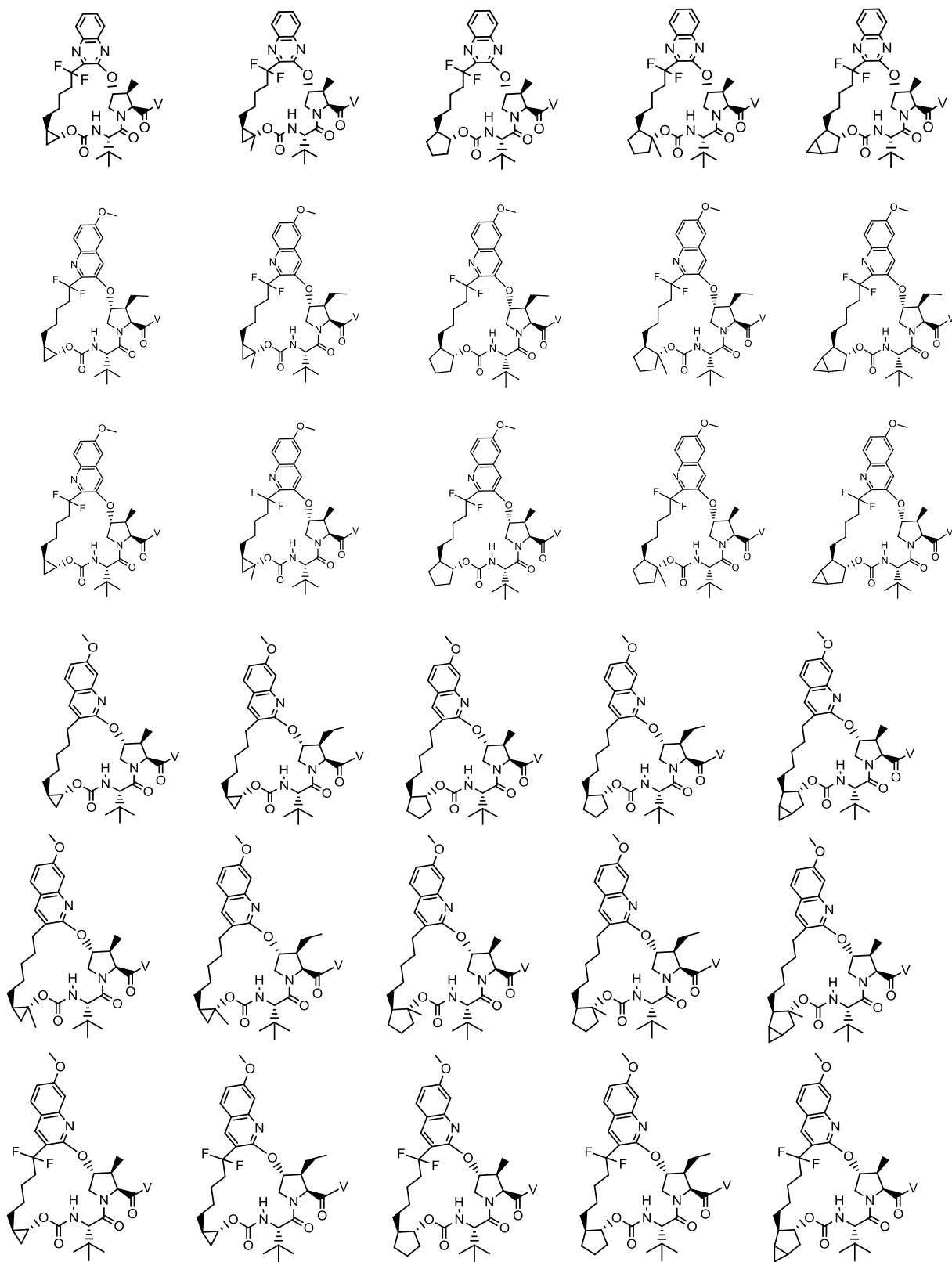
Наступні сполуки можна отримувати за допомогою способів синтезу згідно з даним винаходом або за допомогою способів, добре відомих у даній галузі:

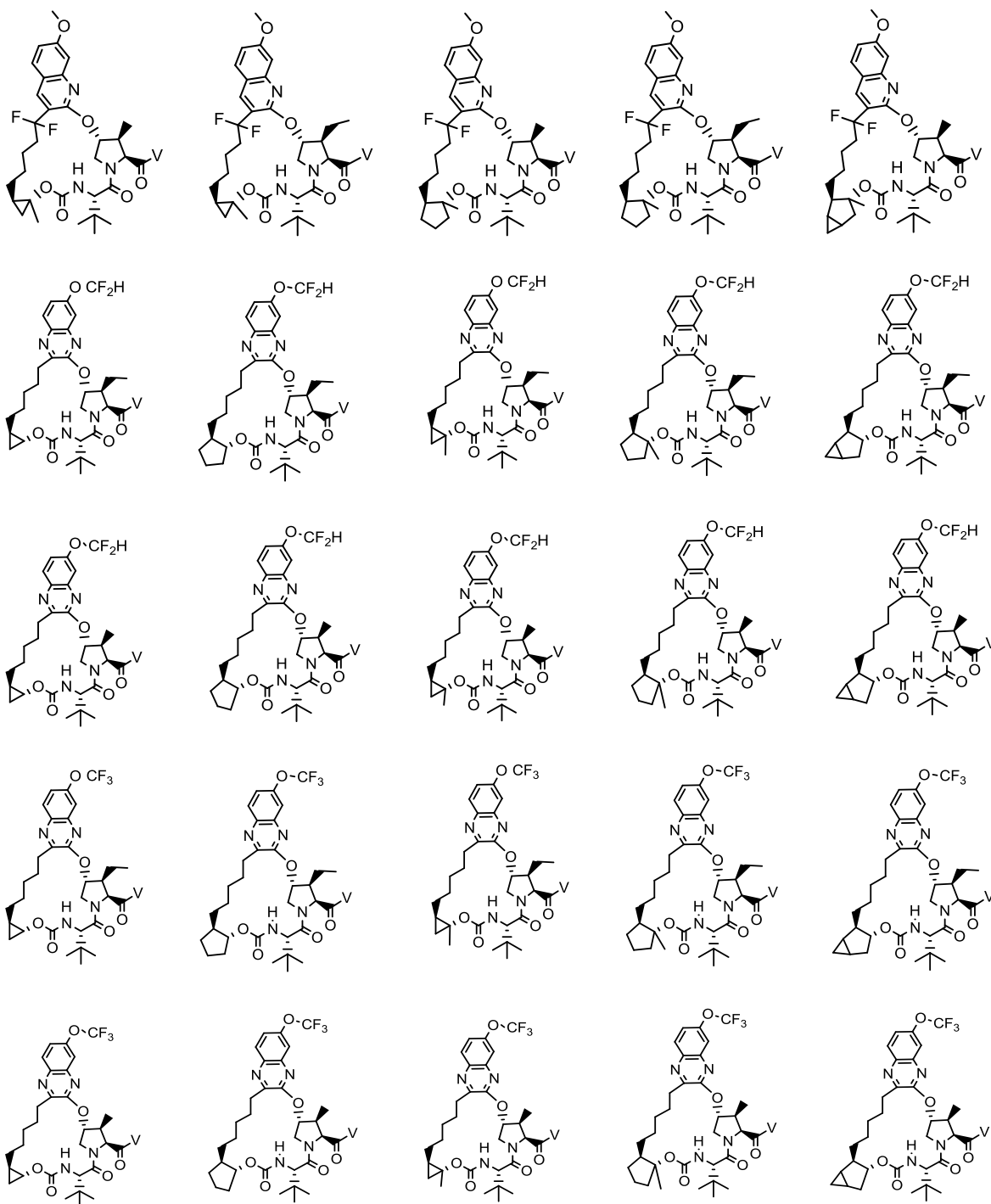




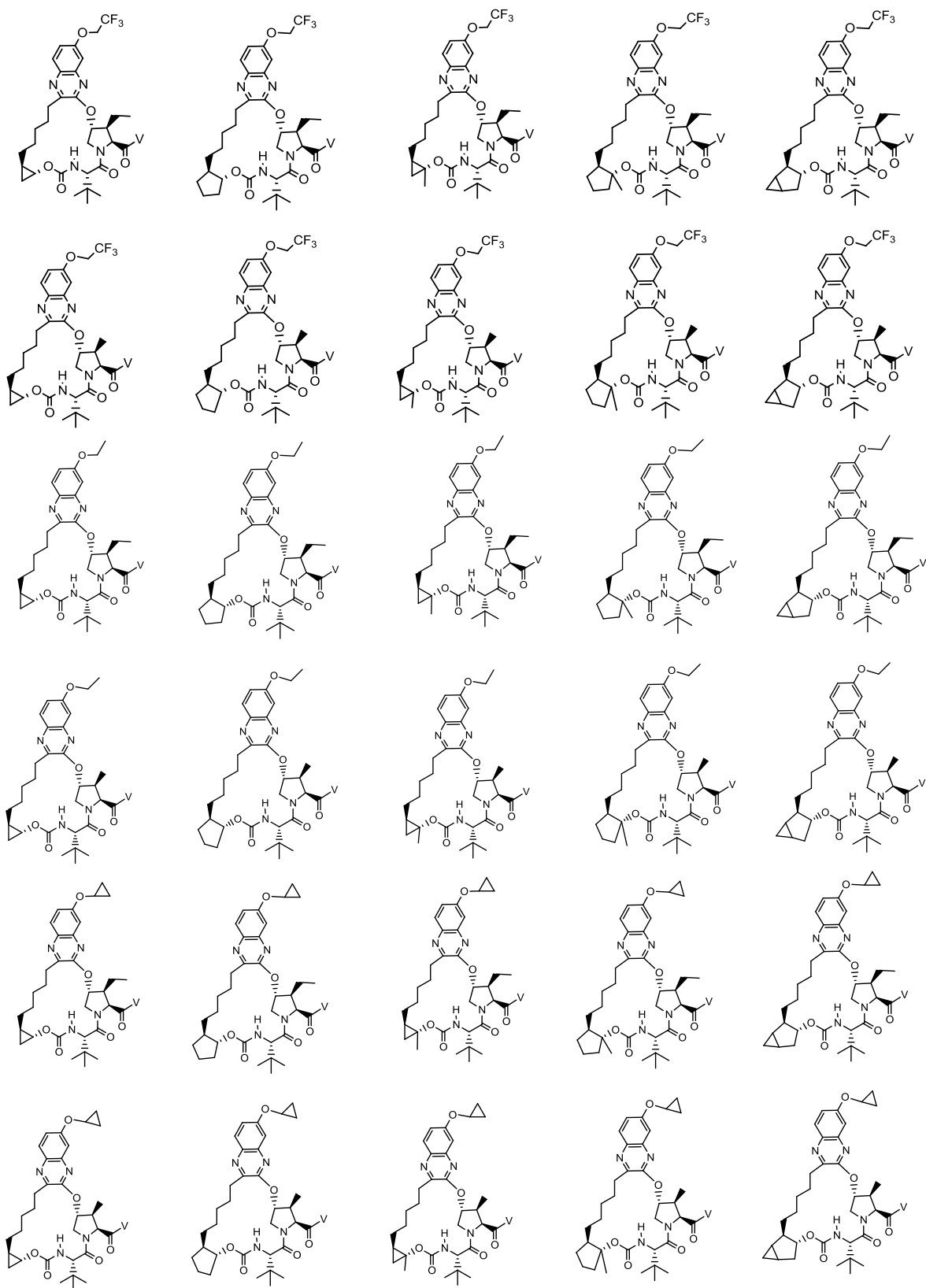


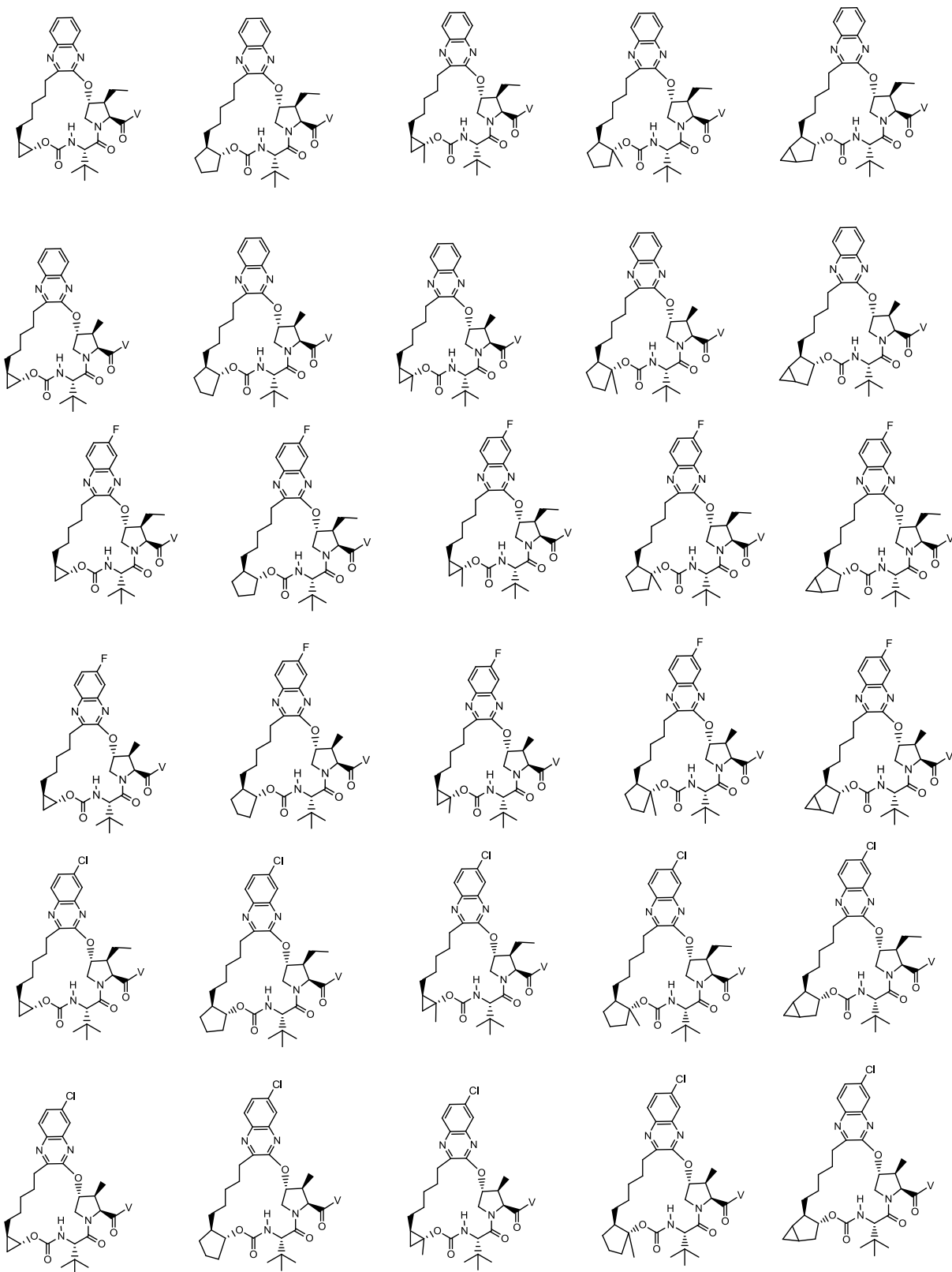
5

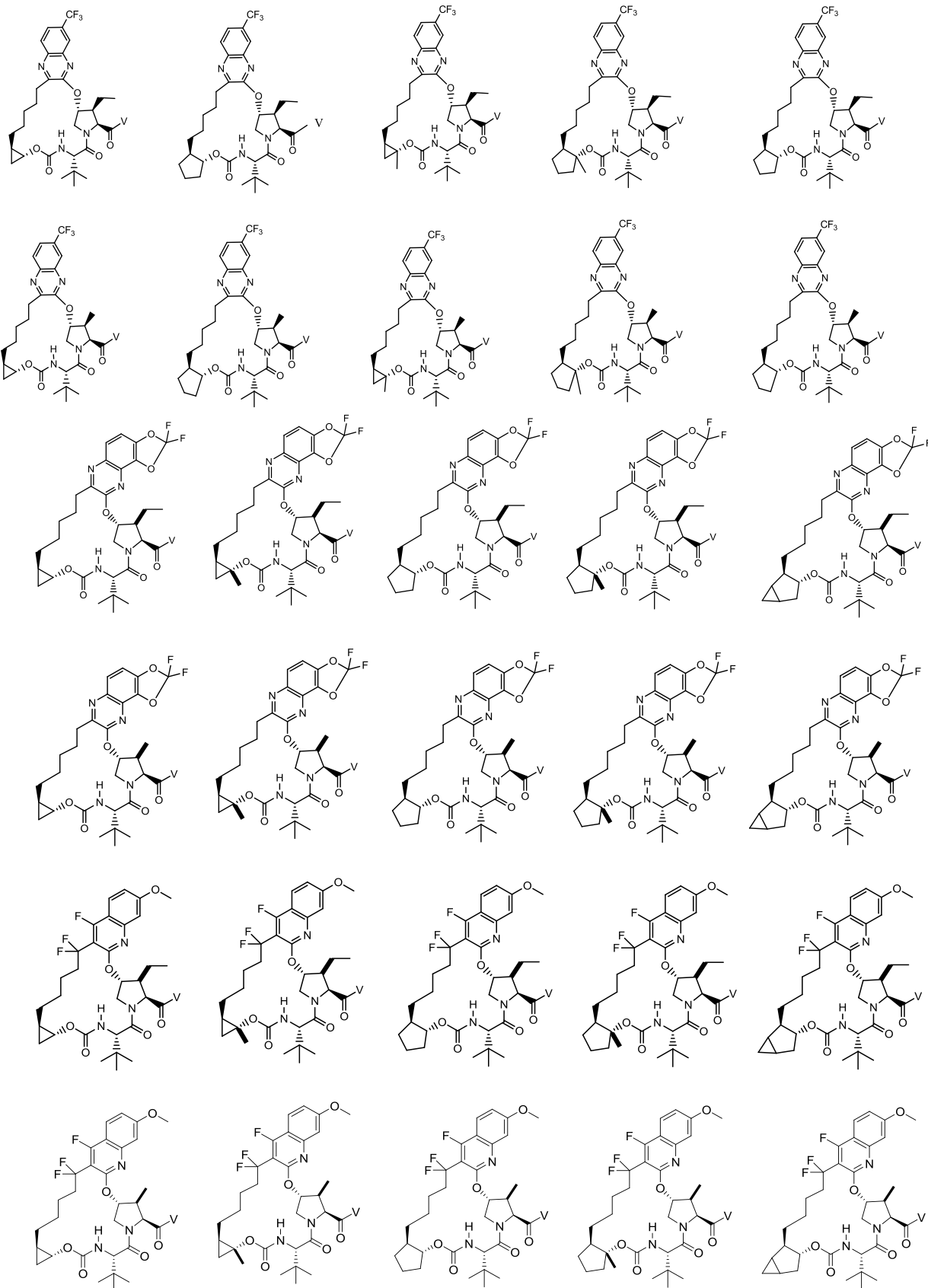


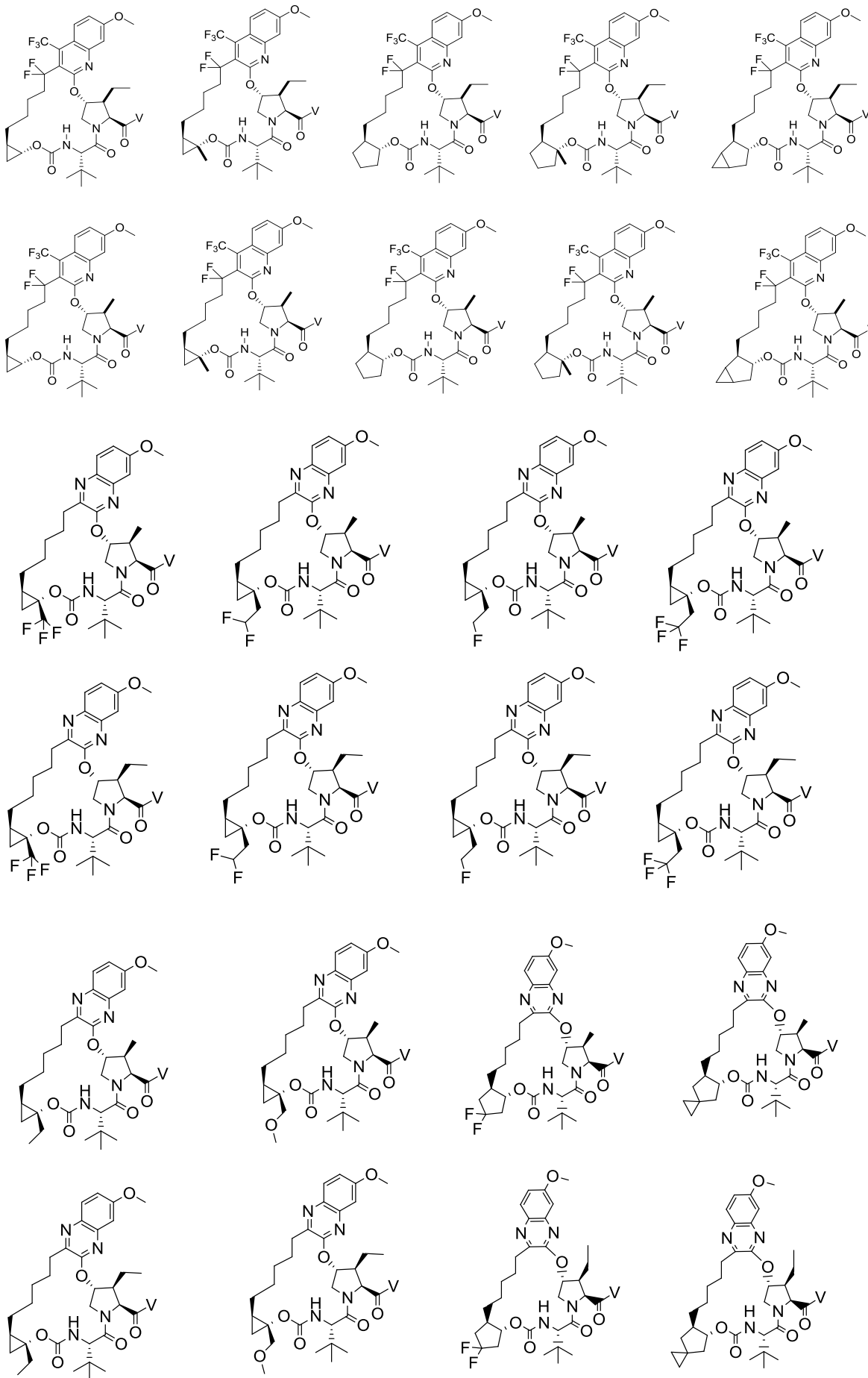


5

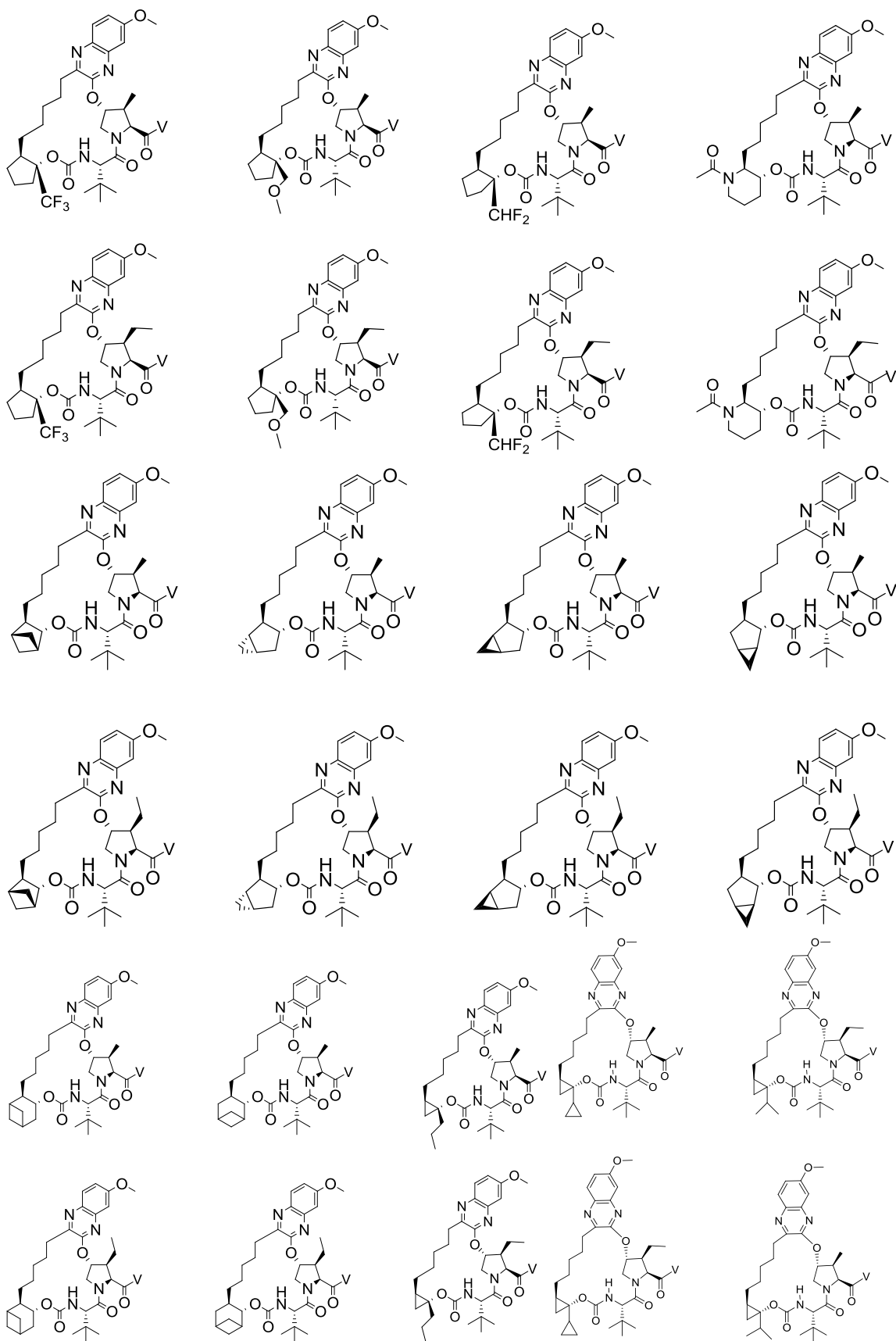




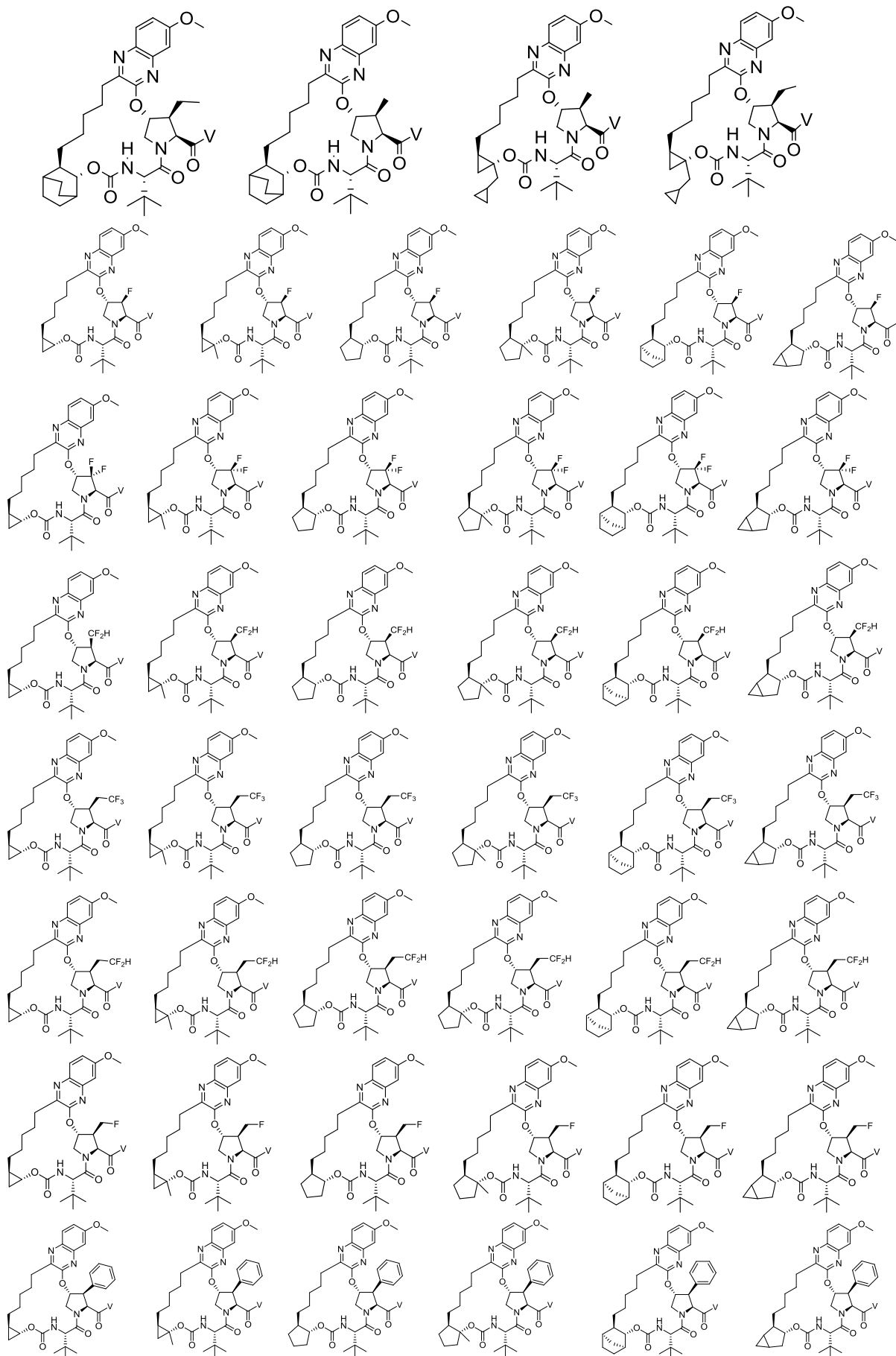


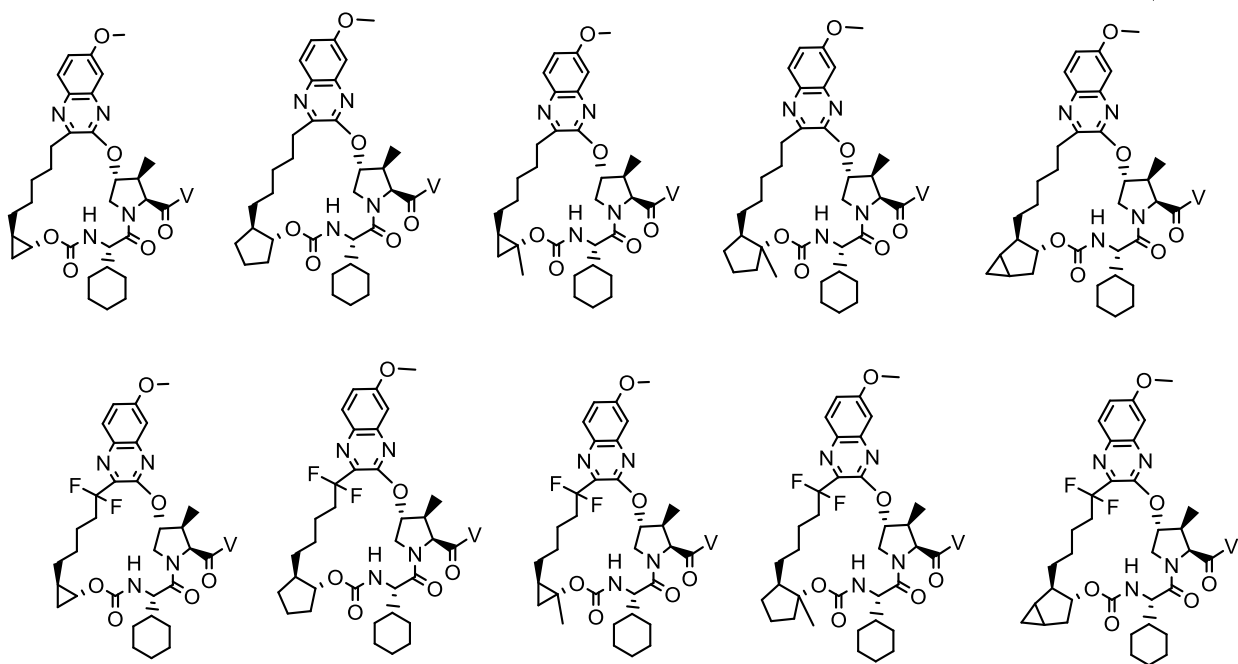


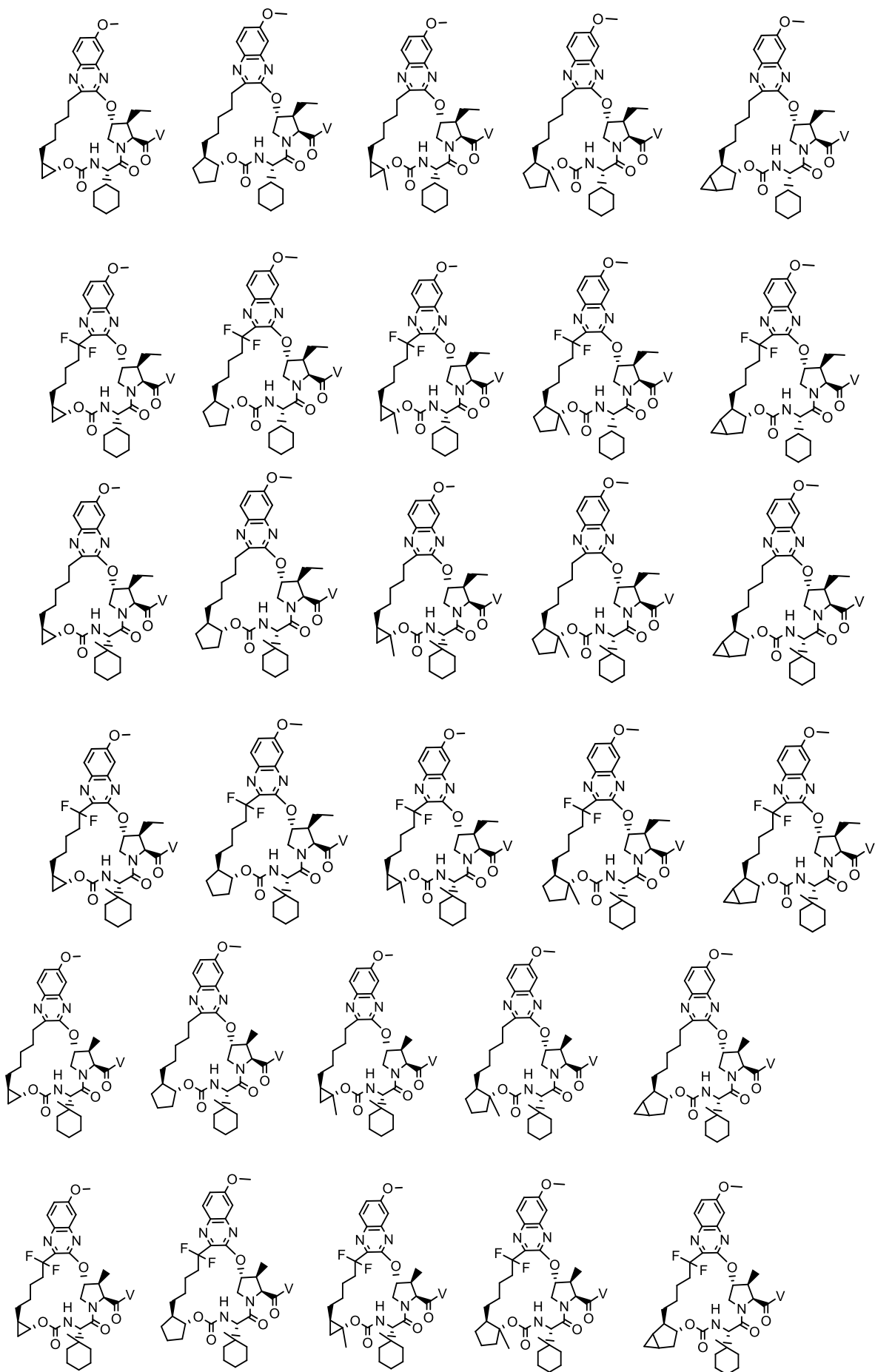
5

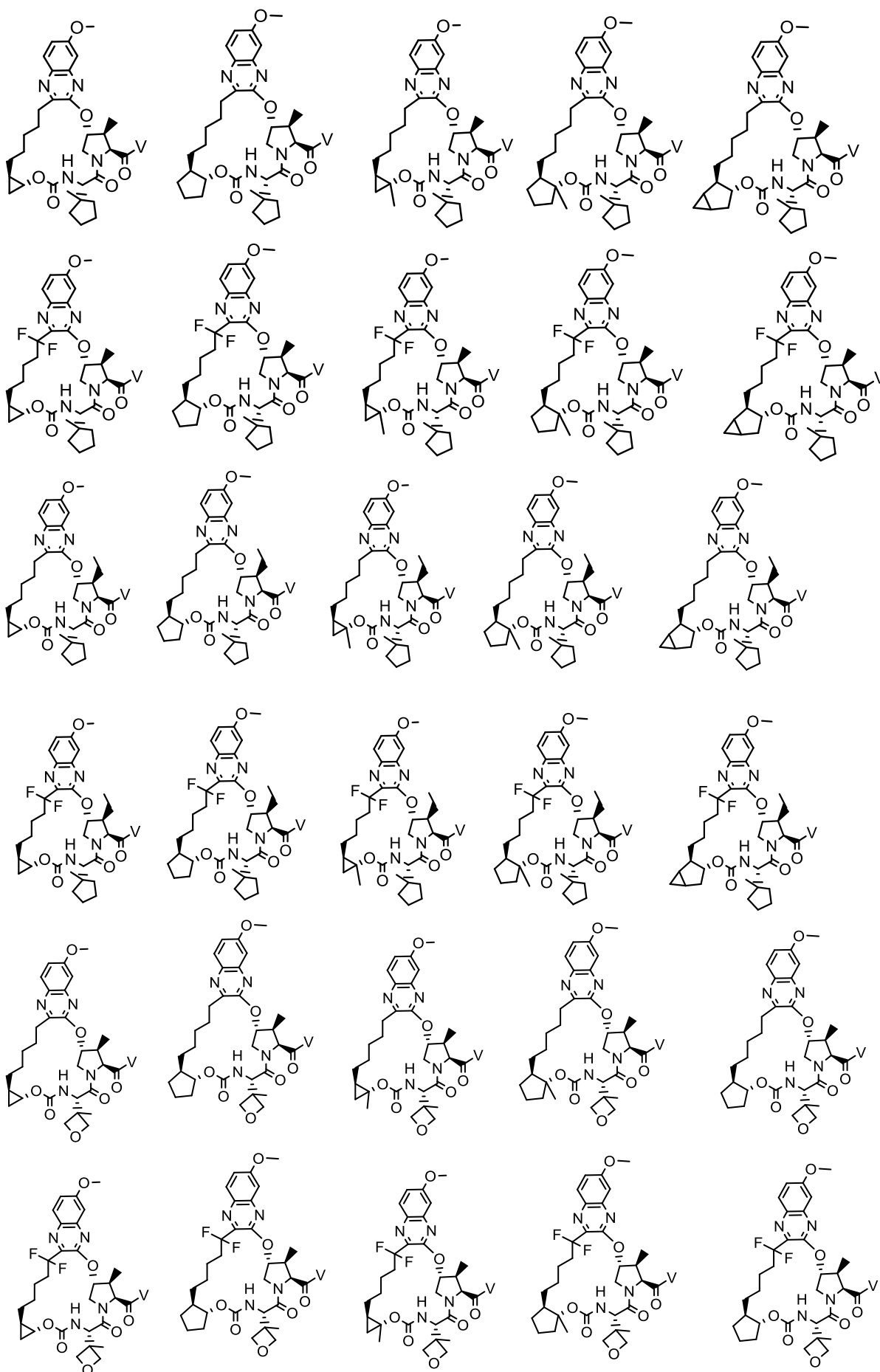


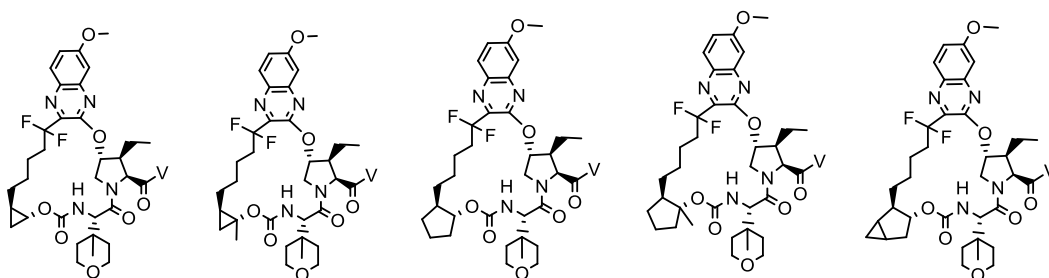
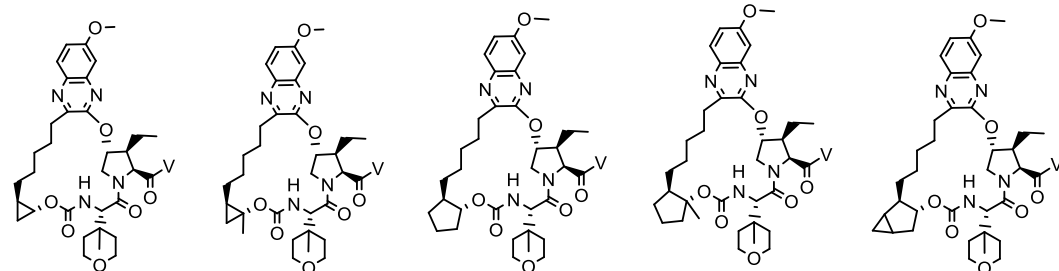
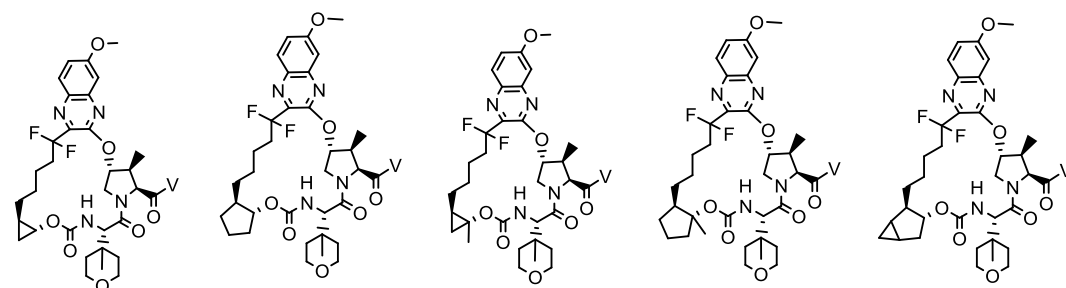
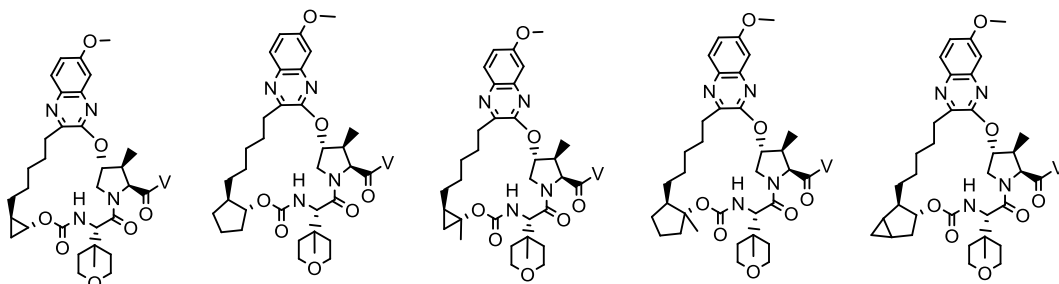
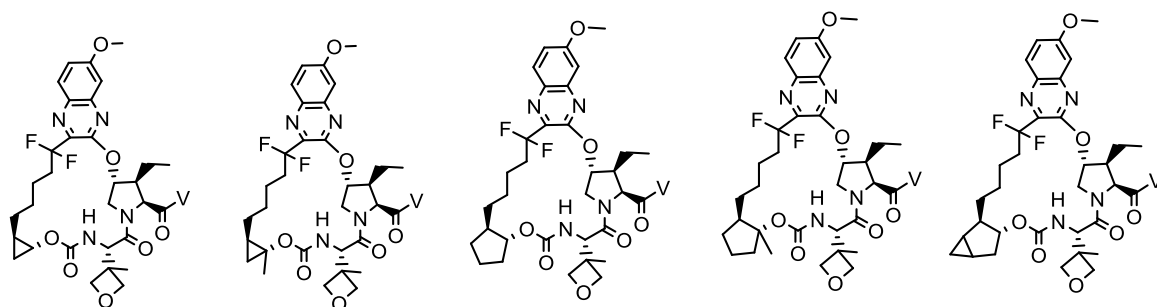
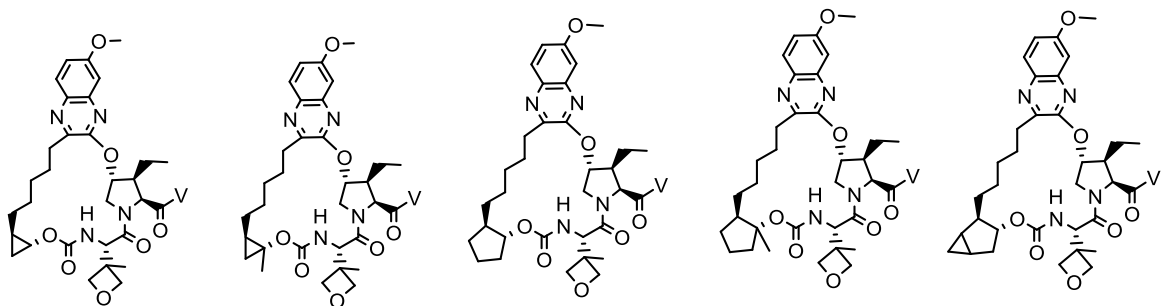
5



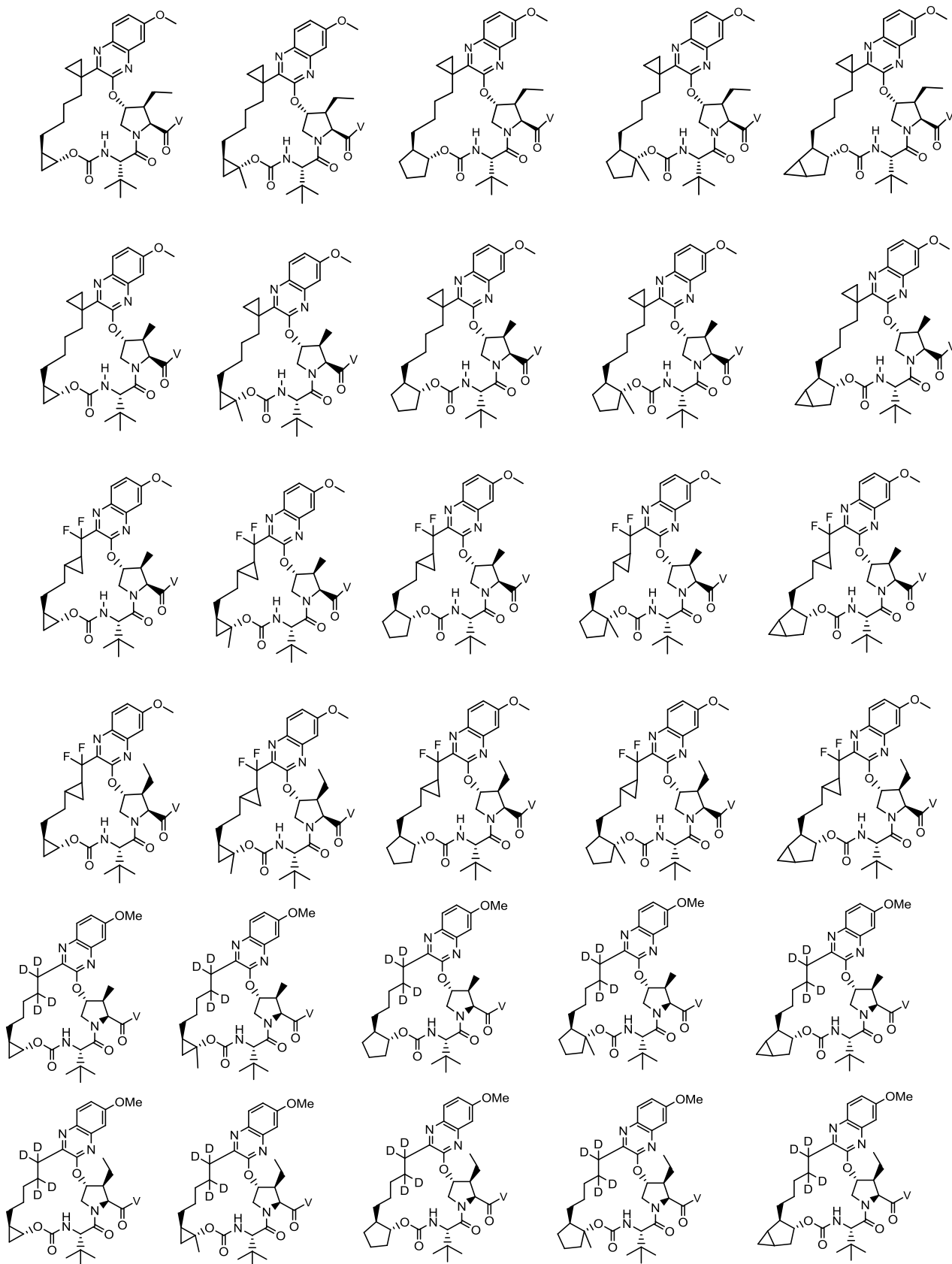


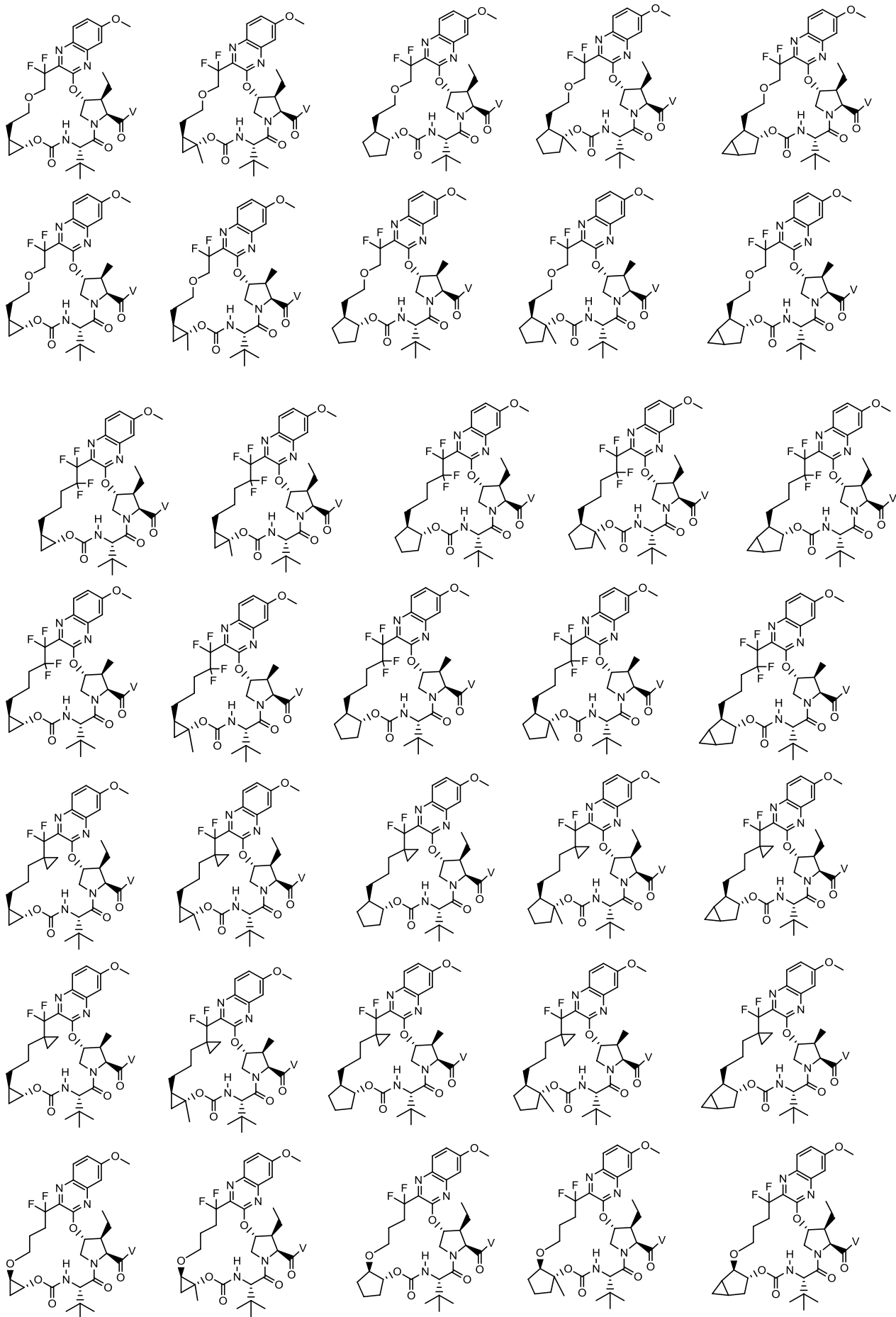




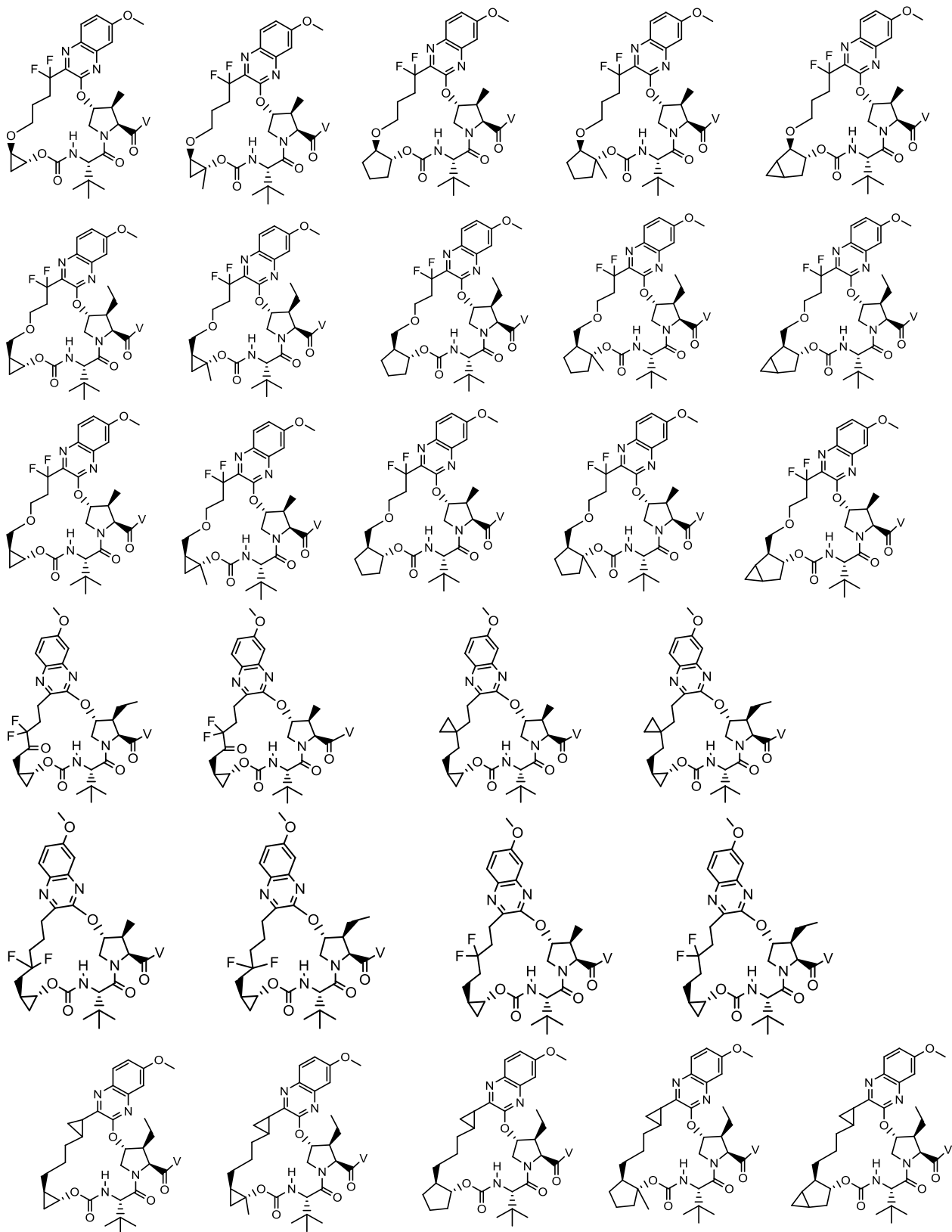


5

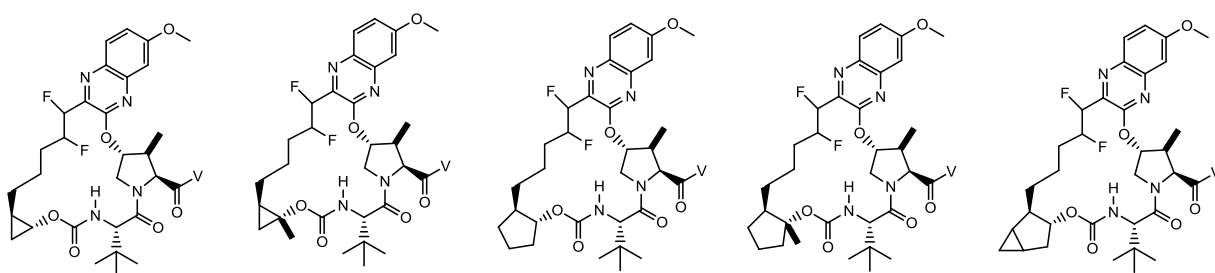
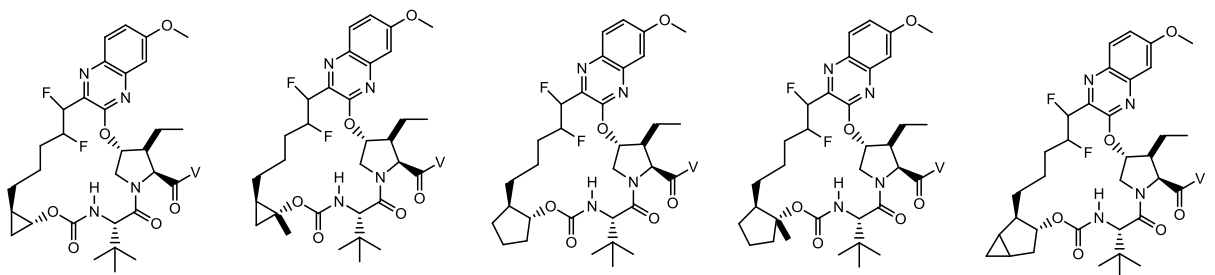
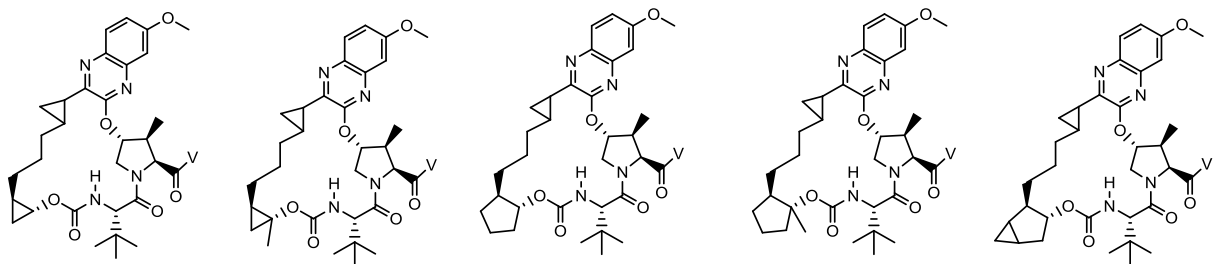




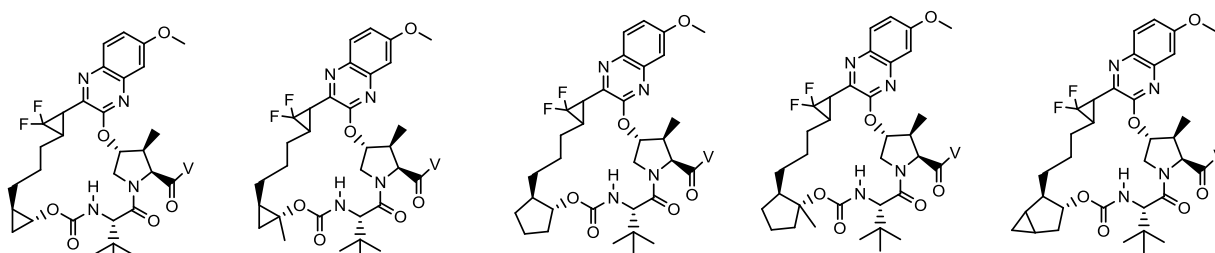
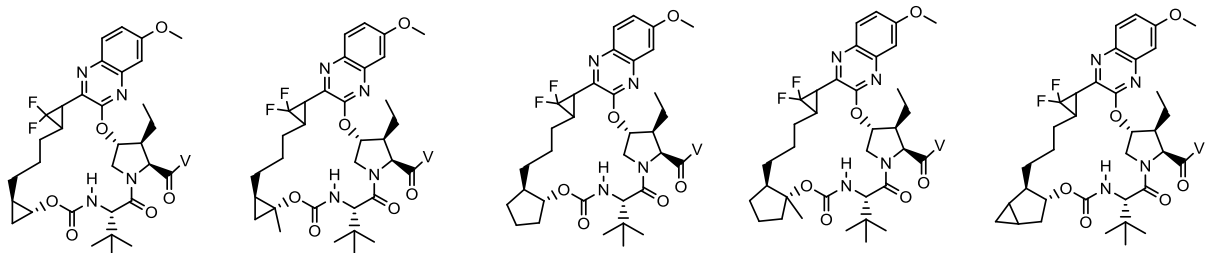
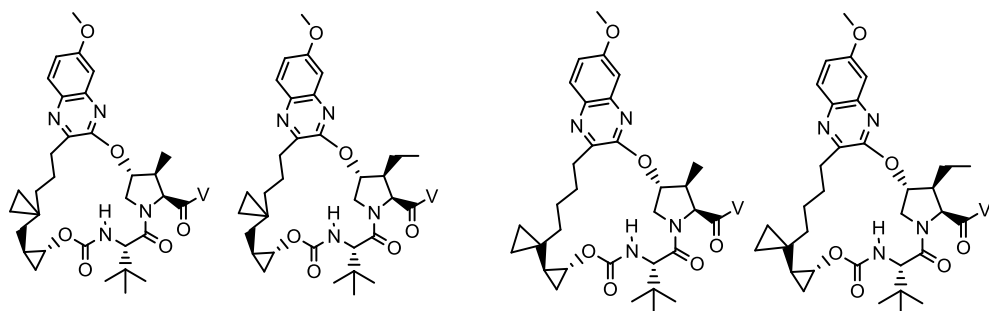
5



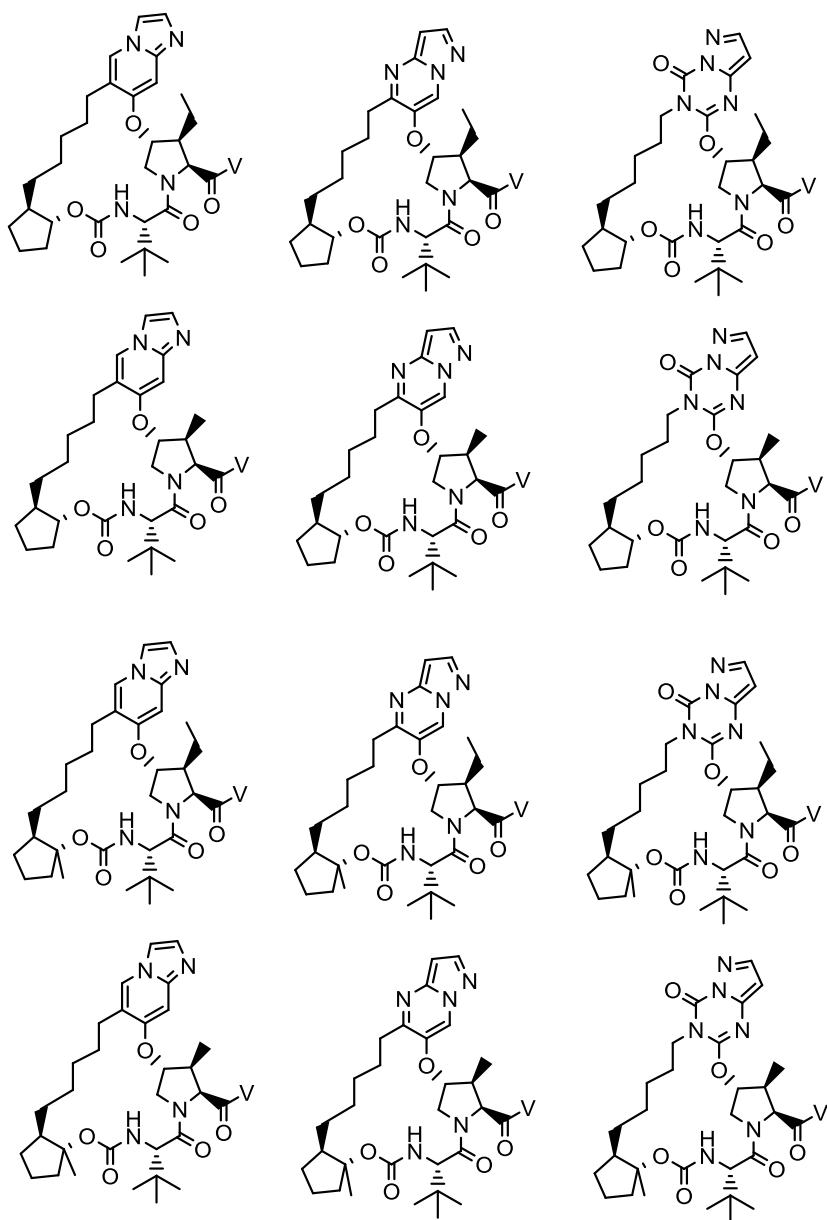
5

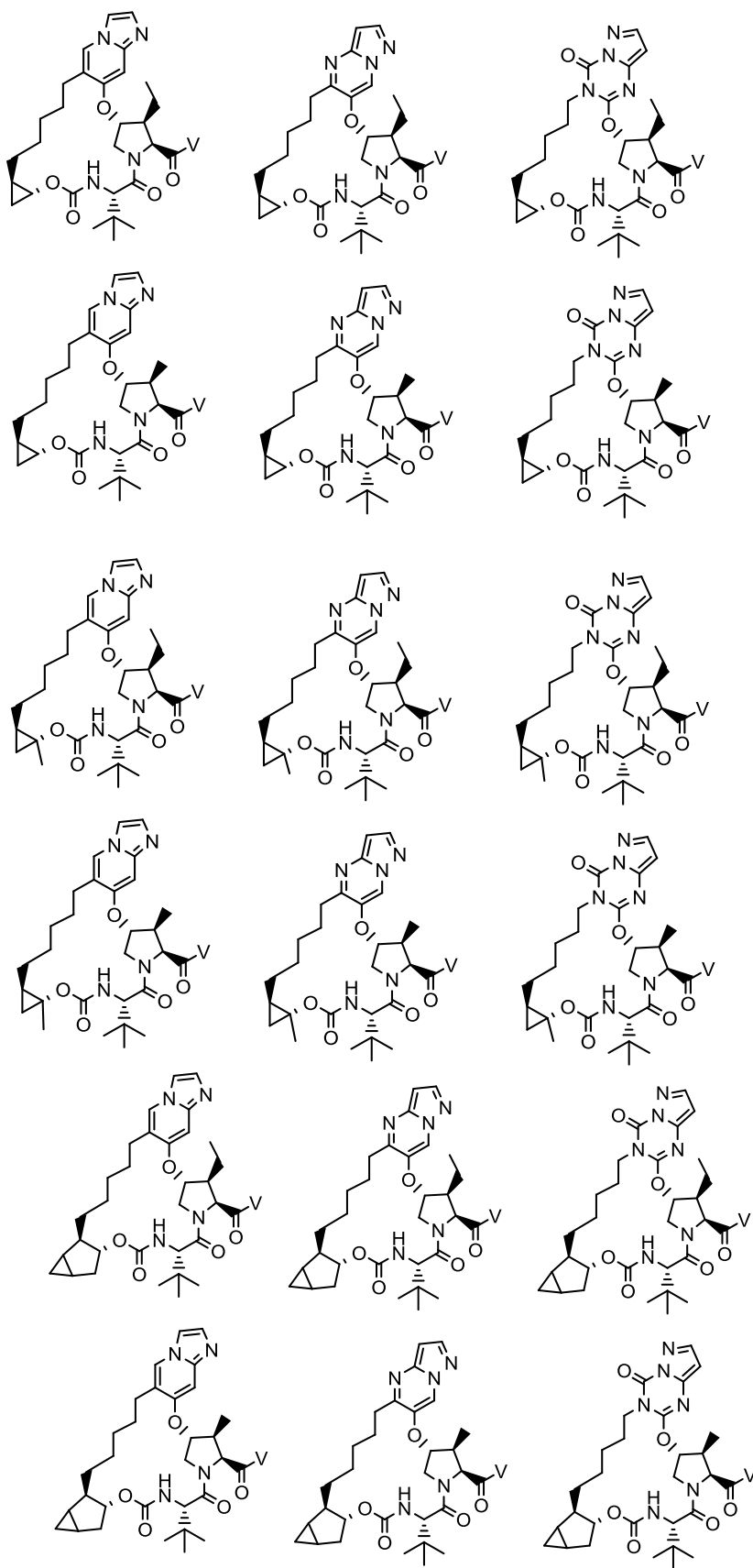


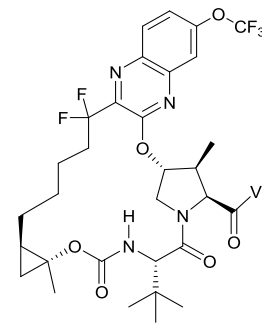
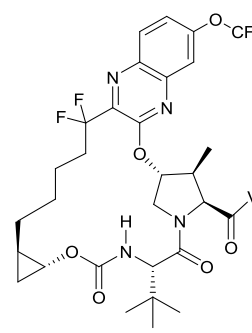
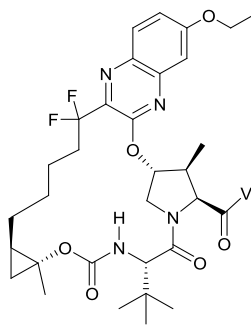
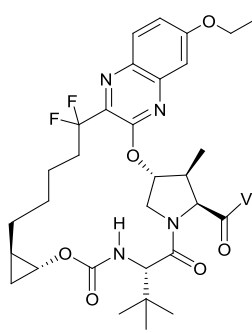
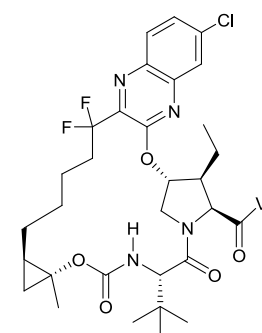
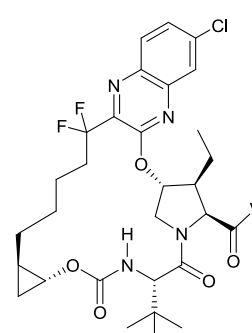
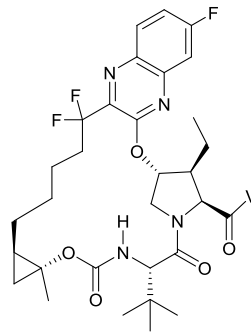
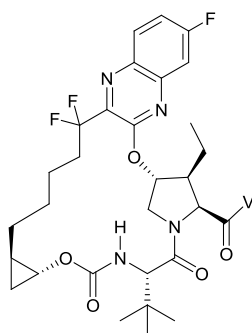
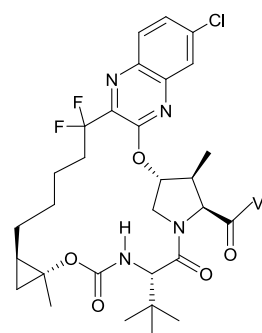
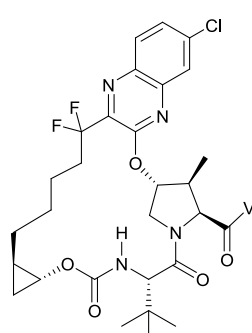
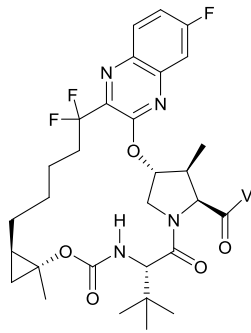
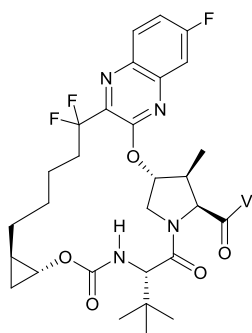
5



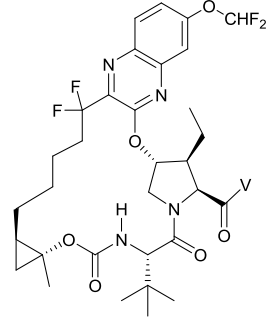
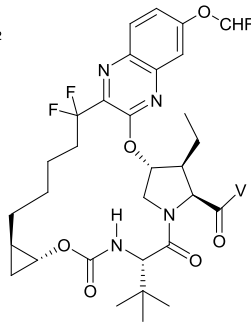
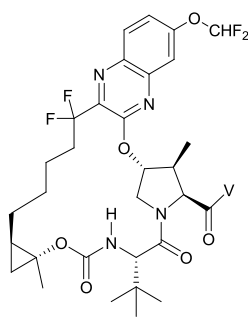
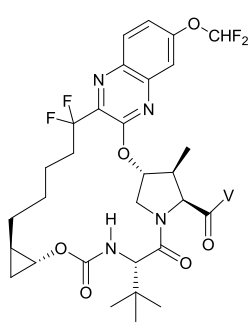
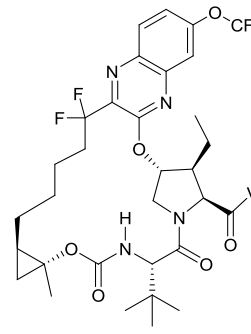
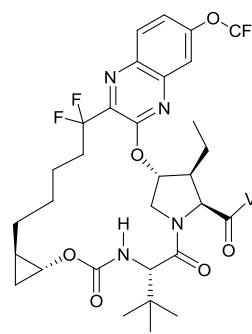
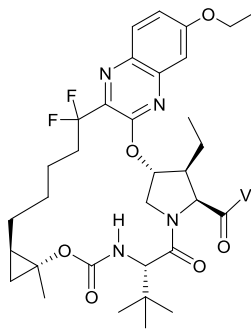
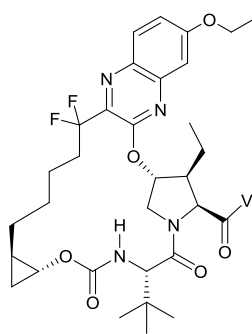
10

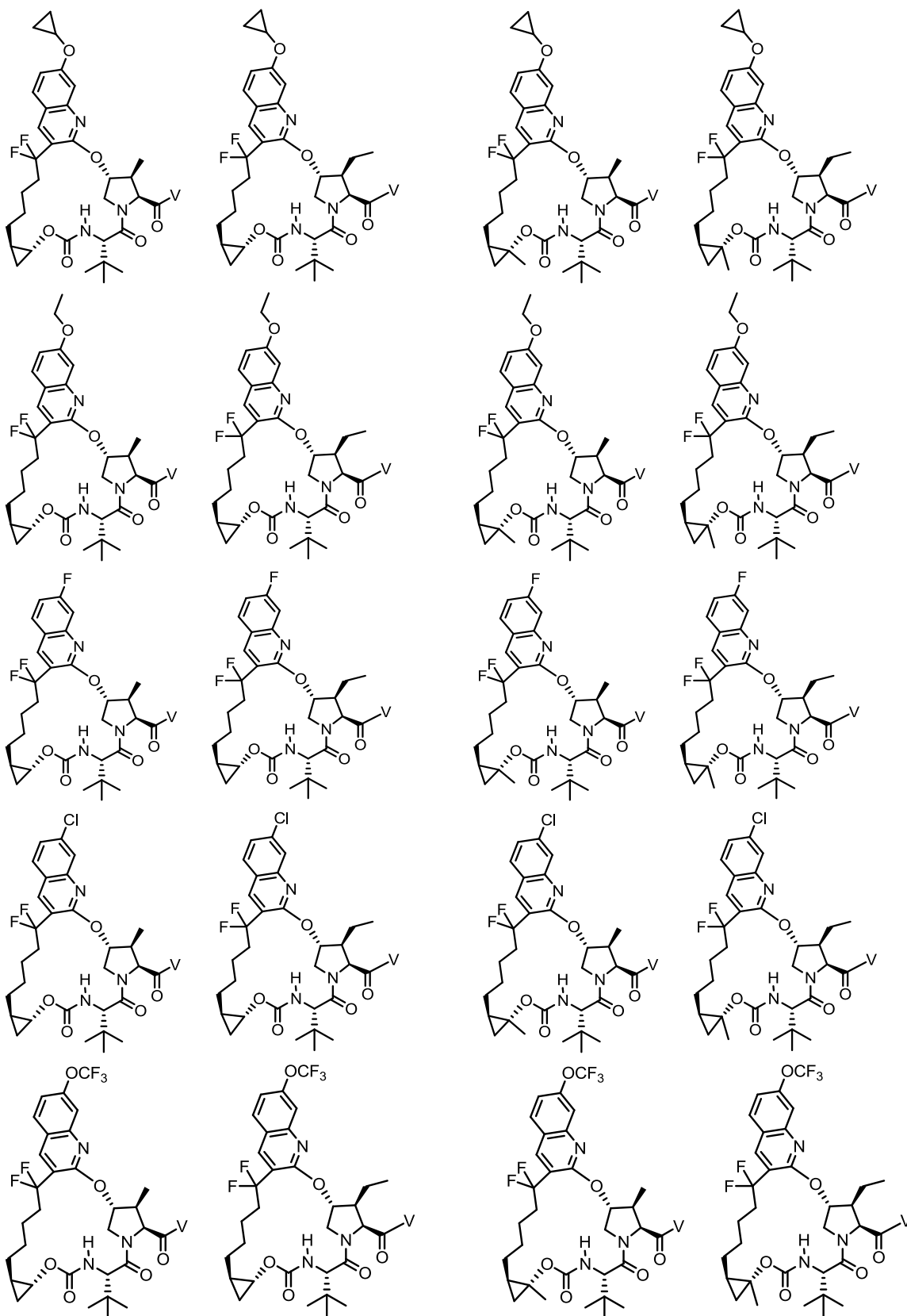


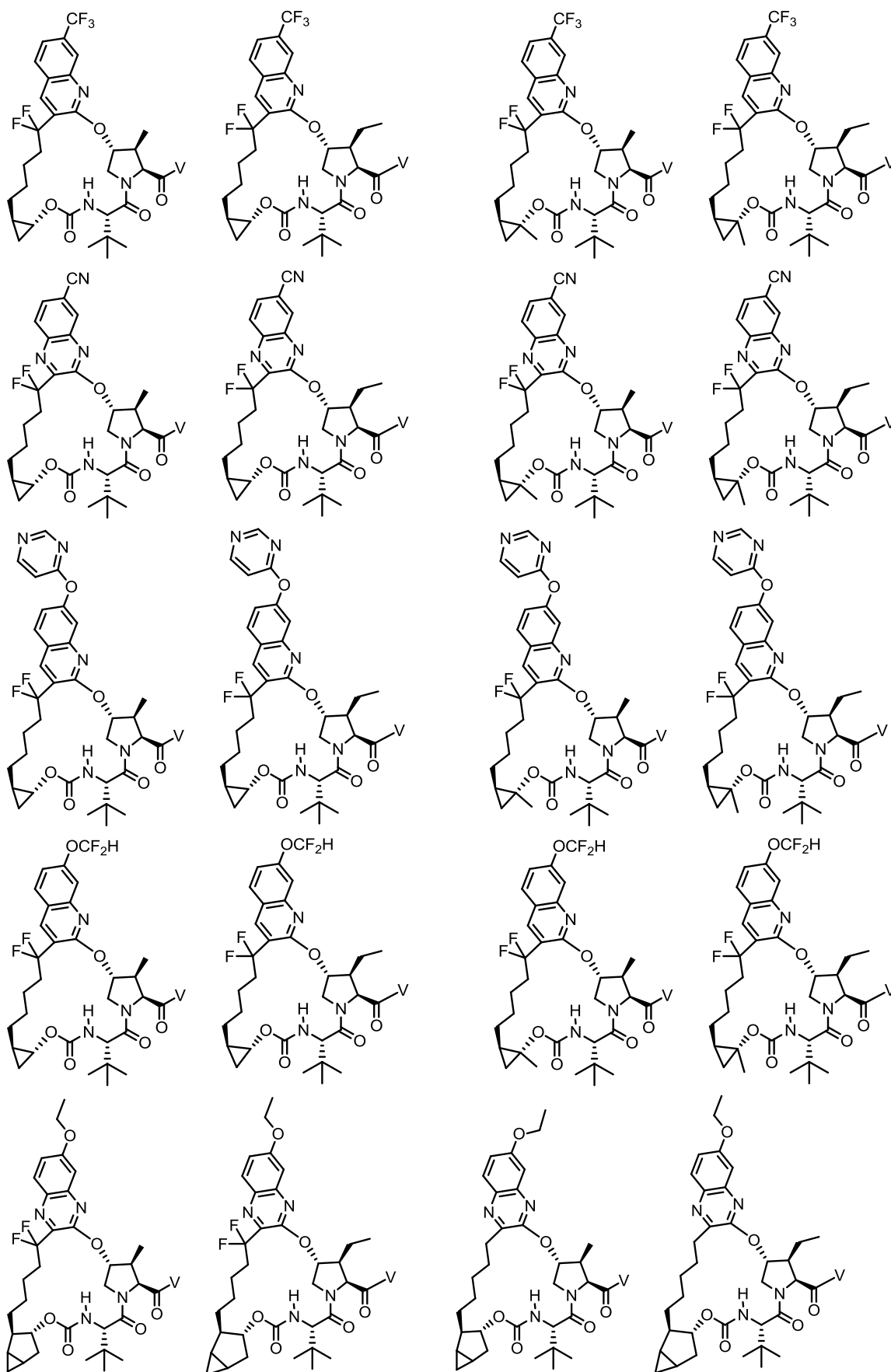


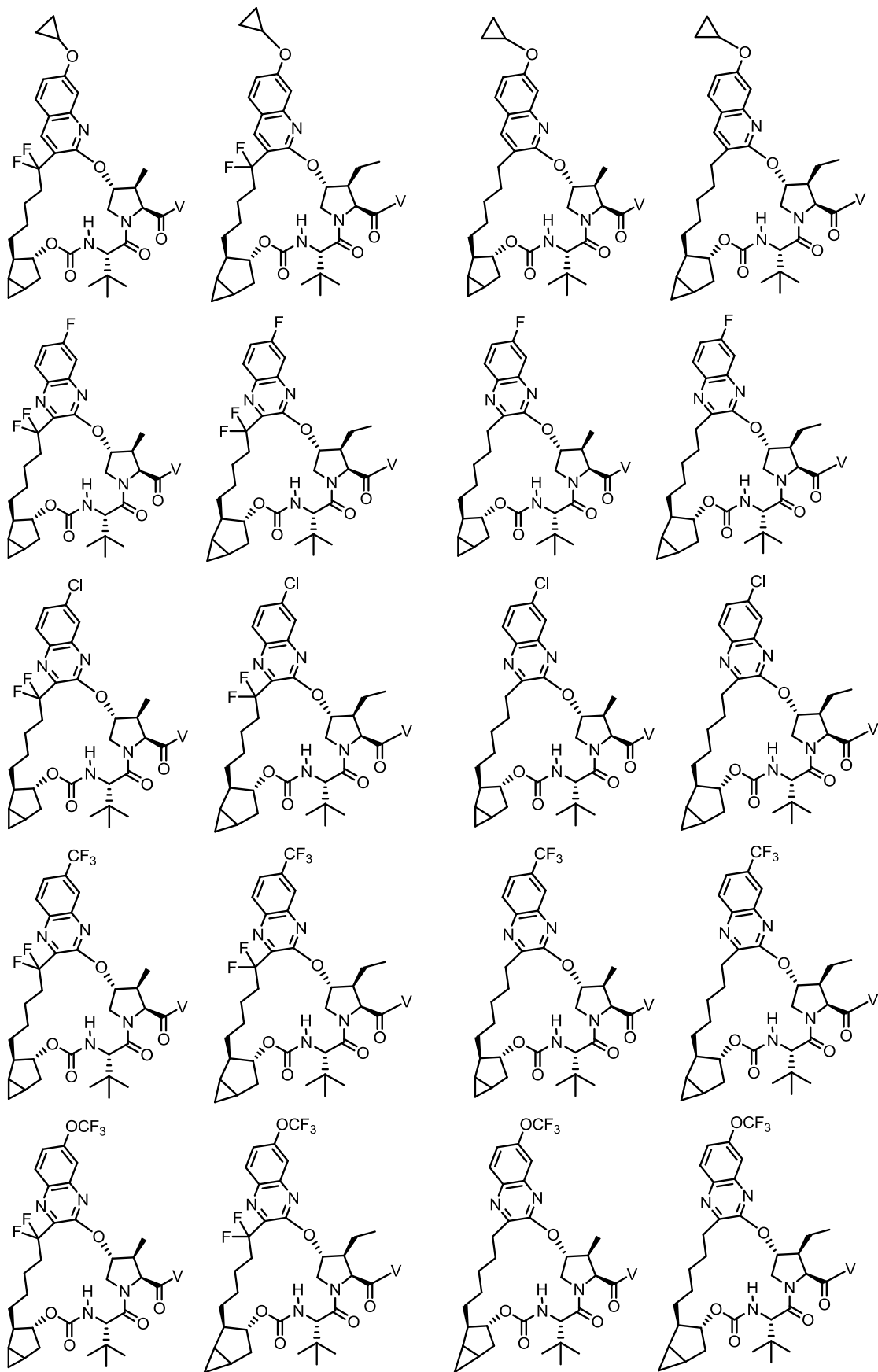


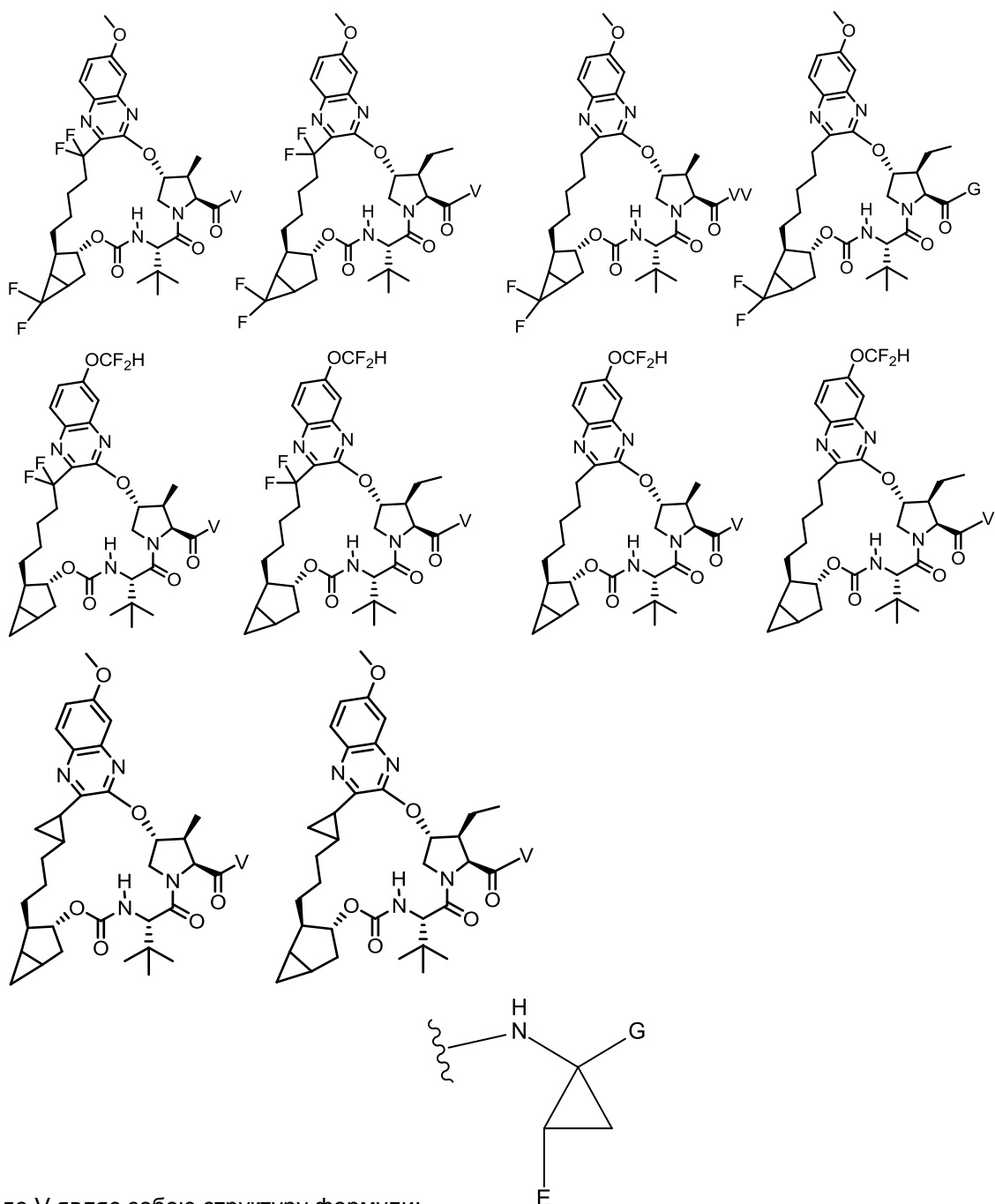
5











де V являє собою структуру формули:
та де E та G є такими, як визначено вище.

Біологічна активність

Експресія та очищення генотипів 1a, 2a та 3 протеаз NS3

Одержання експресійних плазмід, що кодують протеазу NS3

Кодуючу послідовність домену генотипу 1b (штаму con-1) протеази ВГС NS3 ампліфікували за допомогою ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) із застосуванням плазмідного реплікону I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET (Reblikon, Mainz, Germany). 5'-ПЛР праймер використовували для кодування білку, що містить N-кінцевий K₃ гексагістидин, та для включення внутрішньорамкового сайту розщеплення рекомбінантної протеази вірусу гравірування тютюну (rTEV) у кодууючу послідовність NS3. Отриманий фрагмент ДНК клонували у вектор експресії білку рЕТ28 (Invitrogen, Carlsbad, CA) з одержанням р28-N6H-Tev-NS3(181)1b.

Кодуючі послідовності домену генотипу 3 протеази ВГС ампліфікували за допомогою 3Т-ПЛР (ПЛР із зворотного транскрипцією) із застосуванням набору для 3Т-ПЛР Titan One Tube (Roche, Indianapolis, IN) та РНК екстрагували з ВГС-позитивної сироватки людини (BBI Diagnostics, MA) із застосуванням набору для виділення вірусної РНК QiAmp UltraSens (Qiagen, Valencia, CA). 5'-ПЛР праймер використовували для кодування білків, що містять N-кінцевий

гексагістидин, та для включення внутрішньорамкових сайтів розщеплення протеаз гTEV у кодуючі послідовності NS3. Отримані фрагменти ДНК клонували у вектори pET28 з одержанням векторів експресії білку p28-N6H-Tev-NS3(181)1a та p28-N6H-Tev-NS3(181)3, відповідно.

Експресія протеази NS3

- 5 Бактерії BL21AI (Invitrogen, Carlsbad, CA) трансформували із застосуванням векторів експресії NS3 генотипів 1b або 3 та використовували для інокуляції 20 л ферментаційної посудини (Sartorius BBI System Inc., Bethlehem, PA), що містить 18 л свіжого середовища 2YT, що містить 50 мкг/мл канаміцину. При досягненні щільності клітин OD_{600} , рівної 1, температуру культур знижували від 37 °C до 28 °C та відразу ініціювали індукцію шляхом додавання $ZnSO_4$, L-арабінози та ізопропіл- β -D-тіогалактозиду (IPTG) у кінцевих концентраціях 30 мкМ, 14 мМ та 1 мМ, відповідно. Клітини збирали шляхом центрифугування впродовж чотирьох годин після індукції та зберігали у вигляді заморожених згустків при -80 °C до очищення білку NS3.

Очищення протеаз NS3

Очищення генотипу 1b протеази NS3

- 15 Згустки клітин розморожували та повторно суспендували із застосуванням буферу для лізису, що містить 50 мМ тріс pH 7,6, 300 мМ NaCl, 0,1 % 3-[(3-холамідопропіл)диметиламонію]-1-пропансульфонату (CHAPS), 5 % гліцерину та 2 мМ β -меркаптоетанолу, у кількості 10 мл/г клітин. Потім суспензії клітин обробляли ультразвуком, фільтрували через марлю та три рази пропускали через мікрофлюїдизатор при 18000 фунт/дюйм² (1265 кг/см²). Отримані лізати центрифугували при 15500 об/хвил. впродовж 45 хвилин та надосадові рідини завантажували у колонку HisTrap HP (GE Lifesciences), попередньо урівноважену п'ятьма об'ємами Ni буферу А (50 мМ тріс pH 7,6, 300 мМ NaCl, 0,1 % CHAPS, 5 % гліцерину, 2 мМ β -меркаптоетанолу, 50 мМ іміазол-HCl). Білки елюювали з градієнтом 0-100 % сумішами Ni буферу А з додаванням 500 мМ іміазол-HCl, фракції збирали та об'єднували. HisTrap розводили 1:10 із застосуванням буферу SP-A (50 мМ тріс pH 7,0, 10 % гліцерину, 2 мМ дитіотреїтолу (DTT)) та завантажували у колонку HiTrap SP-HP (GE Lifesciences), урівноважену буфером SP-A. Протеази NS3 елюювали з градієнтом 0-100 % сумішами буферу SP-B (буфер SP-A з додаванням 1 М NaCl). Концентровані об'єднані SP фракції, які містять NS3, ділили на аліквоти, швидко заморожували у рідкому азоті та зберігали при -80 °C.

- 30 Очищення генотипу 3 протеази NS3

- Бактеріальні згустки, зібрані при проведенні експресії генотипу 3 протеази ВГС NS3 гомогенізували у буфері для лізису (25 мМ тріс, pH 7,5 буфер, який містить 150 мМ NaCl та 1 мМ фенілметансульфонілфторид (ФМСФ)) та пропускали через мікрофлюїдизатор при 18000 фунт/дюйм² (1265 кг/см²). Гомогенізовані клітинні лізати центрифугували при 30000 × g впродовж 30 хвилин при 4 °C. Отримані P1 згустки промивали промивним буфером I (25 мМ тріс, pH 7,5, що містить 1 % CHAPS), потім центрифугували при 10000 × g впродовж 30 хвилин при 4 °C. Отримані P2 згустки промивали промивним буфером II (50 мМ буфером CAPS, pH 10,8, що містить 2 М NaCl та 2 М сечовини), а потім центрифугували при 30000 × g впродовж 30 хвилин при 4 °C. Отримані P3 згустки повторно суспендували у буфері, що збільшує розчинність (20 мл 25 мМ тріс, pH 7,5, що містить 150 мМ NaCl та 8 М сечовини), та інкубували при 4 °C впродовж однієї години. Солюбілізовані білки пропускали через фільтр 0,45-мікрон. Визначали концентрації білків, розчини доводили до 40 мМ концентрації DTT та інкубували впродовж 30 хвилин при 4 °C, а потім при перемішуванні швидко розводили буфером для рефолдингу (25 мМ тріс, pH 8,5, 0,8 М гуанідин-HCl, 0,4 М L-аргініну, 10 мМ $ZnSO_4$). Розчини білків інкубували при 4 °C впродовж ночі для рефолдингу. Протеази, що пройшли рефолдинг, центрифугували при 30000 × g впродовж 10 хвилин для видалення залишкових кількостей осадів. Потім вимірювали кінцеві концентрації білків та протеази NS3 ділили на аліквоти, швидко заморожували у рідкому азоті та зберігали при -80 °C.

Визначення K_i для генотипів 1b та 3a протеази NS3

- 50 Очищений домен генотипів 1b та 3a протеази вірусу NS3 (амінокислоти 1-181) отримували, як описано вище. Субстрат депсипептиду з внутрішнім гасінням флуоресценції Ac-DED(Edans)-EEAbuΨ[COO]ASK(DabcyI)-NH₂ та синтетичний пептид, який містить ядро з гідрофобних залишків кофактору білку NS4A (KKGSVVIVGRILSGRKK; пептид NS4A), замовляли у Anaspec, Inc. (San Jose, CA). Інші хімічні та біохімічні речовини були чистими для аналізу або мали більш

- 55 високий ступінь чистоти, їх замовляли у звичайних постачальників.
- Взаємодію проводили при кімнатній температурі у буфері, що містить 50 мМ ГЕПЕС, 40 % гліцерину, 0,05 % Triton X-100, 10 мМ DTT та 10 % ДМСО. Кінцеві розчини для дослідження містили 50 пкМ генотипу 1b протеази NS3 або 200 пкМ генотипу 3a протеази NS3, 20 мкМ пептиду NS4A та 4 мкМ субстрату (генотипу 1b) або 2 мкМ субстрату (генотипу 3a). Концентрації інгібіторів становили від 100 нМ до 5 пкМ у 3-разових розведеннях, а також використовували
- 60

контролі, не які містять інгібіторів.

Сполуки розводили у ДМСО до 20 × кінцевої концентрації. Реакційні суміші готували у 96-лункових планшетах для досліджень. Розчин ферменту та пептиду NS4A у буфері для дослідження (об'ємом 25 мкл з додаванням обох реагентів до 4 × кінцевої концентрації) змішували з 45 мкл буферу для дослідження та 5 мкл інгібітору або ДМСО та інкубували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Взаємодію ініціювали шляхом додавання 25 мкл розчину субстрату у 4 × кінцевої концентрації. Планшети інтенсивно перемішували впродовж 5-10 секунд та проводили взаємодію впродовж 90 хвилин. Флуоресценцію вимірювали кожні 30 сек. у інтервалі від 90 до 120 хвилин з моменту початку реакції із застосуванням багаторежимного планшетного аналізатору Tecan InfiniTe M1000 або PerkinElmer Envision з довжиною хвилі збудження 340 нм та довжиною хвилі випромінювання 490 нм.

Швидкості розраховували на основі кривих реакції у рівноважному стані у інтервалі 90-120 хвилин після додавання субстрату. Для визначення K_i будували графіки залежності швидкостей від концентрації інгібітору та дані підставляли у рівняння 1 (Morrison, J. F., *Biochimica et Biophysica Acta* 1969, 185, 269-286) для розрахунку K_i^{app} із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism 5. Активну фракцію ферменту визначали за допомогою титрування активних центрів із застосуванням сильнодіючих інгібіторів. K_i розраховували за формулою $K_i^{app}/(1 + [S]/K_m)$. Отримані значення K_i ілюстративних сполук для генотипів 1b та 3a (K_i 1B та K_i 3A, відповідно) представлені у таблиці 1.

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{app} + \sqrt{([E]_t - [I]_t - K_i^{app})^2 + 4[E]_t K_i^{app}}}{2[E]_t} \quad (1)$$

Оцінка активності у відношенні ВГС у клітинному дослідженні:

Противірусну активність (EC_{50}) визначали у стабільних клітинних лініях з субгеномним репліконом ВГС та клітинах, тимчасово трансфікованих репліконом ВГС. Термін напівмаксимальна ефективна концентрація (EC_{50}) відноситься до концентрації лікарського засобу, яка індукує відповідь, рівну половині максимальної відповіді після часу впливу, зазначеного нижче.

Стабільні субгеномні реплікони ВГС для генотипів 1a, 1b, 2a, 3a та 4a вводили у клітини Huh-7 у відповідності з Lohmann et al. (Lohmann V, Korner F, Koch J, et al Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:119-3). Кожна із стабільних клітинних ліній містила біцистронний реплікон ВГС, який кодує гуманізований репортерний ген люциферази Renilla (hRLuc), конденсований з селектуємим геном, резистентним до неоміцину, а також EMCV IRES та NS3-NS5B кодуєчу область ВГС. Відбір клітин, що конститутивно експресують реплікон ВГС, проводили у присутності селективного антибіотику, неоміцину (G418). Активність люциферази вимірювали як маркер рівнів внутрішньоклітинної реплікації ВГС.

Генотип 1a стабільного реплікону отримували зі штаму ВГС H77, та він містив адаптивні мутації P1496L та S2204I. Генотип 1b стабільного реплікону отримували зі штаму ВГС Con1, та він містив адаптивні мутації E1202G, T1280I та K1846T. Генотип 2a стабільного реплікону отримували зі штаму ВГС JFH-1, та він не потребував наявності адаптивних мутацій. Генотип 3a стабільного реплікону отримували зі штаму ВГС S52, та він містив адаптивні мутації P1121L, A1198T та S2210I (еквівалентну мутації S2204I генотипу 1). Генотип 4a стабільного реплікону отримували зі штаму ВГС ED43, та він містив адаптивні мутації Q1691R та S2204I. Всі клітинні лінії з репліконами розмножували у клітинах Huh-7 та витримували у середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбеко (DMEM), з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (ФБС) та 0,5 мг/мл G418.

Тимчасово трансфіковані реплікони ВГС вводили у генотипи 1a, 1b, 3a та NS3/4a резистентні до інгібіторів варіанти протеаз, D168A у генотипі 1b або R155K у генотипі 1a. Тимчасово трансфіковані реплікони представляли собою біцистронні субгеномні реплікони, не які містять маркерів, селективних до неоміцину. Зазначені реплікони коднують IRES поліовірусу, а також репортерний ген hRLuc, EMCV IRES та NS3-NS5B кодуєчу область ВГС. Генотипи 1a (H77) та 1b (Con1) репліконів дикого типу отримували з того ж штаму, та вони містили такі ж адаптивні мутації, як описано вище. Генотип 3a тимчасово експресованого реплікону отримували зі штаму S52 HCV, описаного вище, але він містив трохи відмінні адаптивні мутації P1112L, K1615E та S2210I. Зокрема, вторинна адаптивна мутація A1198T (A166T) у домені протеази стабільного генотипу 3a реплікону була замінена на K1615E (K583E) у геліказі NS3, що не вплинуло на ефективність реплікації. Видалення A166T, що знаходиться у домені протеази,

мінімізувало вплив зазначеного варіанту на направленість дії інгібіторів на домен протеази та надавало домену протеази більшу подібність з генотипом 3а дикого типу. Резистентні реплікони, кодуючі мутації інгібітору протеази NS3/4, вводили у 1b або 1a гену NS3 дикого типу за допомогою сайт-направленого мутагенезу. Транскрибовані *in vitro* молекули РНК всіх тимчасово експресованих репліконів трансфікували у клітинні лінії Huh-7, що не піддавалися обробці, за допомогою електропорації. Активність люциферази вимірювали як маркер рівнів внутрішньоклітинної реплікації ВГС.

Для проведення досліджень EC_{50} клітини з кожним з репліконів ВГС вносили у 384-лункові планшети. Сполуки розчиняли у ДМСО з одержанням концентрації 10 мМ та розводили ДМСО із застосуванням автоматизованого піпетуючого пристрою. Після триразового серійного розведення сполуки додавали до клітин із застосуванням автоматизованого пристрою. ДМСО використовували як негативний контроль (розчинник; відсутність інгібування), а комбінацію трьох інгібіторів ВГС, включаючи інгібітор протеази; інгібітор NS5A та нуклеозидний інгібітор, використовували у концентраціях $> 100 \times EC_{50}$ як позитивний контроль (100 % інгібування). Через сімдесят дві години клітини лізували та активність люциферази Renilla визначали кількісно у відповідності з рекомендаціями виробнику (Promega-Madison, WI). Значення EC_{50} розраховували за допомогою нелінійної регресії.

Результати представлені у таблицях 1 та 2:

Таблиця 1

Значення біологічної активності для стабільних клітинних ліній
з субгеномним репліконом ВГС

Приклад	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC_{50} 1A RLUC* (нМ)	EC_{50} 1B RLUC* (нМ)	EC_{50} 2A RLUC* (нМ)	EC_{50} 3A RLUC* (нМ)	EC_{50} 4A RLUC* (нМ)
1	0,03	0,07	4,4	3,9	4,1	46	3,1
2	0,01	0,04	4,0	3,1	3,9	77	2,7
3	0,18	0,56	11,7	9,8	28	546	10
4	0,17	0,56	10,7	9,6	16	271	7,9
5	0,04	0,17	8,7	7,4	11	405	6,9
6	0,20	0,62	35	36	34	1361	34
7	0,05	0,06	4,9	3,8	4,2	67	3,2
8	0,07	0,42	16	8,6	20	465	13
9	0,15	0,59	17	7,9	23	1268	11
10	0,16	0,52	30	22	49	978	26
11	0,23	0,88	28	17	34	1162	19
12	0,27	1,2	34	18	25	2013	21
13	0,04	0,18	13	9,5	26	685	11
14	0,07	0,24	9,7	6,8	7,0	308	7,3
15	0,05	0,30	11	6,8	9,8	550	7,8
16	0,09	0,21	12	7,4	6,2	201	8,1
17	0,04	0,06	3,9	3,3	3,7	15	2,9
18	0,03	0,10	3,9	2,6	5,0	70	2,8
19	0,02	0,13	4,0	2,6	4,6	89	3,1
20	0,12	0,53	8,1	5,2	19	392	5,9
21	0,10	0,45	6,8	4,7	12	263	6,2
22	0,07	1,3	15	7,5	27	727	11
23	0,08	1,1	13	7,5	23	587	9,9
24	0,05	0,92	12	7,5	20	663	9,2
25	0,05	0,39	8,8	6,3	13	409	7,1
26	0,05	0,17	6,3	4,3	12	297	6,0
27	0,03	0,08	6,6	5,2	6,7	266	6,1
28	0,03	0,08	6,7	4,6	6,2	266	4,1
29	0,06	0,12	10	8,9	11	137	7,2
30	0,14	0,63	55	35	47	2437	31
31	0,13	4,9	40	18	63	2071	20
32	0,18	0,87	59	30	35	2311	30
33	0,03	0,06	7,6	2,8	4,9	16	2,3

Таблиця 1

Значення біологічної активності для стабільних клітинних ліній
з субгеномним репліконом ВГС

Приклад	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC ₅₀ 1A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 1B RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 2A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 3A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 4A RLUC* (нМ)
34	0,10	0,28	12	13	18	322	9,7
35	0,07	0,23	9,1	11	7,4	162	7,6
36	0,10	1,7	23	14	53	585	9,1
37	0,10	0,19	24	22	16	575	15
38	0,03	0,70	7,8	4,2	5,4	151	5,5
39	0,08	0,20	34	39	41	321	26
40	0,08	0,18	25	22	48	360	18
41	0,18	0,79	135	142	106	2606	135
42	0,10	0,75	20	16	17	343	14
43	0,06	0,16	4,9	3,8	5,2	92	3,6
44	0,03	0,08	3,1	2,1	2,9	53	2,2
45	0,04	0,48	21	8,3	24	549	13
46	0,03	0,05	3,1	2,7	3,8	17	2,5
47	0,07	0,19	3,8	3,6	12	58	4,2
48	0,07	0,09	2,0	1,8	9,7	73	2,2
49	0,04	0,07	3,7	4,1	5,2	20	3,5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0,31	0,84	40	39	103	1221	30
52	0,25	1,3	195	245	380	2307	161
53	0,03	0,09	51	7,7	13	18	2,8
54	0,11	0,50	33	18	76	260	13
55	0,09	0,20	13	3,8	12	140	3,5
56	0,38	1,0	41	37	57	1026	57
57	0,07	0,28	12	11	21	166	4,9
58	0,07	0,17	12	9,7	12	134	12
59	0,04	0,06	5,4	11	13	20	5,6
60	0,04	0,08	11	4,8	7,7	45	5,4
61	0,06	0,09	13	10	8,7	28	11
62	0,04	0,03	3,4	3,0	5,0	8,5	2,4
63	0,03	0,01	4,2	2,9	3,2	11	3,2
64	0,07	1,2	100	38	48	671	34
65	0,08	0,07	12	8,4	7,7	30	8,1
66	0,04	0,06	37	20	105	1786	25
67	0,04	0,32	11	12	24	383	12
68	0,05	0,63	13	7,7	18	364	9,4
69	0,07	0,17	5,2	4,9	11	64	5,8
70	0,05	0,05	8,4	8,5	15	41	6,4
71	0,03	0,14	6,5	5,3	23	160	5,3
72	0,05	4,1	365	300	740	1819	383
73	0,11	0,82	7,9	7,5	22	178	7,2
74	0,03	0,12	8,0	5,0	18	374	8,3
75	0,03	0,12	9,9	6,4	18	240	10
76	0,03	0,06	2,4	2,2	2,4	9,0	1,9
77	н/д	н/д	23	12	29	741	16
78	0,21	0,82	267	394	195	1115	225
79	0,06	0,06	7,0	5,8	4,1	71	5,6
80	0,49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0,04	0,05	4,0	3,6	3,6	12	4,3
82	0,03	0,04	8,5	9,3	4,7	25	10
83	0,09	0,48	62	58	19	1219	42
84	0,04	0,08	5,9	5,7	7,2	27	6,4

Таблиця 1

Значення біологічної активності для стабільних клітинних ліній
з субгеномним репліконом ВГС

Приклад	Ki 1B (нМ)	Ki 3A (нМ)	EC ₅₀ 1A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 1B RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 2A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 3A RLUC* (нМ)	EC ₅₀ 4A RLUC* (нМ)
85	0,05	0,03	16	17	7,7	304	9,2
86	0,04	0,07	5,6	5,5	5,9	42	5,7
87	0,02	0,05	4,8	3,9	3,3	14	3,8
88	0,02	0,29	9,3	4,6	2,7	105	4,1
89	0,03	0,05	6,0	6,1	4,3	19	4,6
90	0,06	0,13	12	9,6	8,8	114	10,4
91	н/д	н/д	2,4	1,9	4,0	149	2,4
92	н/д	н/д	3,3	3,2	4,6	58	3,2
93	н/д	н/д	12	14	15	116	11
94	н/д	н/д	3,8	5,2	3,3	32	3,0
96	н/д	н/д	12	11	5,4	77	8,9
97	н/д	н/д	6,3	4,6	5,8	67	5,3

н/д – не досліджували

*RLUC: люцифераза Renilla

Таблиця 2

Значення біологічної активності для клітинних ліній, тимчасово
трансфікованих репліконом ВГС

	EC ₅₀ 3A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A R155K [†] (нМ)	EC ₅₀ 1B WT* (нМ)	EC ₅₀ 1B D168A [‡] (нМ)
1	17	3,2	4,9	2,2	17
2	н/д	2,4	7,0	1,0	33
3	н/д	6,6	32	3,5	128
4	68	7,1	20	6,5	66
5	н/д	3,7	17	3,2	91
6	н/д	26	58	11	216
7	14	3,8	6,7	2,3	20
8	н/д	8,8	28	4,8	89
9	н/д	12	208	2,5	360
10	н/д	37	131	10	493
11	н/д	20	159	9,4	605
12	н/д	14	283	5,7	640
13	н/д	8,6	59	3,1	209
14	н/д	7,4	21	4,0	99
15	н/д	6,5	20	3,0	182
16	н/д	9,4	22	5,8	61
17	6,1	2,9	2,8	1,7	4,3
18	н/д	2,3	5,0	1,2	24
19	н/д	2,1	3,4	1,1	28
20	н/д	3,4	17	2,7	90
21	н/д	4,1	15	3,8	70
22	н/д	8,6	48	2,6	242
23	н/д	9,5	36	3,6	173
24	н/д	9,3	49	3,2	284
25	н/д	4,4	17	3,6	116
26	н/д	3,6	12	1,9	109
27	н/д	6,0	20	4,3	70

Таблиця 2

Значення біологічної активності для клітинних ліній, тимчасово трансфікованих репліконом ВГС

	EC ₅₀ 3A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A R155K [†] (нМ)	EC ₅₀ 1B WT* (нМ)	EC ₅₀ 1B D168A [‡] (нМ)
28	н/д	3,0	9	3,4	54
29	н/д	4,8	11	3,1	48
30	н/д	41	296	31	503
31	н/д	27	154	6,6	805
32	н/д	44	547	14	653
33	5,3	2,6	2,5	1,6	4,2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9,4	333
37	69	29	51	22	159
38	н/д	4,5	8,4	2,8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8,6	129
41	539	164	505	154	715
42	н/д	17	35	10	109
43	н/д	3,8	8,7	2,4	41
44	7,0	2,4	4,0	1,4	15
45	н/д	13	35	5,3	88
46	6,788	2,4	3,2	1,2	4,5
47	17	5,4	6,1	2,0	12
48	13	1,7	4,0	1,1	6,5
49	6,3	3,5	3,8	2,8	4,2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5,3	5,6	2,0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8,0	32	2,3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7,5	48
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6,8	6,8	6,4
60	9,8	5,8	8,6	2,3	15
61	13	12	10	9,3	6,7
62	4,0	3,5	2,7	1,5	2,0
63	6,9	4,1	4,0	2,1	3,4
64	256	37	50	17	104
65	17	9,4	8,1	6,4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86
68	139	14	37	4,4	78
69	42	8,2	15	3,9	28
70	17	7,7	5,4	6,1	7,3
71	49	9,1	30	3,8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8,8	25	6,2	75
74	138	8,8	44	2,1	56
75	56	14	45	3,5	51
76	3,4	2,0	2,1	1,0	2,8
77	472	21	34	5,0	80

Таблиця 2

Значення біологічної активності для клітинних ліній, тимчасово трансфікованих репліконом ВГС

	EC ₅₀ 3A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A WT* (нМ)	EC ₅₀ 1A R155K [†] (нМ)	EC ₅₀ 1B WT* (нМ)	EC ₅₀ 1B D168A [‡] (нМ)
78	194	189	225	156	248
79	9,2	6,1	7,1	3,0	11
80	н/д	403	2862	53	443
81	4,3	3,7	2,5	2,4	2,7
82	16	7,8	6,2	4,1	5,7
83	300	62	133	27	202
84	11	5,4	4,0	2,5	5,2
85	101	12	22	7,0	57
86	16	4,0	3,7	3,4	10
87	7,7	2,9	2,8	1,3	4,0
88	35	5,0	14	5,5	24
89	5,5	6,0	3,7	3,2	5,1
90	43	н/д	н/д	н/д	н/д
91	25	2,3	3,5	1,3	9,2
92	8,0	3,0	3,0	1,7	5,3
93	26	13	13	14	39
94	10	3,2	3,1	1,9	9,2
96	12	5,2	3,8	4,1	3,6
97	5,8	3,6	3,7	2,5	8,8

н/д: не досліджували

*WT=дикий тип

[†] NS3/4a резистентні до інгібіторів варіанти протеаз R155K у генотипі 1a

[‡] NS3/4a резистентні до інгібіторів варіанти протеаз D168A у генотипі 1b

- Дані, приведені у таблицях 1 та 2, являють собою середнє по часу для кожної із сполук. Для деяких сполук у процесі реалізації проекту проводили декілька досліджень. Таким чином, дані, представлені у таблицях 1 та 2, включають дані, представлені у пріоритетному документі, а також дані, отримані у наступний період.

Фармацевтичні композиції

Нижче представлені ілюстративні фармацевтичні лікарські форми, які містять сполуку формул I, II, III або IV (наприклад, будь-яка з IVa-IVh) ("сполука X"), призначені для терапевтичного або профілактичного застосування на людях.

(i) таблетка 1	мг/таблетка
Сполука X=	100,0
Лактоза	77,5
Повідон	15,0
Кроскармелоза натрію	12,0
Мікрокристалічна целюлоза	92,5
Стеарат магнію	3,0
	300,0

10

(i) таблетка 1	мг/таблетка
Сполука X=	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	410,0
Крохмаль	50,0
Крохмальгліколят натрію	15,0
Стеарат магнію	5,0
	500,0

(iii) капсула	мг/капсула
---------------	------------

Сполука X=	10,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,5
Лактоза	465,5
Прежелатинізований крохмаль	120,0
Стеарат магнію	3,0
	600,0

(iv) ін'єкція (1 мг/мл)	мг/мл
Сполука X= (вільна кислота)	1,0
Двоосновний фосфат натрію	12,0
Двоосновний фосфат натрію	0,7
Хлорид натрію	4,5
1,0 н. розчин гідроксиду натрію	
(доведення pH до 7,0-7,5)	q.s.
Вода для ін'єкцій	q.s. до 1 мл

Склади, приведені вище, можна отримувати за допомогою звичайних способів, добре відомих у фармацевтичній галузі.

5 Усі посилання, включаючи публікації, патенти та патентні документи, включені у дану заявку за допомогою посилання, як якби були окремо включені за допомогою посилання. Даний винахід описаний з посиланнями на різні конкретні та кращі варіанти реалізації та способи. Проте, слід розуміти, що може бути реалізовано багато варіацій та модифікації без відступу від суті та обсягу даного винаходу.

10 Використання форм однини та аналогічних термінів у контексті даного опису (зокрема, у контексті формули винаходу, наведеної нижче) охоплює форми однини та множини, якщо інше не зазначено у даній заявці або явно не суперечить контексту. Усі способи, описані у даній заявці, можна проводити у будь-якому підходящому порядку, якщо інше не зазначено у даній заявці або явно не суперечить контексту. Застосування будь-якого або всіх прикладів або 15 відповідних термінів (таких як кращий, переважно), запропонованих у даній заявці, призначене тільки для додаткової ілюстрації змісту даного винаходу та не обмежує обсяг формули винаходу. Ніякі формулювання, наведені у даному описі, не слід вважати вказівкою на будь-який незаявлений елемент, що є істотним для практичного застосування даного винаходу.

У даній заявці описані альтернативні варіанти реалізації заявленого винаходу, включаючи 20 варіанти реалізації, найбільш підходящі для практичного застосування заявленого винаходу, відомі авторам даного винаходу. Тому після ознайомлення з описом, представленим вище, спеціалістам у даній галузі будуть зрозумілі варіації описаних варіантів реалізації. Автори даного винаходу вважають, що спеціалісти у даній галузі здатні застосовувати такі варіації належним чином (наприклад, шляхом зміни або об'єднання відмітних ознак або варіантів 25 реалізації), та автори даного винаходу припускають можливість реалізації даного винаходу за допомогою способів, відрізняються від описаних у даній заявці.

Відповідно, даний винахід включає всі модифікації та еквіваленти об'єкту винаходу, представленого у прикладній формулі винаходу, у відповідності з чинним законодавством. Крім того, будь-які комбінації елементів, описаних вище, у всіх можливих варіаціях охоплені 30 даним винаходом, якщо інше не зазначено у даній заявці або явно не суперечить контексту.

Використовувані окремо числові значення зазначаються у вигляді наближень, як якби їм передувало слово "приблизно" або "близько". Аналогічно, якщо не зазначено інше, числові значення у різних діапазонах, наведених у даній заявці, вказуються у вигляді наближень, як якби мінімальному та максимальному значенням зазначених діапазонів передувало слово 35 "приблизно" або "близько". Таким чином, варіації, які включають значення вище та нижче зазначених діапазонів, можна використовувати для досягнення результатів, по суті аналогічних результатам для значення у межах діапазонів. Терміни "приблизно" або "близько", застосовувані у даній заявці у відношенні числового значення, мають своє звичайне значення, відоме спеціалісту у галузі, до якої найбільш близький описаний об'єкт винаходу, або у галузі, 40 що відноситься до розглянутого діапазону або елементу. Величина відхилення від строгої числової границі залежить від багатьох факторів. Наприклад, деякі з таких факторів включають важливість елементу та/або впливу, що робиться конкретним відхиленням, на продуктивність заявленого об'єкта винаходу, а також інші фактори, відомі спеціалістам у даній галузі. Використання у даній заявці різних кількостей значущих цифр для різних числових значень не 45 обмежує використання слів "приблизно" або "близько" для розширення конкретного числового значення або діапазону. Таким чином, у цілому, терміни "приблизно" або "близько" розширюють

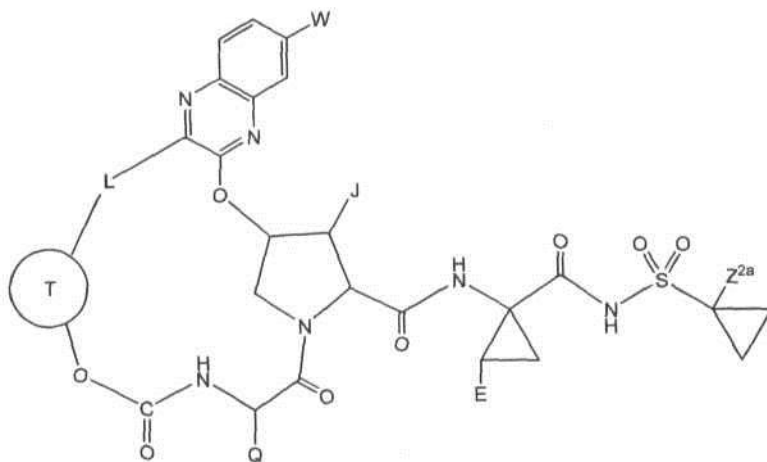
числове значення. Крім того, описані діапазони являють собою безперервні діапазони, які включають усі значення, що знаходяться між мінімальним та максимальним значеннями, з урахуванням розширення діапазону, обумовленого використанням термінів "приблизно" або "близько". Таким чином, якщо не зазначено інше, вказівка діапазонів значень у даній заявці

призначена тільки для спрощеного способу представлення кожного з окремих значень, що входять у діапазон, та кожне окреме значення включене у даний опис, як яби воно було зазначено окремо.

Слід розуміти, що будь-які діапазони, співвідношення та діапазони співвідношень, які можуть бути отримані на основі будь-яких даних, представлених у даній заявці, являють собою додаткові варіанти реалізації даного винаходу та є частиною даного опису, як якщо б вони були описані окремо. Такі діапазони включають діапазони, які можуть бути отримані з включенням або не включенням кінцевої верхньої та/або нижньої межі. Відповідно, спеціалісту у галузі, найбільш близької до конкретного діапазону, співвідношення або діапазону співвідношень, зрозуміло, що такі діапазони, співвідношення або діапазони співвідношень можна явним чином отримувати з даних, представлених у даній заявці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули IV



(IV)

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій:

J являє собою C₁-C₄алкіл або C₃-C₆карбоцикліл, де C₁-C₄алкіл або C₃-C₆карбоцикліл необов'язково заміщений 1-4 галогенами, -ОН, арилами або ціаногрупами;

ⓧ являє собою C₃-C₅карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₅карбоциклілен необов'язково заміщений C₁-

C₄алкілом, C₁-C₃галогеналкілом, галогеном, -ОН або ціаногрупою, або ⓧ являє собою C₅-C₈біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, або C₃-C₆карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C₃-C₆карбоциклілен необов'язково заміщений C₁-C₄алкілом або C₁-C₃галогеналкілом;

L являє собою C₃-C₆алкілен, C₃-C₆алкенілен або -(CH₂)₃-циклопропілен-, необов'язково заміщені 1-4 галогенами, -ОН або ціаногрупами;

Q являє собою C₂-C₄алкіл або C₃-C₆карбоцикліл, необов'язково заміщений C₁-C₃алкілом, галогеном, -ОН або ціаногрупою;

E являє собою C₁-C₃алкіл або C₂-C₃алкеніл, необов'язково заміщений 1-3 галогенами;

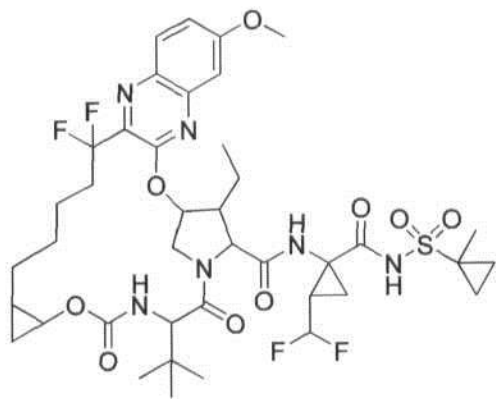
W являє собою H, -ОН, -O(C₁-C₃)алкіл, -O(C₁-C₃)галогеналкіл, галоген або ціаногрупу; та

Z^{2a} являє собою H або C₁-C₃алкіл.

2. Сполука за п. 1 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою C₁-C₃алкіл.

3. Сполука за п. 1 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою метил або етил.

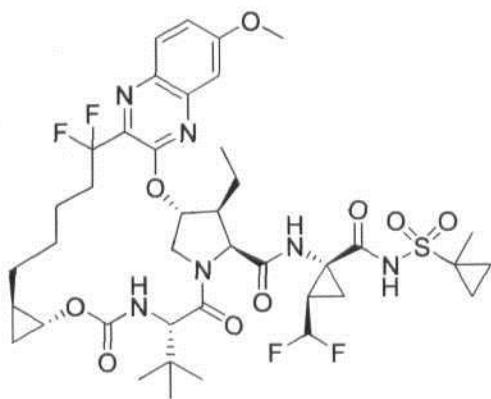
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою C_3 - C_6 карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C_3 - C_6 карбоциклілен необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілом або C_1 - C_3 галогеналкілом.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою C_3 - C_6 карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений C_3 - C_6 карбоциклілен необов'язково заміщений метилом, етилом або трифторметилом.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою циклопропілен.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою C_6 - C_8 містковий біциклічний карбоциклілен або C_6 - C_8 конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та до решти сполуки формули IV через два суміжні атоми вуглецю.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою C_3 - C_6 алкілен, заміщений 1-4 галогенами.
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою C_5 алкілен, заміщений двома галогенами.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою C_3 - C_6 алкілен.
25. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою C_5 алкілен.
12. Сполука за п. 8 або п. 9 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій кожен з галогенів являє собою фтор.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Q являє собою трет-бутил або C_5 - C_6 карбоцикліл.
30. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Q являє собою трет-бутил.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою C_1 - C_3 алкіл, необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену.
35. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою дифторметил.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій W являє собою водень, $-O(C_1-C_3)$ алкіл, галоген або ціаногрупу.
40. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій W являє собою метоксигрупу.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^{2a} являє собою водень або метил.
45. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^{2a} являє собою метил.
21. Сполука формули IVa



(IVa)

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

22. Сполука формули IVb

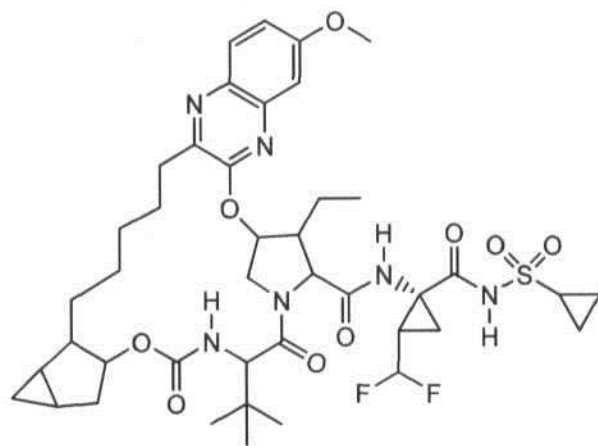


(IVb)

5

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

23. Сполука формули IVc

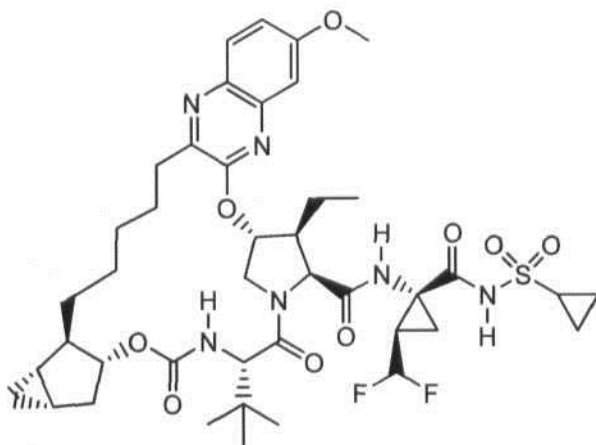


(IVc)

10

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

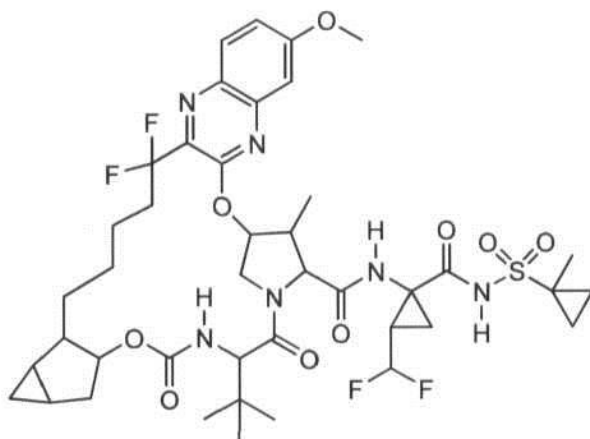
24. Сполука формули IVd:



(IVd)

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

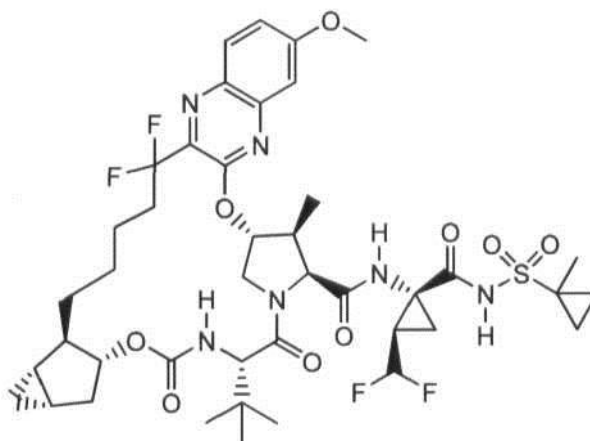
25. Сполука формули IVe



(IVe)

5 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

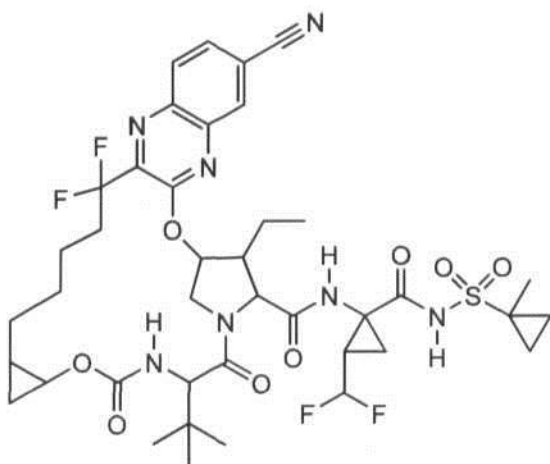
26. Сполука формули IVf



(IVf)

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

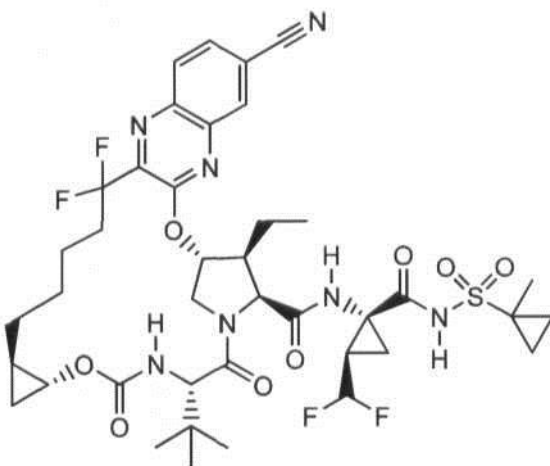
10 27. Сполука формули IVg



(IVg)

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

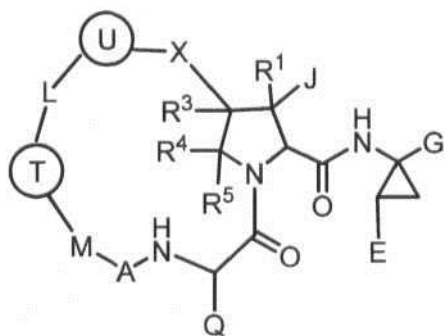
28. Сполука формули IVh



(IVh)

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

29. Сполука формули I



(I)

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що:

J являє собою J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, J⁷, J⁸ або J⁹;

T являє собою T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹², T¹³ або T¹⁴;

L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸, L⁹ або L¹⁰;

X являє собою -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -N(R¹⁶)-, -S-, =N-O- або зв'язок;

A являє собою -C(O)-, -S(O)₂-, 6-10-членний арилен, 5-10-членний гетероарилен або 4-10-членний гетероциклен, де будь-який із зазначеного арилену, гетероциклену або гетероарилену необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

- М являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкілен, -O- або -N(R¹⁶)-;
 R¹ являє собою H або F;
 кожен з R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибраний з H або Z¹;
 Q являє собою Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ або Q⁷;
 5 Е являє собою E¹, E², E³, E⁴, E⁵ або E⁶;
 G являє собою -CO₂H, -CONHSO₂Z², тетразоліл, -CONHP(O)(R¹⁶)₂, P(O)(OH)(R¹⁶) та -P(O)(R¹⁶)₂;
 (U) являє собою U¹, U², U³, U⁴, U⁵, U⁶ або U⁷;
 J¹ являє собою галоген;
 J² являє собою -OH, та R¹ являє собою H;
 10 J³ являє собою -NR¹⁷R¹⁸, та R¹ являє собою H;
 J⁴ являє собою C₁-C₈алкіл;
 J⁵ являє собою C₁-C₈алкіл, заміщений 1-4 Z³-групами;
 J⁶ являє собою C₃-C₈карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z³-групами;
 J⁷ являє собою C₆-C₁₀арил, 5-10-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл,
 15 необов'язково заміщені 1-4 Z³-групами;
 J⁸ являє собою C₁-C₈алкоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами, та R¹ являє собою H;
 J⁹ являє собою C₃-C₈карбоциклілоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами, та R¹ являє собою H;
 T¹ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;
 20 T² являє собою C₃-C₈карбоциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен заміщений 1-4 C₁-C₈алкільними групами;
 T³ являє собою C₃-C₈карбоциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен заміщений 1-4 атомами галогену, та зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 C₁-C₆алкільними групами;
 25 T⁴ являє собою C₃-C₈карбоциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений C₁-C₈алкільною групою, де зазначена алкільна група необов'язково заміщена 1-4 Z³-групами;
 T⁵ являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;
 30 T⁶ являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L через атом вуглецю та приєднаний до M через атом N, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 T⁷ являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до M через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 35 T⁸ являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 T⁹ являє собою C₅-C₁₂спіробіциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіробіциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 40 T¹⁰ являє собою C₅-C₁₂конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 T¹¹ являє собою C₅-C₁₂містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 45 T¹² являє собою C₄-C₈карбоциклен, приєднаний до L та M через два несуміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 T¹³ являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіробіциклічний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;
 50 T¹⁴ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z⁴-групами;
 L¹ являє собою C₁-C₈алкілен або C₂-C₈алкенілен;
 55 L² являє собою C₁-C₈алкілен або C₂-C₈алкенілен, де зазначений C₁-C₈алкілен заміщений 1-4 галогенами, або зазначений C₂-C₈алкенілен заміщений 1-4 галогенами;
 L³ являє собою C₁-C₈алкілен або C₂-C₈алкенілен, де зазначений C₁-C₈алкілен заміщений 1-4 Z⁴-групами, або зазначений C₂-C₈алкенілен заміщений 1-4 Z⁴-групами, та де кожен з них необов'язково заміщений 1-4 галогенами;

L^4 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними C_1 - C_4 алкільними групами, які разом утворюють спіро- C_3 - C_8 карбоциклільну групу, де L^4 необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

5 L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;

L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогену та необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;

10 L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;

15 L^8 являє собою L^{8A} - L^{8B} - L^{8C} , де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1 - C_6 алкілену, C_1 - C_6 гетероалкілену, C_2 - C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L^{8B} по двох різних кільцевих атомах, та L^{8B} необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

L^9 являє собою C_2 - C_8 алкінілен, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

20 L^{10} являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_3 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 -групами, які разом утворюють спіро-4-8-членну гетероциклільну групу, де L^{10} необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

U^1 являє собою C_6 - C_{14} -членний арилен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами;

U^2 являє собою C_3 - C_8 -членний карбоциклілен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами;

U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

25 U^4 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

30 U^5 являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

35 U^6 являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

40 U^7 являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений 1-2 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

W незалежно являє собою W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 або W^7 ;

45 W^1 являє собою оксогрупу, галоген, $-OR^6$, C_1 - C_6 алкіл, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкіл), $-S(O)(C_1-C_6$ алкіл), C_3 - C_8 карбоцикліл, C_3 - C_8 циклоалкоксогрупу, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкіл) $O(C_1-C_6$ алкіл), галоген(C_1 - C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або $-O(4$ -10-членний гетероцикліл), де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W^1 необов'язково заміщені 1-4 Z^{1c} -групами;

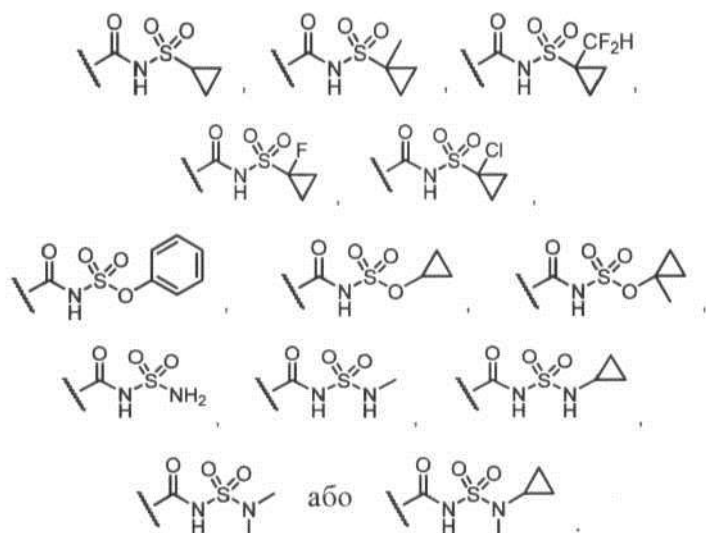
50 кожен з R^6 незалежно вибраний з H, C_6 - C_{10} арилом або C_1 - C_6 алкілу, де зазначений арил або алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_3 - C_8 карбоциклілу, 5-14-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C_1 - C_6 алкокси), $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкілу), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу), $-N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ алкілу), $-SO_2N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, $-NHCOO(C_1-C_6$ алкілу), $-NHCO(C_1-C_6$ алкілу), $-NHCONH(C_1-C_6$ алкілу), $-CO_2(C_1-C_6$ алкілу) або $-C(O)N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$;

55 W^2 являє собою C_1 - C_6 алкоксогрупу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C_6 - C_{10} арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^1 -групами;

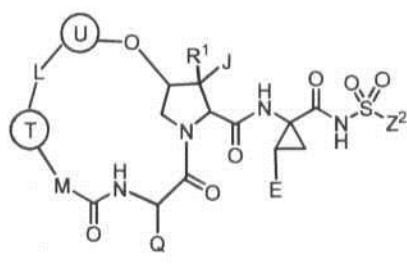
60 W^3 являє собою C_2 - C_6 алкініл, заміщений C_6 - C_{10} арилом, C_3 - C_8 карбоциклілом, C_1 - C_8 алкілом, C_1 - C_6 галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначені арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені 1-4 Z^1 -групами;

- W^4 являє собою $-SF_5$;
 W^5 являє собою $-O(C_2-C_6\text{алкіл})OR^{22}$, де R^{22} являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де зазначені арил, гетероарил або гетероцикліл необов'язково заміщені 1-4 Z^1 -групами;
 5 W^6 являє собою $-O(C_2-C_6\text{алкіл})NR^{16}R^{22}$, де R^{22} являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де зазначені арил, гетероарил або гетероцикліл необов'язково заміщені 1-4 Z^1 -групами;
 W^7 являє собою $-O(5-14\text{-членний гетероарил})$; де зазначений $-O(5-14\text{-членний гетероарил})$ необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 10 E^1 являє собою C_2-C_6 алкеніл;
 E^2 являє собою C_1-C_6 алкіл;
 E^3 являє собою C_1-C_6 галогеналкіл;
 E^4 являє собою C_2-C_6 галогеналкеніл;
 E^5 являє собою C_3-C_6 карбоцикліл;
 15 E^6 являє собою C_1-C_6 алкіл, заміщений $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCF_3$ або $-OCF_2H$;
 Q^1 являє собою H , C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де, якщо Q^1 являє собою не H , зазначений Q^1 необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 галогеналкоксигрупи, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-S(O)(C_1-C_6\text{алкілу})$,
 20 $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ або $-CON(R^6)_2$;
 Q^2 являє собою C_5-C_{10} спіробіциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 Q^3 являє собою C_5-C_{10} конденсований біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 Q^4 являє собою C_5-C_{10} містковий біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 25 Q^5 являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N , O або S , де Q^5 необов'язково заміщений алкілом або 1-4 Z^3 -групами;
 Q^6 являє собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де Q^6 заміщений 1 оксогрупою та 0-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 галогеналкоксигрупи, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-S(O)(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ або $-CON(R^6)_2$;
 30 Q^7 являє собою C_3-C_8 карбоцикліл, де Q^7 заміщений 4-8 атомами F , та кожен з атомів вуглецю Q^7 заміщений 0-2 атомами F ;
 35 кожен з Z^1 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^1 необов'язково заміщений 1-4 Z^{1a} -групами;
 40 кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{1a} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
 45 кожен з R^{16} незалежно являє собою H , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{16} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
 50 кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_8\text{алкіл})$, C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, C_5-C_{10} біциклічну карбоциклілоксигрупу, $-S(C_1-C_8\text{алкіл})$ або $-S(O)_2N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, де будь-які алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоалкоксигрупа Z^{1c} необов'язково заміщені 1-4 атомами галогену або C_1-C_6 алкоксигрупами;
 60

- кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою Н, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{17} або R^{18} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами, або
- 5 R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклільну групу, де зазначена 4-7-членна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 Z^{1c} -групами;
- кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-NR^{17}R^{18}$ або -
- 10 OR^{16} , де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^2 необов'язково заміщений 1-4 Z^{2a} -групами;
- кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-(C_2-C_8\text{алкініл})\text{арил}$, $-(C_2-C_8\text{алкініл})\text{гетероарил}$, $-CN$, -
- 15 $C(O)(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{алкіл})$, галоген(C_1 - C_6 алкокси), C_3 - C_8 циклоалкоксигрупу, $-S(C_1-C_6\text{алкіл})$ або $-SO_2N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$; де будь-який алкіл, алкініл, карбоцикліл, циклоалкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{2a} необов'язково заміщений 1-4 галогенами або C_1 - C_6 алкоксигрупами;
- 20 кожен з Z^3 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_8 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$; де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^3 необов'язково заміщений 1-4 галогенами; та
- 25 кожен з Z^4 незалежно являє собою оксогрупу, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_5 - C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_6 - C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^4 необов'язково заміщений 1-4 галогенами.
- 30 30. Сполука за п. 29 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій А являє собою $-C(O)-$, 6-10-членний арилен або 5-6-членний гетероарилен, де будь-який зазначений арилен або гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 галогенами або галогеналкільними групами.
31. Сполука за п. 29 або 30 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично
- 35 прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій М являє собою $-O-$ або зв'язок.
32. Сполука за будь-яким з пп. 29-31 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій G являє собою $-CO_2H$ або $-CONHSO_2Z^2$.
33. Сполука за будь-яким з пп. 29-32 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або
- 40 фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій один з R^3 , R^4 та R^5 являє собою Z^1 , та інші два являють собою Н.
34. Сполука за будь-яким з пп. 29-32 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій кожен з R^3 , R^4 та R^5 являє собою Н.
35. Сполука за будь-яким з пп. 29-34 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або
- 45 фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Х являє собою $-OC(O)-$, $-O-$ або прямий зв'язок.
36. Сполука за будь-яким з пп. 29-35 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій G являє собою:



37. Сполука формули II



або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що:

5

М являє собою -O-;

J являє собою J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, J⁷, J⁸ або J⁹;

ⓧ являє собою T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹², T¹³ або T¹⁴;

L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷, L⁸, L⁹ або L¹⁰;

10

R¹ являє собою H або F;

Q являє собою Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ або Q⁷;

E являє собою E¹, E², E³, E⁴, E⁵ або E⁶;

Ⓤ являє собою U¹, U², U³, U⁴, U⁵, U⁶ або U⁷;

J¹ являє собою галоген;

15

J² являє собою -OH, та R¹ являє собою H;

J³ являє собою -NR¹⁷R¹⁸, та R¹ являє собою H;

J⁴ являє собою C₁-C₈алкіл;

J⁵ являє собою C₁-C₈алкіл, необов'язково заміщений 1-4 Z³-групами;

J⁶ являє собою C₃-C₈карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z³-групами;

20

J⁷ являє собою C₆-C₁₀арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщені 1-4 Z³-групами;

J⁸ являє собою C₁-C₈алкоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами, та R¹ являє собою H;

J⁹ являє собою C₃-C₈карбоциклілоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами, та R¹ являє собою H;

25

T¹ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

T² являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 C₁-C₈алкільними групами;

T³ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 атомами галогену, та зазначений

30

карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 C₁-C₆алкільними групами;

T⁴ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений C₁-C₈алкільною групою, де зазначена алкільна група необов'язково заміщена 1-4 Z³-групами;

- T^5 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;
- T^7 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до M через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 5 T^8 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^9 являє собою C_5 - C_{12} спіробіциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіробіциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 10 T^{10} являє собою C_5 - C_{12} конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^{11} являє собою C_5 - C_{12} містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 15 T^{12} являє собою C_4 - C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два несуміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^{13} являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіробіциклічний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 20 T^{14} являє собою C_3 - C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- L^1 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен;
- 25 L^2 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, де зазначений C_1 - C_8 алкілен заміщений 1-4 галогенами, або зазначений C_2 - C_8 алкенілен заміщений 1-4 галогенами;
- L^3 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, де зазначений C_1 - C_8 алкілен заміщений 1-4 Z^4 групами, або зазначений C_2 - C_8 алкенілен заміщений 1-4 Z^4 -групами, та де кожен з них необов'язково заміщений 1-4 галогенами;
- 30 L^4 являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_2 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними C_1 - C_4 алкільними групами, які разом утворюють спіро- C_3 - C_8 карбоциклільну групу, де L^4 необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;
- 35 L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогену та необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- 40 L^8 являє собою L^{8A} - L^{8B} - L^{8C} , де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1 - C_6 алкілену, C_1 - C_6 гетероалкілену, C_1 - C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L по двох різних кільцевих атомах, та L необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 45 L^9 являє собою C_2 - C_8 алкінілен, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- L^{10} являє собою C_1 - C_8 алкілен або C_3 - C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 -групами, які разом утворюють спіро-4-8-членну гетероциклільну групу, де L^{10} необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 50 U^1 являє собою C_6 - C_{14} -членний арилен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами;
- кожен з U^2 являє собою C_3 - C_8 -членний карбоциклілен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами;
- кожен з U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;
- 55 U^4 являє собою 5- або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;
- U^5 являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен

необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U⁶ являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен

5 необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U⁷ являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково

10 заміщений 1-2 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

кожен з W незалежно являє собою W¹, W², W³, W⁴, W⁵, W⁶ або W⁷;

кожен з W¹ являє собою оксогрупу, галоген, -OR⁶, C, -C₆алкіл, -CN, -CF₃, -SR⁶, -C(O)₂R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -C(O)R⁶, -N(R⁶)C(O)R⁶, -SO₂(C₁-C₆алкіл), -S(O)(C₁-C₆алкіл), C₃-C₈карбоцикліл, C₃-C₈циклоалкоксигрупу, C₁-C₆галогеналкіл, -N(R⁶)₂, -NR⁶(C₁-C₆алкіл)O(C₁-C₆алкіл), галоген(C₁-C₆алкокси), -NR⁶SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -NHCOOR⁶, -NHCONHR⁶, C₆-C₁₀арил, 5-14-членний

15 гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або -O(4-10-членний гетероцикліл), де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W¹ необов'язково заміщені 1-4 Z^{1c}-групами;

кожен з R⁶ незалежно вибраний з H, C₆-C₁₀арилу або C₁-C₆алкілу, де зазначений арил або алкіл

20 необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, C₁-C₆алкілу, C₆-C₁₀арилу, C₃-C₈карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C₁-C₆алкокси), -OH, -O(C₁-C₆алкілу), -SH, -S(C₁-C₆алкілу), -NH₂, -NH(C₁-C₆алкілу), -N(C₁-C₆алкілу)₂, -C(O)(C₁-C₆алкілу), -SO₂N(C₁-C₆алкілу)₂, -NHCOO(C₁-C₆алкілу), -NHCO(C₁-C₆алкілу), -NHCONH(C₁-C₆алкілу), -CO₂(C₁-C₆алкілу) або -C(O)N(C₁-C₆алкілу)₂;

кожен з W² являє собою C₁-C₆алкоксигрупу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C₆-C₁₀арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^{1c}-групами;

кожен з W³ являє собою C₂-C₆алкініл, заміщений C₆-C₁₀арилом, C₃-C₈карбоциклілом, C₁-C₆алкілом, C₁-C₆галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначені арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково

30 заміщені 1-4 Z¹-групами;

кожен з W⁴ являє собою -SF₅;

кожен з W⁵ являє собою -O(C₂-C₆алкіл)OR²², де R²² являє собою C₆-C₁₀арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

кожен з W⁶ являє собою -O(C₂-C₆алкіл)NR¹⁶R²², де R²² являє собою C₆-C₁₀арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

35 кожен з W⁷ являє собою -O(5-14-членний гетероарил); де зазначений -O(5-14-членний гетероарил) необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами; та 2 суміжні замісники зазначеного -O(5-14-членного гетероарилу) можуть разом утворювати 3-6-членне циклічне кільце, яке містить від

0 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S;

40 E¹ являє собою C₂-C₆алкеніл;

E² являє собою C₁-C₆алкіл;

E³ являє собою C₁-C₆галогеналкіл;

E⁴ являє собою C₂-C₆галогеналкеніл;

E⁵ являє собою C₃-C₆карбоцикліл;

45 E⁶ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений -OCH₃, -OCD₃, -OCF₃ або -OCF₂H;

Q¹ вибраний з H, C₁-C₈алкілу, C₃-C₈карбоциклілу, C₆-C₁₀арилу, 5-6-членного гетероарилу або 5-6-членного гетероциклілу, де, якщо Q¹ являє собою не H, зазначений Q¹ необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁶, -SR⁶, -N(R⁶)₂, C₆-C₁₀арилу, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆галогеналкоксигрупи, -NO₂, -CN, -CF₃, -SO₂(C₁-C₆алкілу), -S(O)(C₁-C₆алкілу), -NR⁶SO₂Z², -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -NHCOOR¹⁶, -NHCOZ², -NHCONHR¹⁶, -CO₂R⁶, -C(O)R⁶ або -CON(R⁶)₂;

50 Q² являє собою C₅-C₁₀ спіробіциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

Q³ являє собою C₅-C₁₀ конденсований біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

55 Q⁴ являє собою C₅-C₁₀ містковий біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z¹-групами;

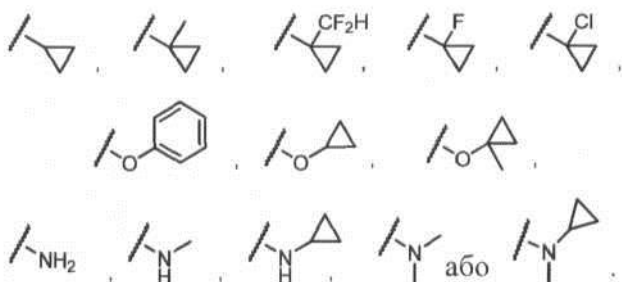
Q⁵ являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N, O або S, де Q⁵ необов'язково заміщений 1-4 Z³-групами;

Q⁶ являє собою C₁-C₈алкіл, C₃-C₈карбоцикліл, C₆-C₁₀арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де Q⁶ заміщений 1 оксогрупою та 0-3 замісниками, незалежно вибраними

60

- з галогену, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} арили, C_1-C_6 алкіли, C_1-C_6 галогеналкіли, C_1-C_6 галогеналкоксигрупи, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкіли), $-S(O)(C_1-C_6$ алкіли), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ або $-CON(R^6)_2$;
 Q^7 являє собою C_3-C_8 карбоциклілі, де Q^7 заміщений 4-8 атомами F, та кожен з атомів вуглецю
5 Q^7 заміщений 0-2 атомами F;
кожен з Z^1 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкілі, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$,
10 $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкілі, алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі Z^1 необов'язково заміщений 1-4 Z^{1a} -групами;
кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$,
15 де будь-який алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі Z^{1a} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з R^{16} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкілі, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероциклілі, де будь-який алкілі, алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі R^{16} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_8$ алкілі), $-C(O)O(C_1-C_8$ алкілі), $-C(O)N(C_1-C_8$ алкілі) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8$ алкілі), $-N(C_1-C_8$ алкілі) $_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_8$ алкілі), $-NHC(O)(C_1-C_8$ алкілі), $-NHC(O)NH(C_1-C_8$ алкілі), $-OH$, $-O(C_1-C_8$ алкілі), C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, C_6-C_{10} біциклічну карбоциклілоксигрупу, $-S(C_1-C_8$ алкілі) або $-S(O)_2N(C_1-C_8$ алкілі) $_2$, де будь-який алкілі, карбоциклілі, арил, гетероарил,
25 гетероциклілі або циклоалкокси Z^{1c} необов'язково заміщений 1-4 атомами галогену або C_1-C_6 алкоксигрупами;
кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкілі, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероциклілі, де будь-який алкілі, алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі R^{17} або R^{18} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами, або
35 R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклільну групу, де зазначена 4-7-членна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1-C_8 алкілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-NR^{17}R^{18}$ або $-OR^{16}$, де будь-який алкілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі Z^2 необов'язково заміщений 1-4 Z^{2a} -групами;
кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-(C_2-C_8$ алкінілі)арил, $-(C_2-C_8$ алкінілі)гетероарил, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_6$ алкілі), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкілі), $-C(O)N(C_1-C_6$ алкілі) $_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілі), $-N(C_1-C_6$ алкілі) $_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6$ алкілі), $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкілі), $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ алкілі), $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкілі),
45 галоген(C_1-C_6 алкокси), C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, $-S(C_1-C_6$ алкілі) або $-SO_2N(C_1-C_6$ алкілі) $_2$; де будь-які алкілі, алкінілі, карбоциклілі, циклоалкоксигрупа, арил, гетероарил або гетероциклілі Z^{2a} необов'язково заміщені 1-4 галогенами або C_1-C_6 алкоксигрупами;
кожен з Z^3 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил,
50 гетероарил або гетероциклілі Z^3 необов'язково заміщений 1-4 галогенами; та
кожен з Z^4 незалежно являє собою оксогрупу, C_2-C_8 алкенілі, C_2-C_8 алкінілі, C_3-C_8 карбоциклілі, C_5-C_{10} біциклічний карбоциклілі, C_1-C_8 галогеналкілі, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклілі, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$, де будь-який алкенілі, алкінілі, карбоциклілі, арил, гетероарил або гетероциклілі Z^4 необов'язково заміщений 1-4 галогенами.
60

38. Сполука за п. 37 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^2 являє собою:

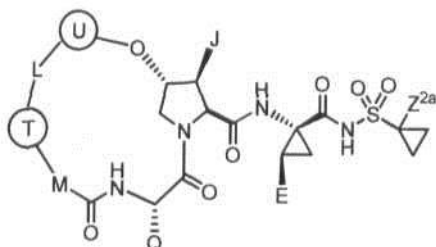


39. Сполука за п. 37 або 38 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою E¹, E², E³ або E⁴.

40. Сполука за будь-яким з пп. 37-39 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою $T^1, T^2, T^3, T^4, T^9, T^{10}, T^{11}$ або T^{14} .

41. Сполука за будь-яким з пп. 37-40 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою L¹, L², L³, L⁴, L⁵ або L⁶.

42. Сполука формули III



(III)

або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, яка **відрізняється** тим, що:

М являє собою -О-;

У являє собою $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, J^7, J^8$ або J^9 .

(Т) являє собою $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, T^{13}$ або T^{14} ; L являє собою $L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7, L^8, L^9$ або L^{10} ; Q являє собою Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5 або Q^7 ; E являє собою E^1, E^2, E^3 або E^4 .

Ⓢ вибраний з U^1, U^3, U^4, U^5, U^6 або U^7 :

J^1 являє собою галоген;

J^2 являє собою -ОН:

J^3 являє собою- $NR^{17}R^{18}$:

J^4 являє собою C_1 - C_8 алкіл:

J^5 являє собою C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;

J^6 являє собою C_3 - C_8 карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;

J⁷ являє собою C₆-C₁₀арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-4 Z³-групами;

J⁸ являє собою C₁-C₈алкоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами;

J⁹ являє собою C₃-C₈карбоциклілоксигрупу, необов'язково заміщену 1-4 Z³-групами;

T^1 являє собою C_3 - C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

T² являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 C₁-C₈алкільними групами;

T³ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен заміщений 1-4 атомами галогену, та зазначений карбоциклілен

необов'язково заміщений 1-4 C₁-C₆алкільними групами;

T⁴ являє собою C₃-C₈карбоциклілен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений C₁-C₈алкільною групою, де зазначена алкільна група необов'язково заміщена 1-4 Z³-групами;

⁵ являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та M через два суміжні атоми вуглецю;

- T^7 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до М через атом вуглецю та приєднаний до L через атом N, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 5 T^8 являє собою 4-10-членний гетероциклен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^9 являє собою C_5-C_{12} спіробіциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений спіробіциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 10 T^{10} являє собою C_5-C_{12} конденсований біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений конденсований біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^{11} являє собою C_5-C_{12} містковий біциклічний карбоциклілен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений містковий біциклічний карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 15 T^{12} являє собою C_4-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та М через два несуміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- T^{13} являє собою 5-8-членний конденсований, містковий або спіробіциклічний гетероциклен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений гетероциклен необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 20 T^{14} являє собою C_3-C_8 карбоциклілен, приєднаний до L та М через два суміжні атоми вуглецю, де зазначений карбоциклілен необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- L^1 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен;
- L^2 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, де зазначений C_1-C_8 алкілен або зазначений C_2-C_8 алкенілен заміщений 1-4 галогенами;
- 25 L^3 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, де зазначений C_1-C_8 алкілен або зазначений C_2-C_8 алкенілен заміщений 1-4 Z^4 -групами, та зазначений C_1-C_8 алкілен або зазначений C_2-C_8 алкенілен необов'язково заміщений 1-4 галогенами;
- L^4 являє собою C_1-C_8 алкілен або C_2-C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними C_1-C_4 алкільними групами, які разом утворюють спіро- C_3-C_8 карбоциклільну групу, де L^4
- 30 необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- L^5 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому O, S або N, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;
- 35 L^6 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 5-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен заміщений 1-4 атомами галогену та необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- L^7 являє собою 2-8-членний гетероалкілен або 4-8-членний гетероалкенілен, з'єднаний з \textcircled{T} по атому вуглецю, та зазначений гетероалкілен або гетероалкенілен необов'язково заміщений 1-4 Z^4 -групами;
- 40 L^8 являє собою $L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}$, де кожен з L^{8A} та L^{8C} незалежно вибраний з C_1-C_6 алкілену, C_1-C_6 гетероалкілену, C_2-C_6 алкенілену або зв'язку, та L^{8B} являє собою 3-6-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де L^{8A} та L^{8C} з'єднані з L^{8B} по двох різних кільцевих атомах, та L^{8B} необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- 45 L^9 являє собою C_2-C_8 алкінілен, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- L^{10} являє собою C_1-C_8 алкілен або C_3-C_8 алкенілен, заміщений двома гемінальними Z^1 -групами, які разом утворюють спіро-4-8-членну гетероциклільну групу, де L^{10} необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
- U^1 являє собою C_6-C_{14} -членний арилен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами;
- 50 U^3 являє собою 4-14-членний гетероциклен, необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;
- U^4 являє собою 5-або 6-членний моноциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;
- 55 U^5 являє собою 8-, 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

U^6 являє собою 11-14-членний конденсований трициклічний гетероарилен, який містить 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-4 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

5 U^7 являє собою 8-10-членний конденсований біциклічний гетероарилен, який містить 4 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, де зазначений гетероарилен необов'язково заміщений 1-2 W-групами, зв'язаними з одним або більшою кількістю кільцевих атомів, вибраних з C або N;

кожен з W незалежно являє собою $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ або W^7 ;

10 кожен з W^1 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, $-OR^6$, C_1-C_6 алкіл, $-CN$, $-CF_3$, $-SR^6$, $-C(O)_2R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкіл), $-S(O)(C_1-C_6$ алкіл), C_3-C_8 карбоцикліл, C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, C_1-C_6 галогеналкіл, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(C_1-C_6$ алкіл)O(C_1-C_6 алкіл), галоген(C_1-C_6 алкокси), $-NR^6SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NHCOOR^6$, $-NHCONHR^6$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або $-O(4-10$ -членний гетероцикліл), де алкіл,

15 карбоцикліл, циклоалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W^1 необов'язково заміщені 1-4 Z^{1c} -групами;

кожен з R^6 незалежно вибраний з H, C_6-C_{10} арилу або C_1-C_6 алкілу, де зазначений арил або алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, C_1-C_6 алкілу, C_6-C_{10} арилу, C_3-C_8 карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген(C_1-C_6 алкокси), $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкілу), $-SH$, $-S(C_1-C_6$ алкілу), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкілу), $-N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_6$ алкілу), $-SO_2N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$, $-NHCOO(C_1-C_6$ алкілу), $-NHCO(C_1-C_6$ алкілу), $-NHCONH(C_1-C_6$ алкілу), $-CO_2(C_1-C_6$ алкілу) або $-C(O)N(C_1-C_6$ алкілу) $_2$;

20 кожен з W^2 являє собою C_1-C_6 алкоксигрупу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або C_6-C_{10} арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^1 -групами;

25 кожен з W^3 являє собою C_2-C_6 алкініл, заміщений C_6-C_{10} арилом, C_3-C_8 карбоциклілом, C_1-C_8 алкілом, C_1-C_6 галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначені арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені 1-4 Z^1 -групами;

кожен з W^4 являє собою $-SF_5$;

30 кожен з W^5 являє собою $-O(C_2-C_6$ алкіл)OR 22 , де R^{22} являє собою C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

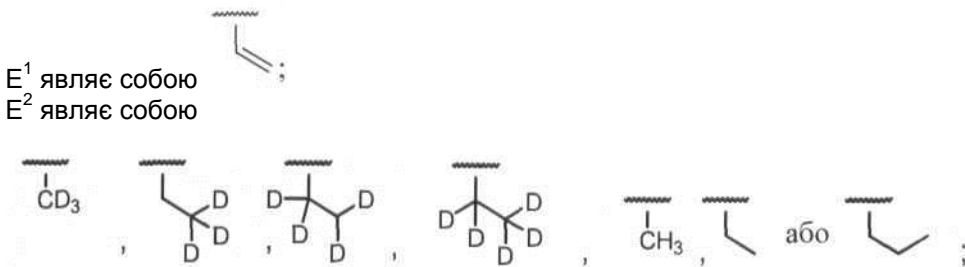
кожен з W^6 являє собою $-O(C_2-C_6$ алкіл)NR 16 R 22 , де R^{22} являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;

35 кожен з W^7 являє собою $-O(5-14$ -членний гетероарил); де зазначений $-O(5-14$ -членний гетероарил) необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами, та 2 суміжні замісники зазначеного $-O(5-14$ -членного гетероарилу) можуть разом утворювати 3-6-членне циклічне кільце, яке містить від 0 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S;

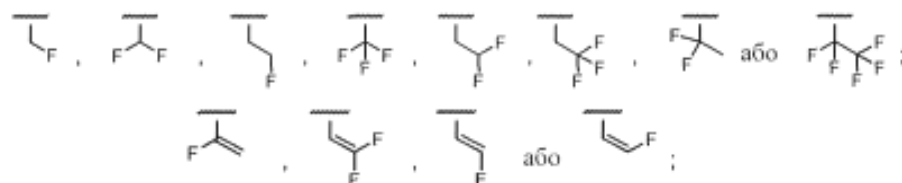
E^1 являє собою

E^2 являє собою

40



E^3 являє собою



E^4 являє собою

45 Q^1 являє собою H, C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-6-членний гетероарил або 5-6-членний гетероцикліл, де, якщо Q^1 являє собою не H, зазначений Q^1 необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, C_6-C_{10} арилу, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 галогеналкілу, C_1-C_6 галогеналкоксигрупи, $-CN$, $-CF_3$, $-SO_2(C_1-C_6$ алкілу), $-S(O)(C_1-C_6$ алкілу), $-NR^6SO_2Z^2$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-NHCOOR^{16}$, $-NHCOZ^2$, $-NHCONHR^{16}$, $-CO_2R^6$, $-C(O)R^6$ або $-CON(R^6)_2$;

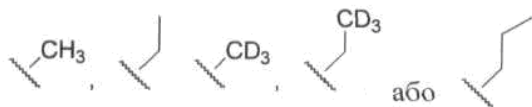
- Q^2 являє собою C_5-C_{10} спіробіциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 Q^3 являє собою C_5-C_{10} конденсований біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 Q^4 являє собою C_5-C_{10} містковий біциклічний карбоцикліл, необов'язково заміщений 1-4 Z^1 -групами;
 Q^5 являє собою 4-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, вибраний з N, O або S, де Q^5 необов'язково заміщений 1-4 Z^3 -групами;
 Q^7 являє собою C_3-C_8 карбоцикліл, заміщений 4-8 атомами F, та кожен з атомів вуглецю Q^7 заміщений 0-2 атомами F;
кожен з Z^1 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^1 необов'язково заміщений 1-4 Z^{1a} -групами;
кожен з Z^{1a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$, $-OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, $-SR^{16}$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$ або $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{1a} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з R^{16} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{16} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з Z^{1c} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_8\text{алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_8\text{алкіл})$, C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, C_5-C_{10} біциклічну карбоциклілоксигрупу, $-S(C_1-C_8\text{алкіл})$ або $-S(O)_2N(C_1-C_8\text{алкіл})_2$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоалкокси Z^{1c} необов'язково заміщений 1-4 атомами галогену або C_1-C_6 алкоксигрупами;
кожен з R^{17} та R^{18} незалежно являє собою H, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл R^{17} або R^{18} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами, або R^{17} та R^{18} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну гетероциклільну групу, де зазначена 4-7-членна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 Z^{1c} -групами;
кожен з Z^2 незалежно являє собою C_1-C_8 алкіл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-NR^{17}R^{18}$ або $-OR^{16}$, де будь-який алкіл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^2 необов'язково заміщений 1-4 Z^{2a} -групами;
кожен з Z^{2a} незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-(C_2-C_8\text{алкініл})\text{арил}$, $-(C_2-C_8\text{алкініл})\text{гетероарил}$, $-CN$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NHC(O)(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-OH$, $-O(C_1-C_6\text{алкіл})$, галоген(C_1-C_6 алкокси), C_3-C_8 циклоалкоксигрупу, $-S(C_1-C_6\text{алкіл})$ або $-SO_2N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$; де будь-який алкіл, алкініл, карбоцикліл, циклоалкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^{2a} необов'язково заміщений 1-4 галогенами або C_1-C_6 алкоксигрупами;
кожен з Z^3 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл, $-CN$, $-C(O)OR^{16}$, $C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$ або $-SO_2R^{16}$; де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^3 необов'язково заміщений 1-4 галогенами; та
кожен з Z^4 незалежно являє собою оксогрупу, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, C_3-C_8 карбоцикліл, C_5-C_{10} біциклічний карбоцикліл, C_1-C_8 галогеналкіл, C_6-C_{10} арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-

членний гетероцикліл, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{SR}^{16}$ або $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, де будь-який алкеніл, алкініл, карбоцикліл, арил, гетероарил або гетероцикліл Z^4 необов'язково заміщений 1-4 галогенами.

43. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^1 , J^4 , J^5 або J^8 .

44. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^4 .

45. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^4 , та J^4 являє собою



46. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^4 , та J^4 являє собою

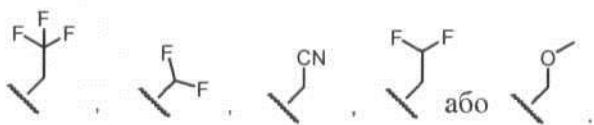


47. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^4 , та J^4 являє собою



48. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^5 .

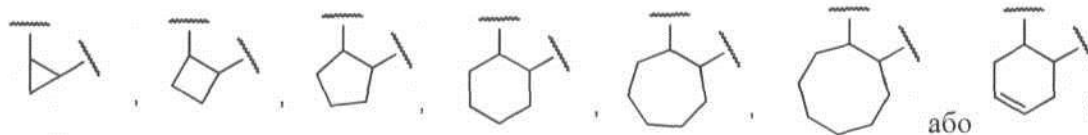
49. Сполука за п. 42 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій J являє собою J^5 , та J^5 являє собою



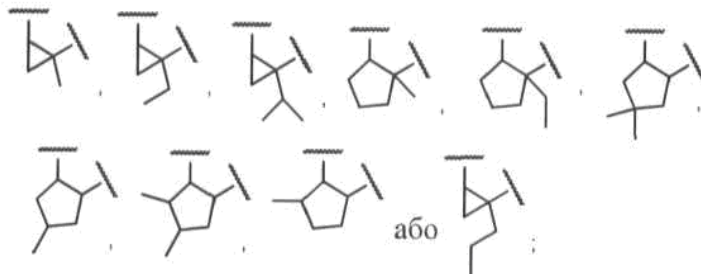
50. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій

T^1 являє собою T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} або T^{12} , та

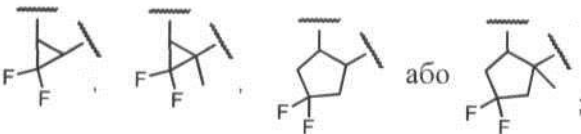
T^1 являє собою



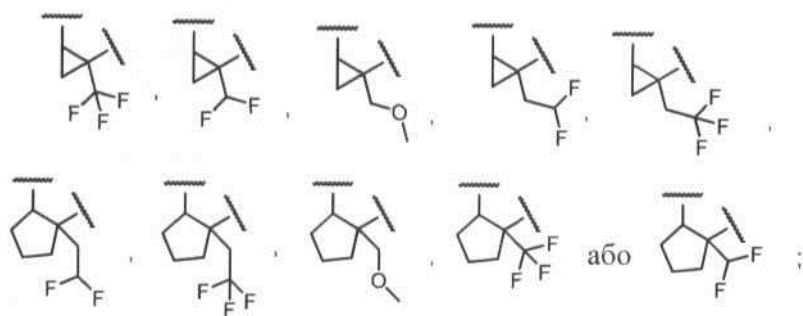
T^2 являє собою



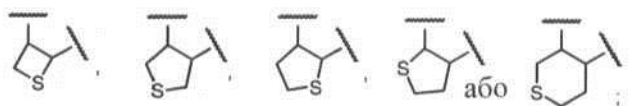
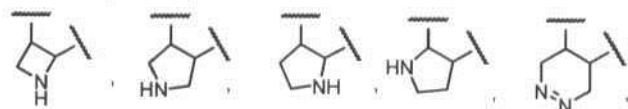
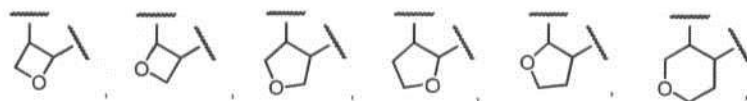
T^3 являє собою



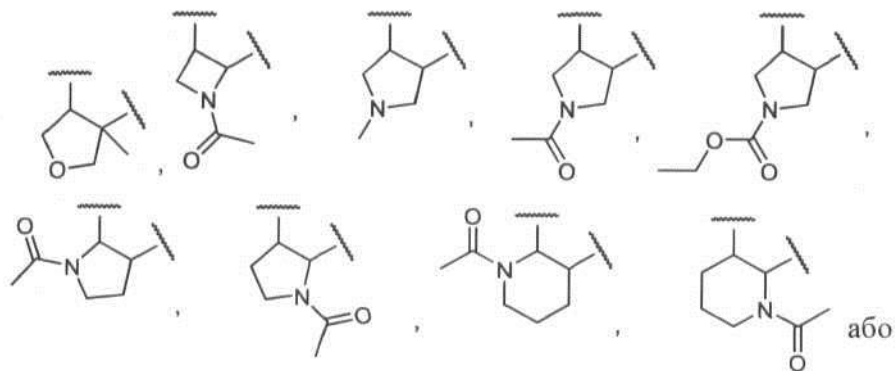
T^4 являє собою



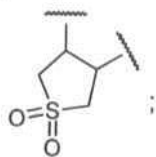
T⁵ являє собою



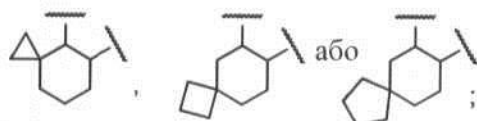
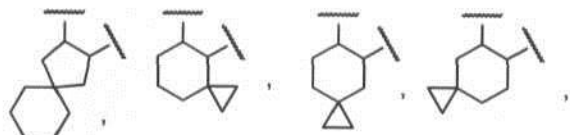
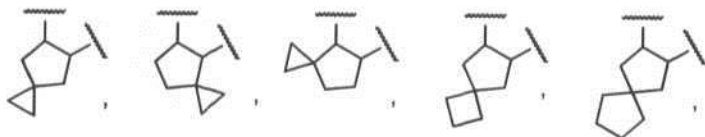
T⁸ являє собою



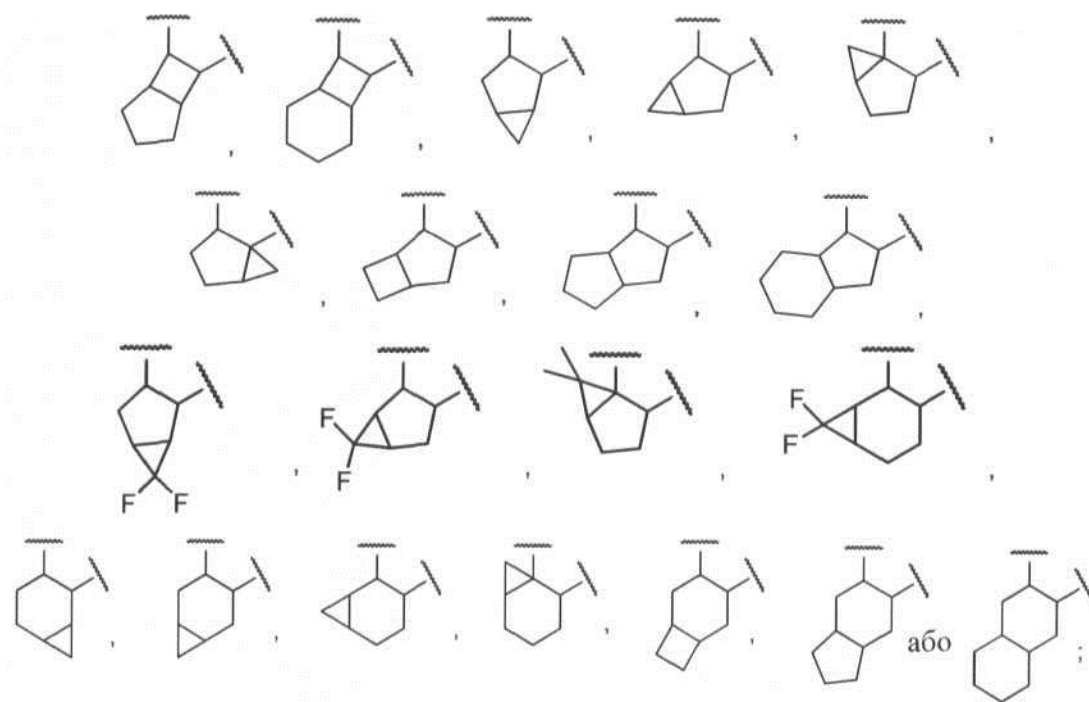
5



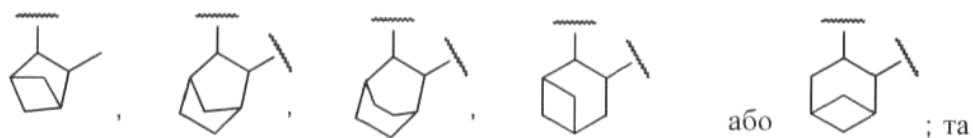
T⁹ являє собою



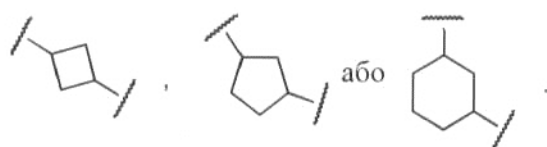
T¹⁰ являє собою



T¹¹ являє собою

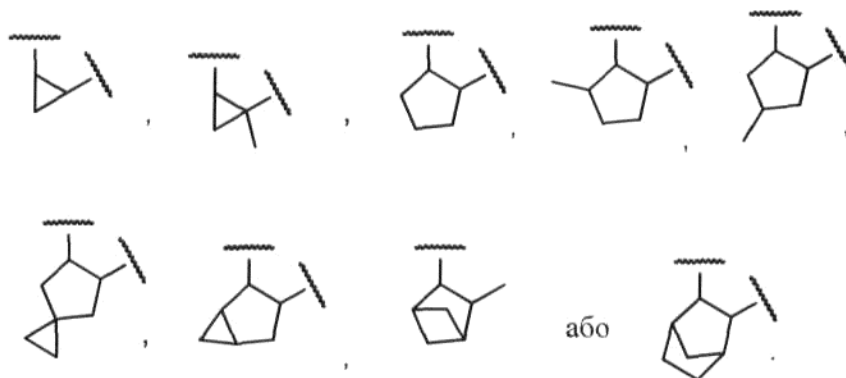


T¹² являє собою



5

51. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою



52. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою

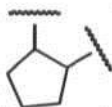


10

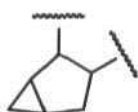
53. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою



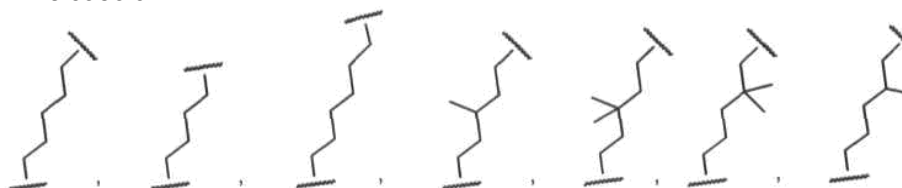
54. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою



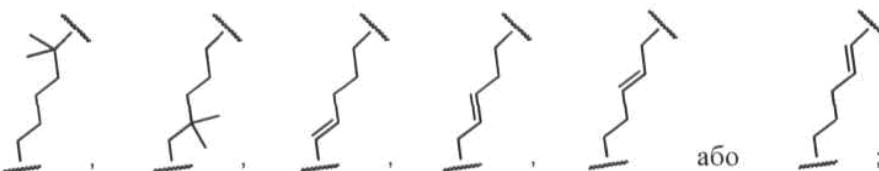
55. Сполука за будь-яким з пп. 42-49 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{T} являє собою



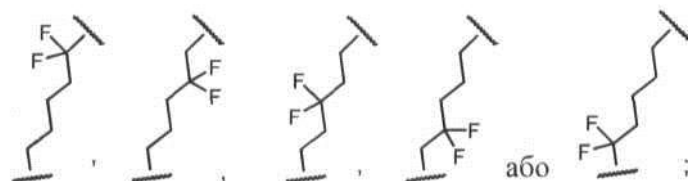
10 56. Сполука за будь-яким з пп. 42-55 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 , L^8 або L^9 ; та L^1 являє собою

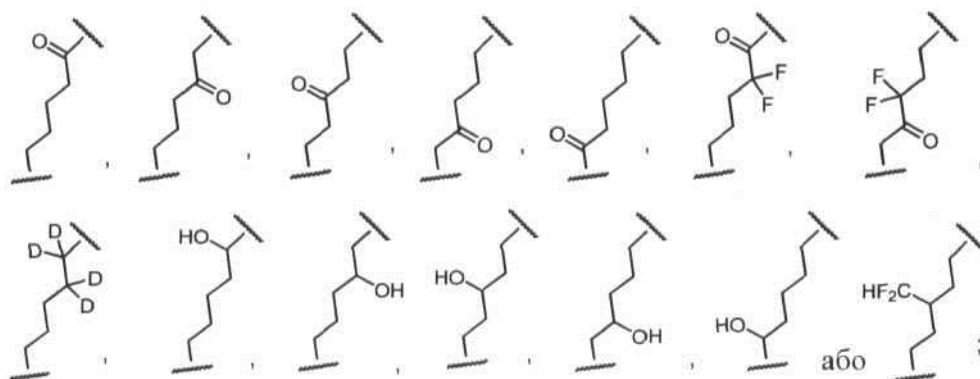


15 L^2 являє собою

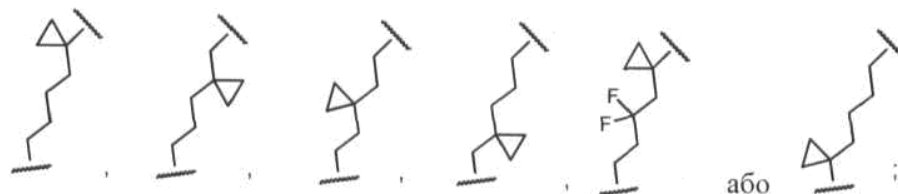


L^3 являє собою

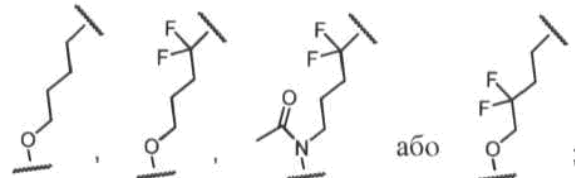




L^4 являє собою

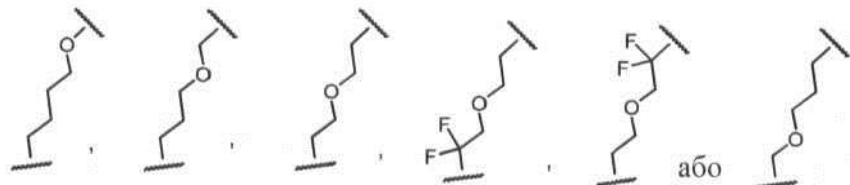


L^5 являє собою

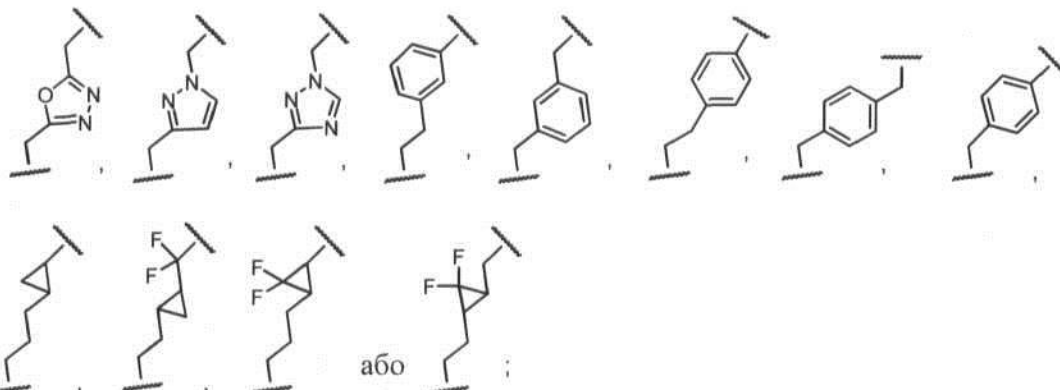


5

L^6 являє собою

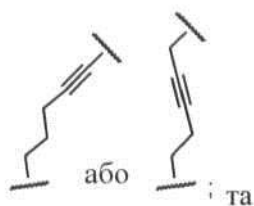


L^7 являє собою

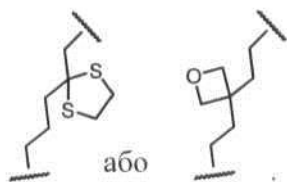


10

L^8 являє собою



L^9 являє собою



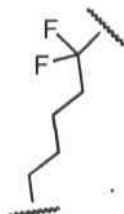
57. Сполука за будь-яким з пп. 42-55 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою



58. Сполука за будь-яким з пп. 42-55 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою



59. Сполука за будь-яким з пп. 42-55 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою



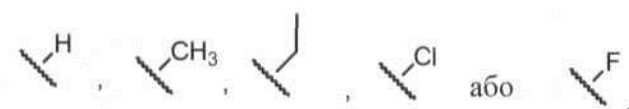
10

60. Сполука за будь-яким з пп. 42-55 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій L являє собою



15

61. Сполука за будь-яким з пп. 42-60 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^{2a} являє собою



62. Сполука за будь-яким з пп. 42-60 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^{2a} являє собою



20

63. Сполука за будь-яким з пп. 42-60 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Z^{2a} являє собою



64. Сполука за будь-яким з пп. 42-63 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або

фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій \textcircled{U} являє собою U^1 , U^3 , U^4 , U^5 або U^6 , де кожен з U^1 , U^3 , U^4 , U^5 або U^6 необов'язково заміщений 1-3 W у будь-якому положенні, яке придатне для заміщення, та кожен з W незалежно являє собою W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , W^6 або W^7 , де

кожен з W^1 незалежно являє собою оксогрупу, галоген, $-\text{OR}^6$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикліл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкоксигрупу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкіл, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^6(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, галоген($\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси), $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NHCOOR}^6$, $-\text{NHCONHR}^6$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членний гетероарил, 4-10-членний гетероцикліл або $-\text{O}(4\text{-}10\text{-членний гетероцикліл})$, де алкіл, карбоцикліл, циклоалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, арил, гетероарил або гетероцикліл зазначеного W^1 необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;

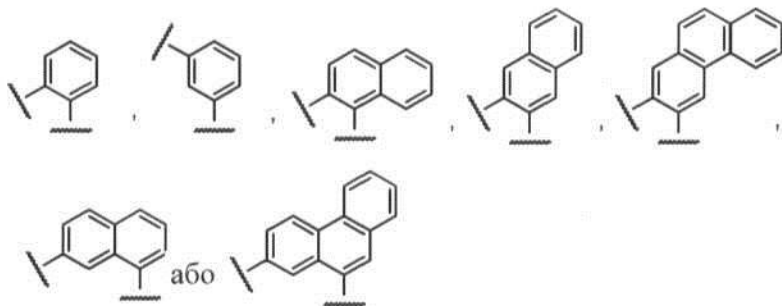
кожен з R^6 незалежно являє собою H , $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, де зазначений арил або алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилу, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклілу, галоген($\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси), $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})_2$, $-\text{NHCOO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})$ або $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу})_2$;

кожен з W^2 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигрупу, заміщену 5-14-членним гетероарилом або $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом; де зазначений гетероарил або арил заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;

кожен з W^3 являє собою $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкініл, заміщений $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоциклілом, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілом, 4-10-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де зазначений арил, карбоцикліл, алкіл, галогеналкіл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами;

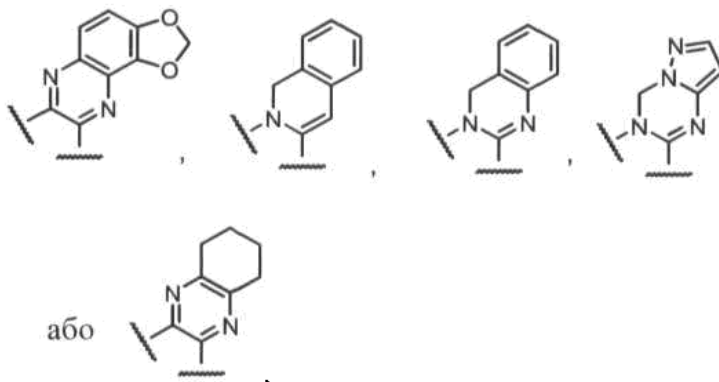
кожен з W^4 являє собою $-\text{SF}_5$;

кожен з W^5 являє собою $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкіл})\text{OR}^{22}$, де R^{22} являє собою $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-14-членний гетероарил або 4-10-членний гетероцикліл та де R^{22} необов'язково заміщений 1-4 Z^{1c} -групами; U^1 являє собою



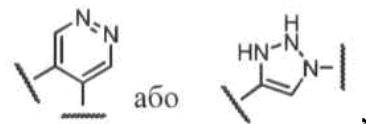
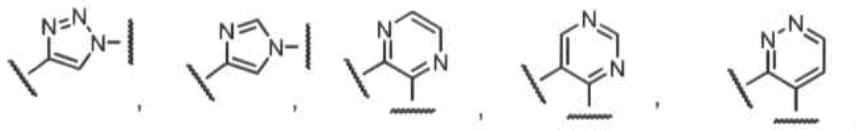
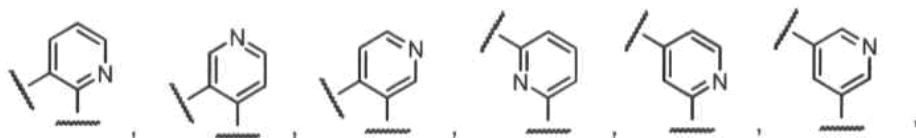
де U^1 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами;

U^3 являє собою

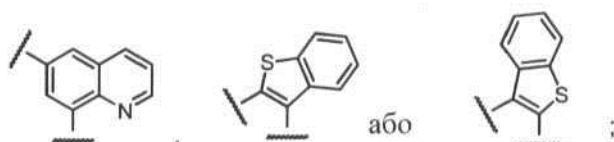
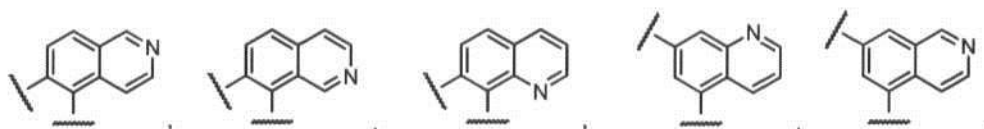
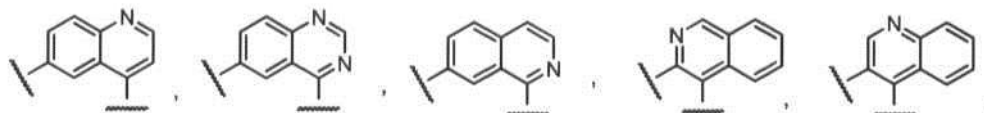
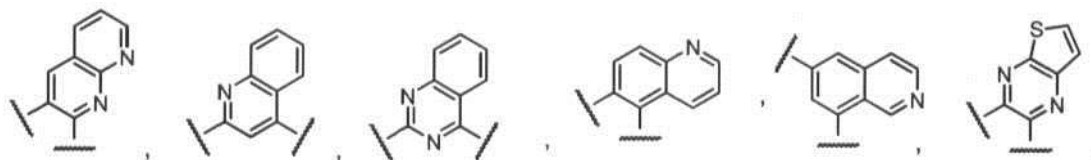
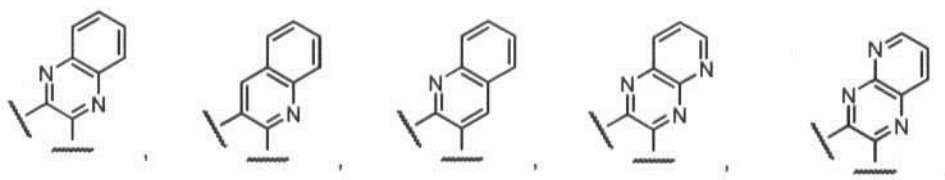


де U^3 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами;

U^4 являє собою

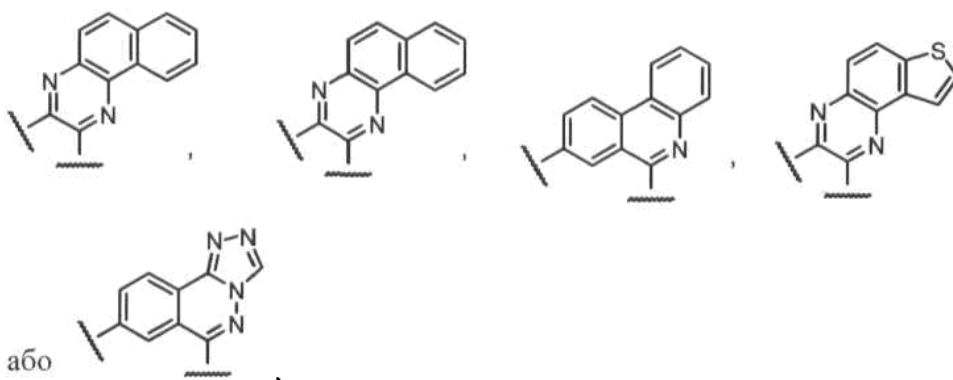


де U^4 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами;
 U^5 являє собою

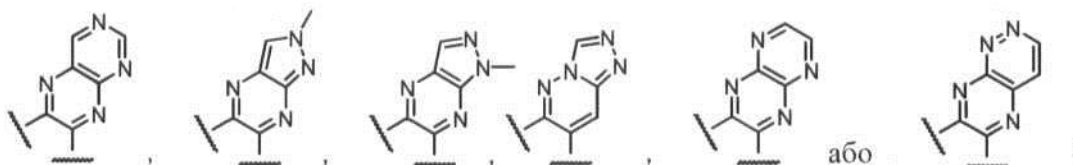


5

де U^5 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами;
 U^6 являє собою



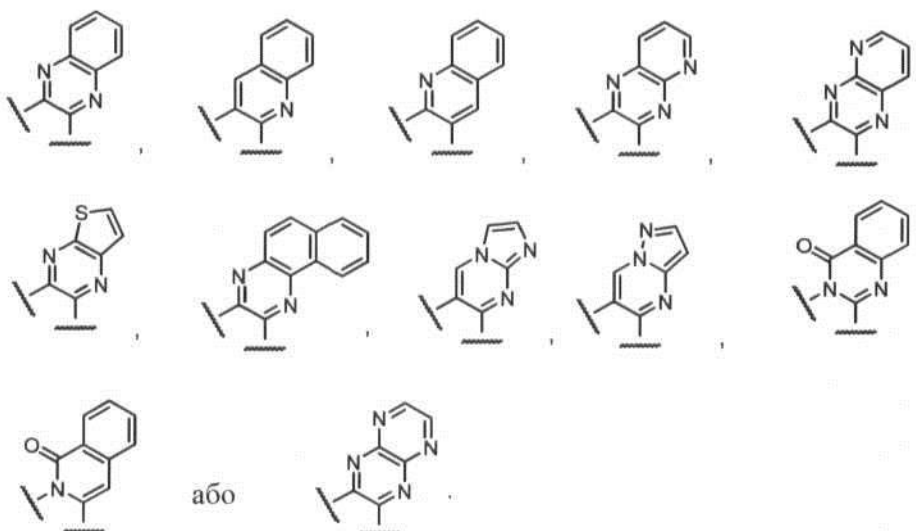
де U^6 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами; та U^7 являє собою



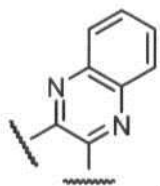
5 де U^7 необов'язково заміщений 1-2 Z^1 -групами.

65. Сполука за будь-яким з пп. 42-63 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій U необов'язково заміщений одним або двома W у будь-якому положенні, яке придатне для заміщення, та кожен з W незалежно являє собою $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ або W^7 , де

10 U являє собою

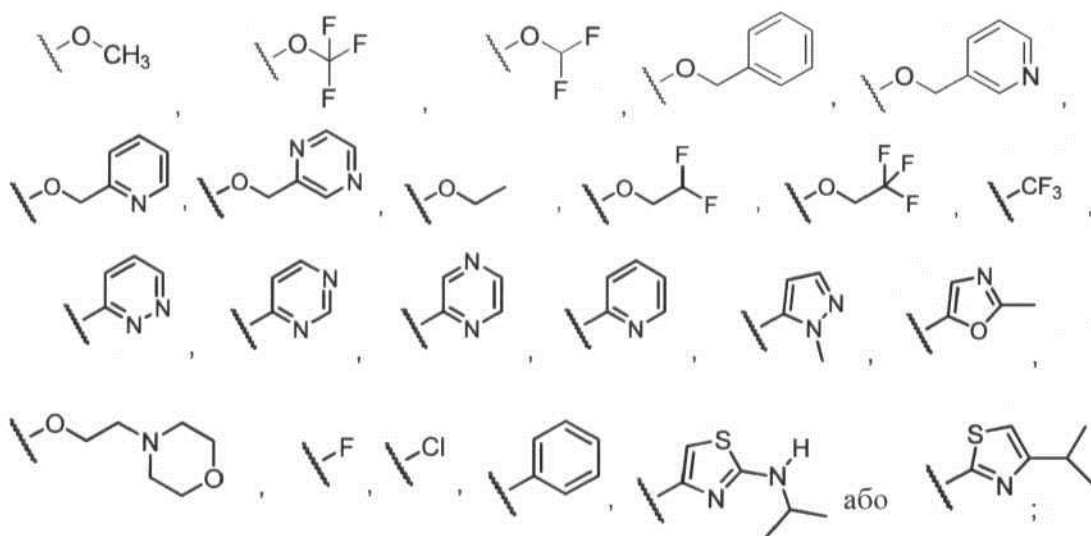


66. Сполука за будь-яким з пп. 42-63 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій U необов'язково заміщений одним W у будь-якому положенні, яке придатне для заміщення, та кожен з W незалежно являє собою $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ або W^7 , де U являє собою

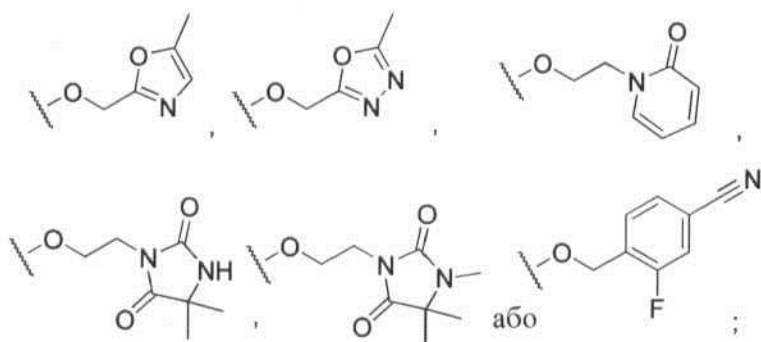


67. Сполука за будь-яким з пп. 42-66 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій кожен з W незалежно являє собою $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6$ або W^7 , де

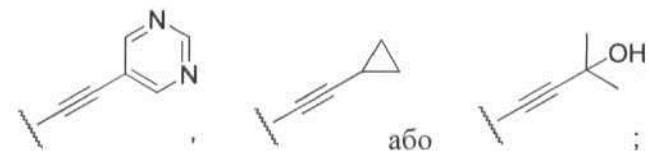
5 W^1 являє собою



W^2 являє собою

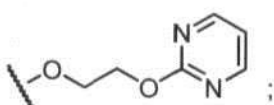


W^3 являє собою

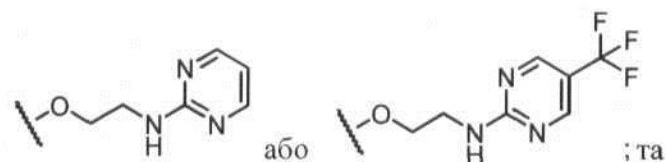


10

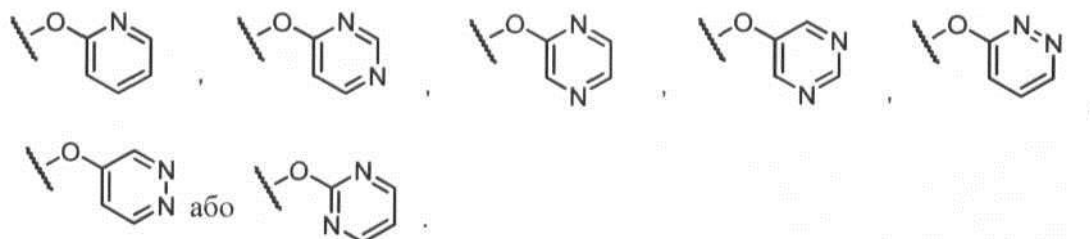
W^5 являє собою



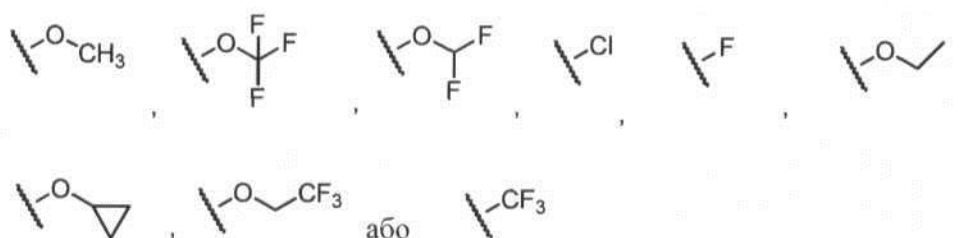
W^6 являє собою



W⁷ являє собою

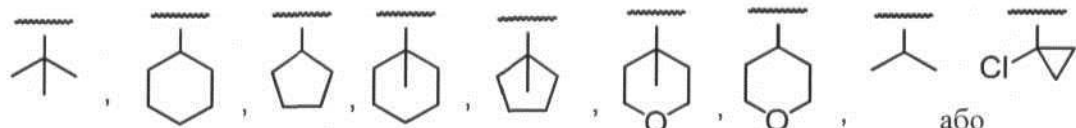


- 5 68. Сполука за будь-яким з пп. 40-66 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій W являє собою

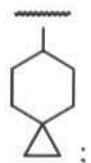


- 10 69. Сполука за будь-яким з пп. 42-68 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Q являє собою Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵ або Q⁷; та

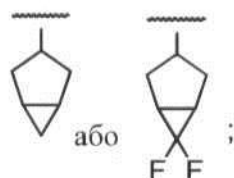
Q¹ являє собою



Q² являє собою

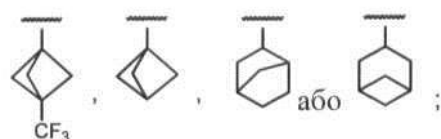


Q³ являє собою

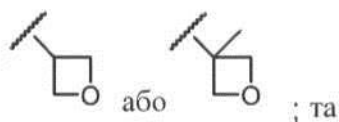


15

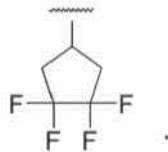
Q⁴ являє собою



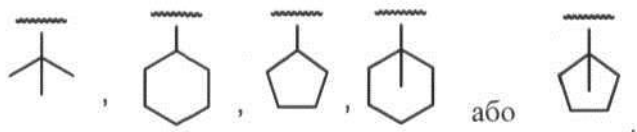
Q⁵ являє собою



Q⁷ являє собою



- 5 70. Сполука за будь-яким з пп. 42-68 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Q являє собою



71. Сполука за будь-яким з пп. 42-68 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій Q являє собою



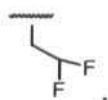
- 10 72. Сполука за будь-яким з пп. 42-71 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою



73. Сполука за будь-яким з пп. 42-71 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою



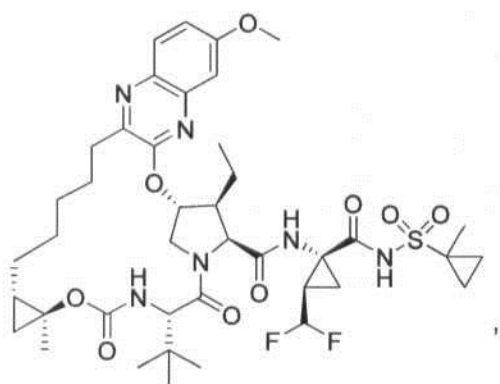
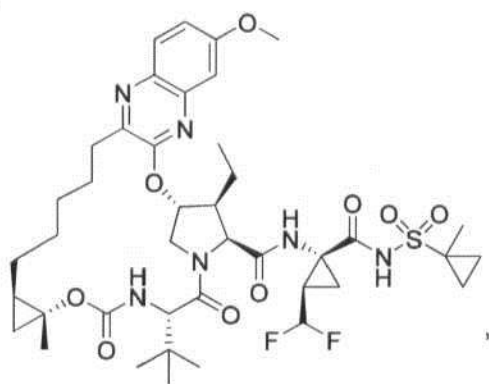
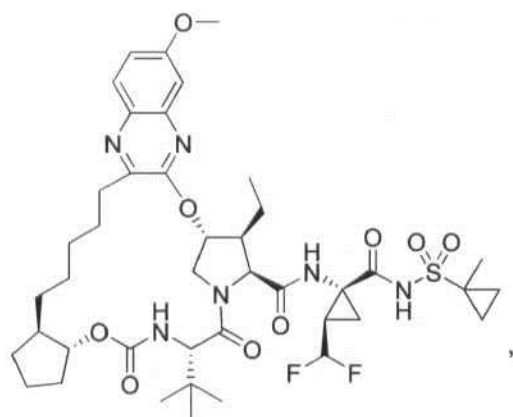
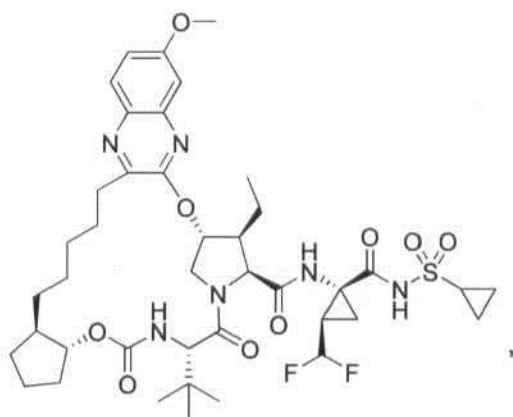
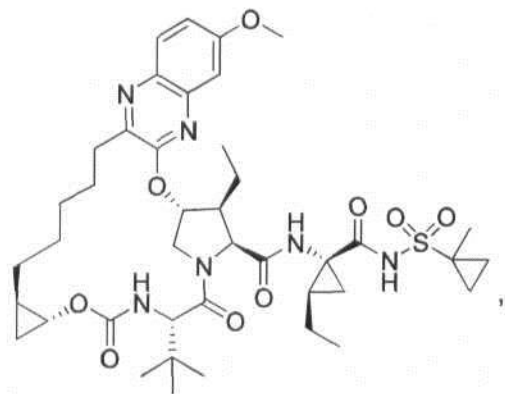
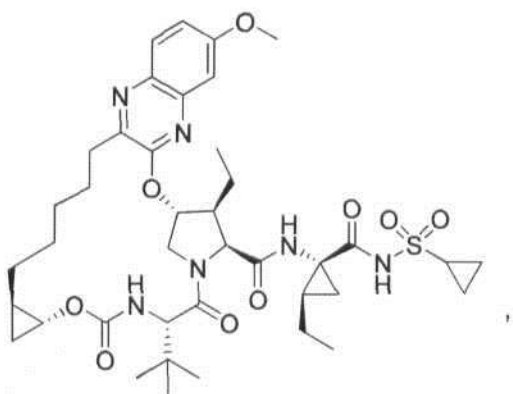
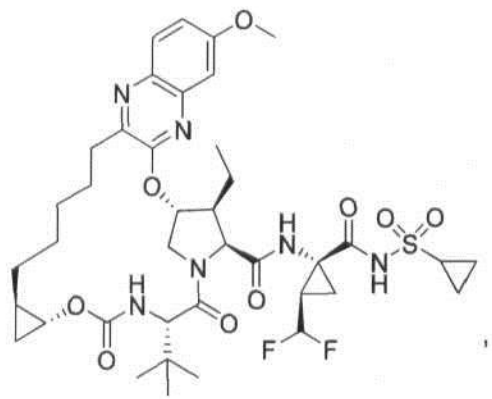
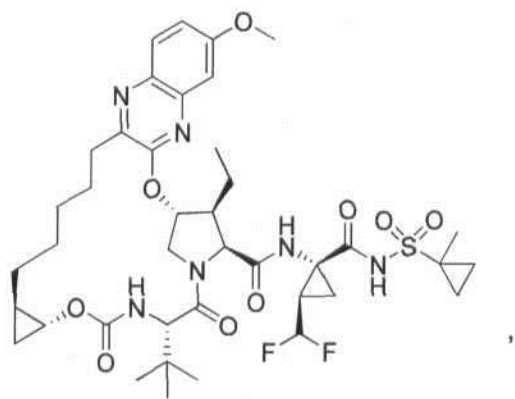
- 15 74. Сполука за будь-яким з пп. 42-71 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою

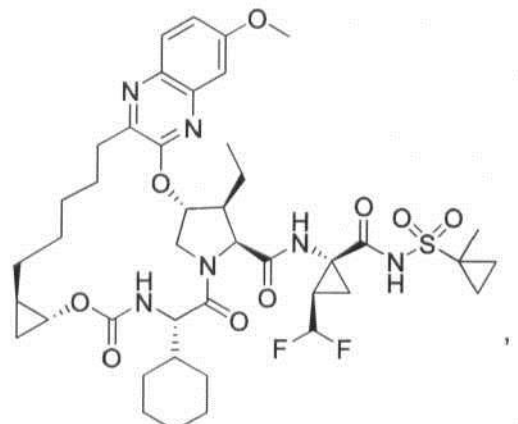
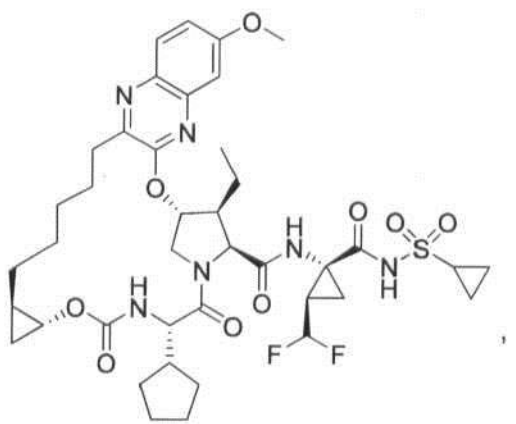
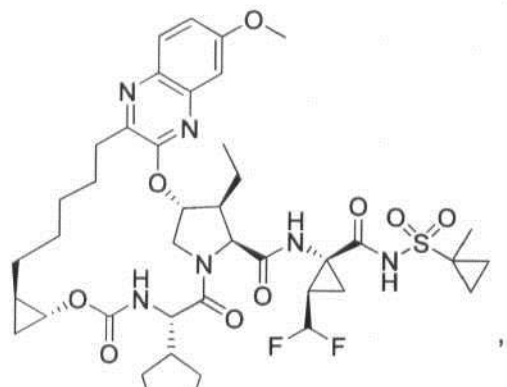
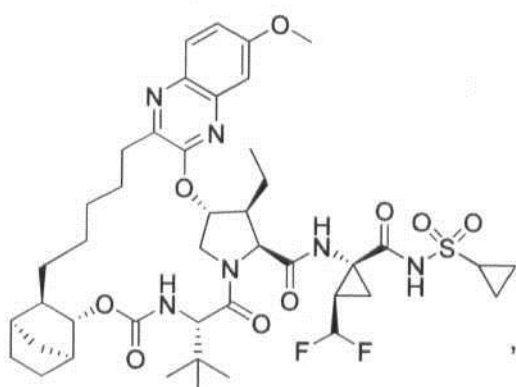
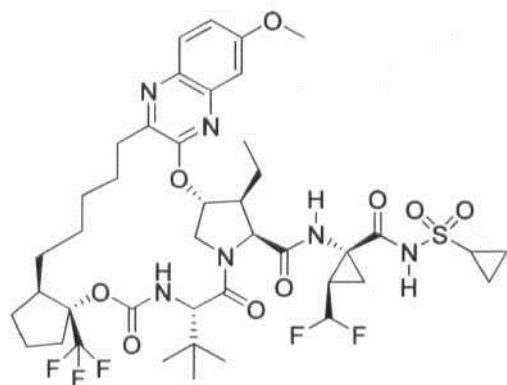
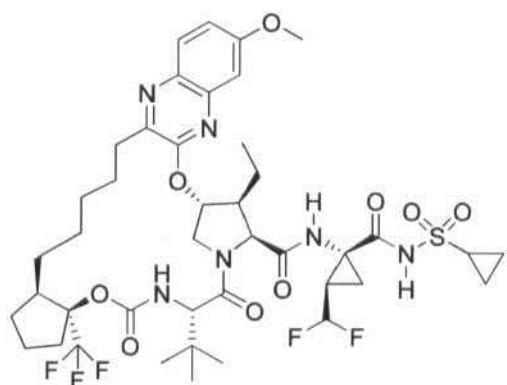
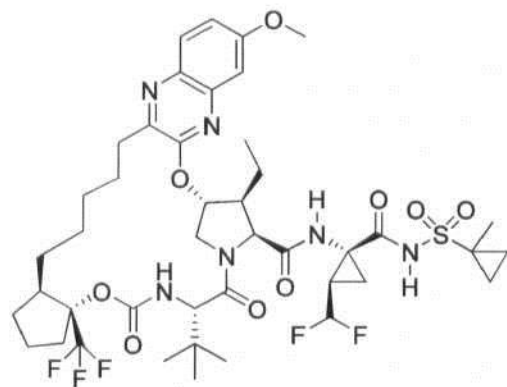
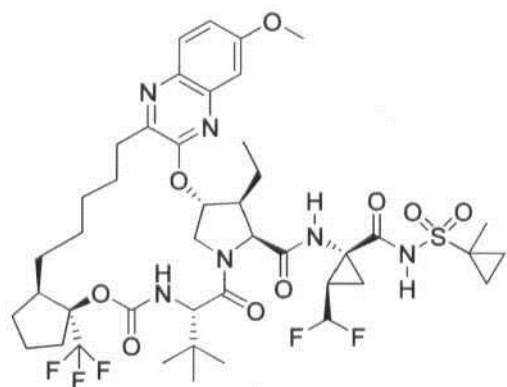


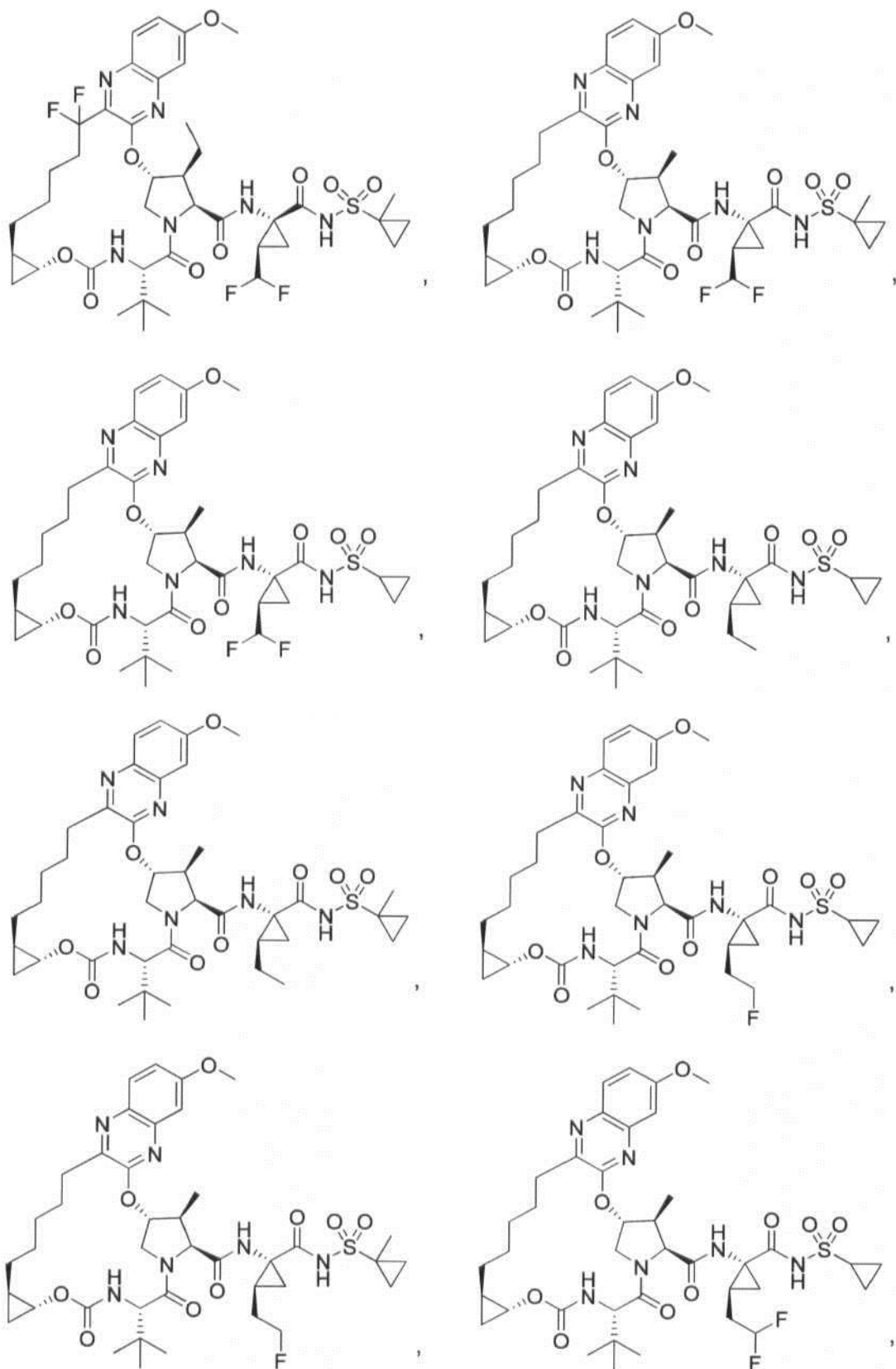
- 20 75. Сполука за будь-яким з пп. 42-71 або її стереоізомер або суміш стереоізомерів або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки, у якій E являє собою

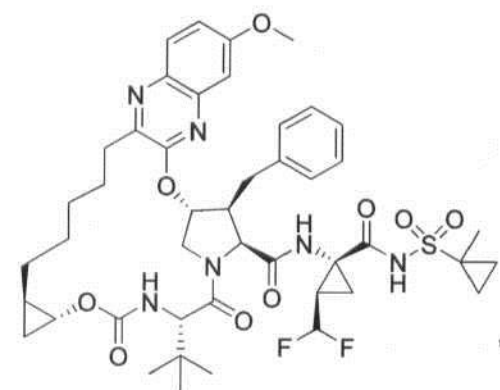
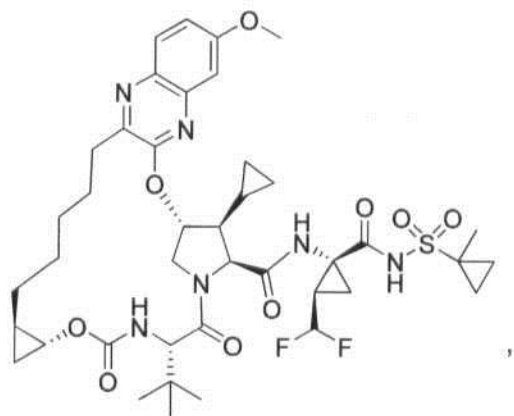
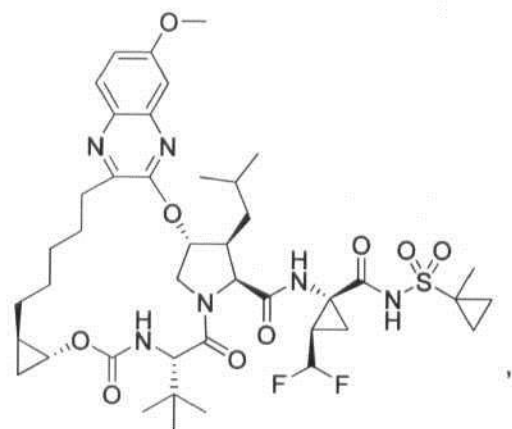
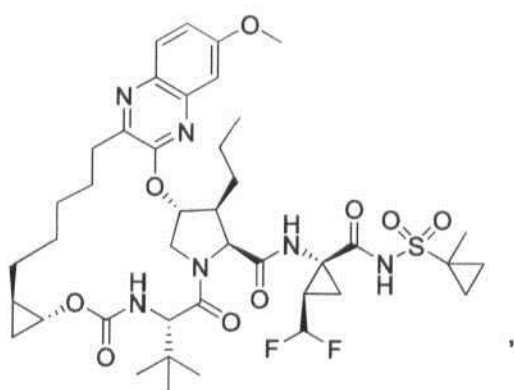
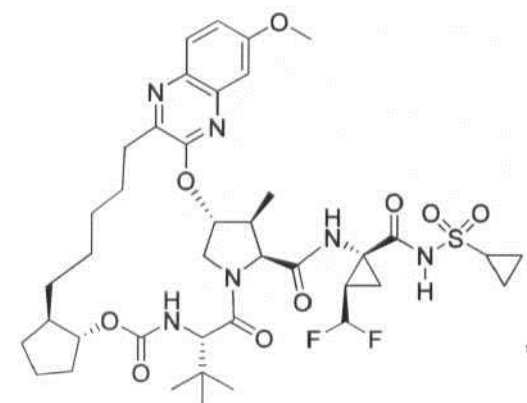
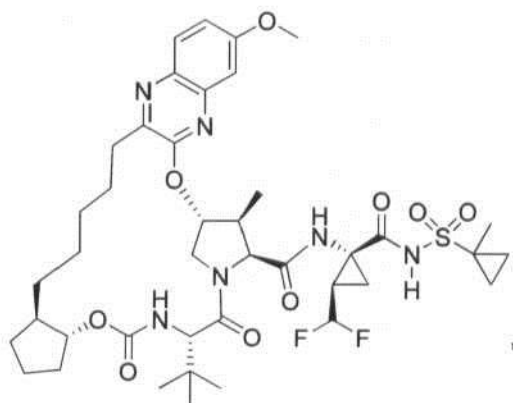
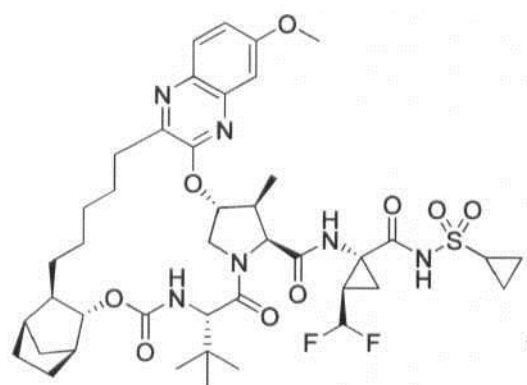
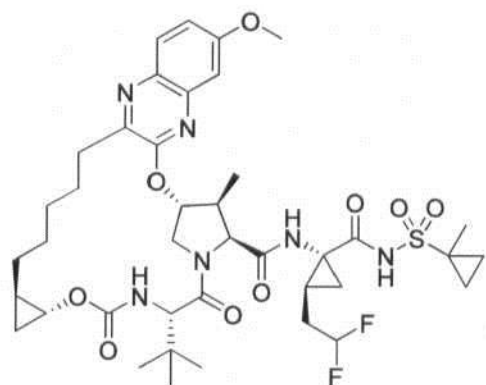


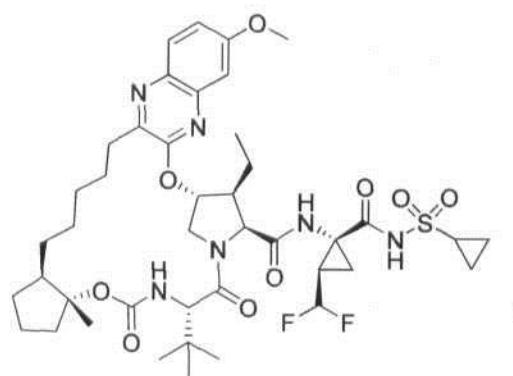
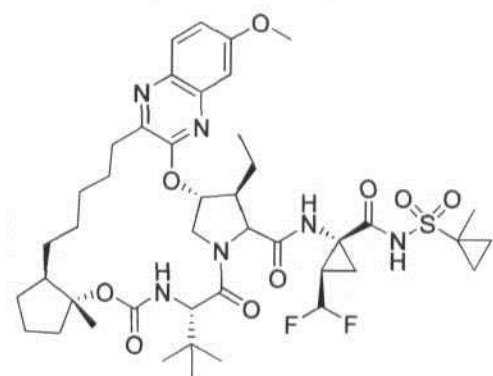
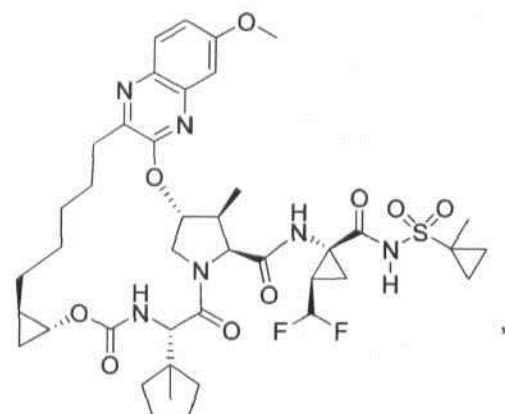
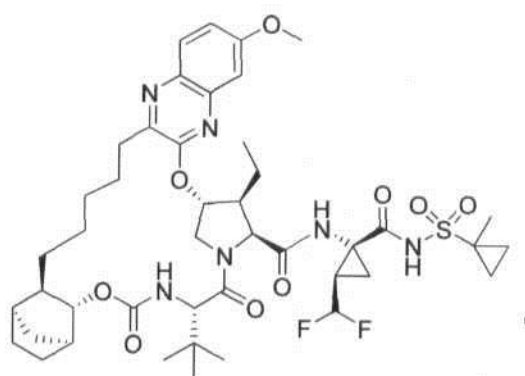
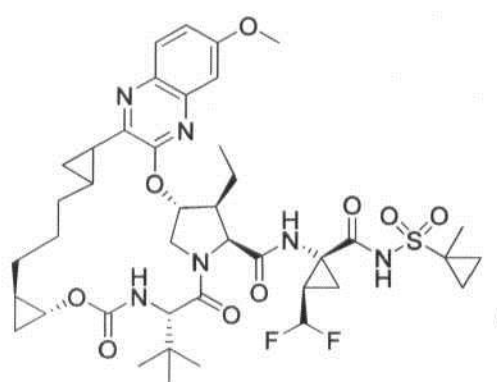
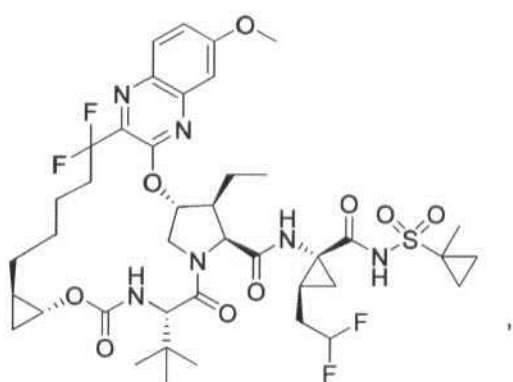
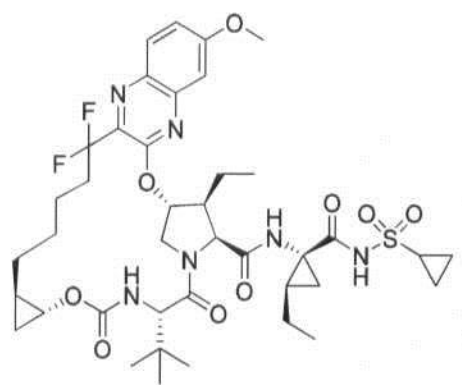
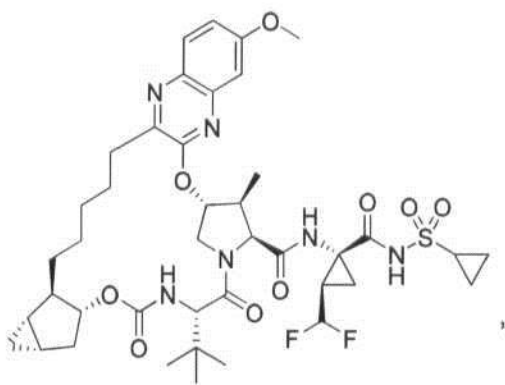
76. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

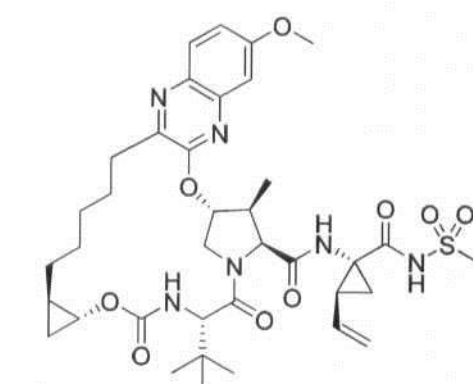
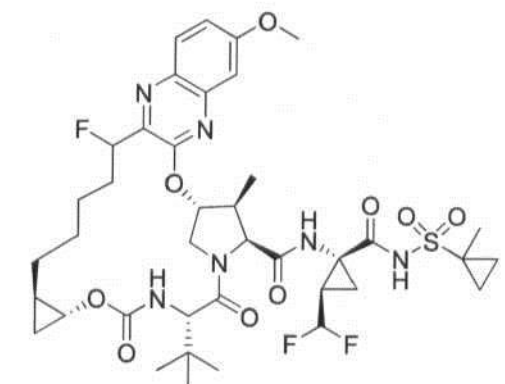
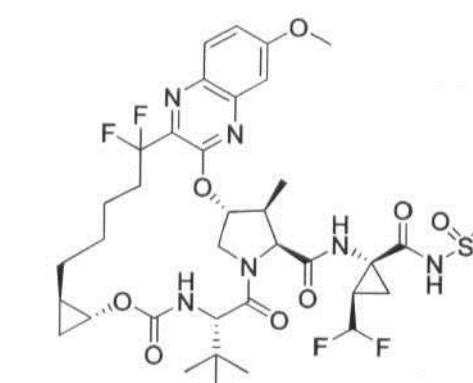
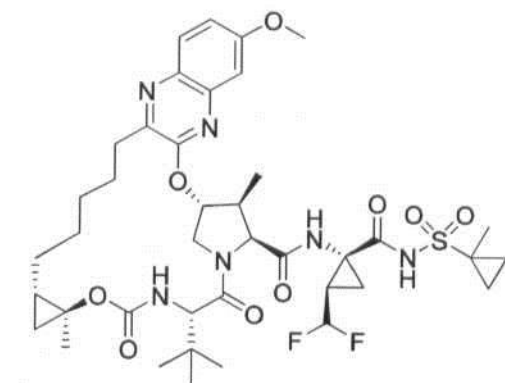
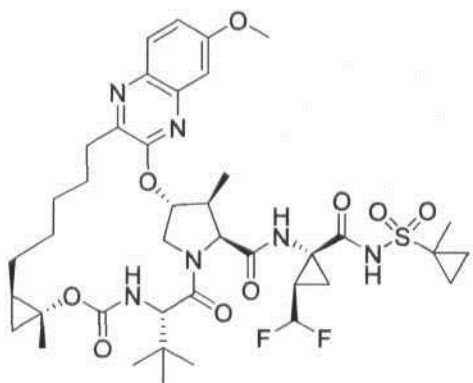
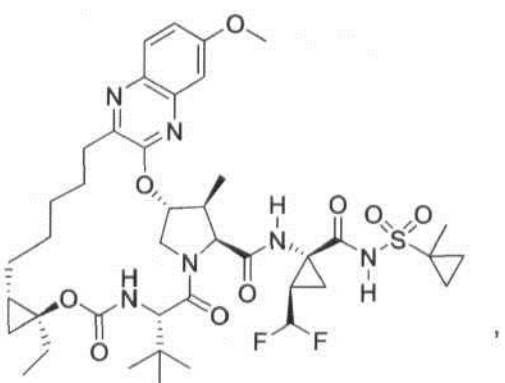
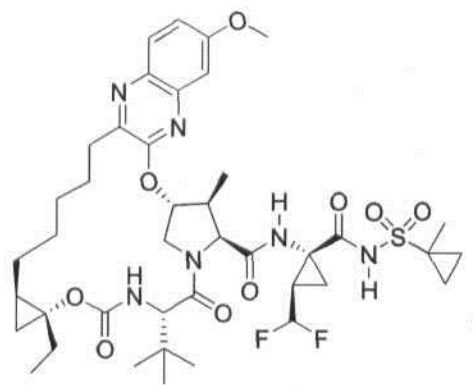
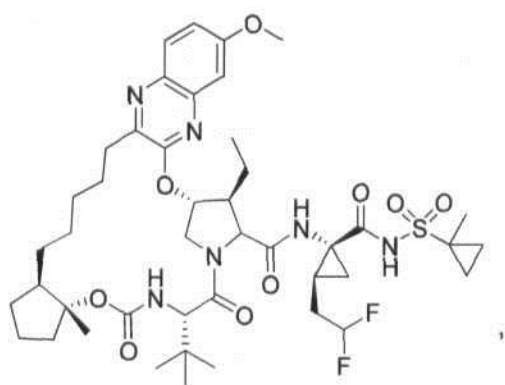


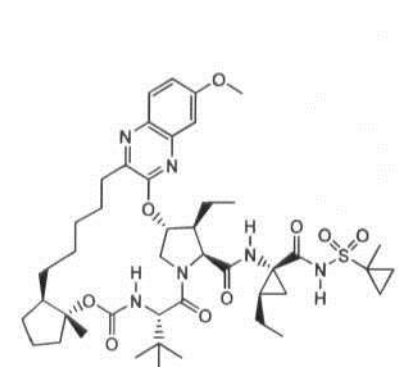
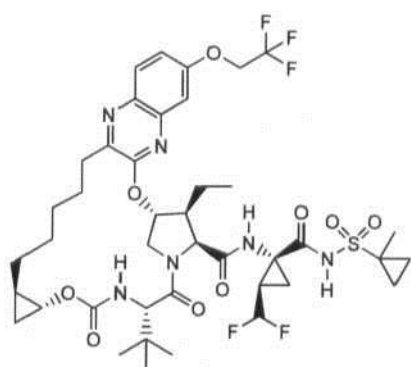
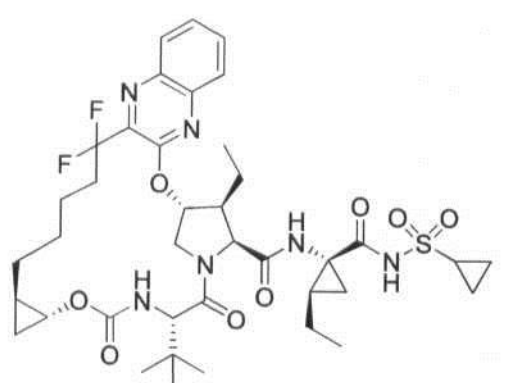
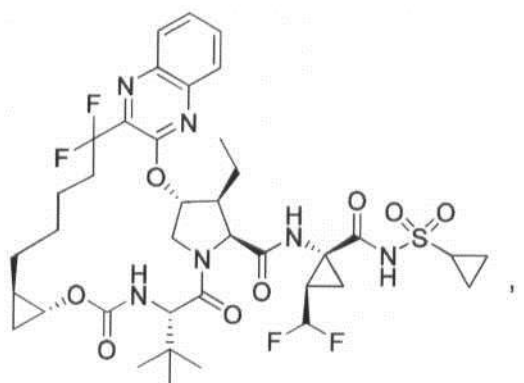
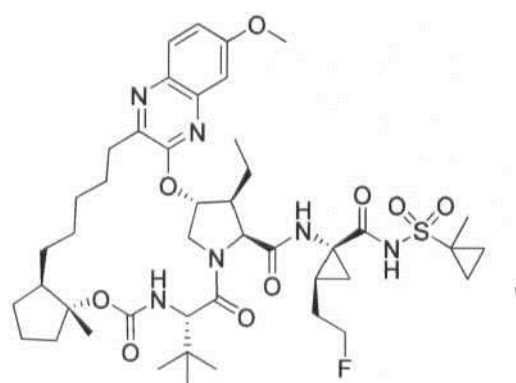
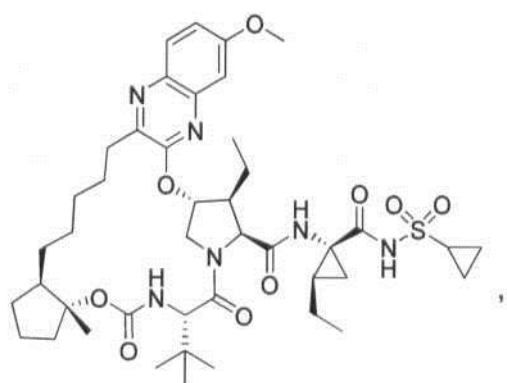
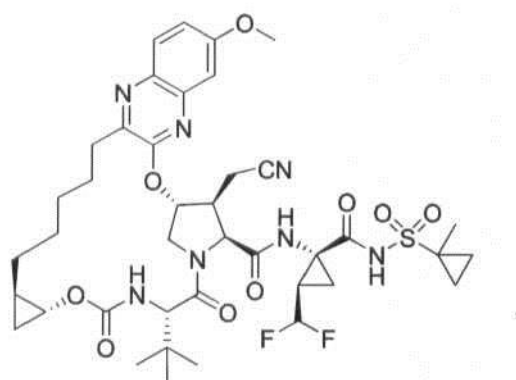
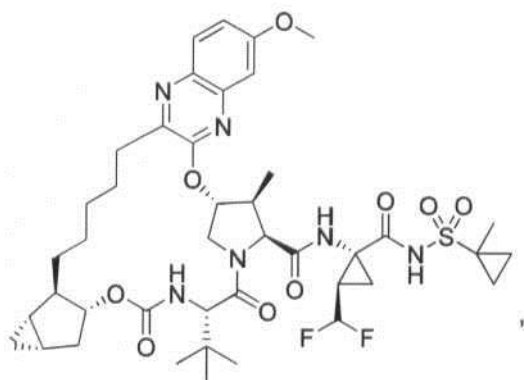


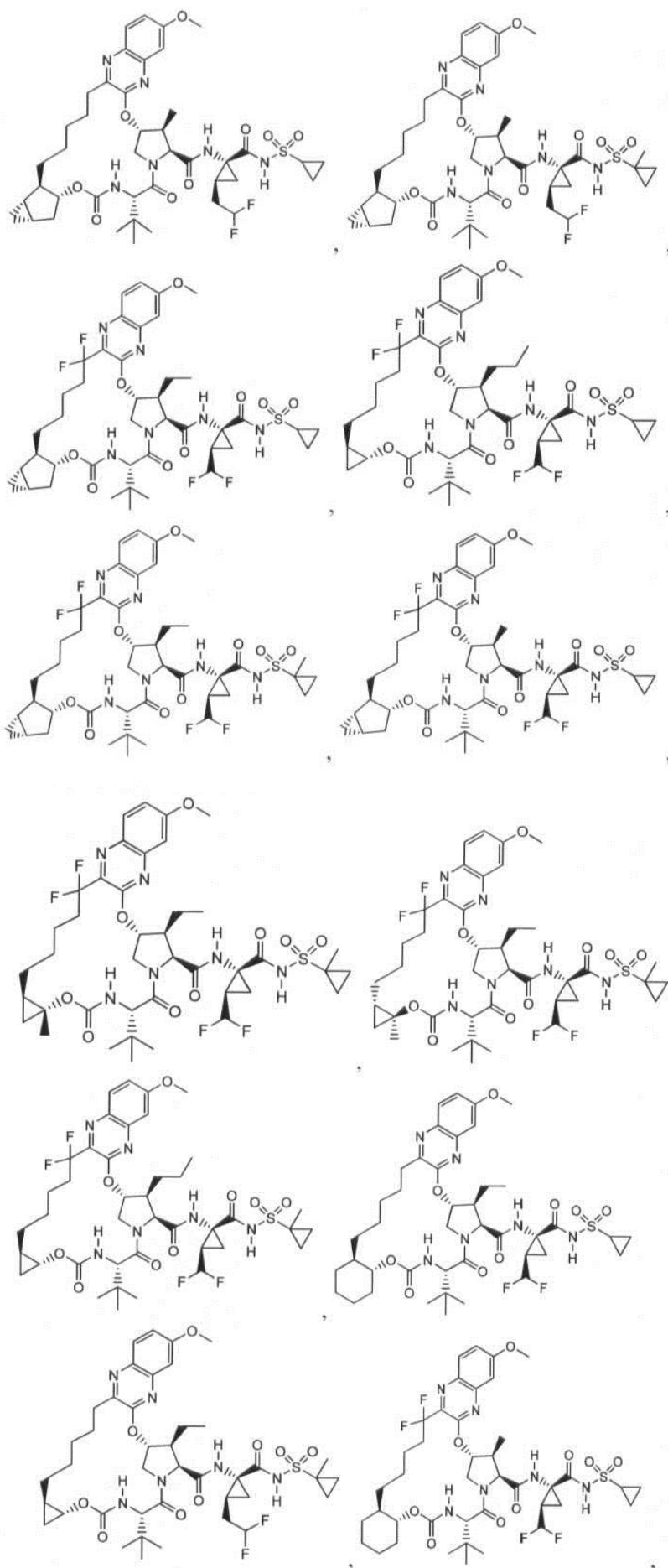


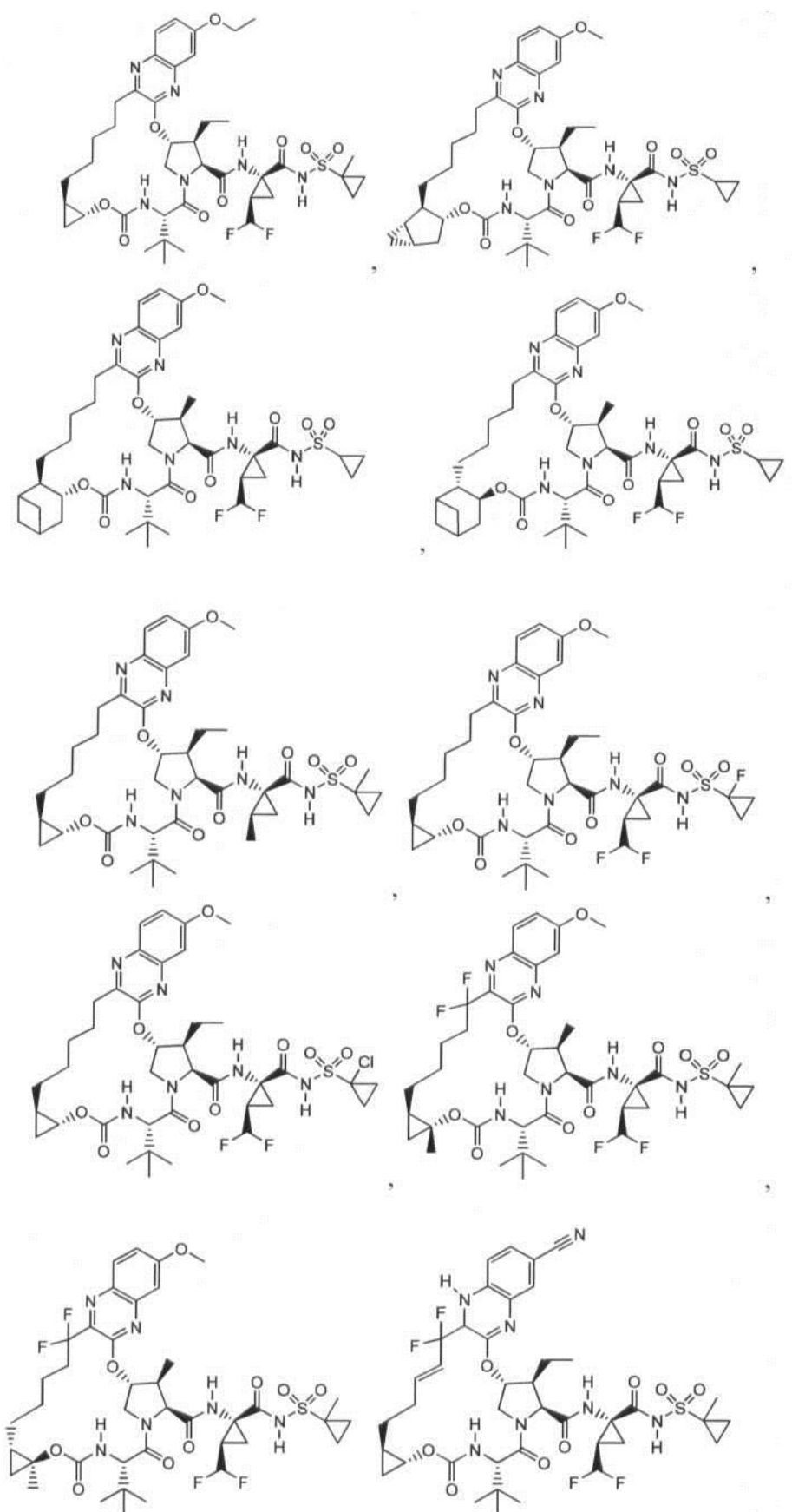


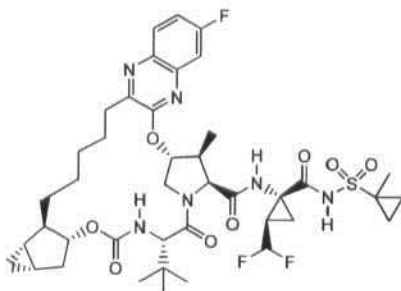
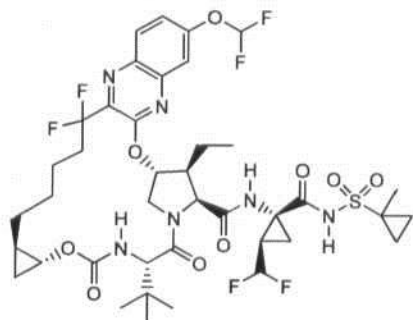
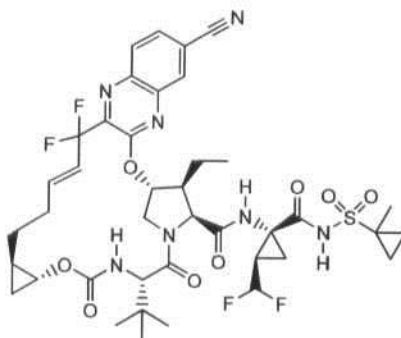
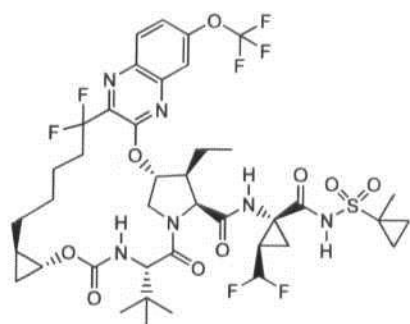
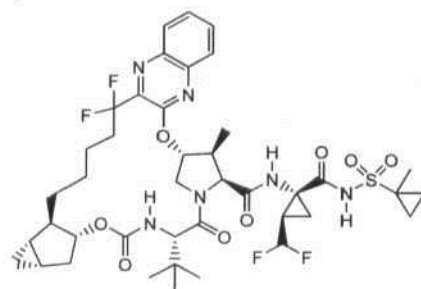
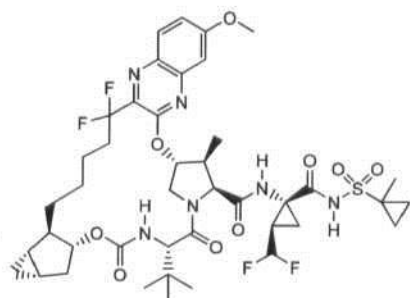
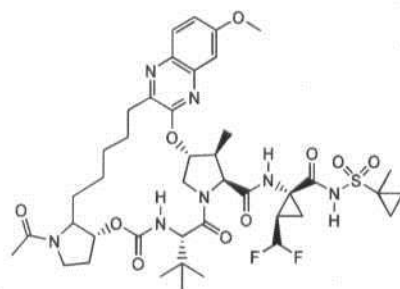
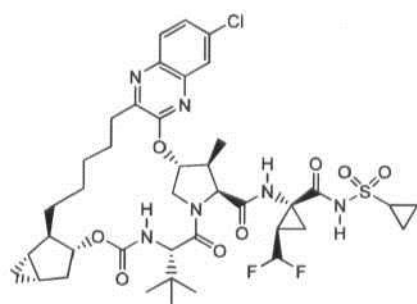


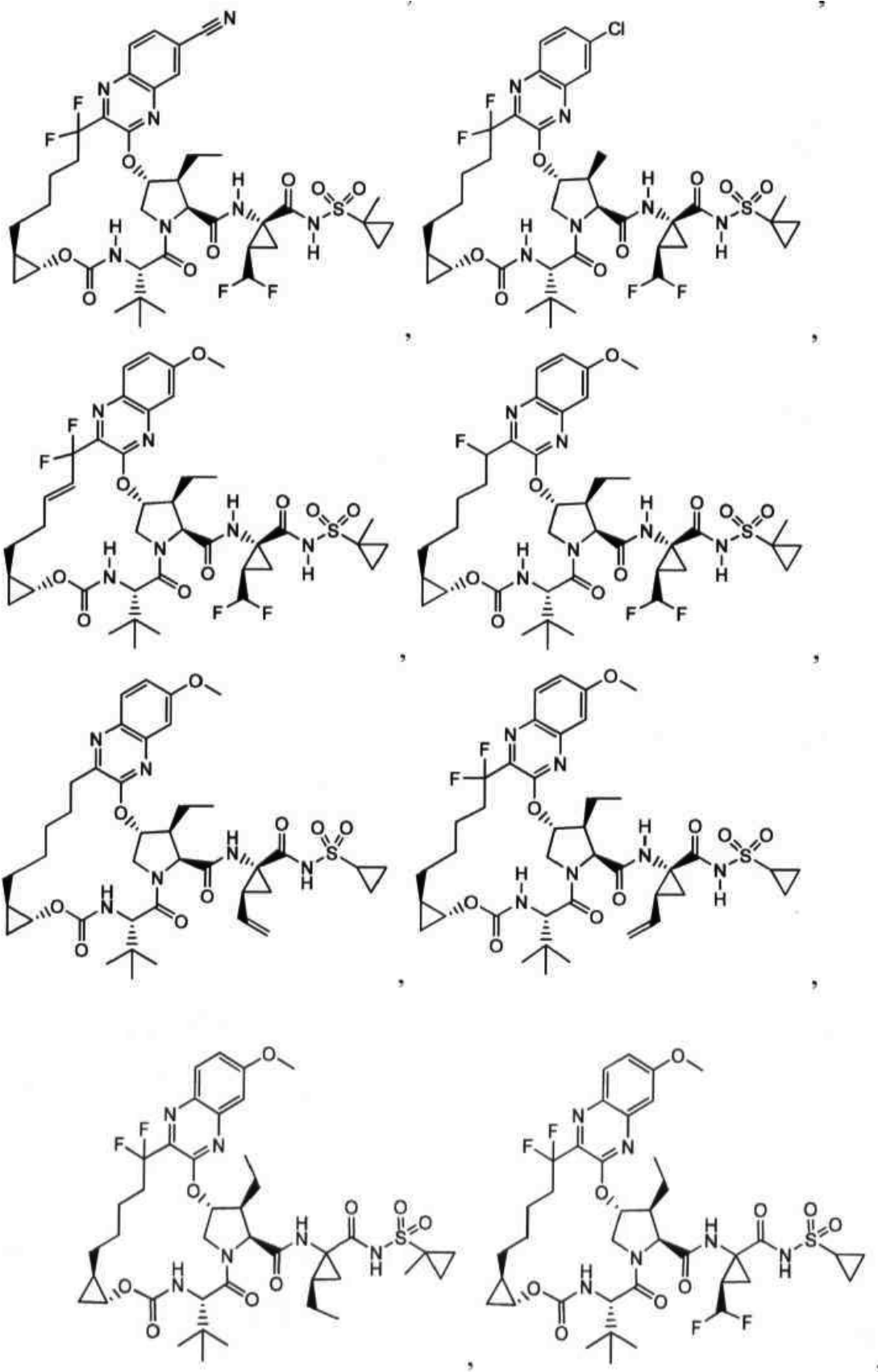


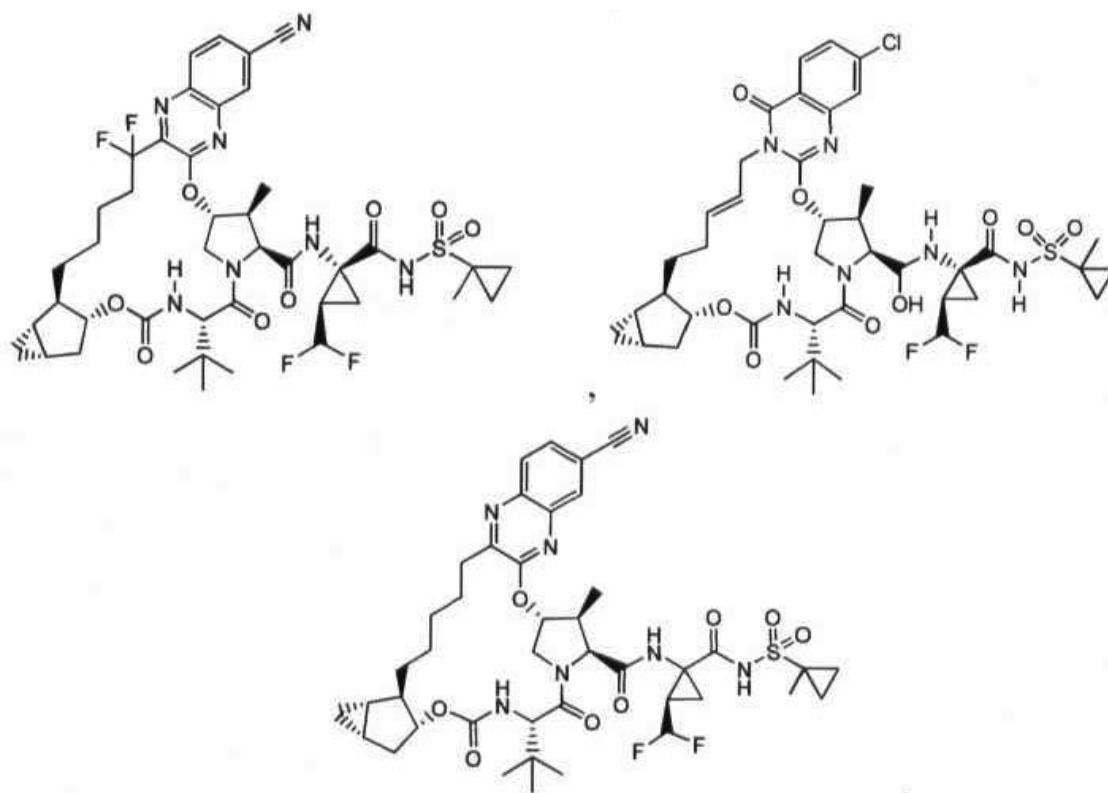












або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

77. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-76 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

78. Спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту С у пацієнта, який потребує такого лікування, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-76, або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки, або фармацевтичної композиції за п. 77 або 78.

79. Сполука за будь-яким з пп. 1-76 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування у медичній терапії.

80. Фармацевтична композиція за п. 77 для застосування при лікуванні інфекції вірусу гепатиту С.

81. Сполука за будь-яким з пп. 1-76 або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки для застосування при профілактичному або терапевтичному лікуванні інфекції вірусу гепатиту С.

82. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-76 або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки при одержанні лікарських засобів для лікування інфекції вірусу гепатиту С у свавців.

83. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-76 або фармацевтично прийнятну сіль зазначеної сполуки та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент.

84. Фармацевтична композиція за п. 83, яка **відрізняється** тим, що зазначений додатковий терапевтичний агент являє собою інтерферон, аналог рибавіріну, інгібітор NS5a, інгібітор NS4b, інгібітор протеази NS3, інгібітор NS5b, інгібітор альфа-глюкозидази 1, гепатопротектор, нуклеозидний інгібітор ВГС або інший лікарський засіб для лікування інфекції, викликаной вірусом гепатиту С.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601