



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126584** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C07J 63/00
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 01392 (22) Дата подання заявки: 06.08.2018 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.11.2022 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/541,095 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.08.2017 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US (41) Публікація відомостей про заявку: 25.08.2020, Бюл.№ 16 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.11.2022, Бюл.№ 44 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/045421, 06.08.2018	(72) Винахідник(и): Луер Гарі (US), Дреголі Дін (US), Ледбеттер Майкл (US), Чень Тао (US), Льюїс Джейсон (US) (73) Володілець (володільці): АРДЕЛІКС, ІНК., 34175 Ardenwood Blvd, Suite 200, Fremont, California 94555, United States of America (US) (74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: STANETTY C ET AL, "Synthesis of novel 3-amino and 29-hydroxamic acid derivatives of glycyrrhetic acid as selective 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 18, no. 21, ISSN 0968-0896, (2010-11-01), pages 7522 - 7541 TOLSTIKOV, G. A. ET AL, "Triterpenoids. XXV. PMR spectra of glycyrrhetic acid derivatives", IZVESTIYA AKADEMII NAUK KAZAKHKOI SSR, SERIYA KHIMICHESKAYA, 21(2), 58-68 CODEN: IKAKAK; ISSN: 000-305, 1971 SCHUSTER D ET AL, "The Discovery of New 11β - Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitors by Common Feature Pharmacophore Modeling and Virtual Screening", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, (2006-01-01), vol. 49, no. 12, doi:10.1021/JM0600794, ISSN 0022-2623, pages 3454 - 3466 WO 2005/027882 A1, 31.03.2005
--	--

(54) ПОХІДНІ ГЛІЦИРРЕТИНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ**(57) Реферат:**

У даному винаході запропоновано сполуку формули (I) або її сіль:

UA 126584 C2

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє перевагу пріоритету за законом 35 U.S.C. 119 (e) за попередньою заявкою на патент США 62/541095, поданої 4 серпня 2017 року, повний зміст якої включено в даний опис за допомогою посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до сполук, які інгібують 11 β -HSD2, і способам застосування даних сполук для видалення калію з шлунково-кишкового тракту, включаючи способи лікування гіперкаліємії.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Калій є найбільш поширеним катіоном у внутрішньоклітинній рідині і відіграє важливу роль в нормальній фізіології людини, особливо щодо активації потенціалу дії в нервових і м'язових клітинах. Загальний вміст калію в організмі становить близько 50 ммоль/кг маси тіла, що відповідає близько 3500 ммоль калію у дорослої людини вагою 70 кг. Основна частина калію в організмі є внутрішньоклітинною (~ 98 %), тільки близько 70 ммоль (~ 2 %) знаходиться у позаклітинному просторі. Ця велика різниця між внутрішньоклітинним калієм (~ 120-140 ммоль/л) і позаклітинним калієм (~ 4 ммоль/л) в значній мірі визначає мембранний потенціал спокою клітин. Як наслідок, дуже малі абсолютні зміни позаклітинної концентрації калію надаватимуть істотний вплив на це співвідношення і, відтак, на функцію збуджуваних тканин (м'язів і нервів). Тому позаклітинні рівні калію суворо регулюються.

20 Дві окремі і кооперативні системи беруть участь в гомеостазі калію, одна регулює зовнішній баланс калію (співвідношення між споживанням калію і виведенням калію організмом), а інша регулює внутрішній баланс калію (розподіл між внутрішньоклітинними і позаклітинними компартментами рідини). Внутрішньоклітинний/ позаклітинний баланс забезпечує короткострокове управління змінами в сироватковому калії і в першу чергу фізіологічно обумовлений дією "насосів" Na⁺, K⁺-АТФази, які використовують енергію гідролізу АТФ для накачування Na⁺ і K⁺ проти їх градієнтів концентрації. Майже всі клітини мають Na⁺, K⁺-АТФазу. Рівновага в тілі регулюється механізмами елімінації через нирки і шлунково-кишковий тракт: у здорових нирках 90-95 % добового калієвого навантаження виводиться через нирки, а баланс виводиться з фекаліями.

30 У зв'язку з тим, що співвідношення калію внутрішньоклітинний/позаклітинний (відношення K_i:K_e) є основним фактором, що визначає мембранний потенціал спокою клітин, невеликі зміни K_e (тобто сироватковий [K]) надають глибоке вплив на функцію електрично активних тканин, таких як м'язи і нерви. Іони калію і натрію керують потенціалами дії в нервових і м'язових клітинах, активно перетинаючи клітинну мембрану і зрушуючи мембранний потенціал, який є різницею в електричному потенціалі між зовнішньою і внутрішньою частиною клітини. На додаток до активного транспорту, K⁺ також може пасивно переміщатися між позаклітинними і внутрішньоклітинними компартментами. Перевантаження пасивного транспорту K⁺, викликане підвищенням рівнем калію в крові, деполяризує мембрану за відсутності стимулу. Надлишок сироваткового калію, відомий як гіперкаліємія, може порушити мембранний потенціал в клітинах серця, які регулюють желудочкову провідність і скорочення. Клінічно вплив гіперкаліємії на електрофізіологію серця викликає найбільшу стурбованість, оскільки може викликати аритмію і смерть. Оскільки велика частина рівноваги в тілі підтримується нирковою екскрецією, тому слід очікувати, що при зниженні функції нирок знижується здатність керувати загальним вмістом калію в організмі.

45 Гіперкаліємія визначається як рівень калію в сироватці вище нормального діапазону, зазвичай > 5,0 ммоль/л. Повідомлялося, що помірна гіперкаліємія (рівень калію в сироватці вище 6,0 мекв./л) має 1-денну смертність в 30 разів вищу, ніж у пацієнтів з рівнем калію в сироватці менше 5,5 мекв./л. Важка гіперкаліємія (сироватковий K⁺ не менше 6,5 ммоль/л) являє собою потенційно небезпечне для життя порушення електролітного обміну, яке, як повідомляється, зустрічається у 1-10 % всіх госпіталізованих пацієнтів і являє собою критичний медичний стан, що вимагає негайного лікування. Гіперкаліємія викликана нестачею екскреції калію, і оскільки нирка є основним механізмом видалення калію, гіперкаліємія зазвичай вражає пацієнтів із захворюваннями нирок, такими як хронічне захворювання нирок (СКД) або кінцева стадія ниркової недостатності (ESRD). Проте, епізоди гіперкаліємії можуть виникати у пацієнтів з нормальною функцією нирок, де це є все ще небезпечним для життя станом. Наприклад, у госпіталізованих пацієнтів гіперкаліємія була пов'язана з підвищеною смертністю у пацієнтів як з, так і без СКД. У той час як СКД є найбільш поширеною сприяючою умовою для гіперкаліємії, механізми, що приводять до гіперкаліємії, зазвичай включають комбінацію чинників, таких як підвищене споживання калію з їжею, порушений розподіл калію між внутрішньоклітинними і позаклітинними компартментами і порушення в екскреції калію. Дані механізми можуть

модулюватися безліччю факторів з причинністю за межами CKD. До них відносяться наявність інших супутніх захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу (T2DM), серцево-судинні захворювання (CVD) або використання супутніх ліків, які можуть порушувати гомеостаз калію в якості побічних ефектів, таких як блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS),
 5 наприклад, з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) і блокаторами рецептора ангіотензину (ARB).

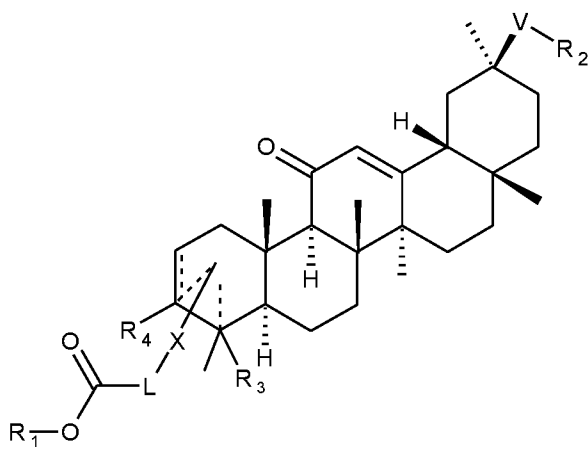
Концентрація сироваткового калію може бути знижена за допомогою двох загальних механізмів: перший являє собою зміщення внутрішньоклітинного калію з використанням таких агентів, як інсулін, альбутерол або гідрокарбонат натрію. Другий являє собою виділення його з організму з використанням 1 з 4 шляхів: випорожнення з К-зв'язуючими смолами, такими як полістиролсульфонат натрію (Na PSS), сеча з діуретиками, кров з гемодіалізом або перитонеальна рідина з перитонеальним діалізом. Крім Na PSS, ліки, які лікують гіперкаліємію, такі як інсулін, діуретики, бета-агоністи і гідрокарбонат натрію, просто викликають гіпокаліємію як побічний ефект і не підходять в якості хронічного лікування. Остаточна терапія вимагає видалення калію з організму. Дослідження підтвердили, що зниження рівня калію в сироватці крові у пацієнтів з гіперкаліємією фактично знижує ризик смертності, ще більше укріплюючи роль надлишкового калію в ризику смерті. У той час як Na PSS є поточним стандартом лікування для зниження рівня калію в США, кальцієва сіль PSS (Ca PSS) також широко використовується в інших частинах світу, включаючи Європу (наприклад, Resonium) і Японію.
 20 Kayexalate/Na PSS погано переноситься, викликаючи високу частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, блювоту, запори і діарею. Крім того, Kayexalate являє собою розмелений продукт, що складається з частинок неправильної форми розміром близько від 1 до 150 мкм і має подібні до піску властивості в роті людини: при ковтанні він дає сильне відчуття чужорідної речовини на поверхні піднебіння і це відчуття негативно впливає на прихильність пацієнта до лікування. В цілому, фізичні властивості і пов'язані з цим побічні ефекти Kayexalate призводять до поганого дотримання лікування і роблять препарат неоптимальним для тривалого застосування. Через ці властивості вже давно відчувається необхідність забезпечити оптимальний лікарський засіб для тривалого застосування.

Мінералокортикоїдний рецептор (або MR, MLR, MCR), також відомий як альдостероновий рецептор або ядерний рецептор підродиної 3, групи C, член 2, (NR3C2), являє собою білок, який у людини кодується геном NR3C2, розташований на хромосомі 4q31.1-31.2. MR являє собою рецептор з афінністю, рівною мінералокортикоїдам і глюкокортикоїдам, включаючи кортизол. Він належить до сімейства ядерних рецепторів, де ліганд дифундує в клітини, взаємодіє з рецептором і призводить до сигнальної трансдукції і впливає на специфічну експресію генів в ядро. MR експресується в багатьох тканинах, таких як нирка, товста кишка, серце, центральна нервова система (гіпокамп), бура жирова тканина і потові залози. Активація мінералокортикоїдних рецепторів лігандами альдостероном і кортизолом в епітеліальних тканинах сприяє виведенню калію. У інтактних тварин MR "захищений" від більшої концентрації кортизолу (в 100-1000 разів) шляхом спільної локалізації ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази 2; (званий у даному документі HSD2), який окисляє кортизол до неактивного метаболіту кортизону. HSD2, таким чином, запобігає активації MR і, отже, пригнічує виведення калію.

Відповідно, інгібування HSD2 для запобігання інактивації активації кортизолу MR є багатообіцяючим механізмом для стимулювання виведення калію, наприклад, при лікуванні гіперкаліємії.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

В одному аспекті даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її сіль.



I,

де,

Х являє собою зв'язок, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n;

У являє собою -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- або NH-S(O)_n;

Л являє собою зв'язок, алкілен, причому одну або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену замінюють -O-; двовалентний арил або двовалентний гетероарил; або Л являє собою алкілен-У-алкілен, де У являє собою O, NR_x, S, SO, SO₂ або двовалентний гетероцикл; причому зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, -C(O)O-R₁, алкілом або алкілом, заміщеним OH або -C(O)O-R₁; і де вуглець зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл; за умови, що коли Х є відмінним від зв'язку, тоді Л є відмінним від зв'язку;

R₁ являє собою алкіл, необов'язково заміщений галогеном, OH, аміно, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксиацилокси, алкоксикарбонілокси, амінокарбонілом, карбоцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, оксо, аміно і галогеном; і карбоцикл або гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном; причому одну або більше несуміжних метиленових груп в будь-якій з вищевказаних алкільних груп замінюють O;

R₂ являє собою H або R₁;

R₃ відсутній, являє собою Me; за умови, що коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₃, тоді R₃ відсутній; або R₃ являє собою -Z-L-C(O)O-R₁, де Z являє собою зв'язок, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n; і

R₄ відсутній, являє собою H або OH; за умови, що коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₄, тоді R₄ являє собою H або відсутній;

R₅ являє собою H або алкіл;

R_x являє собою H, -C(O)O-R₁ або алкіл, необов'язково заміщений -C(O)O-R₁; і

n дорівнює 1 або 2.

В іншому аспекті винаходу запропоновані композиції, що містять сполуки Формули I і носій, розбавлювач або ексципієнт.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб інгібування перетворення кортизолу в кортизон за допомогою HSD2, що включає приведення в контакт HSD2 з сполукою Формули I.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб стимулювання активації MR у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб зниження рівнів калію в плазмі у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб стимулювання секреції іонів калію в просвіт товстої кишки ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб лікування гіперкаліємії у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб лікування або профілактики гіперкаліємії у ссавця, що включає спільне введення сполуки Формули I з інгібітором системи ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS).

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1 проілюстровано синергетичний ефект на екскрецію калію з фекаліями при введенні

інгібітора HSD2 в комбінації з інгібітором NHE3.

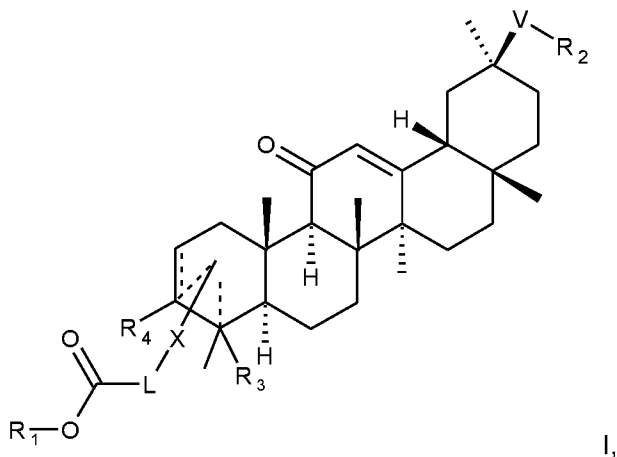
На Фіг. 2 проілюстровано інгібування 11-β-гідроксистероїддегідрогенази 2 (HSD2) в епітеліальній клітині, що дозволяє кортизолу активувати мінералокортикоїдний рецептор (MR), який полегшує виведення калію в порожнину кишки.

На Фіг. 3 проілюстрована структура гліцирретинової кислоти з нумерацією атомів вуглецю.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВІНАХОДУ

Гліцирризин (або гліцирризина кислота) є екстрактом рослини під назвою Солодка, яке походить від давньогрецького терміну "glykos", що означає солодкий, і "rhiza", що означає корінь. Солодку дозволяли собі багато пророків і фараонів. Екстракт солодки використовувався на полях битв і в пустелі, де солдати і мандрівники пили його, щоб придушити почуття спраги в довгих походах. Гліцирретинова кислота, активний метаболіт у солодки, пригнічує HSD2 з результатом кортизол-індукованим мінералокортикоїдним ефектом і тенденцією до зниження рівня калію. У той час як гліцирретинова кислота знижує рівень калію, вона пов'язана з аномальними серцевими ритмами, гіпертонією, набряком, летаргією, постійною серцевою недостатністю, гіпокаліємією і рабдоміолізом. Відповідно, було б бажано запропонувати сполуку, що сприяє екскреції калію у пацієнтів, які страждають на гіперкаліємію, таку як гліцирретинова кислота, що не має небажаних побічних ефектів.

У даному винаході запропоновано сполуку формули I або її сіль:



де,

X являє собою зв'язок, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n;

V являє собою -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- або NH-S(O)_n;

L являє собою зв'язок, алкілен, причому одну або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену замінюють -O-; двовалентний арил або двовалентний гетероарил; або L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O, NR_x, S, SO, SO₂ або двовалентний гетероцикл; причому зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, -C(O)O-R₁, алкілом або алкілом, заміщеним OH або -C(O)O-R₁; і де вуглець зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл; за умови, що коли X є відмінним від зв'язку, тоді L є відмінним від зв'язку;

R₁ являє собою алкіл, необов'язково заміщений галогеном, OH, аміно, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксиацилокси, алкоксикарбонілокси, амінокарбонілом, карбоцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, оксо, аміно і галогеном; і карбоцикл або гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном; причому одну або більше несуміжних метиленових груп в будь-якій з вищевказаних алкільних груп замінюють O;

R₂ являє собою H або R₁;

R₃ відсутній, являє собою Me; за умови, що коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₃, тоді R₃ відсутній; або R₃ являє собою -Z-L-C(O)O-R₁, де Z являє собою зв'язок, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n; і

R₄ відсутній, являє собою H або OH; за умови, що коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₄, тоді R₄ являє собою H або відсутній;

R₅ являє собою H або алкіл;

R_x являє собою H , $-C(O)O-R_1$ або алкіл, необов'язково заміщений $-C(O)O-R_1$; і n дорівнює 1 або 2.

У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки за даним винаходом містять складноефірну частину, що знаходиться в 3-, 23- і/або 24-положенні конденсованої кільцевої системи. У варіанті здійснення винаходу після введення суб'єкту сполуки за даним винаходом ефірний фрагмент метаболізується в плазмі або печінці в менш активну кислотну форму. В іншому варіанті здійснення винаходу сполука за даним винаходом має рівну або більшу інгібуючу активність щодо HSD2, ніж гліцерретинова кислота. В іншому варіанті здійснення винаходу сполука за даним винаходом має більшу інгібуючу активність щодо HSD2, ніж гліцерретинова кислота.

"Ацил" означає карбоніл, що містить замісник, представлений формулою $-C(O)-R$, в якій R являє собою H , алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Ацильні групи включають алканойл (наприклад, ацетил), ароїл (наприклад, бензойл) і гетероаройл.

"Алкіл" означає розгалужену або нерозгалужену, насичену або ненасичену (тобто алкеніл, алкініл) аліфатичну вуглеводневу групу, що має до 12 атомів вуглецю, якщо не вказано інше. При використанні в якості частини іншого терміну, як наприклад, "алкіламіно", "циклоалкіл", "алкілен" і тому подібне, алкільна частина може являти собою насичений вуглеводневий ланцюг, однак також включає ненасичені вуглеводневі вуглецеві ланцюги, такі як "алкеніламіно" і "алкініламіно". Приклади конкретних алкільних груп являють собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, н-гексил, 2-метилпентил, 2,2-диметилбутил, н-гептил, 3-гептил, 2-метилгексил і тому подібне. Терміни "нижчий алкіл", " C_1 - C_4 алкіл" і "алкіл від 1 до 4 атомів вуглецю" є синонімами і використовуються як взаємозамінні для позначення метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, циклопропілу, н-бутилу, втор-бутилу або трет-бутилу. Якщо не вказано інше, заміщені алкіли можуть містити, наприклад, один, два, три або чотири замісника, які можуть бути однаковими або різними. Приклади замісників, якщо не вказано інше, являють собою галоген, аміно, гідроксил, захищений гідроксил, меркапто, карбокси, алкокси, нітро, ціано, амідино, гуанідино, сечовину, сульфоніл, сульфініл, аміносульфоніл, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, амінокарбоніл, ациламіно, алкокси, ацил, ацилокси, карбоцикл і гетероцикл. Приклади вищевказаних заміщених алкільних груп включають, але не обмежуються ними; ціанометил, нітрометил, гідроксиметил, тритілоксиметил, пропінілоксиметил, амінометил, карбоксиметил, карбоксиетил, карбоксипропіл, алкілоксикарбонілметил, алілоксикарбоніламінометил, карбамоілоксиметил, метоксиметил, етоксиметил, трет-бутоксиметил, ацетоксиметил, хлорометил, бромометил, іодометил, трифлуорометил, 6-гідроксигексил, 2,4-дихлоро(н-бутил), 2-аміно(ізопропіл), 2-карбамоілоксиетил і тому подібне. Алкільна група також може бути заміщена карбоциклічною групою. Приклади включають циклопропілметильну, циклобутилметильну, циклопентилметильну і циклогексилметильну групи, а також відповідні -етильну, -пропільну, -бутильну, -пентильну, -гексильну групи і тому подібне. Заміщені алкіли включають заміщені метили, наприклад, метильну групу, заміщену тими ж замісниками, у вигляді "заміщеної C_n - C_m алкільної" групи. Приклади заміщеної метильної групи включають такі групи, як гідроксиметил, заміщений гідроксиметил (наприклад, тетрагідропіранілоксиметил), ацетоксиметил, карбамоілоксиметил, трифлуорометил, хлорометил, карбоксиметил, бромометил і іодометил. У варіанті здійснення винаходу алкіл є насиченим. У варіанті здійснення винаходу алкіл є ненасиченим. У варіанті здійснення винаходу алкіл є частково ненасиченим.

"Амідин" означає групу $-C(NH)-NHR$, в якій R являє собою H , алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретний амідин являє собою групу $-NH-C(NH)-NH_2$.

"Аміно" означає первинні (тобто $-NH_2$), вторинні (тобто $-NRH$) і третинні (тобто $-NRR$) аміни, в яких R являє собою H , алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретні вторинні і третинні аміни являють собою алкіламін, діалкіламін, ариламін, діариламін, аралкіламін і діаралкіламін, де алкіл є таким, як визначено в даному документі, і необов'язково заміщений. Конкретні вторинні і третинні аміни являють собою метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, феніламін, бензиламін, диметиламін, діетиламін, дипропіламін і діізопропіламін.

"Амінозахисна група" в контексті даного документу відноситься до похідної груп, які,

зазвичай, використовуються для блокування або захисту аміногрупи, коли реакції проводять з іншими функціональними групами сполуки. Приклади таких захисних груп включають карбамати, аміді, алкільні і арильні групи, іміни, а також багато похідних N-гетероатома, які можуть бути видалені для регенерації бажаної аміногрупи. Відповідні амінозахисні групи (NH-Pg) включають ацетил, трифлуороацетил, трет-бутилоксикарбоніл ("Boc"), бензилоксикарбоніл ("CBz") і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл ("Fmoc"). Додаткові приклади даних груп можна знайти в Wuts. Greene Protective Groups in Organic Synthesis. 5-е изд. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc., 2014. Термін "захисний аміно" відноситься до аміногрупи, заміщеної однією із зазначених вище захисних груп.

"Арил", коли він використовується окремо або як частина іншого терміну, означає карбоциклічну ароматичну групу, незалежно від того, чи є вона конденсованою чи ні, з зазначеним числом атомів вуглецю або, якщо число не вказано, до 14 атомів вуглецю. Конкретні арильні групи являють собою феніл, нафтил, біфеніл, фенантреніл, нафтаценіл тощо (див., наприклад, Dean, JA, ed. Lange Handbook of Chemistry. 13-е вид. Нью-Йорк: McGraw-Hill, 1985, Таблица 7-2). Конкретний арил являє собою феніл. Заміщений феніл або заміщений арил означає фенільну групу або арильну групу, заміщену одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, наприклад 1-2, 1-3 або 1-4 замісниками, вибраними, якщо не вказано інше, з галогену (F, Cl, Br, I), гідрокси, захищеного гідрокси, ціано, нітро, алкілу (наприклад, C₁-C₆ алкілу), алкокси (наприклад, C₁-C₆ алкокси), бензилокси, карбокси, заміщеного карбокси, карбоксиметилу, заміщеного карбоксиметилу, гідроксиметилу, заміщеного гідроксиметилу, амінометилу, заміщеного амінометилу, трифлуорометилу, алкілсульфоніламіно, алкілсульфоніламіноалкілу, арилсульфоніламіно, арилсульфоніламіноалкілу, гетероциклілсульфоніламіно, гетероциклілсульфоніламіноалкілу, гетероциклілу, арилу або інших зазначених груп. Одна або більше метинових (CH) і/або метиленових (CH₂) груп в даних замісниках, у свою чергу, можуть бути заміщені групою, аналогічною зазначеній вище. Приклади терміну "заміщений феніл" включають, але не обмежуються ними, моно- або ди(галоген) фенільну групу, таку як 2-хлорофеніл, 2-бромфеніл, 4-хлорофеніл, 2,6-дихлорофеніл, 2,5-дихлорофеніл, 3,4-дихлорофеніл, 3-хлорофеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 3,4-дибромфеніл, 3-хлор-4-флуорофеніл, 2-флуорофеніл тощо; моно- або ди(гідрокси)фенільну групу, таку як 4-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2,4-дигідроксифеніл, її заміщені-гідрокси похідні тощо; нітрофенільну групу, таку як 3- або 4-нітрофеніл; ціанофенільну групу, наприклад, 4-ціанофеніл; моно- або ди(нижчу алкіл)фенільну групу, таку як 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-метилфеніл, 4-(ізопропіл)феніл, 4-етилфеніл, 3-(н-пропіл)феніл тощо; моно або ди(алкокси)фенільну групу, наприклад, 3,4-диметоксифеніл, 3-метокси-4-бензилоксифеніл, 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилокси-феніл, 3-етоксифеніл, 4-(ізопропокси)феніл, 4-(трет-бутоксифеніл), 3-етокси-4-метоксифеніл тощо; 3- або 4-трифлуорометилфеніл; моно- або ди(карбоксифенільну або (заміщену карбокси)фенільну групу, таку як 4-карбоксифеніл; моно- або ди(гідроксиметил)феніл або (заміщений гідроксиметил)феніл, такий як 3-(заміщений гідроксиметил)феніл або 3,4-ди(гідроксиметил)феніл; моно- або ди(амінометил)феніл, або (заміщений амінометил)феніл, такий як 2-(амінометил)феніл або 2,4-(заміщений амінометил)феніл; моно- або ди(N-(метилсульфоніламіно))феніл, такий як 3-(N-метилсульфоніламіно))феніл; дизаміщені фенільні групи, такі як 3-метил-4-гідроксифеніл, 3-хлор-4-гідроксифеніл, 2-метокси-4-бромфеніл, 4-етил-2-гідроксифеніл, 3-гідрокси-4-нітрофеніл, 2-гідрокси-4-хлорофеніл; тризаміщені фенільні групи, такі як 3-метокси-4-бензилокси-6-метилсульфоніламіно, 3-метокси-4-бензилокси-6-феніл сульфониламіно; і тетразаміщені фенільні групи, такі як 3-метокси-4-бензилокси-5-метил-6-фенілсульфониламіно. Конкретні заміщені фенільні групи включають 2-хлорофенільну, 2-амінофенільну, 2-бромфенільну, 3-метоксифенільну, 3-етокси-фенільну, 4-бензилоксифенільну, 4-метоксифенільну, 3-етокси-4-бензилоксифенільну, 3,4-диетоксифенільну, 3-метокси-4-бензилоксифенільну, 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилоксифенільну, 3-метокси-4-(1-хлорометил)бензилокси-6-метилсульфоніламінофенільну групи. Конденсовані арильні кільця також можуть бути заміщені будь-якими, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками, зазначеними в даному документі, таким же чином, як і заміщені алкіли.

"Карбоцикліл", "карбоциклічне", "карбоцикл" і "карбоцикло" окремо і коли вони використовуються в якості фрагмента в складній групі, такий як карбоциклоалкільна група, відносяться до моно-, бі- або трициклічного аліфатичного кільця, яке містить від 3 до 14 атомів вуглецю, наприклад від 3 до 7 атомів вуглецю або від 3 до 6 атомів вуглецю, які можуть бути насиченими або ненасиченими, ароматичними або неароматичними. Конкретні насичені карбоциклічні групи являють собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Конкретний насичений карбоцикл являє собою циклопропіл. Інший конкретний насичений

карбоцикл являє собою циклогексил. Конкретні ненасичені карбоцикли є ароматичними, наприклад арильні групи, як визначено раніше, наприклад, феніл. Терміни "заміщений карбоцикл", "карбоцикл" і "карбоцикло" означають дані групи, заміщені тими ж замісниками, що і "заміщена алкільна" група.

"Карбокси-захисна група" в контексті даного документу відноситься до однієї з складноефірних похідних групи карбонової кислоти, зазвичай застосовуваними для блокування або захисту карбоксильної групи, в той час як реакції проводять з іншими функціональними групами сполуки. Приклади таких захисних груп карбонової кислоти включають 4-нітробензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилендіоксибензил, бензгідрил, 4,4'-диметоксибензгідрил, 2,2",4,4'-тетраметоксибензгідрил, алкіл, такий як т-бутил або т-аміл, тритил, 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4",4"-триметокситритил, 2-фенілпроп-2-іл, триметилсиліл, т-бутилдиметилсиліл, фенацил, 2,2,2-трихлороетил, бета-(триметилсиліл)етил, бета-(ди(н-бутил)метилсиліл)етил, п-толуенсульфонілетил, 4-нітробензилсульфонілетил, аліл, циннаміл, 1-(триметилсилілметил)проп-1-ен-3-іл і подібні фрагменти. Вид використовуваної карбокси-захисної групи не є критичним, якщо дериватизована карбонова кислота стійка до умов подальшої реакції (реакцій) в інших положеннях молекули і може бути видалена у відповідній точці, не руйнуючи решту молекули. Зокрема, важливо не піддавати карбокси-захиснену молекулу дії сильних нуклеофільних основ, таких як гідроксид літію або NaOH, або відновлювальних умов з використанням високоактивованих гідридів металів, таких як LiAlH₄. Такі жорсткі умови видалення також слід уникати при видаленні аміно-захисних груп і гідрокси-захисних груп, обговорюваних нижче. Конкретними захисними групами карбонових кислот є алкільні (наприклад, метил, етил, трет-бутил), алільні, бензильні і п-нітробензильні групи. Подібні карбокси-захисні групи, які використовуються в галузі техніки цефалоспоринолу, пеніциліну і пептидів, також можуть бути використані для захисту замісників карбоксигрупи. Додаткові приклади цих груп можна знайти в Greene, T.W. і P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. 2-е вид., Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1991, глава 5; Haslam, E. Protective Groups in Organic Chemistry. Нью-Йорк: Plenum Press 1973, глава 5; і Greene, T.W. Protective Groups in Organic Synthesis. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1981, глава 5. Термін "захисний карбокси" відноситься до карбоксигрупи, заміщеної однією з вищевказаних карбокси-захисних груп.

"Алкоксикарбоніл" означає групу -C(=O)OR, в якій R являє собою алкіл. Конкретна група являє собою C₁-C₆ алкоксикарбоніл, де група R являє собою C₁-C₆ алкіл.

"Гуанідин" означає групу -NH-C(NH)-NHR, в якій R являє собою гідроген алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретний гуанідин являє собою групу -NH-C(NH)-NH₂.

"Гідрокси-захисна група" в контексті даного документа відноситься до похідної гідроксигрупи, що, зазвичай, використовується для блокування або захисту гідроксигрупи, в той час як реакції проводять за іншими функціональними групами сполуки. Приклади таких захисних груп включають групи тетрагідропіранілокси, бензоїл, ацетокси, карбамоїлокси, бензил і силілові ефіри (наприклад, TBS, TBDPS). Додаткові приклади цих груп можна знайти в Greene, T.W. і P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. 2-е вид., Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1991, глави 2-3; Haslam, E. Protective Groups in Organic Chemistry. Нью-Йорк: Plenum Press 1973, глава 5; і Greene, T.W. Protective Groups in Organic Synthesis. Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc. 1981. Термін "захисна гідрокси" відноситься до гідроксигрупи, заміщеної однією з вищевказаних гідрокси-захисних груп.

"Гетероциклічна група", "гетероциклічний", "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклів" окремо і при використанні в якості фрагмента в складній групі, такий як гетероциклоалкільна група, використовуються як взаємозамінні і відносяться до будь-якого моно-, бі- або трициклічного, насиченого або ненасиченого, ароматичного (гетероарил) або неароматичного кільця, що має число позначених атомів, зазвичай від 5 до близько 14 кільцевих атомів, причому атоми кільця являють собою вуглець і щонайменше один з гетероатомів (нітроген, сульфур або кисень), наприклад від 1 до 4 гетероатомів. Гетероциклічні групи включають чотирих-семичленні циклічні групи, що містять один, два або три гетероатоми, вибрані з групи, що складається з нітрогену, кисню і сульфуру. Як правило, 5-членне кільце має від 0 до 2 подвійних зв'язків, а 6- або 7-членне кільце має від 0 до 3 подвійних зв'язків. Гетероатоми нітрогену або сульфуру можуть бути необов'язково окисленими (наприклад, SO, SO₂), і будь-який з гетероатомів нітрогену може бути необов'язково кватернізованим. Конкретні неароматичні гетероцикли являють собою морфолініл (морфоліно), піролідиніл, оксираніл,

оксетаніл, тетрагідрофураніл, 2,3-дигідрофураніл, 2Н-піраніл, тетрагідропіраніл, тіраніл, тіетаніл, тетрагідротіетаніл, азиридиніл, азетидиніл, 1-метил-2-піроліл, пиперазиніл і пиперидиніл. "Гетероциклоалкільна" група являє собою гетероциклічну групу, як визначено вище, ковалентно пов'язану з алкільною групою, як визначено вище. Конкретні 5-членні гетероцикли, що містять атом сульфуру або кисню і від одного до трьох атомів нітрогену, являють собою тіазоліл, зокрема тіазол-2-іл і тіазол-2-іл N-оксид, тіадіазоліл, зокрема 1,3,4-тіадіазол-5-іл і 1,2,4-тіадіазол-5-іл, оксазоліл, наприклад, оксазол-2-іл і оксадіазоліл, такий як 1,3,4-оксадіазол-5-іл і 1,2,4-оксадіазол-5-іл. Конкретні 5-членні кільцеві гетероцикли, що містять від 2 до 4 атомів нітрогену, включають імідазоліл, такий як імідазол-2-іл; триазоліл, такий як 1,3,4-триазол-5-іл; 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-5-іл і тетразоліл, такий як 1Н-тетразол-5-іл. Конкретними бензоконденсованими 5-членними гетероциклами являються бензоксазол-2-іл, бензтіазол-2-іл і бензімідазол-2-іл. Конкретні 6-членні гетероцикли містять від одного до трьох атомів нітрогену і необов'язково атом сульфуру або кисню, наприклад піридил, такий як пірид-2-іл, пірид-3-іл і пірид-4-іл; піримідил, такий як піримід-2-іл і піримід-4-іл; триазиніл, такий як 1,3,4-триазин-2-іл і 1,3,5-триазин-4-іл; піридазиніл, зокрема піридазин-3-іл, і піразиніл. Особливу групу представляють піридинові N-оксиди і піридазинові N-оксиди і групи піридил, піримідо-2-іл, піримідо-4-іл, піридазин і 1,3,4-триазин-2-іл. Замісники для "необов'язково заміщеного гетероциклу" та інші приклади 5- і 6-членних кільцевих систем, обговорених вище, можна знайти в W. Druckheimer et al., Патент США № 4278793. У конкретному варіанті здійснення винаходу такі необов'язково заміщені гетероциклічні групи заміщені гідроксильом, алкілом, алкокси, ацилом, галогеном, меркапто, оксо, карбоксильом, ацилом, галогензаміщеним алкілом, аміно, ціано, нітро, амідино і гуанідино.

"Гетероарил" сам по собі і при використанні в якості фрагменту в складній групі, такий як гетероаралкільна група, відноситься до будь-якої моно-, бі- або трициклічної ароматичної кільцевої системи, яка має число позначених атомів, де щонайменше одне кільце являє собою 5, 6- або 7-членне кільце, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи нітрогену, кисню і сульфуру, і в конкретному варіанті щонайменше один гетероатом являє собою нітроген (Lange Handbook of Chemistry, вище). В одному прикладі гетероарил являє собою п'яти-шестичленне ароматичне кільце, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню і сульфуру. У визначення включені будь-які біциклічні групи, в яких будь-яке з вищевказаних гетероарильних кілець конденсовано з бензеновим кільцем. Конкретні гетероарили включають гетероатоми нітрогену або кисню. Наступні кільцеві системи є прикладами гетероарильних (заміщених або незаміщених) груп, що позначаються терміном "гетероарил": тієніл, фурил, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, тіатриазоліл, оксатриазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, тіазиніл, оксазиніл, триазиніл, тіадіазиніл, оксадіазиніл, дитіазиніл, діоксазиніл, оксатіазиніл, тетразиніл, тіатриазиніл, оксатриазиніл, дитіадіазиніл, імідазолініл, дигідропіримідил, тетрагідропіримідил, тетразол[1,5-b]піридазиніл і пуриніл, а також бензоконденсовані похідні, наприклад, бензоксазоліл, бензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, бензоімідазоліл та індоліл. Конкретний "гетероарил" може бути вибраний із: 1,3-тіазол-2-ілу, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 1,2,4-тіадіазол-5-ілу, 3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-ілу, 1,3,4-триазол-5-ілу, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ілу, 2-гідрокси-1,3,4-триазол-5-ілу, 2-карбокси-4-метил-1,3,4-триазол-5-ілу, 2-карбокси-4-метил-1,3,4-триазол-5-ілу, 1,3-оксазол-2-ілу, 1,3,4-оксадіазол-5-ілу, 2-метил-1,3,4-оксадіазол-5-ілу, 2-(гідроксиметил)-1,3,4-оксадіазол-5-ілу, 1,2,4-оксадіазол-5-ілу, 1,3,4-тіадіазол-5-ілу, 2-тіол-1,3,4-тіадіазол-5-ілу, 2-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-5-ілу, 2-аміно-1,3,4-тіадіазол-5-ілу, 1Н-тетразол-5-ілу, 1-метил-1Н-тетразол-5-ілу, 1-(1-(диметиламіно)ет-2-іл)-1Н-тетразол-5-ілу, 1-(карбоксиметил)-1Н-тетразол-5-ілу, 1-(карбоксиметил)-1Н-тетразол-5-ілу, 1-(метилсульфонова кислота)-1Н-тетразол-5-ілу, 1-(метилсульфонова кислота)-1Н-тетразол-5-ілу, 2-метил-1Н-тетразол-5-ілу, 1,2,3-триазол-5-ілу, 1-метил-1,2,3-триазол-5-ілу, 2-метил-1,2,3-триазол-5-ілу, 4-метил-1,2,3-триазол-5-ілу, пірид-2-іл-N-оксиду, 6-метокси-2-(n-оксид)-піридаз-3-ілу, 6-гідроксипіридаз-3-ілу, 1-метилпірид-2-ілу, 1-метилпірид-4-ілу, 2-гідроксипіримід-4-ілу, 1,4,5,6-тетрагідро-5,6-діоксо-4-метил-ас-триазин-3-ілу, 1,4,5,6-тетрагідро-4-(формілметил)-5,6-діоксо-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-6-гідрокси-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-6-гідрокси-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-6-гідрокси-2-метил-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-6-метокси-2-метил-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-2-метил-ас-триазин-3-ілу, 2,5-дигідро-5-оксо-2,6-диметил-ас-триазин-3-ілу, тетразол[1,5-b]піридазин-6-ілу і 8-амінотетразоло[1,5-b]піридазин-6-ілу. Альтернативна група "гетероарила" включає 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл, 1,3,4-

триазол-5-іл, 2-метил-1,3,4-триазол-5-іл, 1H-тетразол-5-іл, 1-метил-1H-тетразол-5-іл, 1-(1-(диметиламіно)ет-2-іл)-1H-тетразол-5-іл, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-іл, 1-(карбоксиметил)-1H-тетразол-5-іл, 1-(метилсульфонову кислоту)-1H-тетразол-5-іл, 1-(метилсульфонову кислоту)-1H-тетразол-5-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-5,6-діоксо-4-метил-ас-триазин-3-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-4-(2-формілметил)-5,6-діоксо-ас-триазин-3-іл, 2,5-дигідро-5-оксо-6-гідрокси-2-метил-ас-триазин-3-іл, 2,5-дигідро-5-оксо-6-гідрокси-2-метил-ас-триазин-3-іл, тетразоло[1,5-b]піридазин-6-іл і 8-амінотетразоло[1,5-b]піридазин-6-іл. Гетероарильні групи являються необов'язково заміщеними, як описано для гетероциклів.

"Інгібітор" означає сполуку, яка зменшує або запобігає ферментативне перетворення кортизолу в кортизон за допомогою HSD2.

"Необов'язково заміщена", якщо не вказано інше, означає, що група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше (наприклад, 0, 1, 2, 3 або 4) замісниками, перерахованими для цієї групи, наскільки дозволяє валентність, в якій зазначені замісники можуть бути такими ж або іншими. В одному варіанті здійснення винаходу необов'язково заміщена група має 1 замісник. В іншому варіанті здійснення винаходу необов'язково заміщена група має 2 замісники. В іншому варіанті здійснення винаходу необов'язково заміщена група має 3 замісники.

"Фармацевтично прийнятні солі" включають в себе солі приєднання як кислоти, так і основи.

"Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти" відноситься до тих солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ, і які не є біологічно або з інших причин небажаними, утворюються з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, карбонова кислота, фосфорна кислота тощо, і органічними кислотами, які можуть бути вибрані з аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових класів органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуенсульфонова кислота, саліцилова кислота тощо.

"Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ" включають солі, отримані з неорганічних основ, такі як солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Конкретні солі приєднання основ являють собою солі амонію, калію, натрію, кальцію і магнію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи ті, що зустрічаються в природі заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-діетиламіноетанол, триметамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінові смоли тощо. Конкретні органічні нетоксичні основи являють собою ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметамін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

"Сульфаніл" означає групу -S-R, в якій R являє собою алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретні сульфанільні групи являють собою алкілсульфаніл (тобто -SO₂-алкіл), наприклад, метилсульфаніл; арилсульфаніл, наприклад, фенілсульфаніл; аралкілсульфаніл, наприклад, бензилсульфаніл.

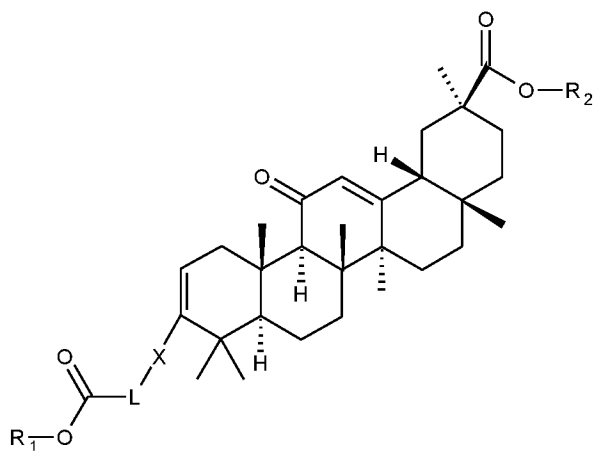
"Сульфініл" означає групу-SO-R, в якій R являє собою гідроген, алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретні сульфінільні групи являють собою алкілсульфініл (тобто -SO-алкіл), наприклад, метилсульфініл; арилсульфініл, наприклад, фенілсульфініл; аралкілсульфініл, наприклад, бензилсульфініл.

"Сульфоніл" означає групу-SO₂-R, в якій R являє собою гідроген, алкіл, карбоцикл, гетероцикл, карбоцикл-заміщений алкіл або гетероцикл-заміщений алкіл, де алкіл, алкокси, карбоцикл і гетероцикл є такими, як визначено в даному документі. Конкретними сульфонільними групами є алкілсульфоніл (тобто -SO₂-алкіл), наприклад, метилсульфоніл; арилсульфоніл, наприклад, фенілсульфоніл; аралкілсульфоніл, наприклад, бензилсульфоніл.

У контексті даного документа фраза "і їх солі та сольвати" означає, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в одній з або в суміші солей і сольватних форм. Наприклад, сполука за даним винаходом може бути по суті чистою в одній конкретній солі або сольвату або ж може

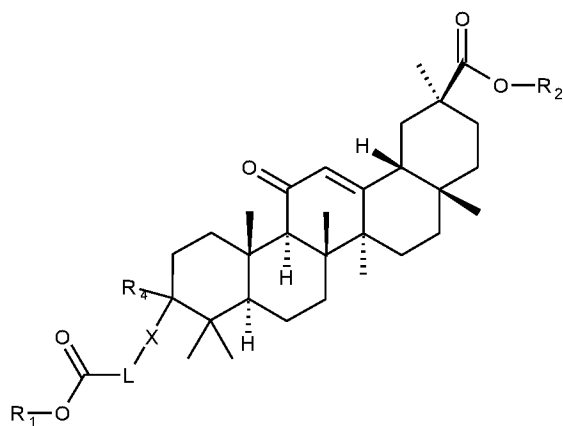
являти собою суміш двох або більше форм солі або сольовату.

У конкретних варіантах здійснення винаходу сполуки формули I мають структури, визначені Формулою Ia-Ir:

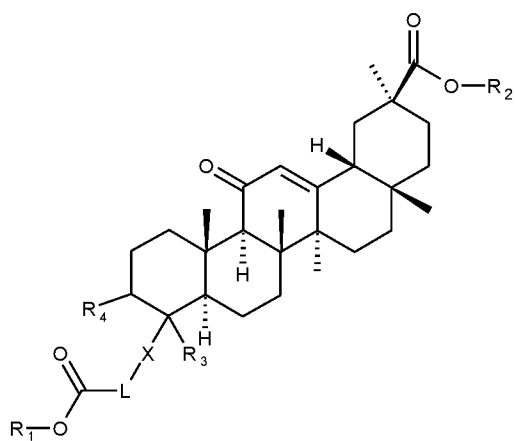


Ia

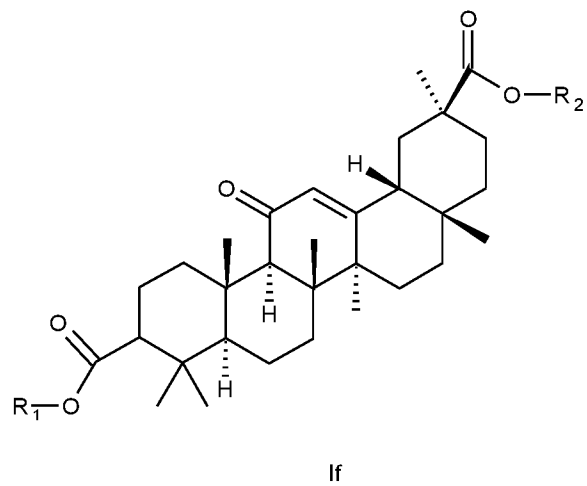
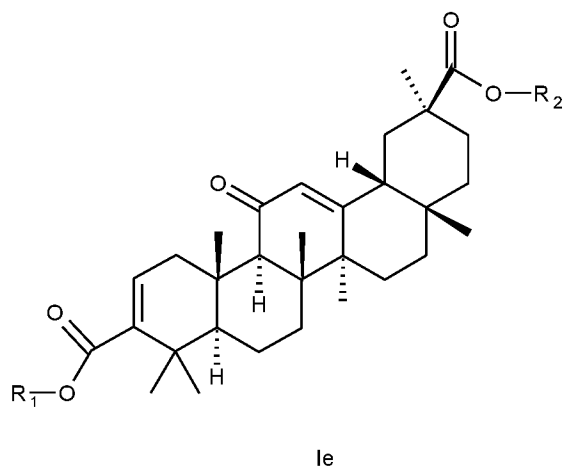
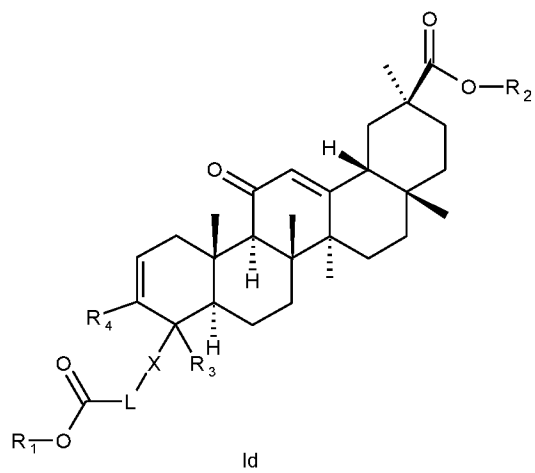
5

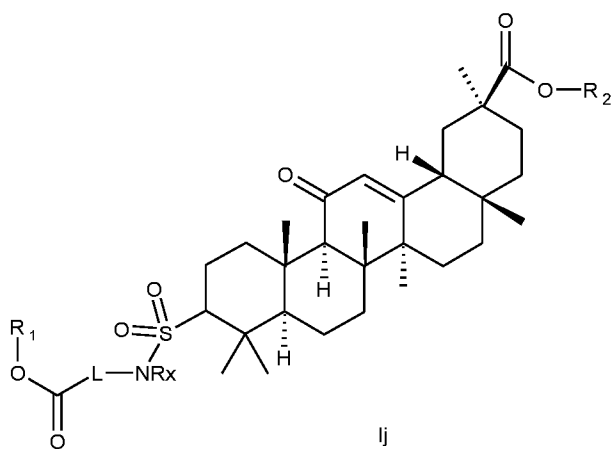
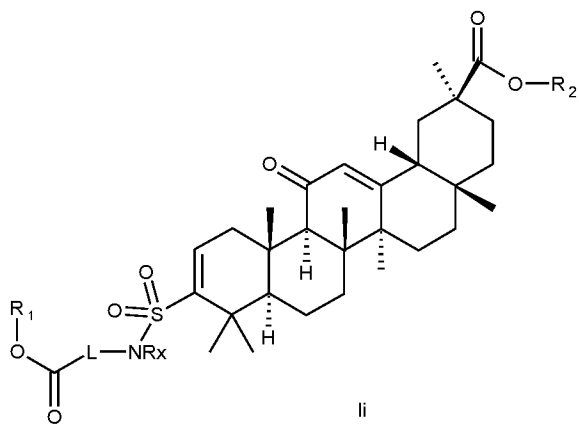
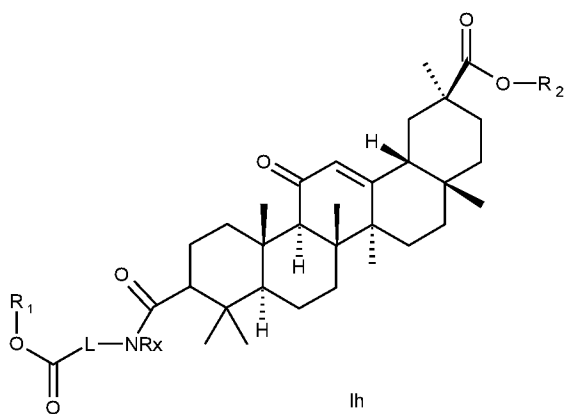
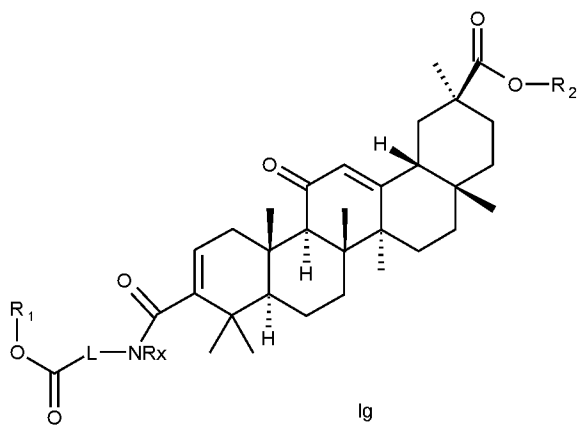


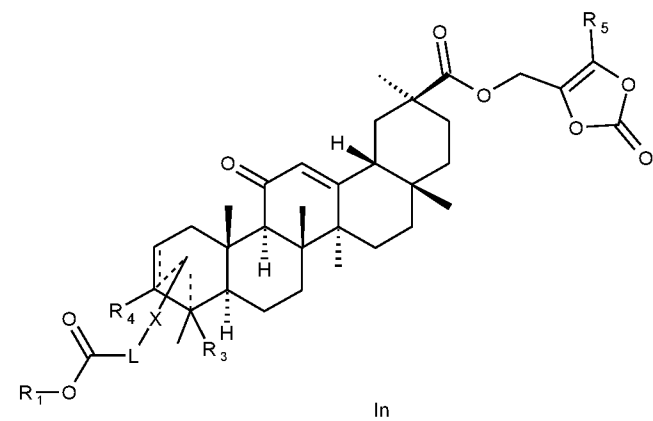
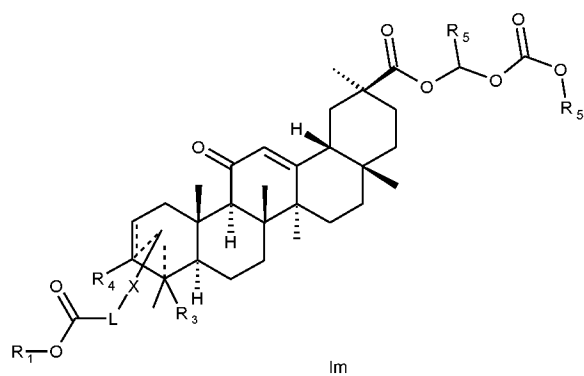
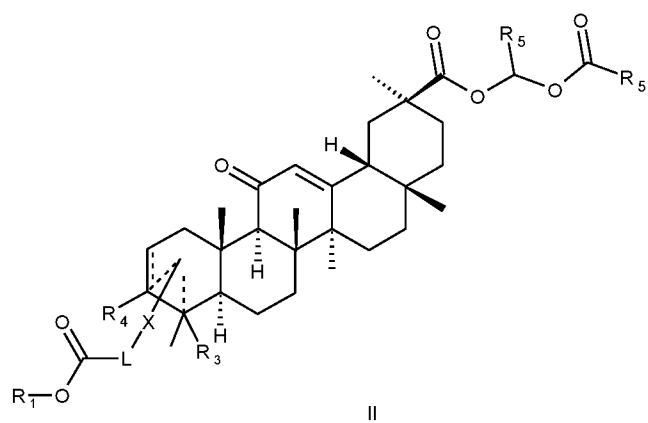
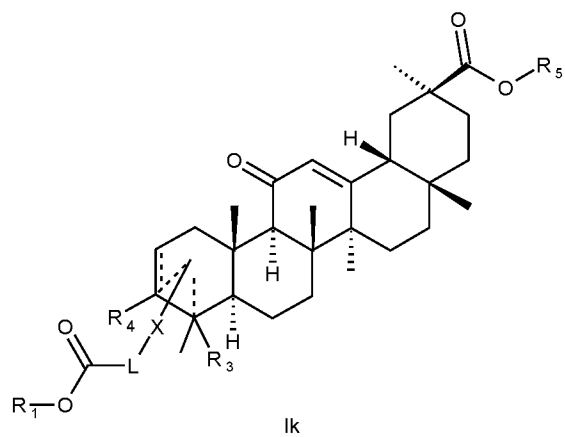
Ib

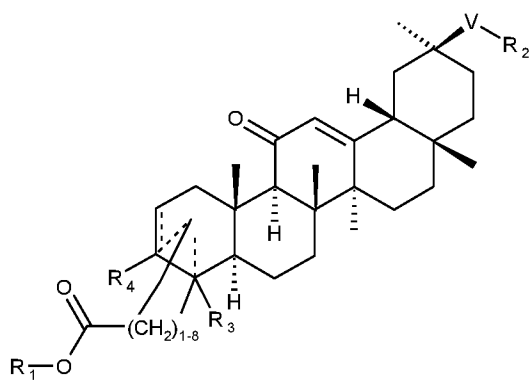


Ic

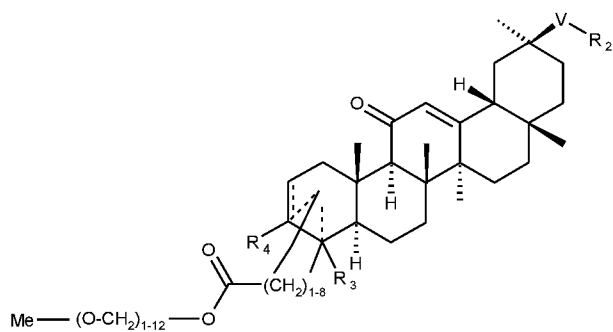




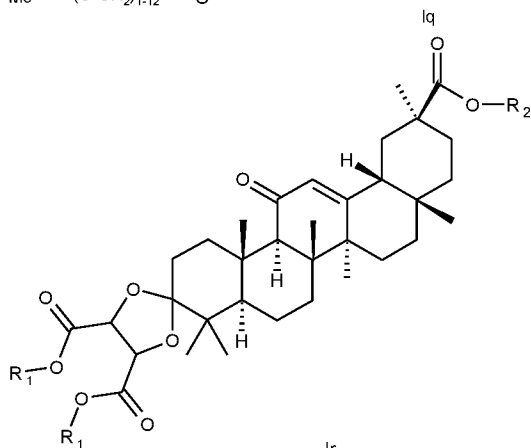
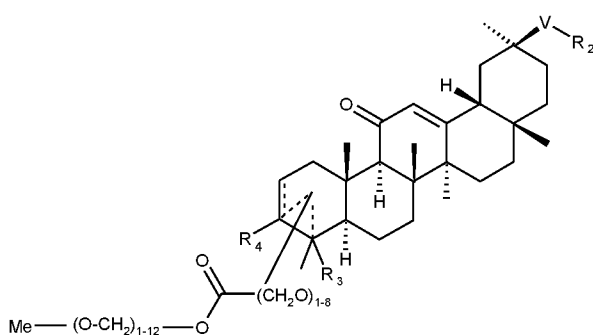




Ia



Ib



Id

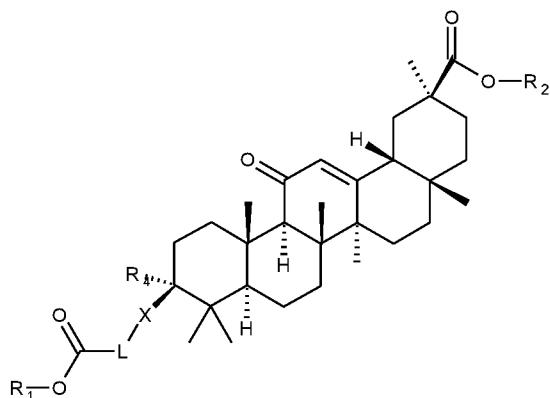
5

10

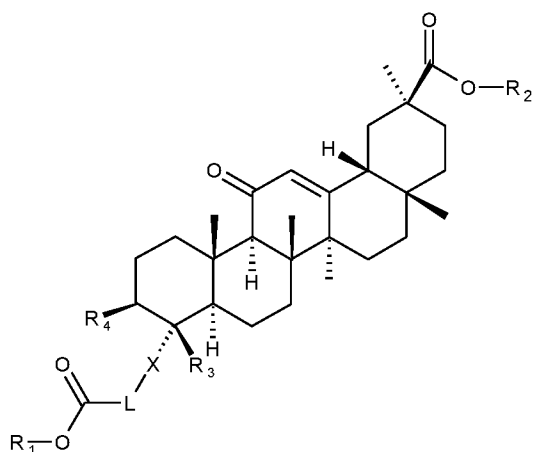
де X, L, R₁, R₂, R₃ і R₄ відповідають визначенням наведеним вище. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ia. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ib. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ic. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Id. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ie. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули If. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ig. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ih. У конкретному

варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іі. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іj. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іk. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іl. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іm. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іn. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іp. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іq. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Іr.

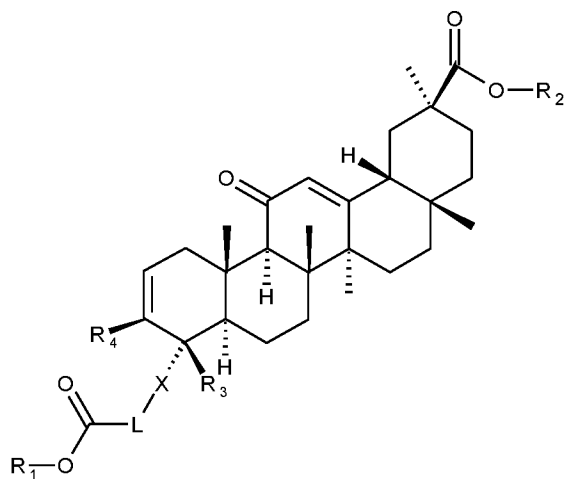
У конкретних варіантах здійснення винаходу сполуки Формули І мають структури, визначені формулою Іb", Іc", Іd", Іf", Іh", Іj", Іk", Іl", Іm", Іn", Іo", Іp" і Іq":



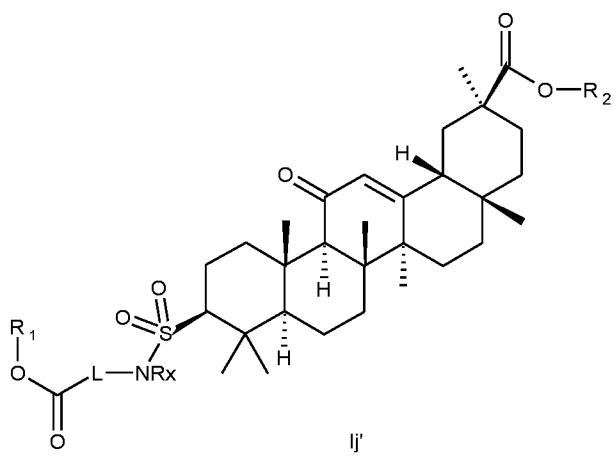
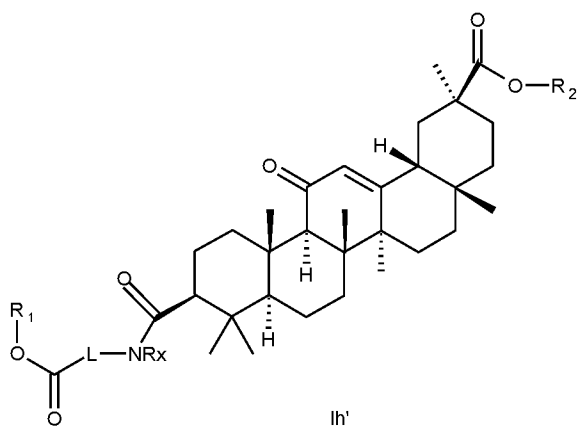
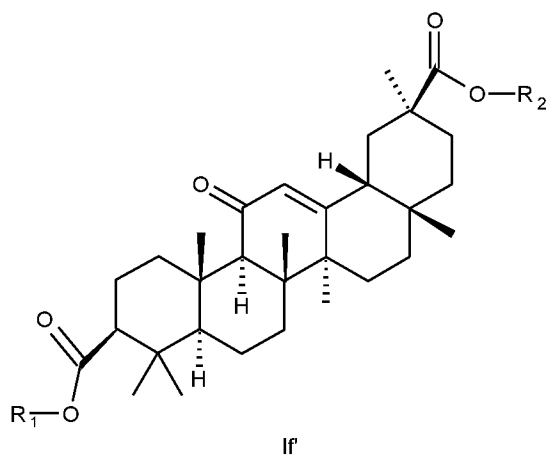
Ib'



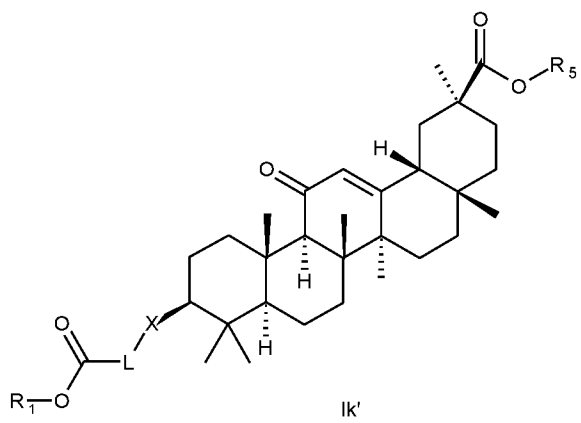
Ic'

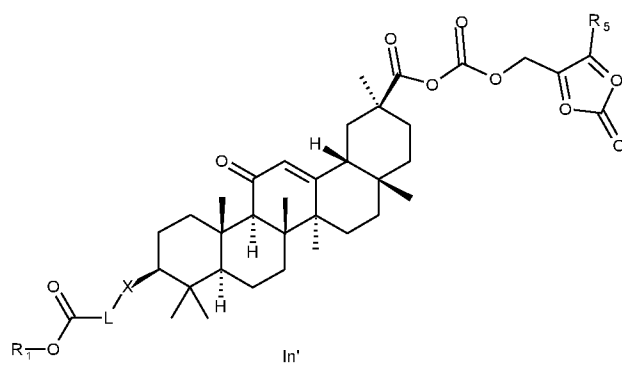
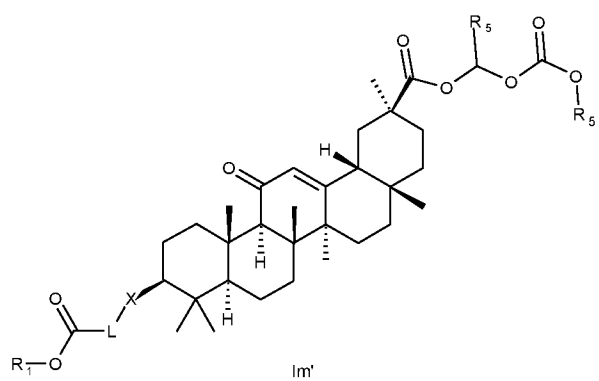
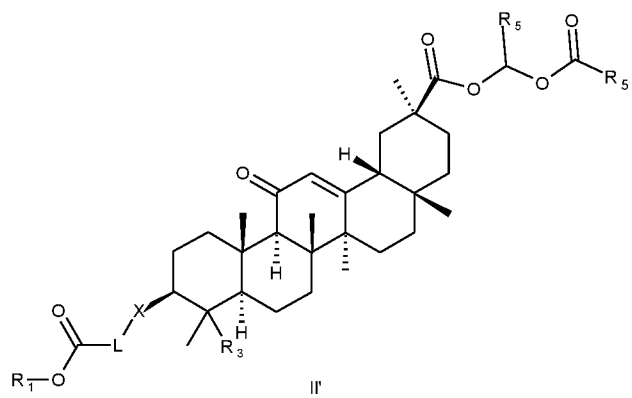


Id'

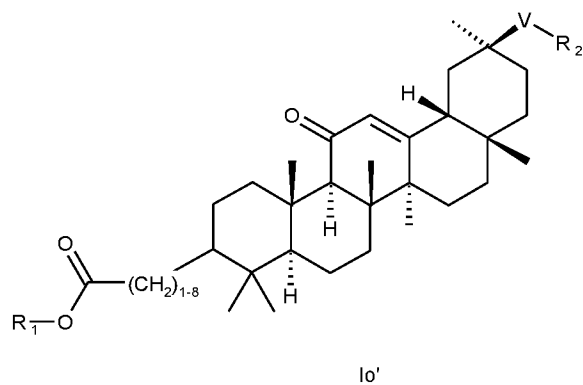


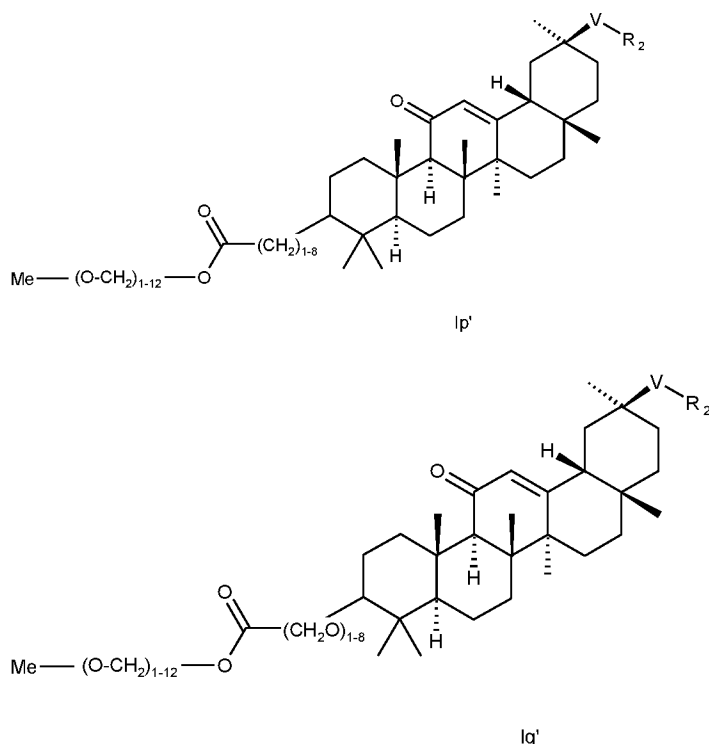
5





5





5 де X, L, R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ відповідають визначенням наведеним вище. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ib'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ic'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Id'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули If'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ih'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ij'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ik'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Il'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Im'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Io'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Ip'. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки мають структуру Формули Iq'.

У варіанті здійснення винаходу сполука за даним винаходом має формулу будь-якої однієї з формули I

У варіанті здійснення винаходу X являє собою зв'язок, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n-; де R_x являє собою H, -C(O)O-R₁, або алкіл, необов'язково заміщений -C(O)O-R₁; У варіанті здійснення винаходу X являє собою зв'язок. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -O-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -N(R_x)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -NH-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -C(O)N(R_x)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -C(O)NH-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -N(R_x)-C(O)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -NH-C(O)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -S(O)_n-N(R_x)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -S(O)-NH-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -S(O)₂-NH-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -N(R_x)-S(O)_n-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -NH-S(O)-. У варіанті здійснення винаходу X являє собою -NH-S(O)₂-.

30 V являє собою -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- або NH-S(O)₂-.

У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O-. У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O- і R₂ являє собою H. У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O- і R₂ являє собою групу проліків. У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O- і R₂ являє собою алкіл. У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O- і R₂ являє собою метил. В іншому варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)O- і R₂ являє собою алкіл, необов'язково заміщений оксо, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксиацилокси, алкоксикарбонілокси, карбоцикл, необов'язково заміщений алкілом і оксо, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом і оксо.

У варіанті здійснення винаходу V являє собою -C(O)N(R₅)-. У варіанті здійснення винаходу V

являє собою $-C(O)N(R_5)-$ і обидва R_2 і R_5 являють собою H. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-C(O)N(R_5)-$ і R_2 і R_5 незалежно являють собою H і алкіл, необов'язково заміщений OH. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-C(O)N(R_5)-$ і R_5 являє собою H і R_2 являє собою гідроксиетил.

5 У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-C(O)N(R_5)O-$. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-C(O)N(R_5)O-$ і R_2 і R_5 незалежно являють собою H або алкіл. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-C(O)N(R_5)O-$ і R_2 являє собою метил і R_5 являє собою H.

У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-NH-C(O)-N(R_5)-$ і R_2 і R_5 незалежно являють собою H або алкіл. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-NH-C(O)-N(R_2)-$ і R_2 являє собою метил і R_5 являє собою H. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $-NH-C(O)-N(R_5)-$ і обидва R_2 і R_5 являють собою H.

10 У варіанті здійснення винаходу V являє собою $NH-S(O)_n-$. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $NH-S(O)_2-$. У варіанті здійснення винаходу V являє собою $NH-S(O)_2-$ і R_2 являє собою метил.

15 L являє собою зв'язок, алкілен, причому одну або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену замінюють $-O-$; двовалентний арил або двовалентний гетероарил; або L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O, NR_x , S, SO, SO_2 або двовалентний гетероцикл; причому зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, $-C(O)O-R_1$, алкілом або алкілом, заміщеним OH або $-C(O)O-R_1$; і де вуглець зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл; за умови, що коли X є відмінним від зв'язку, тоді L є відмінним від зв'язку.

У варіанті здійснення винаходу L являє собою зв'язок або алкілен, причому одну або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену замінюють $-O-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою зв'язок. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен, в якому одну або більше несуміжних метиленових груп, зазначеного алкілену, замінюють $-O-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-[(CH_2)_2-O]_{1-5}-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-(CH_2)_2-O-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-[(CH_2)_2-O]_2-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-[(CH_2)_2-O]_3-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-[(CH_2)_2-O]_4-$. У варіанті здійснення винаходу L являє собою $-[(CH_2)_2-O]_5-$.

У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O, NR_x , S, SO, SO_2 або двовалентний гетероцикл; причому зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, $-C(O)O-R_1$, алкілом або алкілом, заміщеним OH або $-C(O)O-R_1$; і де вуглець зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл; за умови, що коли X є відмінним від зв'язку, тоді L є відмінним від зв'язку. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою NR_x . У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою NR_x , причому вуглець із зазначених алкіленових груп і R_x разом утворюють гетероцикл. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою S. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою SO. У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою SO_2 . У варіанті здійснення винаходу L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою двовалентний гетероцикл. У варіанті здійснення винаходу L являє собою арил. У варіанті здійснення винаходу L являє собою феніл. У варіанті здійснення винаходу L являє собою 1,4-фенілен. У варіанті здійснення винаходу L являє собою гетероарил. У варіанті здійснення винаходу L являє собою триазол. У варіанті здійснення винаходу L являє собою ізоксазол.

45 R_1 являє собою алкіл, необов'язково заміщений галогеном, OH, аміно, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксиацилокси, алкоксикарбонілокси, амінокарбонілом, карбоцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, оксо, аміно і галогеном; і карбоцикл або гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном; причому одну або більше несуміжних метиленових груп в будь-якій з вищевказаних алкільних групах замінюють O. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений OH. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений оксо. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений карбокси. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений ацилокси. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений алкоксикарбонілом. У варіанті здійснення винаходу одну або більше несуміжних метиленових груп в будь-якій з алкільних груп в R_1 замінюють O. В варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений алкоксиацилокси. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений

алкоксикарбонілокси. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою алкіл, заміщений амінокарбонілом. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою метил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою пропіл. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою гідроксиетил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2,2,2-трифлуороетил. У варіанті здійснення

5 винаходу R_1 являє собою 1,1-трифлуорометилетил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2-морфоліноетил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2-(1H-імідазол-1-іл)етил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2-(піридин-2-іл)етил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою $-CH_2-C(O)OH$.

У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою $-CH_2-C(O)O-Me$. У варіанті здійснення

10 винаходу R_1 являє собою $-CH_2-C(O)NH_2$. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою $-CH_2-C(O)NMe_2$. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою $-CH_2-C(O)O$ -т-бутил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою (півалоілокси)метил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою ((ізопропоксикарбоніл)окси)метил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою

15 (S)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою (R)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2-морфоліно-2-оксоетил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил. У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою (R) -хінуклідин-3-іл.

У варіанті здійснення винаходу R_1 являє собою $-(CH_2)_p-O$ -Me, де p дорівнює від 1 до 20. У

20 варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 19. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 18. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 17. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 16. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 15. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 14. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 13. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 12. У варіанті здійснення

25 винаходу p дорівнює від 1 до 11. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 10. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 9. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 8. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 7. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 6. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 5. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 4. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 3. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 2. У варіанті здійснення винаходу p дорівнює від 1 до 1.

У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою H або R_1 . У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою H. У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою R_1 . У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою метил. У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою трет-бутил. У

35 варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою бензгідрил. У варіанті здійснення винаходу R_2 являє собою бензил.

R_3 відсутній, являє собою Me; за умови, що коли X знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R_3 , тоді R_3 відсутній; або R_3 являє собою $-Z-L-C(O)O-R_1$, де Z являє собою зв'язок, -

40 $O-$, $-N(R_x)-$, $-C(O)N(R_x)-$, $-N(R_x)-C(O)-$, $-S(O)_n-N(R_x)-$ або $-N(R_x)-S(O)_n-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою метил. У варіанті здійснення винаходу R_3 відсутній і X знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R_3 . У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-Z-L-C(O)O-R_1$, де Z являє собою зв'язок, $-O-$, $-N(R_x)-$, $-C(O)N(R_x)-$, $-N(R_x)-C(O)-$, $-S(O)_n-N(R_x)-$ або $-N(R_x)-S(O)_n-$. У варіанті здійснення винаходу Z являє собою $-O-$. У варіанті здійснення винаходу Z являє собою $-N(R_x)-$. У варіанті здійснення винаходу Z являє собою $-NH-$. У варіанті

45 здійснення винаходу R_3 являє собою $-C(O)N(R_x)-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-C(O)NH-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-N(R_x)-C(O)-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-NH-C(O)-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-S(O)_n-N(R_x)-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-S(O)-NH-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-S(O)_2-NH-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-N(R_x)-S(O)_n-$. У варіанті здійснення винаходу R_3 являє собою $-NH-S(O)_1-$. У варіанті здійснення

50 винаходу R_3 являє собою $-NH-S(O)_2-$.

R_4 відсутній, являє собою H або OH; за умови, що коли $-X-L-C(O)O-R_1$ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R_4 , тоді R_4 являє собою H або відсутній;

У варіанті здійснення винаходу R_4 являє собою H. У варіанті здійснення винаходу R_4 являє

55 собою H і вуглець, біля якого він знаходиться, являє собою частину подвійного зв'язку. У варіанті здійснення винаходу R_4 являє собою H і вуглець, біля якого він знаходиться, не являє собою частину подвійного зв'язку. У варіанті здійснення винаходу R_4 являє собою OH. У варіанті здійснення винаходу R_4 відсутній і X в $-X-L-C(O)O-R_1$ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R_4 , причому вказаний вуглець являє собою частину подвійного зв'язку.

60 R_5 являє собою H або алкіл, необов'язково заміщений, карбоцикл або гетероцикл, причому

зазначені карбоцикл або гетероцикл необов'язково заміщені оксо і алкіл. У варіанті здійснення винаходу R₅ являє собою Н. У варіанті здійснення винаходу R₅ являє собою алкіл. У варіанті здійснення винаходу R₅ являє собою метил. У варіанті здійснення винаходу R₅ являє собою

У варіанті здійснення винаходу R_x являє собою Н. У варіанті здійснення винаходу R_x являє собою -C(O)O-R₁. У варіанті здійснення винаходу R_x являє собою алкіл. У варіанті здійснення винаходу R_x являє собою алкіл, необов'язково заміщений -C(O)O-R₁.

У варіанті здійснення винаходу 'n' дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення винаходу 'n' дорівнює 2.

У варіанті здійснення винаходу сполука за даним винаходом являє собою одну з наведених нижче речовин:

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Ізопропоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-Гексафлуор-2-метилпропан-2-іл)окси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Гідроксиетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифлуороетокси)карбоніл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(1H-Імідазол-1-іл)етокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-10-((2-морфоліноетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)карбоніл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-(піридин-2-іл)етокси)карбоніл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Аміно-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((Карбоксиметокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-Бутокси)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)(метил)-карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;

- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(Метоксикарбоніл)піролідін-1-карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-Диметокси-1,5-діоксопентан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-Диметокси-1,4-діоксобутан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 10 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-Метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-3-Гідрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-Гідроксиетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 20 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(2-морфоліноетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-(((півалоілокси)метокси)карбоніл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 25 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 30 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)-етокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 35 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(Діетиламіно)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(Діетиламіно)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 40 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-10-((2-морфоліно-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 45 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(біс(2-Метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 50 Дибензил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-іл)азандііл)діацетат;
- 55 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 60

- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-3-оксопропанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-Метокси-4-оксобут-2-енамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 10 Бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилат;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропіл)сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 20 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-Метокси-2-оксоетокси)ацетамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 25 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-Метокси-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-Метокси-2-оксоетокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 30 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-Диметокси-1,3-діоксопропан-2-іл)окси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(Етоксикарбоніл)піперидин-1-іл)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 35 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((3-оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-іл)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 40 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамідо)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 45 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-Гідрокси-9-(метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)етил)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота.
- В іншому варіанті здійснення винаходу сполука за даним винаходом являє собою одну з наведених нижче речовин:
- (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)окси)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 55 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((10-метил-12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-іл)окси)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
- 60 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2,5,9,12-тетраоксатридекан-7-ілокси)-2-

- оксоетокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-
1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-етокси-2-оксоетокси)етокси)-
2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
5 ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-(2-метоксиетокси)-2-оксоетокси)етокси)-
2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-((1-метоксипропан-2-іл)окси)-2-
10 оксоетокси)етокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,
12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(біс(2-(2-(2-метоксиетокси)етокси)-2-
оксоетил)аміно)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,
12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)(2-(2-(2-
метоксиетокси)етокси)етил)аміно)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-
1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-N-(2-(2-(2-
метоксиетокси)етокси)етил)-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-
20 1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5,8,11-тетраоксадодекан-1-ол)-
2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-(4-
25 оксо-2,5,8,11,14-пентаоксапентадекан-1-ол)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,
12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(5-метил-4-
оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-1-ол)-13-оксо-
1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
30 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(3-метил-4-
оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадекан-1-ол)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,
12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3,5-диметил-4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-
азапентадекан-1-ол)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,
35 12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(2,5,8,11,14-пентаоксапентадекан-1-
ол)піперидин-1-іл)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-
1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гідрокси-9-(метоксикарбоніл)-
40 2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-
оліокси)-9-(метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,
10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
45 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-{3-[4,4-біс(метоксикарбоніл)піперидин-1-іл]-2-
гідроксипропокси}-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-
1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-метокси-2-оксоетил)карбамоіл]окси}-
2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
50 ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(ацетилокси)-9-[(етилсульфаніл)карбоніл]-
2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропокси]-
55 2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2-карбонова кислота;
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(3R)-3-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]-
2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-
ікозагідропіцен-2,9-дикарбонова кислота; і
60 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[4-(метоксикарбоніл)піперидин-1-іл]-

2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,9-дикарбонова кислота.

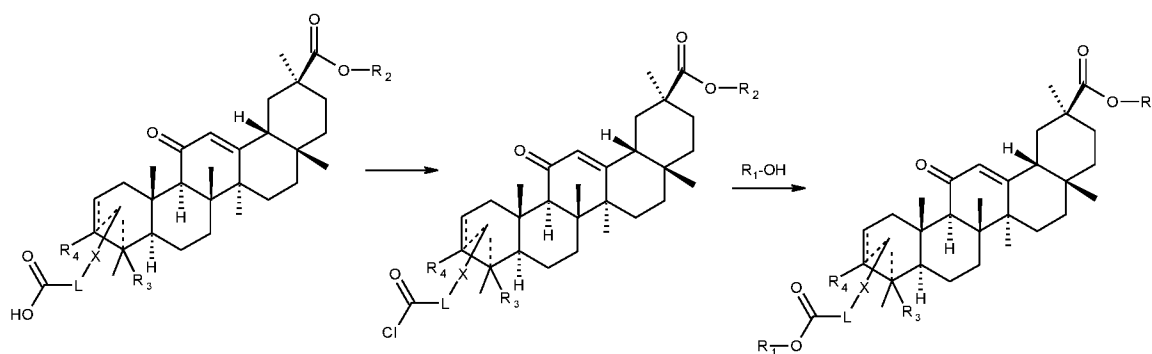
Багато з перерахованих вище сполук (більш 50 %) були протестовані в аналізах, описаних в прикладах 59, для визначення їх активності в інгібуванні HSD2 шляхом вимірювання кількості кортизолу до і після контакту з клітинним лізатом (людини і щура) або органоїда моношару товстої кишки, отриманого з тканини товстої кишки людини. Інгібування HSD2 для сполук за даним винаходом, виражене як IC_{50} , варіювалося від 8,9 до 7,7 (лізат людини) і від 8,9 до 7,5 (лізат щура) і від > 8 до 5,9 (органоїд людини). Для довідки, гліцирретинову кислоту тестували в тих же аналізах HSD2: 8,5 (людський лізат), 6,4 (людський органоїд). Різниця IC_{50} між сполуками за даним винаходом і їх відповідною кислотною сполукою варіювалася від 2,2 до 0,4 (людський лізат), від 1,3 до 0,8 (людський органоїд), за винятком однієї протестованої сполуки, що має негативні відмінності IC_{50} (менша інгібуюча активність HSD2) в обох лізатах, але в органоїді людини 1,3. Позитивні відмінності демонструють велику інгібуючу активність по відношенню до HSD2 сполуки 0 за даним винаходом у порівнянні з відповідною кислотною сполукою.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або більше асиметричних або хіральних центрів. Відповідно, сполуки можуть існувати у вигляді діастереомерів, енантіомерів або їх сумішей. У синтезах сполук можуть використовуватися рацемати, діастереомери або енантіомери в якості вихідних матеріалів або в якості проміжних сполук. Діастереомерні сполуки можуть бути розділені методами хроматографії або кристалізації. Аналогічно, енантіомерні суміші можуть бути розділені з використанням тих же методів або інших методів, відомих в даній області техніки. Якщо не вказано інше, кожен з асиметричних центрів може перебувати в R або S конфігурації, і обидві зазначені конфігурації знаходяться в межах обсягу даного винаходу. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук, описаних в даному документі, включаючи, але не обмежуючись ними, діастереомери, енантіомери і атропізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, утворюють частину даних сполук.

Також слід розуміти, що деякі сполуки Формули I можуть бути використані в якості проміжних сполук для інших сполук Формули I. Також буде зрозуміло, що сполуки, описані в даному документі, можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо, і передбачається, що сполуки охоплюють як сольватовані, так і несольватовані форми.

Сполуки за даним винаходом отримують з використанням стандартних методів органічного синтезу з комерційно доступних вихідних матеріалів і реагентів. Зрозуміло, що синтетичні методи, які використовуються при отриманні сполук за даним винаходом, будуть залежати від конкретних замісників, присутніх в сполуці, і що можуть знадобитися різноманітні стадії захисту і зняття захисту, які є стандартними в органічному синтезі, але не можуть бути проілюстровані на наступних загальних схемах. Вихідні матеріали зазвичай доступні з комерційних джерел або можуть бути легко отримані з використанням методів, добре відомих фахівцям в даній області техніки. В ілюстративних цілях на схемах в даному документі проілюстрований загальний спосіб отримання сполук за даним винаходом, а також основних проміжних сполук. Фахівцям в даній області зрозуміло, що для синтезу сполук можуть бути використані інші шляхи синтезу. Хоча конкретні вихідні матеріали і реагенти зображені на схемах і обговорюються нижче, інші вихідні матеріали і реагенти можуть бути легко замінені для забезпечення різноманітних похідних і/або умов реакції. Крім того, багато які з сполук, отриманих способами, описаними нижче, можуть бути додатково модифіковані в світлі даного опису з використанням традиційної хімії, добре відомої фахівцям в даній області техніки. Як правило, сполуки за даним винаходом можуть бути отримані відповідно до Схеми 1, виходячи з карбокси-похідної гліцирретинової кислоти (i), яку перетворюють на відповідний галогенангідрид, наприклад, проміжний хлорангідрид (ii), наприклад, з оксалілхлоридом, при каталізі диметилформамідом. Проміжну сполуку (ii) потім піддають взаємодії зі спиртовою проміжною сполукою (iii) з отриманням кінцевої складноефірної сполуки формули I.

Схема 1



При одержанні сполук Формули I може знадобитися захист віддалених функціональних груп (наприклад, первинних або вторинних амінів тощо) проміжних сполук. Необхідність такого захисту буде варіюватися в залежності від характеру віддаленої функціональності і умов методів отримання. Необхідність такого захисту легко визначається фахівцем в даній області техніки. Для загального опису захисних груп і їх використання, див Greene, T.W. і P.G.M. Wuts. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. 4-е вид. Нью-Йорк: Wiley-Interscience, 2006.

Може бути вигідно відокремлювати продукти реакції один від одного і/або від вихідних матеріалів. Бажані продукти кожної стадії або серії стадій розділяють і/або очищають (далі розділяють) до бажаного ступеня гомогенності за допомогою методик, відомих в даній галузі техніки. Зазвичай такі розділення включають багатофазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію або сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати в себе будь-яку кількість методів, включаючи, наприклад, обернено-фазну і нормально-фазну; ексклюзійну за розміром; іонний обмін; методи і апаратуру рідинної хроматографії високого, середнього та низького тиску; дрібномасштабну аналітичну; псевдорухомий шар ("SMB") і препаративну тонкошарову або товстошарову хроматографію, а також методики дрібномасштабної тонкошарової та флеш-хроматографії. Фахівець у даній галузі техніки буде застосовувати методи, найбільш вірогідні для досягнення бажаного розділення.

Діастереомерні і енантіомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні стереоізомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки, такими як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом взаємодії з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною допоміжною речовиною, такою як хіральний спирт або хлорангідрид кислоти Мошера), розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереоізомерів до відповідних чистих енантіомерів. Енантіомери також можуть бути розділені з використанням колонки з хіральної ВЕРХ.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуки за даним винаходом і терапевтично інертний носій, розріджувач або ексципієнт, а також способи застосування сполук за даним винаходом для приготування таких композицій і ліків. Як правило, сполуки формули I, які використовуються в способах за даним винаходом, готують шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному рН і з бажаним ступенем чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які нетоксичні для реципієнтів при використуванні дозах і концентраціях. рН складу залежить, головним чином, від конкретного застосування і концентрації сполуки, але може варіюватися від близько 3 до близько 8. Склад в ацетатному буфері при рН 5 є підходящим варіантом здійснення винаходу. В одному варіанті здійснення винаходу склади, що містять сполуки за даним винаходом, є стерильними. Сполуки зазвичай зберігаються у вигляді твердої композиції, хоча прийнятні ліофілізовані склади або водні розчини.

Композиції, що містять сполуки за даним винаходом, будуть складати, дозувати і вводити способом, відповідним хорошій медичній практиці. Фактори для розгляду в цьому контексті включають конкретний розлад, який лікують, конкретний ссавець, якого лікують, клінічний стан окремого пацієнта, причину розладу, місце введення, спосіб введення, графік введення та інші чинники, відомі практикуючим лікарям. "Ефективна кількість" сполуки, що вводиться, залежатиме від таких міркувань і є мінімальною кількістю, необхідною для інгібування перетворення кортизолу в кортизон за допомогою HSD2. Така кількість може бути нижче

кількості, яка є токсичною для нормальних клітин або ссавця в цілому.

Сполука за даним винаходом може бути введена будь-яким підходящим способом. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки вводять перорально. У конкретному варіанті здійснення винаходу сполуки вводять ректально.

5 Як правило, початкова фармацевтична ефективна кількість сполуки за даним винаходом, що вводиться парентерально на дозу, буде знаходитися в діапазоні від 0,01 до 1000 мг/кг/день, наприклад, від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта в день, з типовим початковим діапазоном сполуки, що застосовується, від 0,5 до 50 мг/кг/день. Стандартні лікарські форми для перорального застосування, такі як таблетки і капсули, можуть містити від близько 25 до
10 близько 1000 мг сполуки за даним винаходом. У конкретному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 15 ммоль/день. У конкретному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 1 ммоль/день. У конкретному варіанті
15 здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 5 ммоль/день. У конкретному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 10 ммоль/день. У конкретному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 15 ммоль/день. У конкретному варіанті здійснення винаходу ефективна кількість є кількістю сполуки за даним винаходом, достатньою для збільшення секреції калію ободовою кишкою на близько 20 ммоль/день.

Сполуки можна вводити в будь-якій зручній для введення формі, наприклад, у формі
25 таблеток, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, супозиторіїв, гелів, емульсій тощо. Прикладом підходящої пероральної лікарської форми є таблетка, яка містить близько 25 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг або 500 мг сполуки за даним винаходом, що містить близько 90-30 мг безводної лактози, близько 5-40 мг кроскармелози натрію, близько 5-30 мг полівінілпіролідону ("PVP") K30 і близько 1-10 мг стеарата магнію. Порошкоподібні інгредієнти спочатку змішують
30 разом, а потім змішують з розчином PVP. Отримана композиція може бути висушена, гранульована, змішана зі стеаратом магнію і спресована у формі таблеток з використанням традиційно прийнятого обладнання.

Інший склад може бути приготований шляхом змішування сполуки, описаної в даному документі, і носія або ексципієнта. Відповідні носії і наповнювачі добре відомі фахівцям в даній
35 галузі техніки і детально описані, наприклад, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Філадельфія: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Філадельфія: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; і Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Чикаго, Pharmaceutical Press, 2005. Склади можуть також включати один або більше буферів,
40 стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, змочувальних агентів, змащувальних агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, глідантів, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів, смакових добавок, розріджувачів та інших відомих добавок для забезпечення елегантного подання лікарського засобу (тобто сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтичної композиції) або допомоги в виготовленні лікарського препарату (тобто лікарського засобу).
45

У варіанті здійснення винаходу склад вивільняє сполуку у відповідь на контакт з ферментом товстої кишки, наприклад, ферментами, створеними ентеробактеріями. Можуть бути використані певні покриття капсул на основі крохмалю, які стійкі до перетравлювання в шлунку і тонкій кишці, але руйнуються мікробними (нормальною кишковою мікрофлорою) ферментами,
50 як тільки лікарська форма досягає товстої кишки.

У варіанті здійснення винаходу сполуку за даним винаходом вводять перорально. В іншому варіанті здійснення винаходу сполуку формують для доставки в товсту кишку. Доставка в товсту кишку може здійснюватися в залежності від часу pH, мікробів і тиску. У варіанті здійснення винаходу, склад вивільняє сполуку у відповідь на pH товстої кишки. Вивільнення сполуки викликається підвищенням pH, коли склад проходить через шлунково-кишковий тракт. Склади готують на основі полімерів, які нерозчинні при більш низькому pH в шлунку і верхньому тонкому кишечнику і розчинні при більш високому pH, виявленому в дистальному відділі тонкого кишечника, наприклад, полімери, які являють собою похідні акрилової кислоти і целюлози, які витримують таке низьке навколишнє середовище, як pH ~1,2. Відповідні ентросолубільні
60 полімери включають полівінілацетатфталат (PVAP), наприклад, Coateric®, ацетат-тримеллітат

целюлози (CAT), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), наприклад, HP-50, HP-55, HP-55S, ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), наприклад, сополімер метакрилової кислоти марки LF, MF або HF, наприклад, Eudragit® L100-55, L30D-55, L-1000, L12,5, S-100, S12,5, FS30D, ацетат-фталат целюлози (CAP), наприклад, Aquateric® і шелак, наприклад, MarCoat® 125 або 125N.

В одному аспекті винаходу запропонований спосіб інгібування перетворення кортизолу в кортизон за допомогою HSD2, що включає приведення в контакт HSD2 з сполукою Формули I. У іншому аспекті винаходу запропонований спосіб стимулювання активації MR у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I. У іншому аспекті винаходу запропонований спосіб зниження рівнів калію в плазмі ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I. В іншому аспекті винаходу запропонований спосіб стимулювання секреції іонів калію в просвіт товстої кишки ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

В аспекті винаходу запропонований спосіб лікування і/або профілактики гіперкаліємії у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I. Гіперкаліємія зустрічається особливо часто у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок (CKD), гіпертонією, серцевою недостатністю і діабетом. Відповідно, у варіанті здійснення винаходу запропоновано способи лікування і/або профілактики гіперкаліємії у пацієнта, що страждає CKD, серцевою недостатністю і діабетом. Пацієнтів, які страждають даними патологічними станами, часто лікують певними класами ліків, такими як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), блокатори рецепторів ангіотензину (ARB) або інші інгібітори системи ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS) для регулювання кров'яного тиску. Однак такі ліки сприяють затримці калію. Відповідно, запропоновано спосіб лікування та/або запобігання гіперкаліємії у ссавця, який включає введення сполуки формули I в комбінації з інгібітором системи RAAS. У варіанті здійснення винаходу інгібітор RAAS являє собою інгібітор ACE.

Сполуки, описані в даному документі, і стереоізомери, діастереомери, енантіомери, таутомери і їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися окремо або в поєднанні з іншими антигіперкаліємічними агентами, які діють за іншим механізмом дії. Сполуки за даним винаходом можна вводити разом з іншим антигіперкаліємічним агентом у вигляді єдиної фармацевтичної композиції або окремо, а при окремому введенні це може відбуватися одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Таке послідовне введення може бути близьким у часі або віддаленим у часі.

У варіанті здійснення винаходу інша антигіперкаліємічна сполука являє собою зв'язуюче іони калію, таке як поперечно-зшиті полімерні полістіролсульфонатні смоли (PSS). У варіанті здійснення винаходу смола PSS зшита з сополімером дивінілбензену (DVB). DVB-зшита PSS є найбільш поширеним засобом, використовуваним при лікуванні гіперкаліємії у госпіталізованих пацієнтів. PSS зазвичай запропонований у вигляді солі натрію або кальцію, і в просвіті кишечника він обмінює іони натрію або кальцію на іони калію, що секретуються. Більша частина цього відбувається в товстій кишці, місці найбільшої секреції калію в кишечнику. У варіанті здійснення винаходу анти-гіперкаліємічна смола PSS описана в WO2016111855 (включений в даний документ за допомогою посилання). У варіанті здійснення винаходу смола PSS являє собою кальцієву сіль полімерних смол PSS, зшитих з сополімером DVB. У варіанті здійснення винаходу смола PSS зшита з від 1,0 до 1,9 відсотками DVB. У варіанті здійснення винаходу смола PSS зшита з від 1,6 до 1,9 відсотками DVB. У варіанті здійснення винаходу смола PSS зшита з близько 1,8 відсотками DVB.

У варіанті здійснення винаходу інший антигіперкаліємічний агент являє собою Kayexalate®, Argamate®, Kionex®, Resonium® або RDX7675. В іншому варіанті здійснення винаходу інший антигіперкаліємічний агент являє собою флуоракрилатний полімер, що включає калій зв'язуючу карбоксилатну групу, наприклад патіромер (Veltassa®). У варіанті здійснення винаходу інший антигіперкаліємічний агент являє собою нерозчинний неабсорбований цирконій-натрієвий силікат, який захоплює іони калію в структуру своєї кристалічної решітки, наприклад ZS-9 (Lokelma®). У варіанті здійснення винаходу інший антигіперкаліємічний агент являє собою зшити поліакрилову кислоту, наприклад CLP-1001.

В іншому аспекті винаходу несподівано було виявлено, що інгібування HSD2 в поєднанні з інгібуванням натрій-гідрогенової іонообмінної смоли (NHE) синергетично збільшує екскрецію калію в фекалії. NHE знаходиться в проксимальном каналці нефрона нирки і в апікальній мембрані ентероцитів кишечника. Ізоформа, відома як NHE3, в першу чергу відповідає за підтримання балансу, а також побічно пов'язана з буферизацією pH крові. Антипортер NHE3 імпортує один іон натрію в цитозоль клітини, оскільки він викидає один іон гідрогену з клітини в просвіт кишечника і проксимальний каналець просвіту кишечника. Як показано на Фіг. 1, було

продемонстровано, що існує синергетичний ефект на екскрецію фекального калію при інгібуванні HSD2 і NHE. Відповідно, запропонований спосіб видалення калію з плазми і/або тканини ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 або агоніста MR в поєднанні з сполукою, яка збільшує обсяг рідини в товстій кишці. Також запропонований спосіб видалення калію з плазми і/або тканини ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 або агоніста MR в поєднанні з сполукою, яка видаляє натрій з плазми і/або тканини. Також запропонований спосіб видалення калію з плазми і/або тканини ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 або агоніста MR в поєднанні з сполукою, яка сприяє екскреції натрію в шлунково-кишковий тракт. У варіанті здійснення винаходу сполука являє собою проносне, яке збільшує кількість рідини в товстій кишці. У варіанті здійснення винаходу проносне являє собою бісакоділ. У варіанті здійснення винаходу проносне являє собою пікосульфат. У варіанті здійснення винаходу проносне являє собою MgOH. У варіанті здійснення винаходу проносне являє собою MiraLAX® (PEG 3350). У варіанті здійснення винаходу проносне являє собою лактулозу. У варіанті здійснення винаходу сполука являє собою активатор кишкової гуанілатциклази. У варіанті здійснення винаходу агоніст гуанілатциклази являє собою лінаклотід. У варіанті здійснення винаходу агоніст гуанілатциклази являє собою плеканатід. У варіанті здійснення винаходу сполука являє собою активатор хлоридного каналу кишкової CIC-2. У варіанті здійснення винаходу активатор хлоридних каналів CIC-2 являє собою любіпростон.

Також запропонований спосіб видалення калію з плазми і/або тканини ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 або агоніста MR в комбінації з інгібітором NHE. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 або агоніст MR і сполуку інгібітора NHE вводять одночасно. У варіанті здійснення винаходу агоніст HSD2 або MR і сполуку інгібітора NHE вводять послідовно. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 або агоніст MR вводять до інгібітора NHE або агоніста MR. У варіанті здійснення винаходу сполуку інгібітора NHE або агоніста MR вводять до інгібітора HSD2 або агоніста MR. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою інгібітор NHE3.

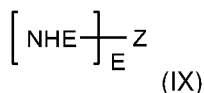
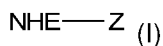
В іншому аспекті даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить інгібітор HSD2 і інгібітор NHE. В іншому аспекті запропонована фармацевтична композиція, що містить агоніст MR і інгібітор NHE.

В іншому аспекті запропонований спосіб лікування гіперкаліємії у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 або агоніста MR в комбінації з інгібітором NHE. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою інгібітор NHE3.

У варіанті здійснення винаходу агоніст MR являє собою флудрокортизон.

В іншому аспекті запропонований спосіб лікування гіперкаліємії у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості інгібітора HSD2 в комбінації з інгібітором NHE. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою інгібітор NHE3. В іншому аспекті запропонована композиція, що містить інгібітор HSD2 і інгібітор NHE. У варіанті здійснення винаходу композиція являє собою фармацевтичну композицію. У варіанті здійснення винаходу існує ефективна кількість сполуки інгібітора HSD2 і сполуки інгібітора NHE. У варіанті здійснення винаходу композиція додатково містить фармацевтично прийнятний носій, ексципієнт і/або розріджувач. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 являє собою гліцирретинову кислоту або її аналог. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 являє собою гліцирретинову кислоту. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 являє собою гліциризин. У варіанті здійснення винаходу інгібітор HSD2 являє собою сполуку формули I в даному документі. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою інгібітор NHE3. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE3 являє собою сполуку, описану в: патентах США № 5866610; 6399824; 6911453; 6703405; 6005010; 6736705; 6887870; 6737423; 7326705; 5824691 (WO94/026709); 6399824 (WO02/024637); публікаціях патентів США № 2004/0039001 (WO02/020496); 2005/0020612 (WO03/055490); 2004/0113396 (WO03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; міжнародних публікаціях № WO 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529); WO97/024113 (CA02241531) WO2010078449; WO2014029983; WO2014029984; та європейському патенті № EP0744397 (CA2177007); кожен з яких включений в даний документ в повному обсязі за допомогою посилання.

У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою сполуку, яка є мінімально системною, тобто вона пригнічує NHE в кишечнику і по суті не є біодоступною. У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою сполуку Формули (I) або (IX):



5 де:

NHE являє собою NHE-зв'язуючу малу молекулу, яка містить (i) з гетероатом-вмісний фрагмент і (ii) циклічний або гетероциклічний остов або підтримуючий фрагмент, пов'язаний прямо або побічно з ним, причому гетероатом-вмісний фрагмент вибраний з заміщеного гуанідинільного фрагменту і заміщеного гетероциклічного фрагменту, який необов'язково може

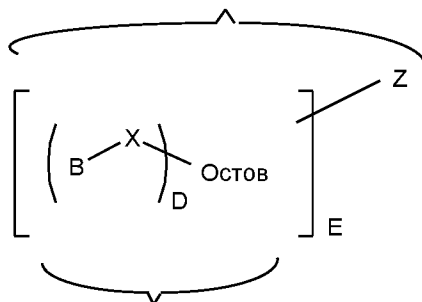
бути конденсованим з остовом або підтримуючим фрагментом з утворенням конденсованої біциклічної структури; і, Z являє собою фрагмент, що має щонайменше один сайт на ньому для приєднання до NHE-зв'язуючої малої молекули, причому отримана молекула NHE-Z володіє загальними фізико-хімічними властивостями, які роблять її по суті непроникною або по суті системно

небідоступною; і, E дорівнює цілому числу, що має значення, рівне 1 або більше.

В окремих випадках здійснення винаходу загальна кількість зв'язків, що вільно обертаються в молекулі NHE-Z становить щонайменше близько 10. В окремих випадках здійснення винаходу загальне число донорів водневих зв'язків в молекулі NHE-Z становить щонайменше близько 5. В деяких варіантах здійснення винаходу загальне число акцепторів водневих зв'язків в молекулі NHE-Z становить щонайменше близько 10. В окремих випадках здійснення винаходу загальне число донорів водневих зв'язків і акцепторів водневих зв'язків в молекулі NHE-Z складає щонайменше близько 10. У деяких варіантах здійснення винаходу Log P NHE-Z зв'язує з'єднання становить щонайменше близько 5. В окремих випадках виконання винаходу log P NHE-Z зв'язуючої сполуки дорівнює менше ніж близько 1 або менше ніж близько 0. В окремих випадках здійснення винаходу склад являє собою 5-членний або 6-членний циклічний або гетероциклічний фрагмент. В окремих випадках здійснення винаходу остов є ароматичним.

У деяких варіантах здійснення винаходу остов NHE-зв'язуючої малої молекули пов'язаний з фрагментом, Z, сполукою, що має структуру Формули (II):

Істотно прониклива і/або істотно системно
небідоступно NHE - інгібуюча сполука



NHE-інгібуюча мала молекула

(II)

де:

Z являє собою ядро, що має один або більше сайтів на ньому для приєднання до однієї або декількох NHE-зв'язуючи [мали] молекул, отримана молекула NHE-Z володіє загальними фізико-хімічними властивостями, які роблять її по суті непроникливою або по суті системно

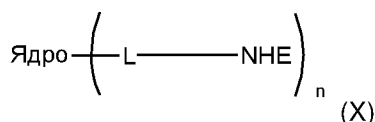
небідоступною; V являє собою гетероатом-вмісний фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули вибраний з заміщеного гуанідинільного фрагменту і заміщеного гетероциклічного фрагменту, який необов'язково може бути конденсованим з фрагментом остова з утворенням конденсованої біциклічної структури;

Остов являє собою циклічний або гетероциклічний остов або фрагмент підложки NHE-зв'язуючої малої молекули, яка прямо або побічно пов'язана з гетероатом-вмісним фрагментом B, і яка необов'язково заміщена однією або більше додатковими гідрокарбільними або гетерогідрокарбільними групами;

X являє собою зв'язок або спейсерний фрагмент, вибраний із групи, що складається з заміщених або незаміщених гідрокарбільних або гетерогідрокарбільних фрагментів і, зокрема, заміщених або незаміщених C₁₋₇ гідрокарбільних або гетерогідрокарбільних груп і заміщених або незаміщених, насичених або ненасичених, циклічних або гетероциклічних фрагментів, які пов'язують В і остов; і

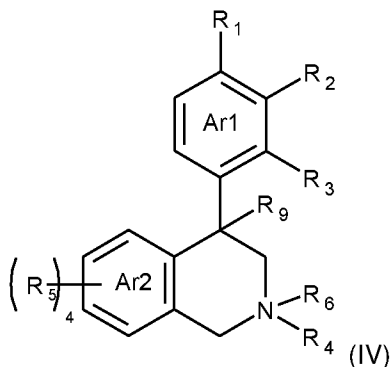
D і E дорівнюють цілим числам, кожне з яких незалежно має значення, рівне 1 або більше.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполука являє собою олігомер, дендример або полімер, і, крім того, де Z являє собою фрагмент ядра, що має два або більше сайтів в ньому для приєднання до множинних NHE-зв'язуючих малих молекул, прямо або побічно через зв'язуючий фрагмент, L, причому сполука має структуру Формули (X):



де L являє собою зв'язок або лінкер, що з'єднує ядро з NHE-зв'язуючою малою молекулою, і n дорівнює цілому числу від 2 або більше, і, крім того, кожна NHE-зв'язуюча мала молекула може бути однаковою або відрізнитися від інших.

У деяких варіантах здійснення винаходу NHE-зв'язуюча мала молекула має структуру Формули (IV):



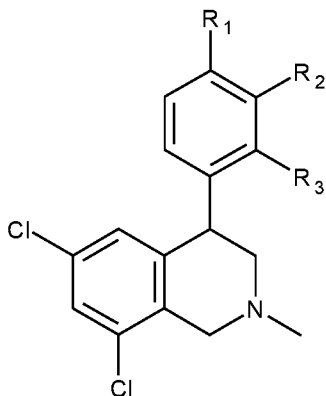
або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль, де: кожен R₁, R₂, R₃, R₅ і R₉ незалежно вибраний з H, галогену, -NR₇(CO)R₈, -(CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ и -NR₇SO₂NR₈, де R₇ і R₈ незалежно вибраний з H або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L;

R₄ вибраний з H, C₁-C₇ алкілу або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L;

R₆ відсутній або вибраний з H і C₁-C₇ алкілу; і

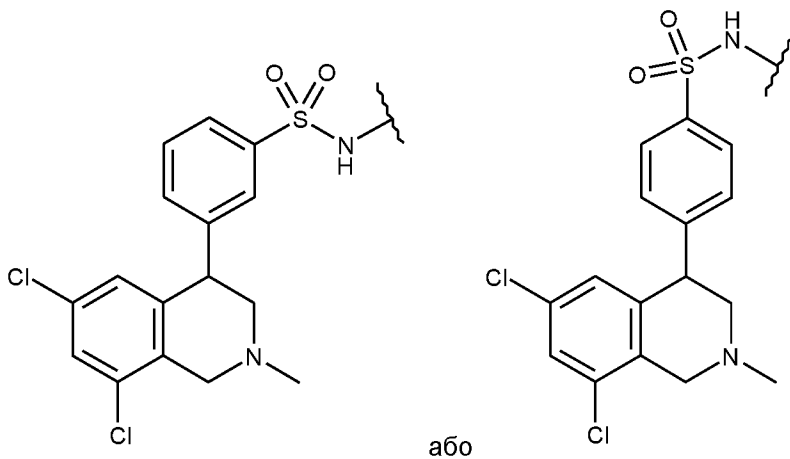
Ar₁ і Ar₂ незалежно являють собою ароматичне кільце або гетероароматичне кільце.

У визначених варіантах здійснення винаходу NHE-зв'язуюча мала молекула має наступну структуру:



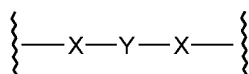
- або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль, де:
- кожен R_1 , R_2 і R_3 незалежно вибраний з H, галогену, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ і $-NR_7SO_2NR_8$, де R_7 і R_8 незалежно вибраний з H або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L.

У деяких варіантах здійснення винаходу NHE-зв'язуюча мала молекула має одну з наступних структур:



- або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль. В окремих випадках здійснення винаходу L являє собою поліалкіленгліколевий лінкер. В окремих випадках здійснення винаходу L являє собою поліетиленгліколевий лінкер. У деяких варіантах здійснення п дорівнює 2.

- У визначених варіантах здійснення винаходу ядро має наступну структуру:

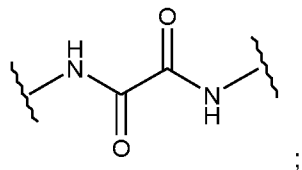
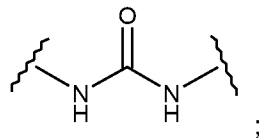


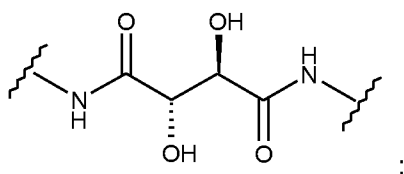
- де:
- X вибраний з групи, що складається з зв'язку, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, C_{1-6} алкілену, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-SO_2NH-$ і $-NHSO_2-$;

Y вибраний з групи, що складається з зв'язку, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілену, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, поліетиленгліколевого лінкера, $-(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}-$ і $-(CH_2)_{1-6}NY_1(CH_2)_{1-6}-$; і

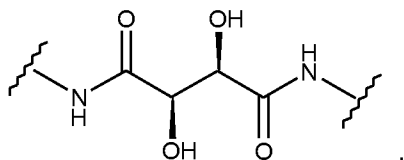
- Y_1 вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу ядро вибрано з групи, що складається з:

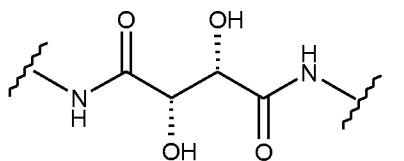




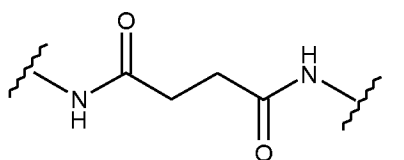
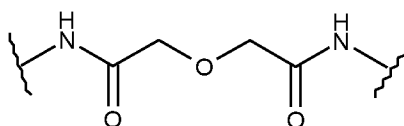
;



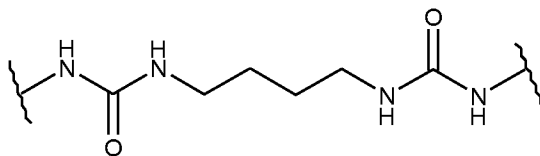
;



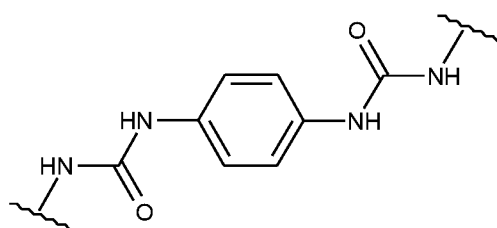
5



10



; а також



15 де: L являє собою зв'язок або сполучний фрагмент; NHE являє собою NHE-зв'язуючу малу молекулу; і n дорівнює ненульовому цілому числу.

У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою:

N,N',N''-(2,2',2''-нітрлотрис(етан-2,1-дііл))трис(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);

20 N,N'-(2,2'-(етан-1,2-діілбіс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);

N,N'-(1,4-феніленбіс(метилен))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);

25 N,N'-(1,4-феніленбіс(метилен))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);

N,N'-(бутан-1,4-дііл)біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);

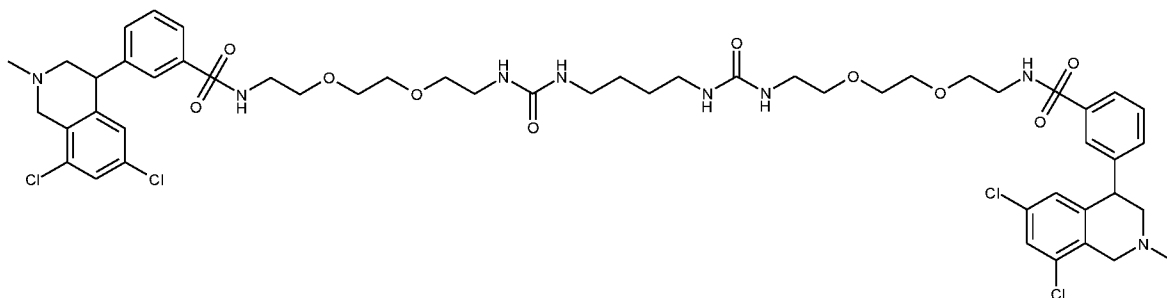
- N,N'-(додекан-1,12-дііл)біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3'''-(бутан-1,4-діілбіс(азантріл))тетракіс(пропан-3,1-дііл))тетракіс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- 5 N,N'-(бутан-1,4-дііл)біс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N,N'-(додекан-1,12-дііл)біс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- 10 N,N',N''-(2,2',2''-нітрилотрис(етан-2,1-дііл))трис(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3'''-(бутан-1,4-діілбіс(азантріл))тетракіс(пропан-3,1-дііл))тетракіс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N,N'-(1,4-феніленбіс(метилен))біс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- 15 N,N'-(2,2'-(етан-1,2-ділбіс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N1,N8-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)октандіамід;
- 20 2-(N-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл)сульфамоіламіно)етилфосфонову кислоту;
- 2-(N-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл)сульфамоіламіно)етилфосфонова кислота;
- N,N'-(бутан-1,4-дііл)біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- 25 N,N'-(1,4-феніленбіс(метилен))біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- N,N'-(2,2'-(етан-1,2-ділбіс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- 30 N,N'-(2,2'-(2,2'-оксибіс(етан-2,1-дііл)біс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід]
- (E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етокси)етил)сульфамоіл)фенокси)-3,5-дифлуорофеніл)-N-(діамінометилен)-2-метилакриламід;
- N,N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-діазапентакозан-1,25-дііл)біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- 35 N,N'-(13,20-діоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,21-діазадотриконтан-1,32-дііл)біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-оксибіс(метилен)біс(1H-1,2,3-триазол-4,1-дііл))біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс[(E)-N-(діамінометилен)-3-(3,5-дифлуор-4-(4-сульфамоілфенокси)феніл)-2-метилакриламід];
- 40 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-оксибіс(метилен)біс(1H-1,2,3-триазол-4,1-дііл))біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід)
- 1-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбонову кислоту;
- 45 N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N31-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-
- 50 нонаоксагентріаконтан-1,31-діамід;
- N1,N31-біс(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-
- нонаоксагентріаконтан-1,31-діамід;
- 55 N,N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-діазапентакозан-1,25-дііл)біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N1,N31-біс(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(діамінометиленаміно)-2-метил-3-оксопроп-1-еніл)-2,6-дифлуорофенокси)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-
- нонаоксагентріаконтан-1,31-діамід;

- N,N'-(13-оксо-3,6,9,17,20,23-гексаокса-12,14-діазапентакозан-1,25-дііл)біс(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- N1,N4-біс(20-(4-(4-((E)-3-(діамінометиленаміно)-2-метил-3-оксопроп-1-еніл)-2,6-дифлуорофенокси)фенілсульфонамідо)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаікозіл)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- 5 N1,N4-біс(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроікозохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N4-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-етил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- 10 3,3'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-оксибіс(етан-2,1-дііл)біс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс(6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4,2-дііл))діанілін;
- N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N4-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіно)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- 15 N1,N4-біс(1-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіно)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13-іл)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N2-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)оксаламід;
- N1,N4-біс(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- 20 N1,N4-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)сукцинамід;
- 2,2'-оксибіс(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)ацетамід);
- 25 (2R,3R)-N1,N4-біс(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіно)-3-оксопропокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- N1,N2-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)оксаламід;
- N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)сукцинамід;
- 30 N1,N3-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,2-диметилмалонамід;
- N1,N3-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,2-диметилмалонамід;
- 35 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(піридин-2,6-діілбіс(окси))біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
- 2,2'-(метилазандііл)біс(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)ацетамід)трис(2,2,2-трифлуороацетат);
- 40 5-аміно-N1,N3-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)ізофталамідтрис(2,2,2-трифлуороацетат);
- 2,2'-оксибіс(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)ацетамід);
- 5-бром-N1,N3-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)ізофталамід біс(2,2,2-трифлуороацетат);
- 45 N1,N3-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2-гідроксималонамід-біс(2,2,2-трифлуороацетат);
- N1,N2-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)оксаламід;
- 50 N1,N4-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)сукцинамід;
- 3,5-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етилкарбамоіл)бензенсульфонову кислоту;
- N1,N3-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-5-гідроксиізофталамід;
- 55 (2R,3R)-N1,N4-біс(3-((3-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)пропіл)(метил)аміно)пропіл)-2,3-дигідроксисукцинімід;
- 2,2'-оксибіс(N-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)еетил)ацетамід);

- N1,N3-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,2-диметилмалонамід;
 N1,N2-біс(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)оксаламід;
 5 2,2'-оксибіс(N-(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)ацетамід);
 N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)сукцинамід;
 10 N1,N4-біс(2-(2-(2-(4-((S або R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)сукцинамід;
 2,2'-оксибіс(N-(2-(2-(2-(4-((S або R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)ацетамід);
 (S або R)-N,N'-(10,17-діоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозан-1,26-дііл)біс(3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
 15 (S або R)-N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-феніленбіс(азандііл))біс(окси)метилен)біс(азандііл)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(3-((S або R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
 N,N'-(бутан-1,4-дііл)біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)ацетамідо)ацетамідо)ацетамід);
 20 N1,N4-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-феніленбіс(метилен))біс(азандііл)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(окси)біс(етан-2,1-дііл))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
 25 (2R,3R)-N1,N4-біс(2-(2-(2-(4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 N,N'-(13,20-діоксо-3,6,9,24,27,30-гексаокса-12,14,19,21-тетраазадотриаконтан-1,32-дііл)біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
 N,N'-(1,1'-(1,4-феніленбіс(азандііл))біс(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-дііл))біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід);
 30 (2R,3R)-N1,N4-біс(20-(4-(4-((E)-3-(діамінометиленаміно)-2-метил-3-оксопроп-1-еніл)-2,6-дифлуорофенокси)фенілсульфонамідо)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаікозіл)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 (E)-3-(4-(4-(N-(20-аміно-3,6,9,12,15,18-гексаоксаікозіл)сульфаміол)фенокси)-3,5-дифлуорофеніл)-N-(діамінометилен)-2-метилакриламід;
 35 (2R,3R)-N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(діамінометиленаміно)-2-метил-3-оксопроп-1-еніл)-2,6-дифлуорофенокси)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 2,2',2''-нітрилотрис(N-(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)ацетамід);
 40 N-(32-аміно-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтіл)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід;
 N1,N3,N5-трис(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)бензен-1,3,5-трикарбоксамід;
 N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)ітокси)ітокси)ітокси)ітил)терефталамід;
 45 N1,N31-біс(32-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-декаоксадотриаконтіл)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-нонаоксагентаконтан-1,31-діамід;
 2R,3R)-N1,N4-біс(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 50 N1,N3-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)бензен-1,3-дисульфонамід;
 N4,N4'-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)біфеніл-4,4'-дисульфонамід;
 55 (14R, 15R)-1-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)-14,15-дигідрокси-13-оксо-3,6,9-триокса-12-азагексадекан-16-ову кислоту;
 (2S,3S)-N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 N1,N4-біс(2-(2-(2-(2-(3-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілсульфонамідо)етокси)етокси)етокси)етил)-2,3-дигідроксисукцинімід;
 60

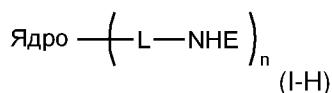
- [illegible]

(S або R)-N,N'-(1,1'-(1,4-феніленбіс(азандііл))біс(1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатридекан-13,1-дііл))біс(4-((S або R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід).
У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою:



5

У деяких варіантах здійснення винаходу сполука має наступну структуру Формулу (I-H):



10

або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль.

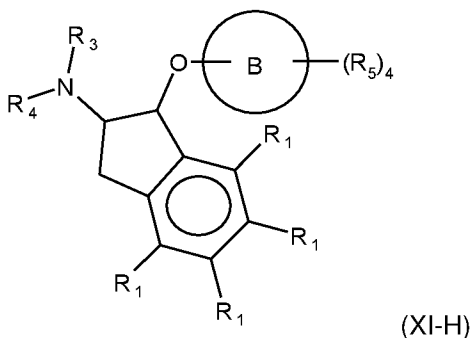
де:

(a) n дорівнює цілому числу, що дорівнює 2 або більше;

(b) Ядро являє собою фрагмент ядра, що має два або більше сайтів на ньому для приєднання до двох або більше NHE-зв'язуючих маломолекулярних фрагментів;

(c) L являє собою зв'язок або лінкер, що з'єднує фрагмент ядра з двома або більше фрагментами NHE-зв'язуючих малих молекул; і

(d) NHE являє собою фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули, що має наступну структуру Формули (XI-H):



де:

B вибраний з групи, що складається з арила і гетероцикліла;

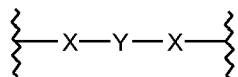
кожен R5 незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, галогену, необов'язково заміщеного C1-4алкілу, необов'язково заміщеного C1-4алкокси, необов'язково заміщеного C1-4тіоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, гідроксилу, оксо, ціано, нітро, -NR7R8, -NR7C(=O)R8, -NR7C(=O)OR8, -NR7C(=O)NR8R9, -NR7SO2R8, -NR7S(O)2NR8R9, -C(=O)OR7, -C(=O)R7, -C(=O)NR7R8, -S(O)1-2R7 и -SO2NR7R8, де R7, R8, і R9 незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, C1-4алкілу або зв'язку, що з'єднує фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули з L;

R3 і R4 незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену необов'язково заміщеного C1-4алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу і необов'язково заміщеного гетероарилу, або

R_3 і R_4 утворюють разом з нітрогеном, з яким вони пов'язані, необов'язково заміщений 4-8-членний гетероцикл; і

кожен R_1 незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, галогену, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу і необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси. У деяких варіантах здійснення винаходу п дорівнює 2. У певних варіантах здійснення винаходу L являє собою поліалкіленгліколевий лінкер. В окремих випадках здійснення винаходу L являє собою поліетиленгліколевий лінкер.

У визначених варіантах здійснення винаходу ядро має наступну структуру:



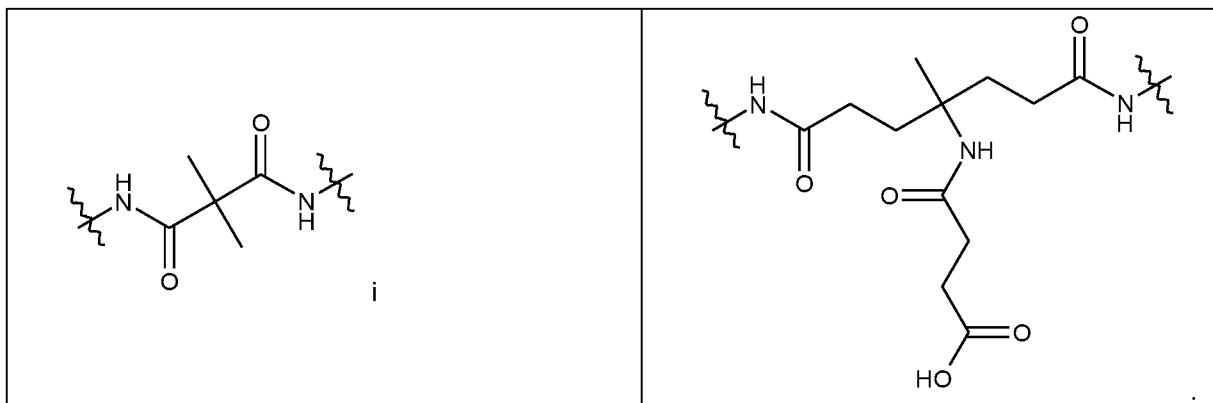
де:

X вибраний з групи, що складається зі зв'язку, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6} алкілену, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -SO₂NH- і -NH-SO₂-;

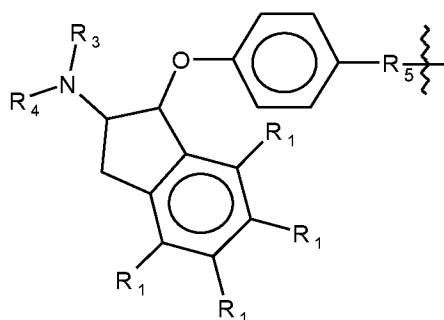
Y вибраний з групи, що складається зі зв'язку, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілену, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, поліетиленгліколевого лінкеру, -(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₆- і -(CH₂)₁₋₆NY₁(CH₂)₁₋₆-; і

Y₁ вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеного C_{1-8} алкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу ядро є вибраним з групи, що складається з



В визначених випадках здійснення винаходу фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули має наступну структуру Формули (XII-H):



(XII-H)

де:

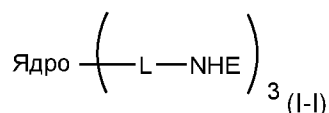
кожен R₃ і R₄ незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену і необов'язково заміщеного C₁₋₄алкілу, або R₃ і R₄, взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 4-8 членний гетероциклі;

кожен R₁ незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, галогену, C₁₋₆алкілу і C₁₋₆галогеналкілу; і

R₅ вибраний з групи, що складається з -SO₂-NR₇- і -NHC(=O)NH-, де R₇ являє собою гідроген або C₁₋₄алкіл.

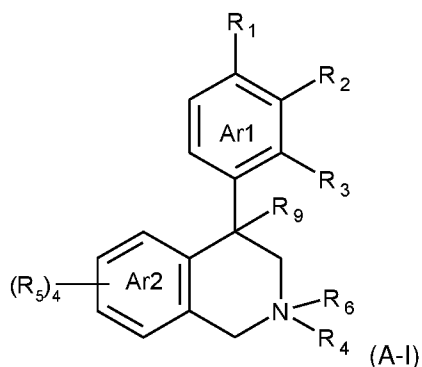
У деяких варіантах здійснення винаходу R₃ і R₄, взяті разом з атомом нітрогену до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5 або 6 членний гетероциклі. В окремих випадках здійснення винаходу необов'язково заміщений 5 або 6 членний гетероциклі являє собою піролідиніл або піперидиніл. В окремих випадках здійснення винаходу, необов'язково заміщений 5 або 6 членний гетероциклі являє собою піролідиніл або піперидиніл, кожен з яких заміщений щонайменше одним аміно або гідроксилем. У деяких варіантах здійснення винаходу R₃ і R₄ незалежно являють собою C₁₋₄ алкіл. В окремих випадках виконання винаходу R₃ і R₄ являють собою метил. У деяких варіантах здійснення винаходу кожен R₁ незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену або галогену. В окремих випадках здійснення винаходу кожен R₁ незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, F і Cl.

У певних варіантах здійснення винаходу сполука має наступну структуру Формули (I-I):



або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль, де:

(а) NHE являє собою фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули, що має наступну структуру Формули (A-I):



де:

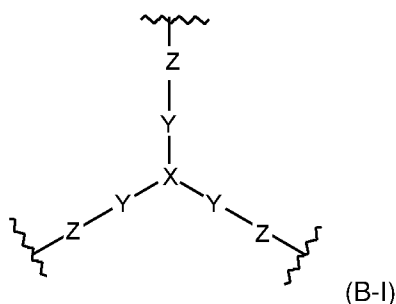
кожен R_1 , R_2 , R_3 , R_5 і R_9 незалежно вибраний з H, галогену, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ і $-NR_7SO_2NR_8$, де R_7 і R_8 незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкіла, $-C_{1-6}$ алкіл-ОН або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше одна з них являє собою зв'язок, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L;

R_4 вибраний з H, C_{1-7} алкілу або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L;

R_6 відсутній або вибраний з H і C_{1-7} алкілу; і

Ar_1 і Ar_2 незалежно являють собою ароматичне кільце або гетероароматичне кільце;

(b) Ядро являє собою фрагмент ядра, що має наступну структуру Формули (B-I):



де:

X вибраний з $C(X_1)$, N і $N(C_{1-6}$ алкілу);

X_1 вибраний з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, $-NX_aX_b$, $-NO_2$, $-NX_c-C(=O)-NX_c-X_a$, $-C(=O)NX_c-X_a$, $-NX_c-C(=O)-X_a$, $-NX_c-SO_2-X_a$, $-C(=O)-X_a$ і $-OX_a$,

кожен X_a і X_b незалежно вибраний з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероарилаалкілу;

Y являє собою C_{1-6} алкілен;

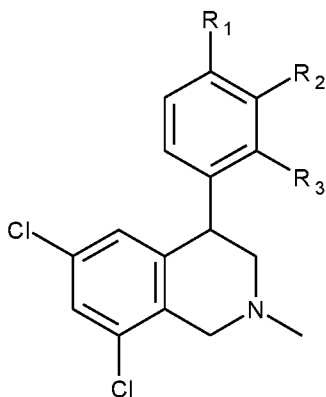
Z вибраний з $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ і гетероарилу, коли X являє собою CX_1 ;

Z вибраний з $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ і гетероарилу, коли X являє собою N або $N(C_{1-6}$ алкіл); і

кожен X_c і Z_a незалежно вибраний з гідрогену і C_{1-6} алкілу; і

(c) L являє собою зв'язок або лінкер, що з'єднує фрагмент ядра з фрагментами NHE-зв'язуючої малої молекули.

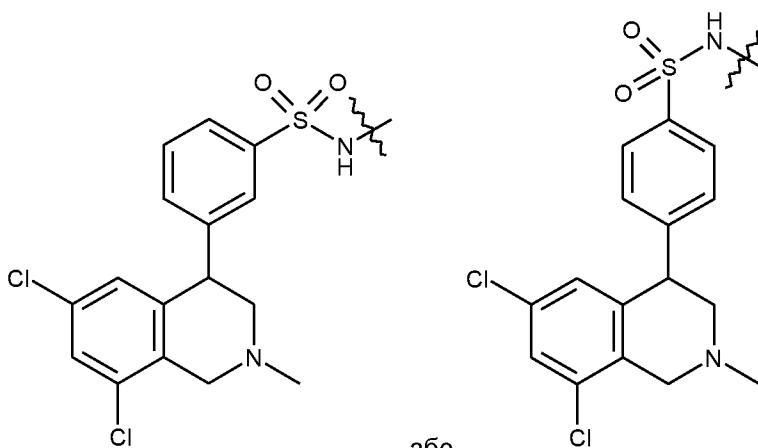
У деяких варіантах здійснення винаходу фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули має наступну структуру:



де:

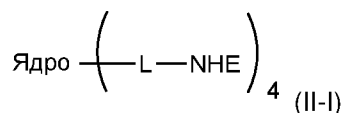
кожен R_1 , R_2 і R_3 незалежно вибрані з H, галогену, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, і $-NR_7SO_2NR_8$, де R_7 і R_8 незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-ОН або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує NHE-зв'язує малу молекулу з L.

У деяких варіантах здійснення винаходу фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули має одну з наступних структур:



У деяких варіантах здійснення винаходу L являє собою поліалкіленгліколевий лінкер. В окремих випадках здійснення винаходу L являє собою поліетиленгліколевий лінкер. У деяких варіантах здійснення винаходу X являє собою $C(X_1)$. У деяких варіантах здійснення винаходу кожен X_c являє собою гідроген. В окремих випадках здійснення винаходу X являє собою N. В окремих випадках здійснення винаходу кожен Z_a являє собою гідроген.

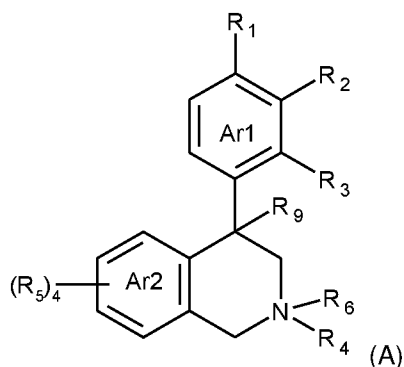
У деяких варіантах здійснення винаходу сполука має структуру Формули (II):



або її стереоізомер, проліки або фармацевтично прийнятна сіль,

де:

(а) NHE являє собою фрагмент NHE-зв'язуючої малої молекули, що має структуру формули (A-I):



де:

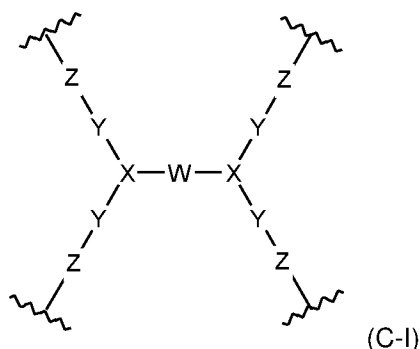
кожен R_1 , R_2 , R_3 , R_5 і R_9 незалежно вибрані з H, галогену, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ і $-NR_7SO_2NR_8$, де R_7 і R_8 незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-ОН або зв'язку, що з'єднує ННН-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує ННН-зв'язуючу малу молекулу з L;

R_4 вибраний з H, C_{1-7} алкілу або зв'язку, що з'єднує ННН-зв'язуючу малу молекулу з L;

R_6 відсутній або вибраний з H і C_{1-7} алкілу; і

Ar_1 і Ar_2 незалежно являють собою ароматичне кільце або гетероароматичне кільце;

(b) Ядро являє собою фрагмент ядра, що має наступну структуру формули (C-I):



де:

W вибраний з алкілену, поліалкіленгліколю, $-C(=O)-NH-(алкілен)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-(поліалкіленгліколь)-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-(алкілен)-C(=O)-$, $-C(=O)-(поліалкіленгліколь)-C(=O)-$ і циклоалкілу,

X являє собою N;

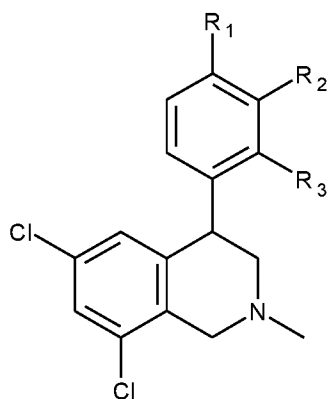
Y являє собою C_{1-6} алкілен;

Z вибраний з $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ і гетероарилу;

кожен Z_a незалежно вибраний з гідрогену і C_{1-6} алкілу; і

(с) L являє собою зв'язок або лінкер, що з'єднує фрагмент ядра з ННН-зв'язуючими малими молекулами.

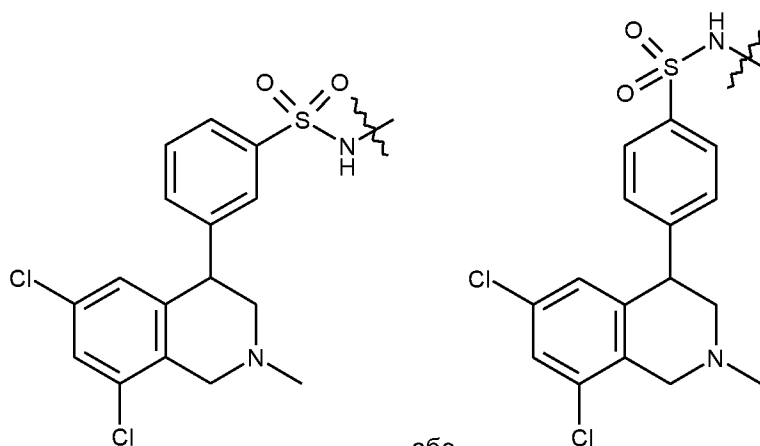
У певних варіантах здійснення винаходу фрагмент ННН-зв'язуючої малої молекули має наступну структуру:



де:

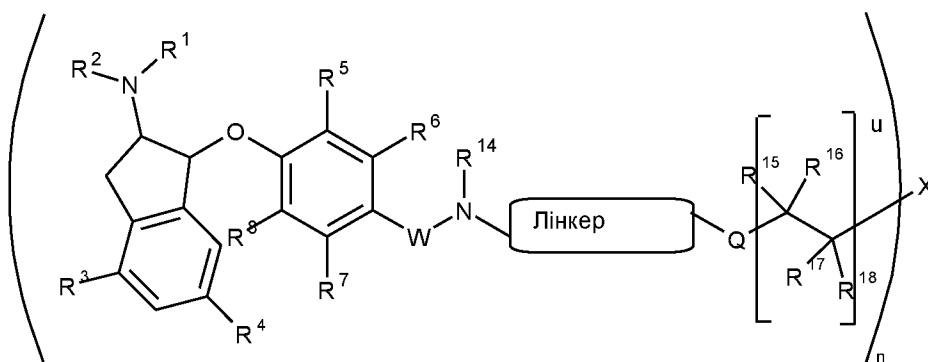
- кожен R_1 , R_2 і R_3 незалежно вибрані з H, галогену, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$, і $-NR_7SO_2NR_8$, де R_7 і R_8 незалежно вибрані з H, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл-ОН або зв'язку, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L, за умови, що щонайменше один з них являє собою зв'язок, що з'єднує NHE-зв'язуючу малу молекулу з L.

У певних варіантах здійснення винаходу фрагмент NHE- зв'язуючої малої молекули має одну з наступних структур:



або

В іншому варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE являє собою:



і її фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати, гідрати, ізомери і таутомери, де:

лінкер являє собою $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

W незалежно являє собою в кожному випадку $S(O)_2$, $C(O)$ або $-(CH_2)_m-$; Z незалежно являє собою в кожному випадку зв'язок, $C(O)$ або $-C(O)NH-$;

Y незалежно являє собою в кожному випадку O, S, NH, N(C₁-C₃алкіл) або -C(O)NH-;
 Q являє собою зв'язок, NH, -C(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)N(CH₃)- або -NHC(O)NH-(CHR¹³);
 m дорівнює цілому числу від 1 до 2; n дорівнює цілому числу від 1 до 4;
 r і p незалежно дорівнюють в кожному випадку цілим числам від 0 до 8;

5 s дорівнює цілому числу від 0 до 4;

t дорівнює цілому числу від 0 до 4;

u дорівнює цілому числу від 0 до 2;

10 R¹ і R² незалежно являють собою H, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₄-C₈циклоалкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₈циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, причому кожен алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше галогеном, OH, CN, -NO₂, оксо, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(O)R⁹, C₁-C₆алкілом, C₂-C₆алкенілом, C₄-C₈циклоалкенілом, C₂-C₆алкінілом, C₃-C₈циклоалкілом, гетероциклілом, гетероциклом, арилом або гетероарилом; або

15 R¹ і R² разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероцикліл або гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, причому гетероциклільна або гетероарильна група необов'язково заміщена одним або більше галогеном, OH, CN, -NO₂, оксо, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(O)R⁹, C₁-C₆алкілом, C₂-C₆алкенілом, C₄-C₈циклоалкенілом, C₂-C₆алкінілом, C₃-C₈циклоалкілом, гетероциклілом, гетероциклом, арилом або гетероарилом;

R³ і R⁴ незалежно являють собою галоген, OH, CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₆галогеналкокси або -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ незалежно являють собою H, галоген, OH, CN, -NO₂, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₄-C₈циклоалкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₈циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂-, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(O)R⁹;

30 R⁹ і R¹⁰ незалежно являють собою H, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₄-C₈циклоалкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₈циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O,

X являє собою зв'язок, H, N, O, CR¹¹R¹², CR¹¹, C, -NHC(O)NH- або C₃-C₆циклоалкіл;

R¹¹ і R¹² незалежно являють собою H, C₁-C₆алкіл, OH, NH₂, CN або NO₂;

35 R¹³ незалежно являє собою в кожному випадку зв'язок, H, C₁-C₆алкіл, C₄-C₈циклоалкеніл, C₃-C₈циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, причому кожен циклоалкеніл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше R¹⁹;

R¹⁴ незалежно являє собою в кожному випадку H, C₁-C₆алкіл або

40 R⁶ і R¹⁴ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть об'єднуватися з утворенням, незалежно, в кожному разі 5-6-членного гетероциклілу, причому кожен C₃-C₈ циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений одним або більше R¹⁹; або

R¹³ і R¹⁴ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть об'єднуватися з утворенням незалежно в кожному випадку C₃-C₈ циклоалкілу, гетероциклілу, арилу або гетероарилу, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, причому кожен гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше R¹⁹;

45 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸ незалежно в кожному випадку являють собою H, OH, NH₂ або C₁-C₃ алкіл, причому алкіл необов'язково заміщений одним або більше R¹⁹; і

R¹⁹ незалежно в кожному випадку являють собою H, OH, NH₂, оксо, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₁-C₆алкокси.

50 У варіанті здійснення винаходу сполука інгібітора NHE3 являє собою сполуку відповідно до наведеної вище формули за умови, що:

(1) коли X являє собою H, n дорівнює 1;

(2) коли X являє собою зв'язок, O або CR¹¹R¹², n дорівнює 2;

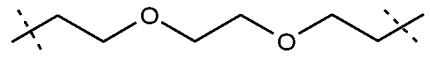
(3) коли n дорівнює 3, X являє собою CR¹¹ або N;

(4) коли n дорівнює 4, X являє собою C;

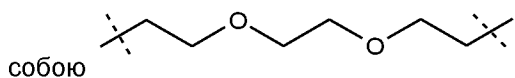
55 (5) тільки один з Q або X являє собою -NHC(O)NH- в один і той же час,

(6) R¹ і R² разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, не можуть утворювати піролідиніл;

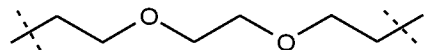
(7) коли R¹ і R² являють собою метил, R³ і R⁴ являють собою галоген, і R⁵ і R⁸ являють

собою H, лінкер не являє собою  ;

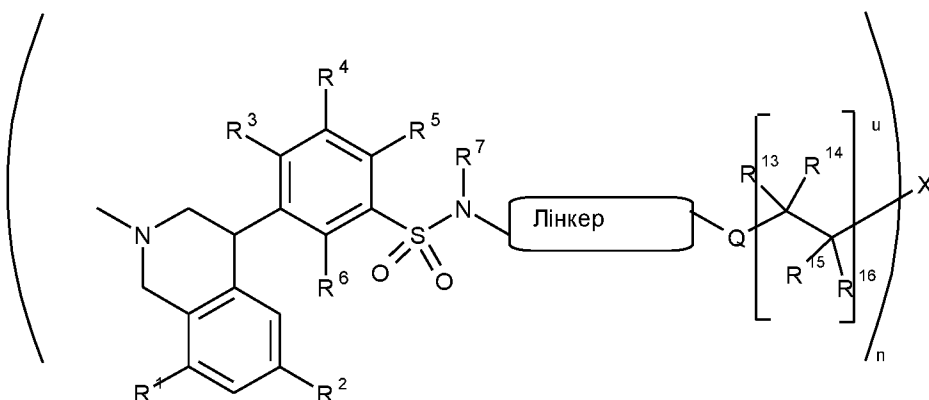
(8) коли R^1 і R^2 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, R^3 і R^4 являють собою галоген, і R^5 і R^8 являють собою H, лінкер не являє



(9) коли R^1 і R^2 , разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 3-амінопіперидин-1-іл, R^3 і R^4 являють собою галоген, і R^5 , R^6 , R^7 , і R^8 являють собою H, лінкер не являє собою



У варіанті здійснення винаходу сполука NHE3 має структуру наступної формули:



і її фармацевтично прийнятні солі, проліки, сольвати, гідрати, ізомери і таутомери, де:

Лінкер являє собою $-(CHR^8)_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^8-(CH_2)_t-Z-$;

Q являє собою зв'язок або $-NHC(O)NH-$; Z незалежно являє собою, в кожному випадку, зв'язок, $C(O)$ або $-C(O)NH-$;

Y незалежно являє собою, в кожному випадку, O, S, NH, $N(C_1-C_3\text{алкіл})$ або $-C(O)NH-$;

X являє собою зв'язок, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C або $-NHC(O)NH-$;

n дорівнює цілому числу від 2 до 4;

r і p незалежно являють собою, в кожному випадку, цілі числа від 0 до 8;

s дорівнює цілому числу від 0 до 4;

t дорівнює цілому числу від 0 до 4;

u дорівнює цілому числу від 0 до 2;

R^1 і R^2 незалежно являють собою галоген, OH, CN, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкіл, C_1-C_6 галогеналкокси або $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно являють собою H, галоген, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_4-C_8 циклоалкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероциклі, арил, гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

R^7 незалежно являє собою, у кожному випадку, H, C_1-C_6 алкіл або C_1-C_6 галогеналкіл;

R^8 незалежно являє собою, у кожному випадку, зв'язок, H, C_1-C_6 алкіл, C_4-C_8 циклоалкеніл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероциклі, арил або гетероарил, причому кожен циклоалкеніл, циклоалкіл, гетероциклі, арил, або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше R^{17} ; або

R^7 і R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть об'єднуватися, утворюючи незалежно в кожному випадку гетероциклі або гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O, де кожен гетероциклі або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше R^{17} ;

R^9 і R^{10} незалежно являють собою H, C_1-C_6 алкіл, C_2-C_6 алкеніл, C_4-C_8 циклоалкеніл, C_2-C_6 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероциклі, арил або гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, S, P і O;

R^{11} і R^{12} незалежно являють собою H, C_1-C_6 алкіл, OH, NH_2 , CN або NO_2 ;

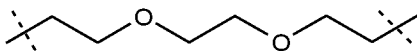
R^{13} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно являють собою, у кожному випадку, H, OH, NH_2 або C_1-C_3 алкіл, причому алкіл необов'язково заміщений одним або більше R^{17} ; і

R^{17} незалежно являє собою, у кожному випадку, H, OH, NH_2 , оксо, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 галогеналкіл або C_1-C_6 алкокси.

У варіанті здійснення винаходу сполука інгібітора NHE3 має структуру відповідно до наведеної вище формули за умови, що:

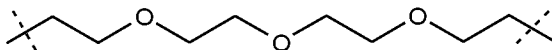
(1) коли X являє собою зв'язок, O або $CR^{11}R^{12}$, n дорівнює 2;

- (2) коли n дорівнює 3, X являє собою CR^{11} або N ;
- (3) коли n дорівнює 4, X являє собою C ;
- (4) тільки один з Q або X являє собою $-NHC(O)NH-$ в один і той же час;
- (5) коли R^1 і R^2 являють собою хлор, Q являє собою $-NHC(O)NH-$ і R^3, R^4, R^5 , і R^6 являють



5 собою Н, лінкер не являє собою ; або

- (6) коли R^1 і R^2 являють собою хлор, Q являє собою $-NHC(O)NH-$ і R^3 , R^4 , R^5 , і R^6 являють



собою Н, лінкер не являє собою

У варіанті здійснення винаходу сполука інгібітора NHE3 має структуру наступної формули:

- [illegible]

- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- 5 N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-метилбензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-метилбензенсульфонамід];
- 10 N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-метилбензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[5-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-2-метилбензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[5-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-2-метилбензенсульфонамід];
- 15 N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[5-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-2-метилбензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-флуоробензенсульфонамід];
- N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-флуоробензенсульфонамід];
- 20 N,N'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)-4-флуоробензенсульфонамід];
- N,N'-[(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піперидин-1,4-дііл)]біс[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- 25 N,N'-[(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піперидин-1,4-дііл)]біс[3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- 1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[N-([3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сульфоніл)формамід];
- 30 1,1'-[(3R,3'R)-(7,14-Діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозан-1,20-дііл)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[N-([3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сульфоніл)формамід];
- 1,1'-(5,12-Діоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-дііл)біс[N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сульфоніл)піперидин-4-карбоксамід];
- 35 1,1'-(5,12-Діоксо-4,6,11,13-тетраазагексадекан-1,16-дііл)біс[N-([3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сульфоніл)піперидин-3-карбоксамід];
- N¹,N¹⁸-Біс[3-(6,8-дихлор-2-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сульфоніл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід];
- N,N'-[(3S,3'S)-(6,13-Діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіол)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- 40 N,N'-[(3S,3'S)-(6,13-Діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіол)біс(піролідин-1,3-дііл)]біс[3-(6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];
- 1-[2-(2-([1-([3-([S)-6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)окси)етокси)етил]-3-[4-(3-[2-(2-([1-([3-([S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)окси)етокси)етил]уреїдо)бутил]сечовина;
- 45 1-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл)сульфоніл)піролідин-3-іл)окси)етокси)етил)-3-(4-(3-(2-(2-(((R)-1-((3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл)сульфоніл)піролідин-3-іл)окси)етокси)етил]уреїдо)бутил]сечовина;
- 50 1-(2-[2-([3-([S)-1-([3-([S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піролідин-3-іл)окси)етокси)етил]-3-(4-[3-(2-[2-([3-([S)-1-([3-([S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піролідин-3-іл)окси)етокси)етил]уреїдо)бутил]сечовина;
- 55 3-([S)-6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]-N-[(3R,28R)-28-([3-([S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфонамід]-2,29-диметил-12,19-діоксо-5,8,23,26-тетраокса-11,13,18,20-тетраазатриконтан-3-іл]бензенсульфонамід];
- N,N'-(10-Оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-діазанонадекан-1,19-дііл)біс[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];

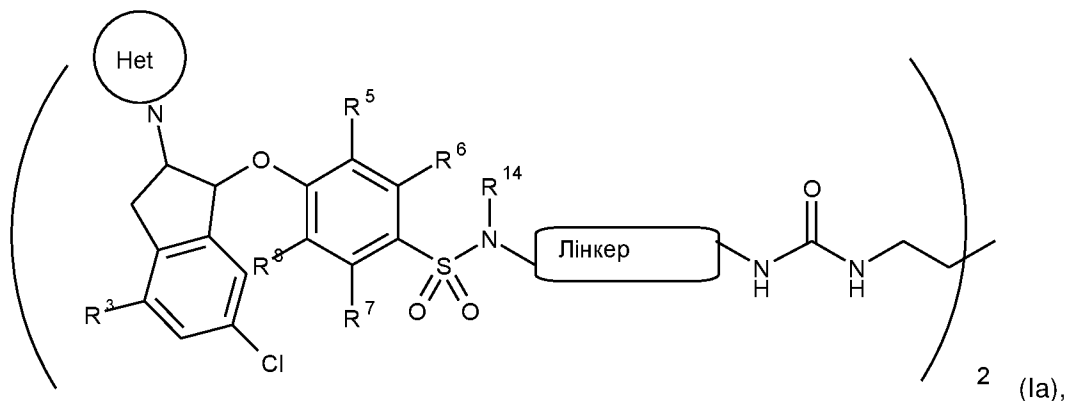
N,N'-[(3S,3'S)-(7-Оксо-3,11-діокса-6,8-діазатридекан-1,13-дііл)біс[піролідин-1,3-диіл)]біс(3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)бензенсульфонамід];

N¹,N¹⁸-Біс(1-[(3-[(S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід;

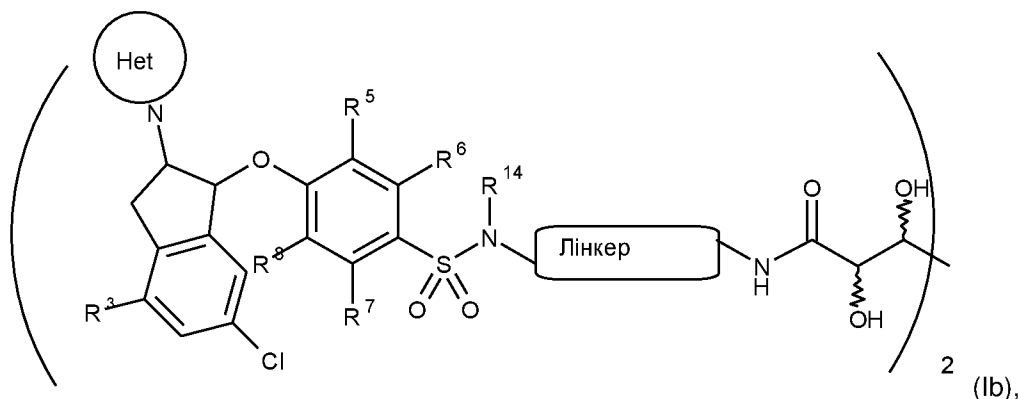
N¹,N¹⁸-Біс(1-[(3-[(S)-6-хлор-8-ціано-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід; або

N¹,N¹⁸-Біс(1-[(3-[(S)-6-хлор-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл]феніл)сульфоніл]піперидин-4-іл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід.

В одному варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE3 являє собою сполуку формули:



В одному варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE3 являє собою сполуку формули:



У варіанті здійснення винаходу інгібітор NHE3 являє собою одну з наведених нижче сполук:

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-4,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-метилбензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]-3-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-4,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-метилбензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]карбамоіл]аміно)бутил] сечовина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-4,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-флуоробензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-4,6-дихлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-флуоробензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]карбамоіл]аміно)бутил] сечовина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]карбамоіл]аміно)бутил]сечовина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]карбамоіл]аміно)бутил] сечовина;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]-6-хлор-4-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензен)сульфонамідо]етокси]етокси)етил]карбамоіл]аміно)бутил]сечовина;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-
 ([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-флуорофеніл
 сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл)-3-
 флуоробензенсульфонаміду тетра(трифлуороацетат);
- 5 4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-
 ([4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-флуорофеніл
 сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл)-3-
 флуоробензенсульфонаміду тетра(трифлуороацетат);
- 10 4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-4-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-4-метил-
 2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-метилфеніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-
 діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]-3-метилбензенсульфонаміду
 тетра(трифлуороацетат);
- 15 4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-4-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-4-метил-
 2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3-метилфеніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-
 діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]-3-метилбензенсульфонаміду
 тетра(трифлуороацетат);
- 20 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[1-(18-[4-([4-
 ([[(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)
 піперидин-1-іл]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоіл)піперидин-4-іл]
 бензенсульфонамід;
- 25 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(14-[(S)-
 3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]
 сульфонамідо)піролідин-1-іл]-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадеканоіл)піролідин-3-
 іл]бензенсульфонамід;
- 30 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-[(2S,
 13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-2,13-диметил-4,11,14-триоксо-3,5,10,12-
 тетраазатетрадеканоіл)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;
- 35 N¹,N¹⁴-бис(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-4,11-діоксо-3,5,10,12-
 тетраазатетрадекандіамід;
- 40 N¹,N¹⁴-біс(2-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-4,11-діоксо-3,5,10,12-
 тетраазатетрадекандіамід;
- 45 N¹,N¹⁸-біс(1-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфоніл)піперидин-4-іл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід;
- 50 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-
 інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-10,17-діоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-
 тетраазагексакозил]бензенсульфонамід;
- 55 -([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-(диметиламіно)піперидин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-
 інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-10,17-діоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-
 тетраазагексакозил]бензенсульфонамід;
- 60 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[1-(20-[4-([4-
 ([[(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамід]
 піперидин-1-іл)-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил]піперидин-4-іл)
 бензенсульфонамід;
- N¹,N¹⁸-біс([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфоніл)-6,13-діоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадекандіамід;
- N-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфоніл)-1-[16-([4-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-
 інден-1-іл]окси)феніл]сульфоніл)карбамоіл]піперидин-1-іл)-5,12-діоксо-4,6,11,13-
 тетраазагексадецил]піперидин-4-карбоксамід;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(20-
 [(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]
 сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-
 іл]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діюкса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл)бензенсульфонамід;

5 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-
 [(S)-1-(20-([(S)-3-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)
 піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси)-N-
10 [(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-
іл)окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)
піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([1S,2S)-2-([1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси)-N-[(S)-1-(20-([S]-3-([4-([1S,2S)-2-([1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси)феніл)сульфонамідо)піролідін-1-іл]-7,14-діксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідін-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-2-[(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]-6-хлор-4-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

25 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензісульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-
30 [(S)-1-(20-[(S)-3-([(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-
іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)
піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([[(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-
 35 [(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([[(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(S)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-
 іл]окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)
 піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-[(3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([1S,2S]-6-хлор-4-ціано-2-[(3S,5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси)феніл)сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

45 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(20-([(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл)сульфонамідо)-2-оксопіперидин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)-2-оксопіперидин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r, 50 4r)-4-(3-[2-(2-[2-(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)етокси)етокси)етил]уреїдо)циклогексил]уреїдо)етокси]етокси)етил]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(18-([(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоіл)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;

4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензенсульфонамід;

60 N-(2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил)-4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензенсульфонамід;

- N-[1-(4-амінобутаноіл)піперидин-4-іл]-4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)бензенсульфонамід; і
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-(3-оксо-7,10-діокса-2,4-діазадодекан-12-іл)бензенсульфонамід;
- 5 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-(1-[4-(3-метилуреїдо)бутаноіл]піперидин-4-іл)бензенсульфонамід;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(2S, 3R, 4S, 5R)-1,3,4,5,6-пентагідроксигексан-2-іл]бензенсульфонамід;
- 10 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-N-[(2S, 3R, 4S, 5R)-1,3,4,5,6-пентагідроксигексан-2-іл]піперидин-1-карбоксамід;
- 4-(3-[4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-4-оксобутил]уреїдо)-N-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфоніл)бутанамід;
- 15 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піперидин-1-іл]-4-оксобутил)уреїдо]бутаноіл)піперидин-4-іл]бензенсульфонамід;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[19-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-10-оксо-3,6,14,17-тетраокса-9,11-діазанадецил]бензенсульфонамід;
- 20 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-амідо-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[26-([(1S,2S)-6-хлор-4-амідо-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-10,17-діоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензенсульфонамід;
- 25 4-([(1S,2S)-4-ціано-6-метил-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[26-([(1S,2S)-4-ціано-6-метил-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)-10,17-діоксо-3,6,21,24-тетраокса-9,11,16,18-тетраазагексакозил]бензенсульфонамід;
- 1,1'-(бутан-1,4-дііл)біс[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]-4-оксобутил)сечовина];
- 30 1,1'-(бутан-1,4-дііл)біс[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]-4-оксобутил)сечовина];
- N,N'-(6,14-діоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанадекан-1,19-дііл)біс[6-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксамід];
- 35 N,N'-(6,14-діоксо-10-окса-5,7,13,15-тетраазанадекан-1,19-дііл)біс[7-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксамід];
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоіл)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;
- 40 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-[(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоіл)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;
- 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[1-(18-[4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піперидин-1-іл]-6,13,18-триоксо-5,7,12,14-тетраазаоктадеканоіл)піперидин-4-іл]бензенсульфонамід;
- 45 N¹,N¹⁴-біс(2-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-4,11-діоксо-3,5,10,12-тетраазатетрадекандіамід;
- 50 4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[1-(20-[4-([(1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піперидин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піперидин-4-іл]бензенсульфонамід;
- 55 4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-7,14-діоксо-3,18-діокса-6,8,13,15-тетраазаікозил)піролідин-3-іл]бензенсульфонамід;
- 60 N¹,N¹⁴-біс(2-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-4,6-дихлор-2-[(R)-3-метилпіперазин-1-іл]-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)феніл]сульфонамідо)піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-4,11-діоксо-3,5,10,12-

тетраазатетрадекандіамід;

1,1'-(бутан-1,4-дііл)біс(3-[2-(2-[6-((1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-1-оксоізоіндолін-2-іл]етокси)етил]сечовина); і

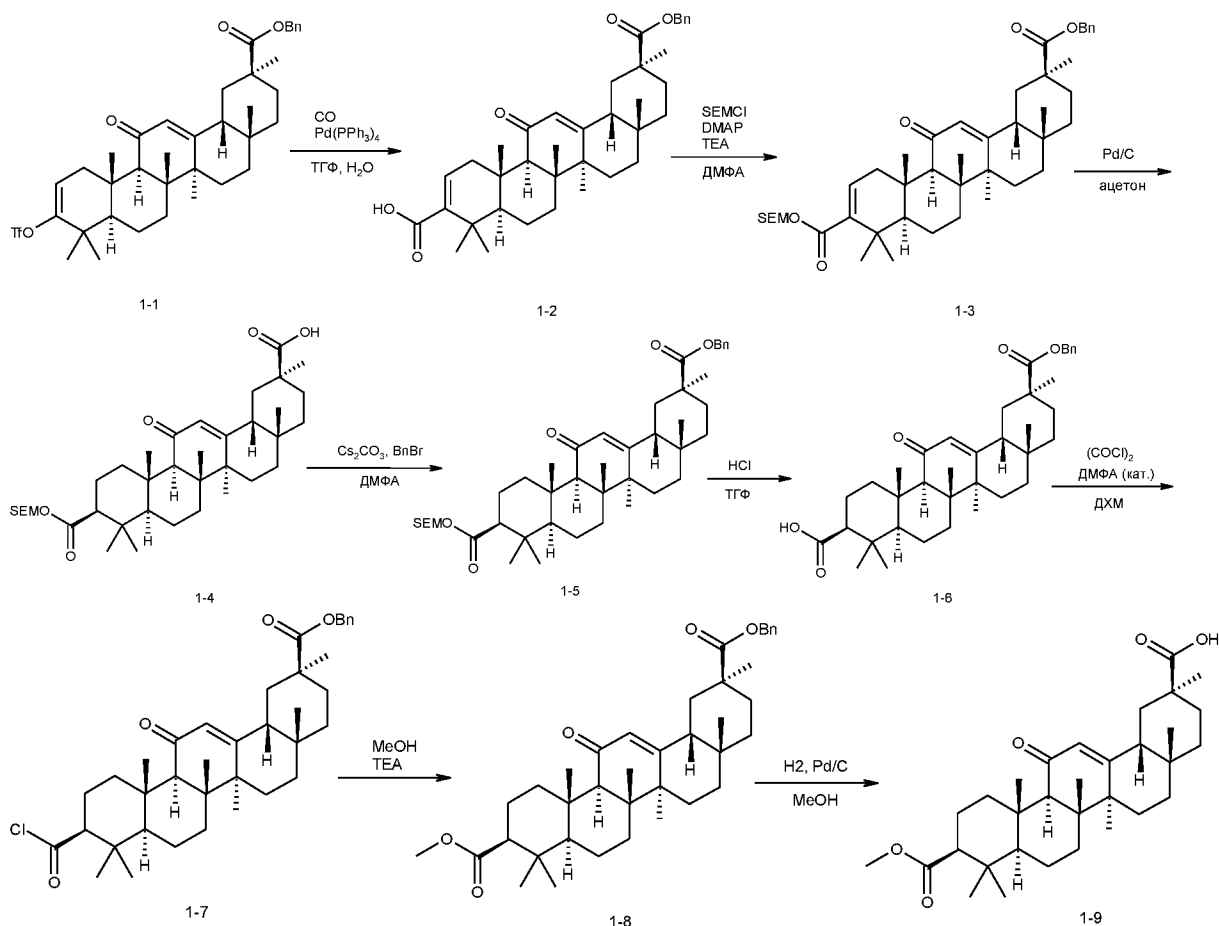
1,1'-(бутан-1,4-дііл)біс(3-[2-(2-[5-((1S,2S)-6-хлор-4-ціано-2-(піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]окси)-1-оксоізоіндолін-2-іл]етокси)етил]сечовина);

ПРИКЛАДИ

Даний винахід буде більш повно зрозумілим при посиланні на наступні приклади. Однак їх не слід тлумачити як обмежуючі обсяг даного винаходу. Наприклад, синтез не наведених в якості прикладу сполук може бути успішно виконаний за допомогою модифікацій, очевидних для фахівців в даній галузі техніки, наприклад, шляхом відповідного захисту заважаючих груп, з використанням інших відповідних реагентів, відомих в даній галузі техніки, відмінних від описаних, і/або шляхом внесення рутинних змін умов реакції. Альтернативно, інші реакції, описані в даному документі або відомі в даній галузі техніки, будуть визнані придатними для отримання інших сполук, описаних в даному документі.

Приклад 1

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (1-9)



Синтез (4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-октадекагідропіцен-3-карбонової кислоти (1-2). В 1 л реактор високого тиску (10 атм), продували і підтримували інертну атмосферу CO , помістили бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((трифлуорометил)сульфоніл)окси)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2-карбоксилат (отриманий згідно з методом, описаним в патенті США 20160151387) (11г, 15,92 ммоль, 1,00 екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4г, 3,46 ммоль, 0,20 екв.), ТГФ (250 мл) і воду (150 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 днів при 50°C . Отриманий розчин екстрагували 3×150 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 3×150 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над

безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:10). Неочищений продукт (20 мл) очищали за допомогою флеш-препаративної ВЕРХ з наступними умовами (CombiFlash-1): Колонка, C₁₈ силікагель; рухома фаза, ACN:вода = 100:0; Детектор, УФ 254 нм. Отримали 1 л продукту. Це дозволило отримати 6,5 г (69,6 %) 1-2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез 2-бензил-10-((2-(триметилсиліл)етокси)метил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (1-3). В 250 мл круглодонну колбу помістили 1-2 (3г, 5,11 ммоль, 1,00 екв.), ДМФА (30 мл), DMAP (102,4 мг, 0,84 ммоль, 0,10 екв.). Після чого при перемішуванні по краплях додавали TEA (3 мл, 5,80 екв.) при 0 °С. До цього по краплях додали SEMCI (4,2 мл, 4,80 екв.) при перемішуванні при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш гасили додаванням 50 мл водн. K₂CO₃. Отриманий розчин розбавляли 250 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 3×150 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/ петролейним етером (1:10). Це дозволило отримати 3,5 г (95,5 %) 1-3 світло-жовтого масла.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (1-4). У 300 мл реактор високого тиску (40 атм.) продували і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 1-3 (6,6г, 9,20 ммоль, 1,00 екв.), паладій на сухому і активованому вугіллі (1,32г, 0, 20 екв.), ацетон (150 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 50 °С. Тверді речовини збирали фільтруванням. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 4,2 г (73 %) 1-4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез 2-бензил-10-((2-(триметилсиліл)етокси)метил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (1-5). У 250 мл круглодонну колбу помістили 1-4 (5,25г, 8,35 ммоль, 1,00 екв.), ДМФА (70 мл), Cs₂CO₃ (4,1г, 12,58 ммоль, 1,50 екв.), VnBr (2,86г, 16,72 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Отриманий розчин розбавляли 250 мл ДХМ. Отриманий розчин екстрагували 2×100 мл ДХМ і органічні шари об'єднували і сушили в печі при зниженому тиску. Отриманий залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:10). Це дозволило отримати 6 г (99 %) 1-5 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-карбонової кислоти (1-6). У 250 мл круглодонну колбу помістили 1-5 (5,6г, 7,79 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (40 мл). Потім додавали соляну кислоту (4М, 30 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Значення рН розчину довели до 3 за допомогою бікарбонату натрію (насичений). Отриманий розчин екстрагували 3×100 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 2×150 мл насиченим водним розчином хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Неочищений продукт (20 мл) очищали флеш-препаративною ВЕРХ з наступними умовами (CombiFlash-1): Колонка, C₁₈ силікагель; рухома фаза, ACN:вода = 100:0; Детектор, УФ 254 нм. Отримали 1 л продукту. Це дозволило отримати 3,1 г (68 %, чистота 97 %) 1-6 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 589,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d: δ 0.76 (с, 4H), 0.91 (с, 5H), 1.01-1.21 (м, 12H), 1.24-1.49 (м, 9H), 1.56-1.75 (м, 4H), 1.83 (тд, J = 13.6, 4.6 Гц, 1H), 1.91-2.10 (м, 5H), 2.23 (д, J = 8.2 Hz, 1H), 2.37 (с, 1H), 2.86 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 5.11 (д, J = 12.0 Гц, 1H), 5.23 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 5.57 (с, 1H), 7.30-7.45 (м, 5H).

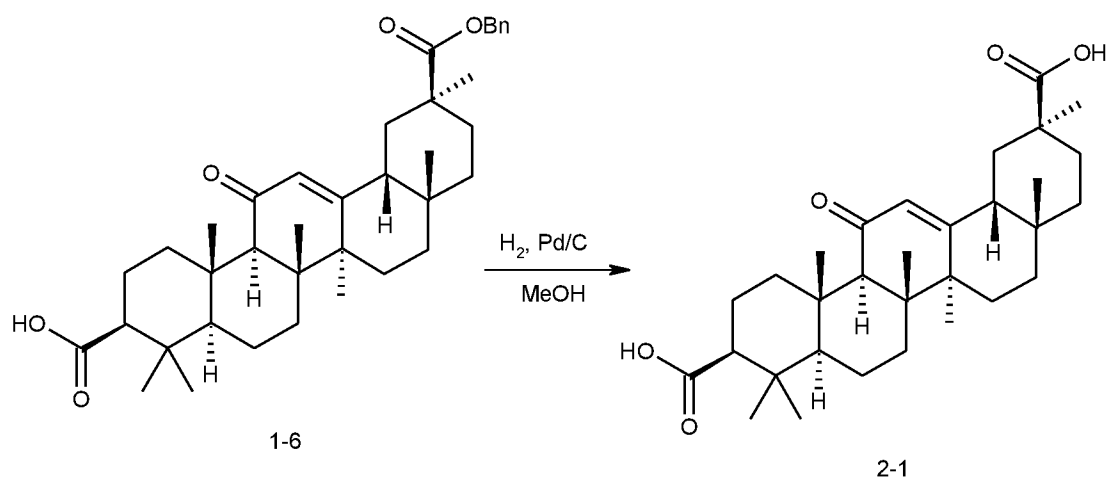
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(хлоркарбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (1-7). Оксалілхлорид (0,144 мл, 1,70 ммоль) по краплях додавали до 1-6 (0,50г, 0,85 ммоль) і ДМФА (1 крапля) в ДХМ (50 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім випарили насухо. Матеріал використовували в наступних стадіях без очищення.

Синтез 2-бензил-10-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (1-8). У 250 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (200 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл), TEA (0,274 мл, 6,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 198 мг (100 %) 1-8 у вигляді світло-жовтої неочищеної твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (1-9). У 250 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 1-8 (198 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (40 мл), Pd/C (20 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (200 мг) очищали препаративною ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 190*150 мм 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) і ACN (50,0 % ACN до 62,0 % протягом 7 хв.); Детектор, УФ 254/220 нм. Отримали 111,8 мг продукту. Це дозволило отримати 111,8 мг (66 %) 1-9 у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (IEC, m/z): $[M+H]^+ = 513,60$; ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 0.76 (д, J = 11.2 Гц, 1H), 0.84 (с, 3H), 0.88-0.96 (м, 4H), 0.99-1.08 (м, 4H), 1.18 (с, 3H), 1.19-1.28 (м, 7H), 1.31-1.39 (м, 4H), 1.40-1.48 (м, 4H), 1.50-1.59 (м, 1H), 1.60-1.72 (м, 3H), 1.79-1.89 (м, 1H), 1.91-2.09 (м, 4H), 2.15-2.25 (м, 2H), 2.37 (с, 1H), 2.82 (дт, J = 10.4, 3.2 Гц, 1H), 3.65 (с, 3H), 5.70 с, 1H), 9.89 (с, 1H).

Приклад 2

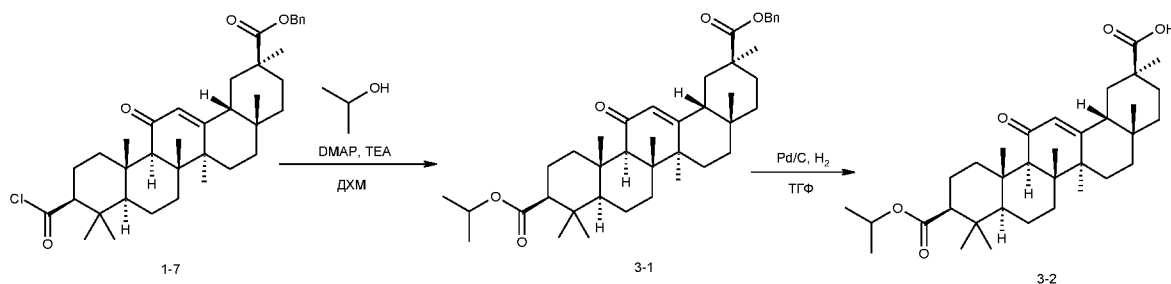
(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбонова кислота (2-1)



У 50 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (300 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (30 мл), Pd/C (30 мг, 0,10 екв.). У зазначену вище суміш ввели гідроген (1 атм). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (60,0 % ACN до 77,0 % протягом 8 хв.); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 110 мг (43 %) 2-1 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): $[M+H]^+ = 499,25$; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.81 (с, 4H), 0.91 (с, 3H), 0.93-1.01 (м, 2H), 1.11 (с, 3H), 1.13-1.20 (м, 9H), 1.21-1.31 (м, 1H), 1.32-1.54 (м, 9H), 1.63-1.81 (м, 3H), 1.81-2.00 (м, 4H), 2.09-2.26 (м, 3H), 2.50 (с, 1H) 2.75 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.34 (с, 2H), 5.59 (с, 1H).

Приклад 3

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(ізопропоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (3-2)



Синтез 2-бензил-10-ізопропіл(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-

гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (3-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), пропан-2-ол (46 мг, 0,77 ммоль, 3,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), ТЕА (0,05 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі.

5 Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:5). Це дозволило отримати 114 мг (71 %) 3-1 у вигляді білої твердої речовини.

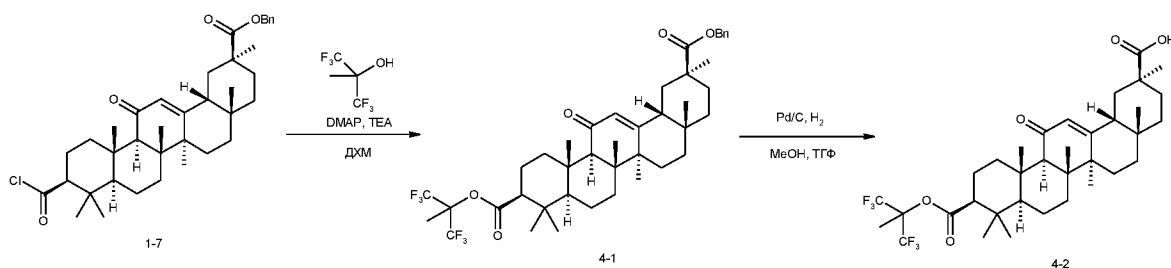
Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(ізопропоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (3-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, 3-1 (114 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (12 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (100 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % NH₃·H₂O) і ACN (41,0 % ACN до 57,0 % в 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримали 34,9 мг продукту. Це дозволило отримати 34,9 мг (36 %) 3-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺= 541,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 0.74 (д, J = 11.2 Гц, 1H), 0.83-0.94 (м, 7H), 1.01-1.05 (м, 4H), 1.13-1.17 (м, 3H), 1.18-1.27 (м, 13H), 1.32-1.52 (м, 9H), 1.60-1.70 (м, 3H), 1.78-1.88 (м, 1H), 1.91-2.07 (м, 4H), 2.11-2.21 (м, 2H), 2.37 (с, 1H), 2.83 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 4.97-5.04 (м, 1H), 5.70 (с, 1H), 9.9 (с, 1H).

20

Приклад 4

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-Гексафлуор-2-метилпропан-2-іл)окси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а, 5,6, 6а, 6b, 7,8,8а, 9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (4-2)

25



Синтез 2-бензил-10-(1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-метилпропан-2-іл) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (4-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-метилпропан-2 ол (93 мг, 0,51 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), ТЕА (0,053 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:5). Це дозволило отримати 226 мг (118 %) 4-1 у вигляді білої неочищеної твердої речовини.

30

35

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((1,1,1,3,3,3-гексафлуор-2-метилпропан-2-іл)окси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (4-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 4-1 (226 мг, 0,30 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (23 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (190 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1 % NH₃·H₂O) і ACN (5,0 % ACN до 55,0 % протягом 1 хв, до 68,0 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримували 80,9 мг продукту. Це дозволило отримати 80,9 мг (41 %) 4-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺= 663,30; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 0.82-0.98 (м, 7H), 1.00-1.13 (м, 5H), 1.17-1.30 (м, 10H), 1.39-1.61 (м, 9H), 1.65-1.83 (м, 3H), 1.84-2.09 (м, 7H), 2.12-2.28 (м, 2H), 2.35 (дд, J = 12.8, 3.2 Гц, 1H), 2.53 (с, 1H), 2.81 (дт, J = 10.4, 3.6 Гц, 1H), 5.62 (с, 1H).

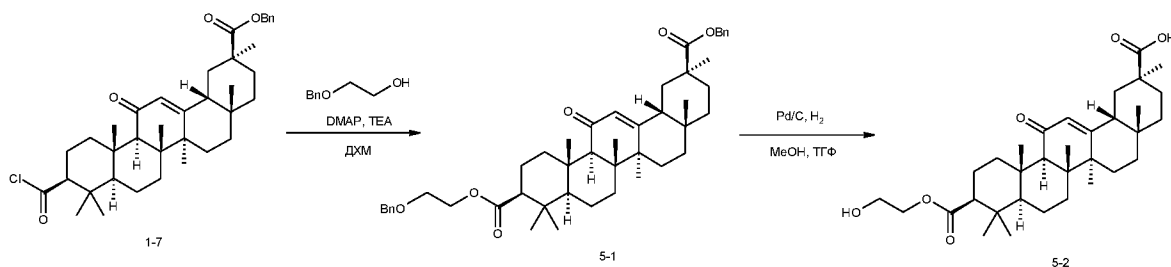
40

45

50

5

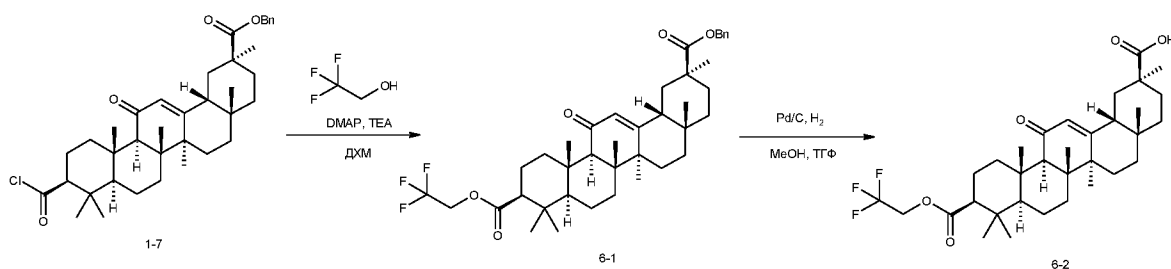
Приклад 5
 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Гідроксиетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (5-2)



Синтез 2-бензил-10-(2-(бензилокси)етил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (5-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), 2-(бензилокси)етан-1-ол (58 мг, 0,38 ммоль, 1,50 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,05 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:5). Це дозволило отримати 107 мг (58 %) 5-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-гідроксиетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (5-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 5-1 (107 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), THF (10 мл), Pd/C (20 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 7 днів при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (100 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1 % NH₃·H₂O) і ACN (40,0 % ACN до 70,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримували 23,2 мг продукту. Це дозволило отримати 23,2 мг (29 %) 5-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺= 543,35; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.74 (с, 3H), 0.77-0.83 (м, 4H), 0.89-0.95 (м, 5H), 1.05-1.09 (м, 9H), 1.13-1.17 (м, 1H), 1.26-1.44 (м, 9H), 1.55-1.71 (м, 3H), 1.72-1.81 (м, 2H), 1.82-1.94 (м, 2H), 1.96-2.10 (м, 1H), 2.11-2.24 (м, 2H), 2.40 (с, 1H), 2.67 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.63 (т, J = 5.0 Гц, 2H), 4.03 (т, J = 5.0 Гц, 2H), 5.51 (с, 1H).

Приклад 6
 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифлуороетокси)карбоніл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (6-2)



35

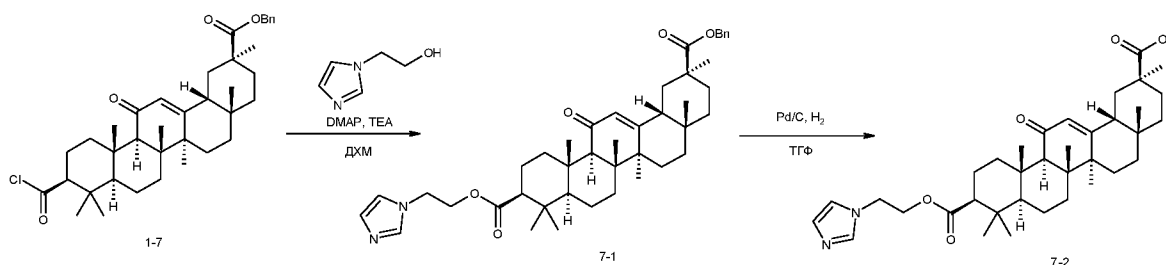
Синтез 2-бензил-10-(2,2,2-трифлуороетил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (6-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10г, 117,74 ммоль, 464,30 екв.), 2,2,2-трифлуороетан-1-ол (51 мг, 0,51 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,053 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:5). Це дозволило отримати 256 мг (150 %) 6-1 у вигляді білої неочищеної твердої речовини.

45

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((2,2,2-трифлуороетокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (6-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 6-1 (256 мг, 0,38 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (26 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (82,0 % ACN до 89,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримували 96,9 мг продукту. Це дозволило отримати 96,9 мг (44 %) 6-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[M+H]^+$ = 581,30; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.82-1.00 (м, 7H), 1.01-1.11 (м, 5H), 1.17-1.37 (м, 10H), 1.38-1.60 (м, 9H), 1.67-1.81 (м, 3H), 1.82-1.92 (м, 2H), 1.93-2.09 (м, 2H), 2.11-2.27 (м, 2H), 2.38 (дд, J = 12.8, 3.6 Гц, 1H), 2.54 (с, 1H), 2.81 (дт, J = 13.5, 3.4 Гц, 1H), 4.50-4.76 (м, 2H), 5.61 (с, 1H).

Приклад 7

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (7-2)

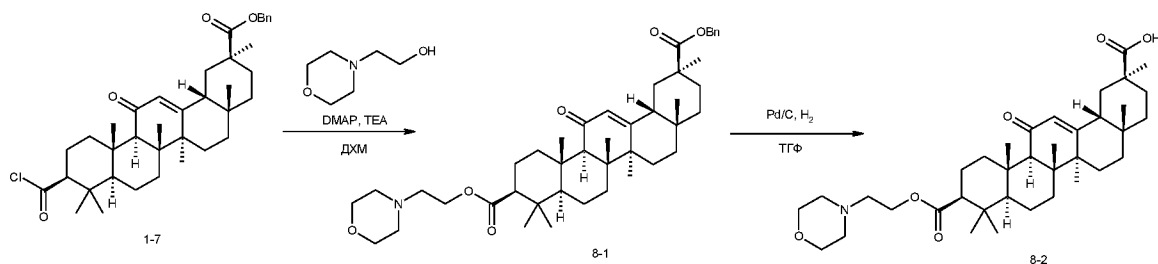


Синтез 10-(2-(1H-імідазол-1-іл)етил)2-бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (7-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (137 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), 2 (1H-імідазол-1-іл)етан-1-ол (51 мг, 0,45 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,047 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (20:1). Це дозволило отримати 140 мг (91 %) 7-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (7-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 7-1 (140 мг, 0,20 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (14 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (120 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) і ACN (30,0 % ACN до 66,0 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254/220 нм. Отримували 67,4 мг продукту. Це дозволило отримати 67,4 мг (55 %) 7-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[M+H]^+$ = 593,40; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.69 (с, 3H), 0.71-0.75 (м, 4H), 0.80 (с, 3H), 0.84-0.98 (м, 2H), 1.04-1.09 (м, 9H), 1.10-1.21 (м, 2H), 1.27-1.30 (м, 3H), 1.31-1.32 (м, 4H), 1.35-1.38 (м, 1H), 1.49-1.58 (м, 1H), 1.58-1.69 (м, 2H), 1.70-1.90 (м, 4H), 1.99-2.19 (м, 3H), 2.39 (с, 1H), 2.64 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 4.20-4.33 (м, 4H), 5.49 (с, 1H), 6.87 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 7.69 (с, 1H).

Приклад 8

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-10-((2-морфоліноетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (8-2)

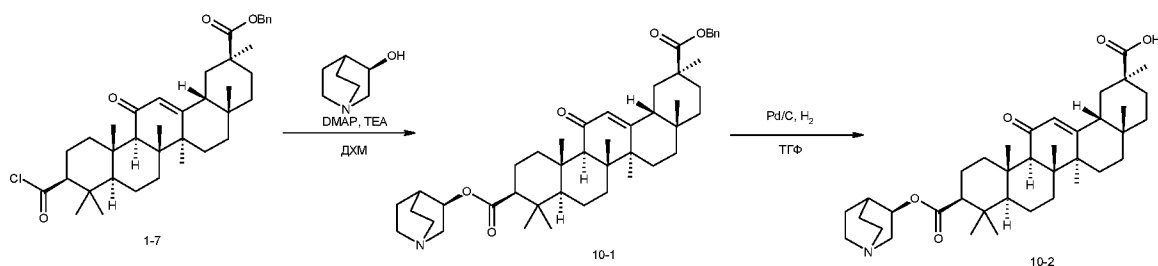


Синтез 2-бензил-10-(2-морфоліноетил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a, 6a, 6b, 9, 9, 12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (8-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (137 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), 2-(морфолін-4-іл)етан-1-ол (59 мг, 0,45 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,047 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/МеОН (20:1). Це дозволило отримати 151 мг (95 %) 8-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-морфоліноетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (8-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 8-1 (151 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (15 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (150 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) і ACN (30,0 % ACN до 66,0 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254/220 нм. Отримували 28,6 мг продукту. Це дозволило отримати 28,6 мг (22 %) 8-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): $[M+H]^+ = 612,70$; ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d): δ 0.49-0.98 (м, 8H), 1.02 (с, 4H), 1.09-1.28 (м, 10H), 1.29-1.48 (м, 8H), 1.49-1.75 (м, 4H), 1.77-2.12 (м, 5H), 2.20 (д, J = 12.9 Гц, 2H), 2.37 (с, 1H), 2.44-2.75 (м, 6H), 2.83 (д, J = 13.5 Гц, 1H), 3.72 (с, 4H), 4.00-4.70 (м, 2H), 5.70 (с, 1H).

Приклад 9

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (10-2)



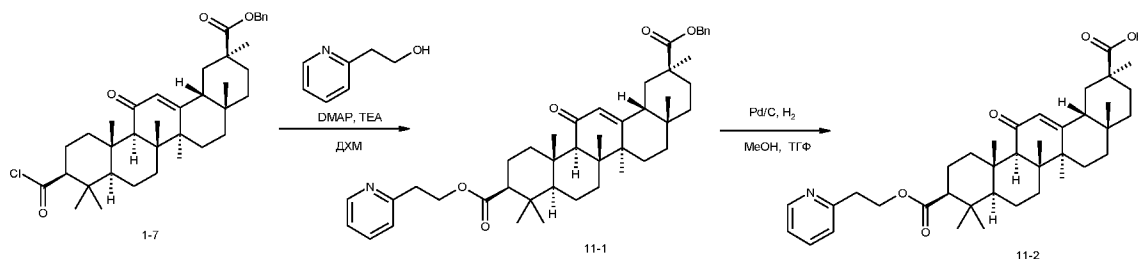
Синтез 2-бензил-10-((R)-хінуклідин-3-іл)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (10-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-ол (65 мг, 0,51 ммоль, 2,02 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,053 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/МеОН (10:1). Це дозволило отримати 72 мг (41 %) 10-1 у вигляді білої неочищеної твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (10-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 10-1 (72 мг, 0,10 ммоль, 1,00 екв.), МеОН (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (7 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (50 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними

умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (40,0 % ACN до 54,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримували 11,3 мг продукту. Це дозволило отримати 11,3 мг (18 %) 10-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 608,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.84-1.93 (м, 4H), 0.95 (с, 3H), 0.99-1.12 (м, 5H), 1.16-1.23 (м, 9H), 1.24-1.38 (м, 2H), 1.39-1.53 (м, 8H), 1.54-1.65 (м, 1H), 1.68-1.80 (м, 3H), 1.81-2.05 (м, 6H), 2.06-2.19 (м, 2H), 2.20-2.29 (м, 2H), 2.31-2.41 (м, 2H), 2.53 (с, 1H), 2.82 (дт, J = 13.2, 3.4 Гц, 1H), 3.21-3.30 (м, 2H), 3.38-3.44 (м, 2H), 3.78 (ддд, J = 14.0, 8.7, 2.1 Гц, 1H), 5.12 (дт, J = 7.8, 3.5 Гц, 1H), 5.61 (с, 1H).

Приклад 10

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((2-(піридин-2-іл)етокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (11-2)

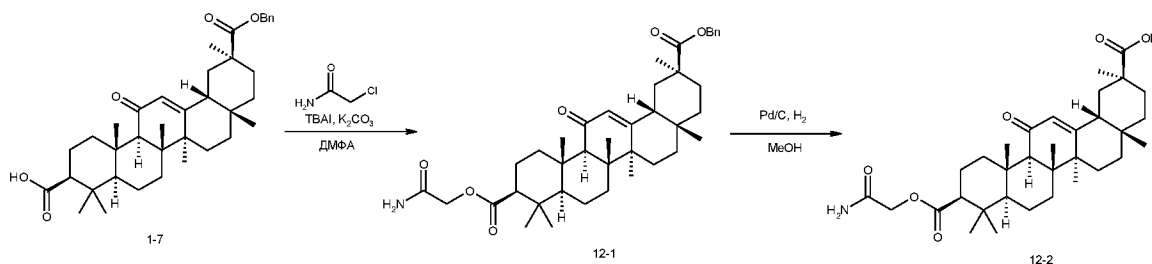


Синтез 2-бензил-10-(2-(піридин-2-іл)етил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (11-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (154 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), 2-(піридин-2-іл)етан-1-ол (63 мг, 0,51 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (3 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.), TEA (0,053 мл, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/ петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 217 мг (123 %) 11-1 у вигляді білої неочищеної твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((2-(піридин-2-іл)етокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b, 13, 14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (11-2). У 25 мл круглодонну колбу помістили 11-1 (176 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (18 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт (150 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (40,0 % ACN до 55,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримували 35,8 мг продукту. Це дозволило отримати 35,8 мг (23 %) 11-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M]⁺ = 604,35; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.77 (с, 3H), 0.79-0.90 (м, 7H), 0.91-1.01 (м, 1H), 1.03-1.10 (м, 1H), 1.17 (д, J = 14.4 Гц, 9H), 1.25-1.33 (м, 1H), 1.37-1.50 (м, 9H), 1.58-1.82 (м, 3H), 1.82-2.08 (м, 4H), 2.09-2.30 (м, 3H), 2.49 (с, 1H), 2.75 (дт, J = 13.6, 3.5 Гц, 1H), 3.39 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 4.50 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 5.60 (с, 1H), 7.87 (т, J = 6.8 Гц, 1H), 7.97 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 8.45 (тд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 8.75 (дд, J = 6.0, 0.8 Гц, 1H).

Приклад 11

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Аміно-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (12-2)



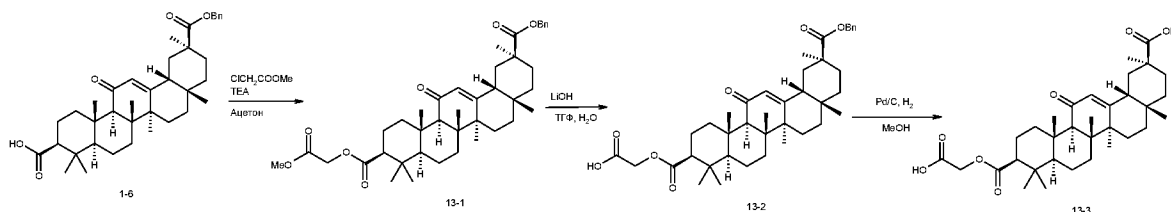
Синтез 10-(2-аміно-2-оксоетил) 2-бензил (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-

2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (12-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (59 мг, 0,10 ммоль, 1 екв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль, 0,683 екв.), ТВАІ (18 мг, 0,05 ммоль, 0,486 екв.), 2-хлороацетамід (11 мг, 0,12 ммоль, 1,174 екв.), K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль, 1,228 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 65 °С. Отриманий розчин розбавляли 30 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 2×15 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ЕА. Це дозволило отримати 50 мг (77,26 %) 12-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-аміно-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (12-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 12-1 (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 1,008 екв.), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,607 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами (2 # -AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 54 % протягом 1 хв, до 68 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 84,6 мг (49,16 %) 12-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[M+H]^+$ = 556,46; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.82-0.96 (м, 7H), 0.99-1.08 (м, 5H), 1.13-1.19 (м, 9H), 1.23 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 1.40-1.49 (м, 8H), 1.55-1.60 (м, 1H), 1.67-1.76 (м, 3H), 1.83-2.00 (м, 4H), 2.15-2.19 (м, 2H), 2.35 (д, J = 0.4 Гц, 1H), 2.50 (с, 1H), 2.78 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 4.51 (кв, J = 4.8 Гц, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 12

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((Карбоксиметокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (13-3)



Синтез 2-бензил-10-(2-метокси-2-оксоетил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (13-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (590 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), ацетон (20 мл), TEA (510 мг, 5,04 ммоль, 5,00 екв.), метил 2-хлороацетат (440 мг, 4,05 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин нагрівали до кипіння протягом 4 ч. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали 3×10 мл гексану. Це дозволило отримати 600 мг (91 %) 13-1 у вигляді білої твердої речовини.

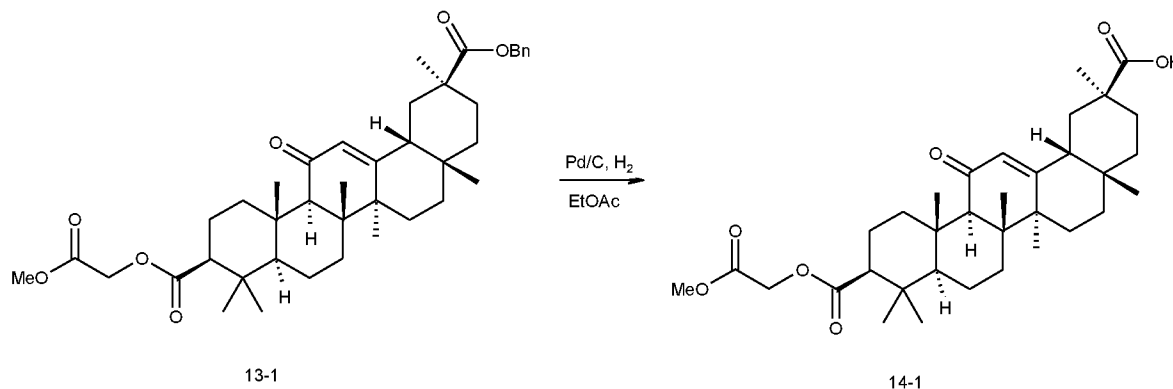
Синтез 2-(((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-карбоніл)окси)оцтової кислоти (13-2). У 50 мл круглодонну колбу помістили бензил 13-1 (600 мг, 0,91 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), воду (10 мл), LiOH·H₂O (190 мг, 4,52 ммоль, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 30 мл води. Значення рН розчину доводили до 2-3 за допомогою 1,0 М соляної кислоти. Отриманий розчин екстрагували 3×30 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×40 мл води і 1×40 мл насиченого хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 520 мг (89 %) 13-2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (13-3). У 100 мл круглодонну колбу помістили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), ЕА (16 мл), Pd/C (4,9 мг, 0,05 ммоль, 0,199 екв.). У зазначену вище суміш ввели H_2 (г). Отриманий розчин перемішували протягом 1 ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт (130 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18

OBD колонка, 19*150 мм 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 62 % протягом 1 хв, до 76 % протягом 7 хв); Детектор, УФ. Отримали продукт. Це дозволило отримати 89,2 мг (69,09 %) 13-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 557,30; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 0.84 (с, 3H), 0.85-0.89 (м, 1H), 0.93 (с, 3H), 0.95-1.09 (м, 2H), 1.10 (с, 3H), 1.17 (т, J = 4.5 Гц, 9H), 1.20-1.30 (м, 1H), 1.38-1.62 (м, 9H), 1.63-1.79 (м, 3H), 1.80-2.09 (м, 4H), 2.10-2.28 (м, 2H), 2.33 (кв, J = 5.5 Гц, 1H), 2.51 (с, 1H), 2.78 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 4.58 (кв, J = 13.2 Гц, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 13

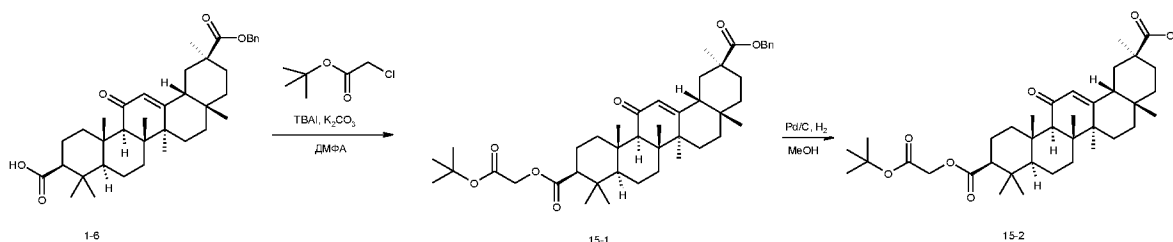
(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (14-1)



У 100 мл круглодонну колбу помістили 13-1 (125 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.), ЕА (12 мл), Pd/C (25 мг, 0,23 ммоль, 1,242 екв.). У зазначену вище суміш ввели H₂(г). Отриманий розчин перемішували протягом 1 ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт (100 мг) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (66% Фази В до 83% протягом 8 хв); Детектор, УФ. Отримали продукт. Це дозволило отримати 127,6 мг (118,20%) 14-1 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 571,30; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ: 0.84 (с, 3H), 0.85-0.89 (м, 1H), 0.93 (с, 3H), 0.98-1.31 (м, 16H), 1.32-1.59 (м, 9H), 1.65-1.79 (м, 3H), 1.80-2.04 (м, 4H), 2.08-2.27 (м, 2H), 2.51 (с, 1H), 2.78 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.73 (с, 3H), 4.62 (кв, J = 14.5 Гц, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 14

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-Бутоксиг)2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (15-2)



Синтез

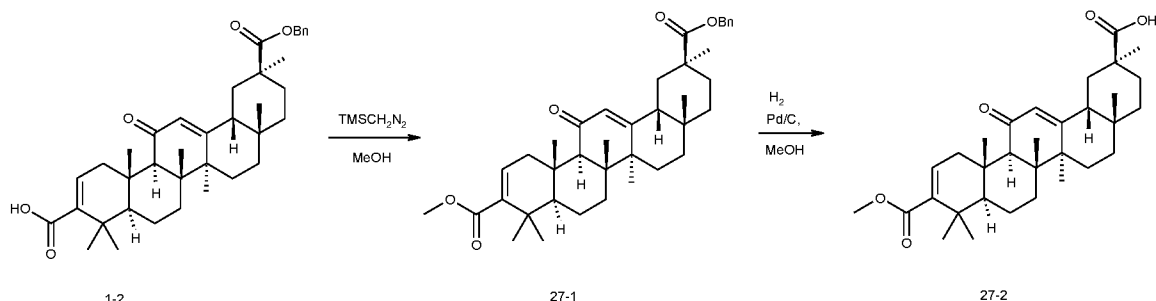
2-бензил-10-(2-(трет-бутоксиг)2-оксоетил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (15-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (295 мг, 0,50 ммоль, 1 екв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль), TBAI (92 мг, 0,25 ммоль, 0,497 екв.), K₂CO₃ (83 мг, 0,60 ммоль, 1,199 екв.), трет-бутил-2-хлороацетат (91 мг, 0,60 ммоль, 1,206 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год при 65 °С. Отриманий розчин розбавляли 50 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 2*15 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 200 мг

(56,79%) 15-1 у вигляді жовтого масла.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-бутокс)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (15-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили бензил 15-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль), Pd/C (30 мг, 0,28 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами (2 # -AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (5% Фази В до 80% протягом 1 хв, до 90% протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Отримали продукт. Це дозволило отримати 21 мг (12,04%) 15-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[M+H]^+$ = 613,40; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 0.72-0.99 (м, 8H), 1.00-1.29 (м, 15H), 1.32-1.59 (м, 17H), 1.63-1.68 (м, 4H), 1.91-2.17 (м, 5H), 2.20-2.27 (м, 1H), 2.29 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 2.38 (с, 1H), 2.84 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 4.47 (кв, J = 5.6 Гц, 2H), 5.71 (с, 1H).

Приклад 15

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(Метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2-карбонова кислота (27-2)

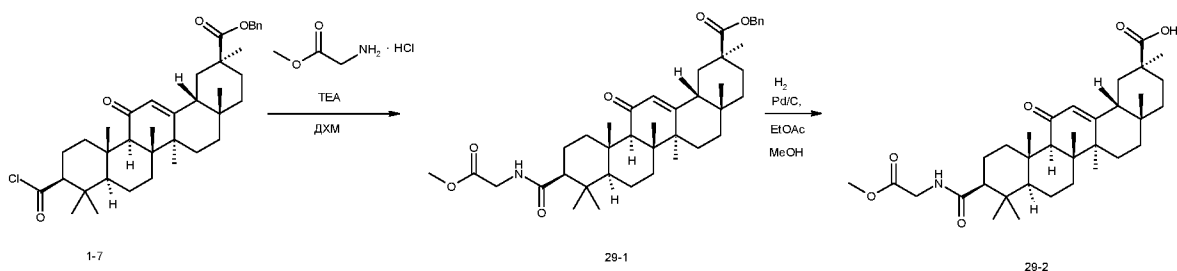


Синтез 2-бензил-10-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (27-1). (Триметилсиліл)діазометан в етері (2М) по краплях додавали до 1-2 (100 мг, 0,170 ммоль) в MeOH (3 мл) до стійкого жовтого кольору (додавали ~ 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім випарювали з одержанням 27-1 (0,1 г, кількісно) у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-10-(метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b,13,14b-октадекагідропіцен-2-карбонової кислоти (27-2). У 100 мл круглодонну колбу продували гідроген і підтримували інертну атмосферу гідрогену (1 атм.), Помістили 27-1 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (25 мл), Pd/C (20 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (70,0% ACN до 82,0% протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 25,7 мг (30%) 27-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[M+H]^+$ = 511,25; ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4 , м.ч.): δ 0.73-0.83 (м, 3H), 0.91-0.97 (м, 1H), 1.03-1.17 (м, 15H), 1.18-1.23 (м, 2H), 1.28-1.35 (м, 6H), 1.41-1.52 (м, 2H), 1.53-1.69 (м, 3H), 1.71-1.93 (м, 4H), 2.03-2.18 (м, 2H), 2.45 (с, 1H), 3.15-3.21 (м, 1H), 3.58 (с, 3H), 5.54 (с, 1H), 6.76 (д, J = 2.0 Гц, 1H).

Приклад 16

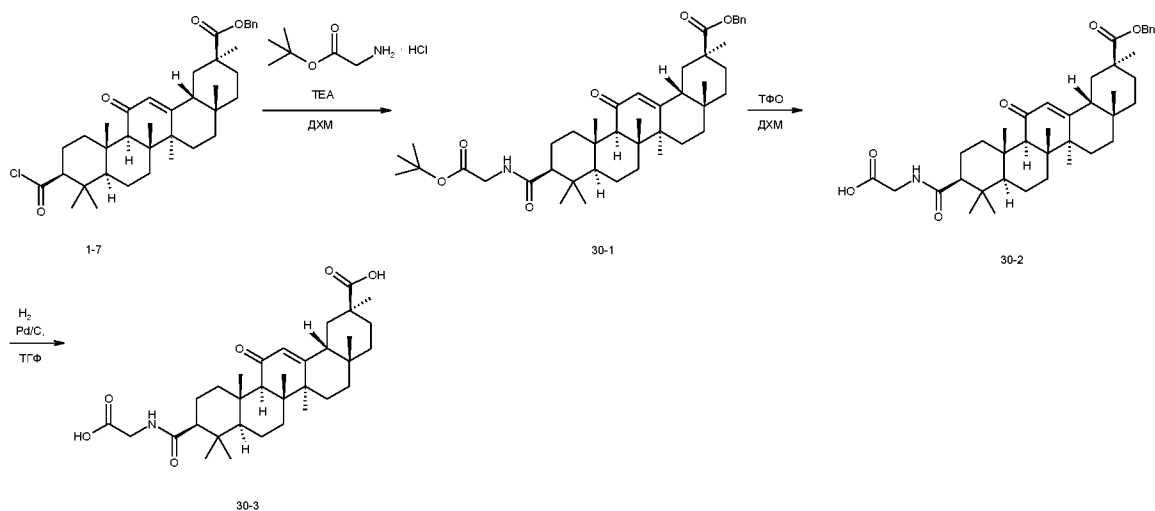
(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (29-2)



Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (29-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили метил-2-аміноацетат гідрохлорид (540 мг, 4,30 ммоль, 3,00 екв.), ДХМ (60 мл), ТЕА (0,59 мл, 3,00 екв.), розчин РН- RDX-013-291-4 (860 мг, 1,42 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (30 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 900 мг (96%) 29-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (29-2). У 250 мл круглодонну колбу помістили 29-1 (500 мг, 0,76 ммоль, 1,00 екв.) ЕтОAc (15 мл), MeOH (15 мл), Pd/C (50 мг). У зазначену вище суміш ввели гідроген (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 8 мл ТГФ-МеОН (1:1). Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (52,0% ACN до 70,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 284,1 мг (66%) 29-2 у вигляді білої твердої речовини. МС-РН (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 570,30; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч): δ 0.74 (с, 3H), 0.76 (с, 1H), 0.83 (с, 3H), 0.90-0.95 (м, 2H), 0.97 (с, 3H), 1.06 (с, 6H), 1.08 (с, 3H), 1.16 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 1.27-1.29 (м, 4H), 1.31 (с, 3H), 1.34-1.38 (м, 2H), 1.56-1.67 (м, 3H), 1.77 (д, J = 13.6 Гц, 2H), 1.85-1.92 (м, 2H), 1.98-2.06 (м, 2H), 2.11-2.15 (м, 1H), 2.40 (с, 1H), 2.67-2.71 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.75 (д, J = 17.6 Гц, 1H), 3.85 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 5.49 (с, 1H).

Приклад 17
(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (30-3)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (30-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили трет-бутил-2-аміноацетат гідрохлорид (828 мг, 4,94 ммоль, 3,00 екв.), ДХМ (80 мл), ТЕА (0,728 мл, 6,00 екв.), розчин 1-7 (1,0 г, 1,65 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок

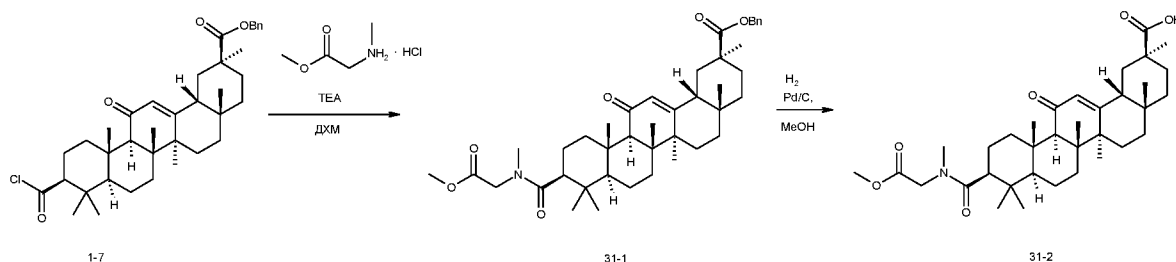
нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 1,19 г (99%) 30-1 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез ((3S,4aS,6aS,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-карбоніл)гліцину (30-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 30-1 (1,19 г, 1,70 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), трифлуорооцтову кислоту (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриману суміш промивали 2x100 мл н-гексаном. Це дозволило отримати 1,0 г (91%) 30-2 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((карбоксиметил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (30-3). У 100 мл круглодонну колбу помістили 30-2 (560 г, 848,62 ммоль, 1,00 екв.), Pd/C (50 мг), ТГФ (30 мл). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (45,0% ACN до 65,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 289 мг 30-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): [M+H]⁺ = 556,30; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, м.ч): δ 0.87 (с, 3H), 0.90 (с, 1H), 0.96 (с, 3H), 1.02 (д, J = 14.0 Гц, 2H), 1.10 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.20 (с, 3H), 1.22 (с, 3H), 1.28 (д, J = 14.4 Гц, 1H), 1.40-1.56 (м, 9H), 1.67-2.22 (м, 10H), 2.50 (с, 1H), 2.78 (дт, J = 13.4 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.82 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 3.92 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 18

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)(метил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (31-2)



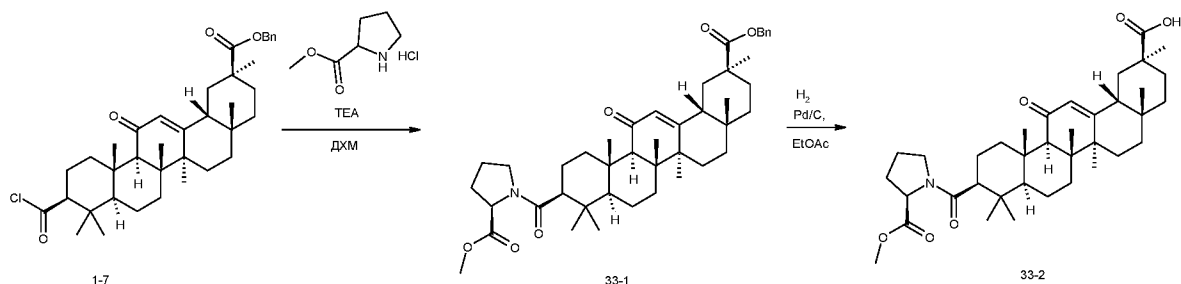
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)(метил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (31-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили метил-2 (метиламіно)ацетат гідрохлорид (172 мг, 1,23 ммоль, 3,00 екв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 3,00 екв.), розчин 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 0,25 г (90%) 31-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)(метил)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (31-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 31-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (15 мл), Pd/C (25 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (58,0% ACN до 74,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 28,6 мг (13%) 31-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): [M+H]⁺ = 584,35; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч): δ 0.84 (с, 3H), 0.92 (с, 3H), 0.93-0.98 (м, 2H), 1.05 (с, 3H), 1.06-1.08 (м, 1H), 1.15 (д, J = 4.0 Гц, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (д, J = 2.4 Гц, 3H), 1.26 (д, J = 12.0 Гц, 1H), 1.33 - 1.43 (м, 5H), 1.45 (с, 3H), 1.48-1.49 (м, 1H), 1.69-1.79 (м, 3H), 1.84-1.90 (м, 2H), 1.92-2.03 (м, 2H), 2.18-2.21 (м, 2H), 2.54 (с, 1H), 2.74-2.80 (м, 2H), 2.93 (с, 1H), 3.19 (с, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.98 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.23 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 5.55 (с, 1H).

Приклад 19

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(Метоксикарбоніл)піролідин-1-карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (33-2)

5



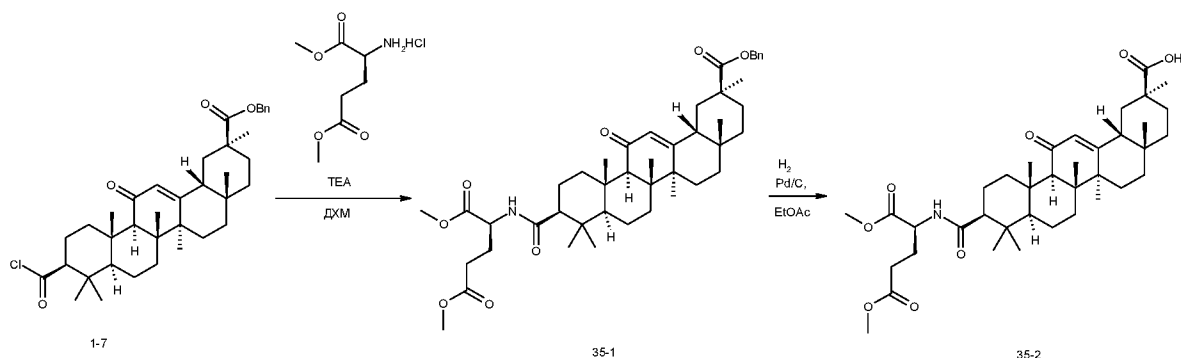
Синтез

метил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-карбоніл)-D-пролінату (33-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили (2R)-піролідин-2-карбоної кислоти гідрохлорид (245 мг, 1,62 ммоль, 3,00 екв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,206 мл, 3,00 екв.), розчин 1-7 (300 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 320 мг (93%) 33-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоної кислоти (33-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 33-1 (320 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), EtOAc (20 мл), Pd/C (32 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у 8 мл MeOH. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) і ACN (35,0% ACN до 65,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 26 мг (9%) 33-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): [M+H]⁺ = 610,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.86 (с, 3H), 0.93 (с, 1H), 0.97 (с, 3H), 1.00 (с, 3H), 1.05-1.09 (м, 2H), 1.17 (с, 3H), 1.18 (с, 3H), 1.21 (с, 3H), 1.27 (д, J = 14.3 Гц, 1H), 1.35 -1.45 (м, 4H), 1.47 (с, 3H), 1.48-1.51 (м, 2H), 1.65-1.87 (м, 3H), 1.90-2.03 (м, 7H), 2.05-2.26 (м, 3H), 2.51-2.55 (м, 2H), 2.81 (дт, J = 13.4, 3.3 Гц, 1H), 3.71-3.76 (м, 5H), 4.44 (дд, J = 8.6, 3.8 Гц, 1H), 5.62 (с, 1H).

Приклад 20

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-Диметокси-1,5-діоксопентан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (35-2)



Синтез

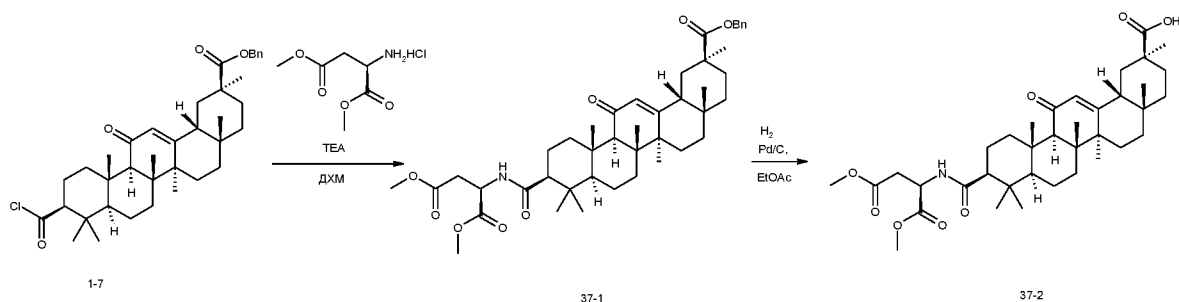
диметил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-карбоніл)-L-глутамату (35-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили 1,5-диметил (2S)-2-амінопентандіоат гідрохлорид (261 мг, 1,23 ммоль, 3,00 екв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 3,00 екв.), розчин 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (5 мл). Отриманий розчин

перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 250 мг (81%) 35-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1,5-диметокси-1,5-діоксопентан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (35-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 35-1 (250 мг, 0,34 ммоль, 1,00 екв.), EtOAc (20г, 226,99 ммоль, 677,32 екв.), Pd/C (30 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (53,0% ACN до 71,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 33,3 мг (15%) 35-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 656,35; ¹H-ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d, м.ч.): δ 0.75 (д, J = 11.1 Гц, 1H), 0.84 (с, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.97 (с, 1H), 1.02 (с, 1H), 1.05 (с, 3H), 1.14 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.23 (с, 3H), 1.24-1.30 (м, 1H), 1.33-1.49 (м, 9H), 1.59-1.68 (м, 3H), 1.83-2.07 (м, 7H), 2.17-2.22 (м, 2H), 2.24-2.49 (м, 3H), 2.86 (д, J = 13.5, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 4.60-4.64 (м, 1H), 5.71 (с, 1H), 6.28 (д, J = 7.5 Гц, 1H).

Приклад 21

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-Диметокси-1,4-діоксобутан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (37-2)

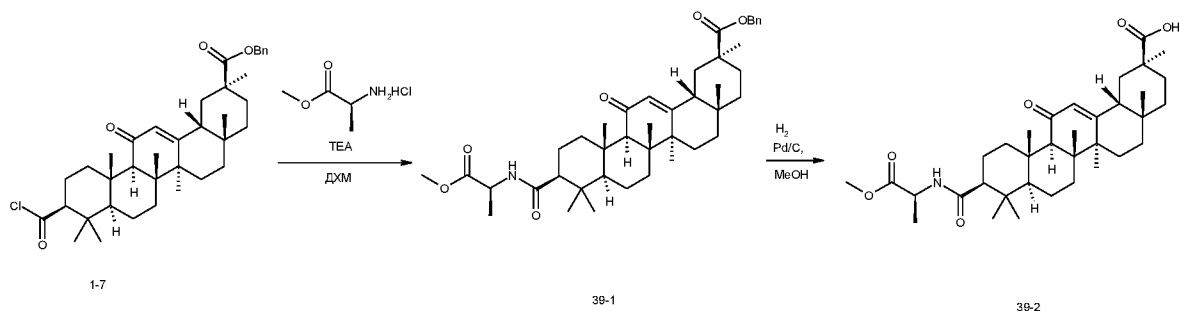


Синтез диметил((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-карбоніл)-D-аспартату (37-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1,4-диметил (2R)-2-амінобутандіоат гідрохлорид (201 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (20 мл), ТЕА (0,353 мл, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали розчин 1-7 (309 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (10 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 372 мг (100%) 37-1 у вигляді світло-жовтої неочищеної твердої речовини

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1,4-диметокси-1,4-діоксобутан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (37-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 37-1 (372 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (37 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (5,0% ACN до 56,0% протягом 1 хв, до 72,0% протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 206 мг (63%) 37-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 642; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.84 (с, 4H), 0.91 (с, 3H), 0.95-1.00 (м, 5H), 1.13-1.21 (м, 9H), 1.25 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 1.38-1.52 (м, 9H), 1.62-1.81 (м, 3H), 1.82-2.04 (м, 4H), 2.05-2.26 (м, 3H), 2.49 (с, 1H), 2.72-2.86 (м, 2H), 2.95 (дд, J = 16.4, 5.2 Гц, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 4.76 (дд, J = 8.0, 5.6 Гц, 1H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 22

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-Метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (39-2)



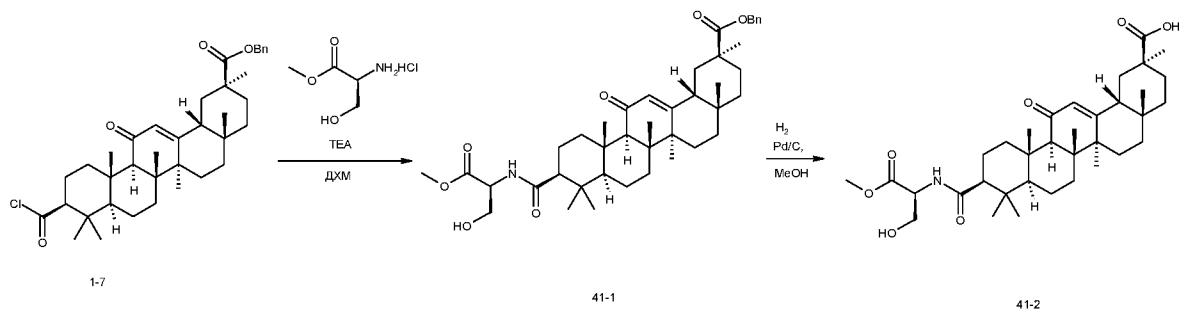
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (39-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили метил-(2S)-2-амінопропаноат гідрохлорид (172 мг, 1,23 ммоль, 2,993 екв.), ДХМ (15 мл), ТЕА (0,171 мл, 1,23 ммоль, 2,988 екв.), розчин 1-7 (250 мг, 0,41 ммоль, 1 екв.) в ДХМ (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі.

Отриману суміш концентрували. Це дозволило отримати 250 мг (90,11%) PH-RDX-013-455-1 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-метокси-1-оксoproпан-2-іл)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (39-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 39-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (25 мл), Pd C (25 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (53,0% ACN до 71,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 31,7 мг (15%) 39-2 у вигляді білої твердої речовини. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 584,35; ¹H-ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d, м.ч.) δ 0.77 (д, J = 11.7 Гц, 1H), 0.87 (с, 3H), 0.95 (с, 3H), 1.09 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.22 (с, 3H), 1.26 (с, 3H), 1.29-1.32 (м, 1H), 1.32-1.51 (м, 11H), 1.59-1.79 (м, 3H), 1.83-2.07 (м, 9H), 2.19 (д, J = 10.5, 1H), 2.37 (с, 1H), 2.86 (д, J = 13.5 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 4.56-4.66 (м, 1H), 5.71 (с, 1H), 5.95 (д, J = 7.2 Гц, 1H).

Приклад 23

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-3-Гідрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (41-2)



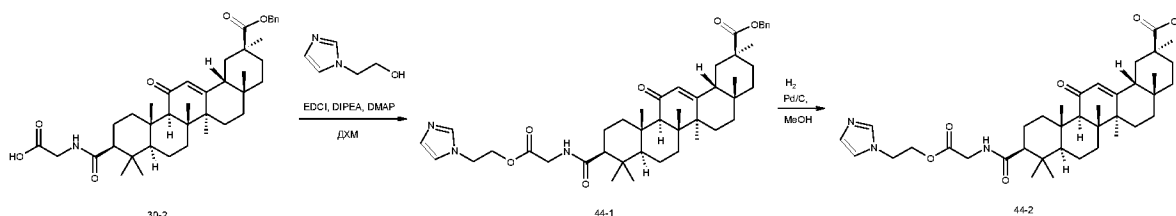
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-3-гідрокси-1-метокси-1-оксoproпан-2-іл)карбамоіл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (41-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили метил (2S)-2-аміно-3-гідроксипропаноат гідрохлорид (211 мг, 1,36 ммоль, 2,00 екв.), ДХМ (20 мл), ТЕА (0,283 мл, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 год при кімнатній температурі. Потім по краплях додавали розчин 1-7 (412 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (10 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 468 мг (100%) 41-1 у вигляді світло-жовтої неочищеної твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((((S)-3-гідрокси-1-метокси-1-

оксопропан-2-іл)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (41-2). У 100 мл круглодонну колбу продували і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 41-1 (468 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (50 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05% ТФО) і ACN (45,0% ACN до 63,0% протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 283 мг (70%) 41-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 600,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.81-0.89 (м, 4H), 0.91 (с, 3H), 0.95-1.07 (м, 2H), 1.10 (с, 3H), 1.13-1.20 (м, 9H), 1.20-1.30 (м, 1H), 1.40 (с, 3H), 1.43-1.52 (м, 5H), 1.61-1.79 (м, 3H), 1.80-2.08 (м, 4H), 2.09-2.29 (м, 3H), 2.50 (с, 1H), 2.78 (дт, J = 13.2, 3.2 Гц, 1H), 3.34 (с, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.78 (дд, J = 11.2, 4.8 Гц, 1H), 3.88 (дд, J = 11.2, 4.8 Гц, 1H), 4.40-4.57 (м, 1H), 5.58 (с, 1H), 7.87 (д, J = 7.7 Гц, 1H).

Приклад 24

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (44-2)

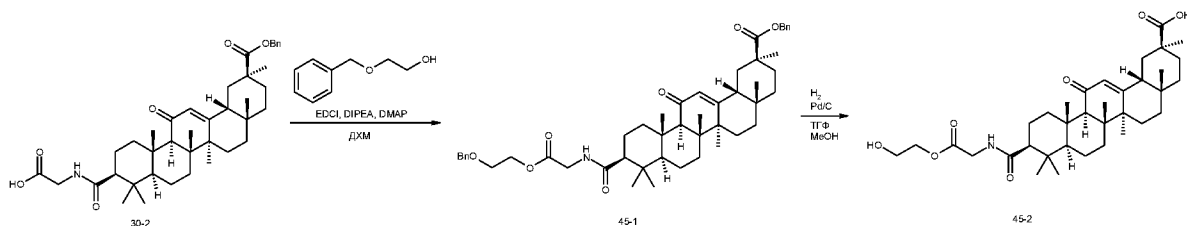


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (44-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили EDCI (53,4 мг, 0,28 ммоль, 1,50 екв.), ДХМ (15 мл), DMAP (113 мг, 0,92 ммоль, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Додавали 30-2 (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом 1 год при 55 °С. Додавали 2-(1H-імідазол-1-іл)етан-1-ол (83 мг, 0,74 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом додаткової ночі при 55 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (9:1). Це дозволило отримати 85 мг (62%) 44-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(1H-імідазол-1-іл)етокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (44-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 44-1 (125 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл), Pd/C (30 мг). У зазначену вище суміш ввели гідроген (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (32,0 % ACN до 50,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 108,9 мг (99 %) 44-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 650,45; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.84 (с, 3H), 0.85 (с, 1H), 0.91 (с, 3H), 0.94-0.99 (м, 1H), 1.04 (с, 3H), 1.05-1.07 (м, 1H), 1.15 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.26 (д, J = 13.8 Гц, 1H), 1.37-1.48 (м, 9H), 1.66-1.75 (м, 3H), 1.83-2.19 (м, 7H), 2.49 (с, 1H), 2.78 (дт, J = 13.4 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.87-3.91 (м, 2H), 4.51-4.55 (м, 4H), 5.58 (с, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.69 (с, 1H), 8.20 (т, J = 5.8 Гц, 1H), 8.98 (с, 1H).

Приклад 25

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-Гідроксиетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (45-2)



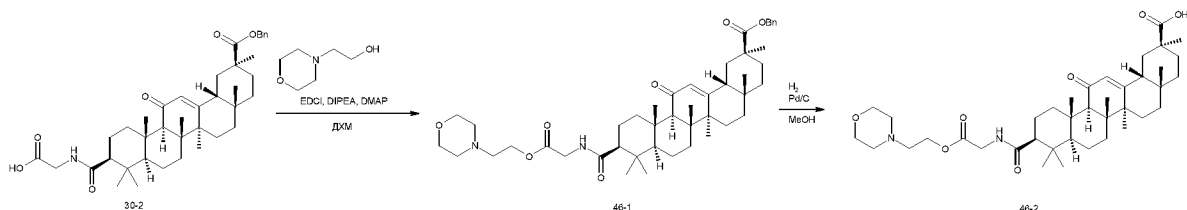
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-(бензилокси)етокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-

1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (45-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили EDCI (44 мг, 0,23 ммоль, 1,50 екв.), ДХМ (15 мл), DMAP (95 мг, 0,78 ммоль, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Додавали 30-2 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом 1 год. при 55 °С. Додавали 2-(бензилокси)етан-1-ол (0,088 мл, 4,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом додаткової ночі при 55 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (9:1). Це дозволило отримати 95 мг (79 %) 45-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(2-гідроксиетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (45-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 45-1 (120 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл), Pd/C (30 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (42,0 % ACN до 61,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 58,8 мг (64 %) 45-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 600,35; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.83 (с, 3H), 0.86 (с, 1H), 0.92 (с, 3H), 0.96-1.01 (м, 2H), 1.07 (с, 3H), 1.15 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.25 (д, J = 13.9 Гц, 1H), 1.40-1.52 (м, 9H), 1.71 (т, J = 13.4 Гц, 3H), 1.81-2.03 (м, 4H), 2.07-2.24 (м, 3H), 2.50 (с, 1H), 2.79 (дт, J = 13.2 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.71-3.74 (м, 2H), 3.88 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 3.99 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 4.17-4.20 (м, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 26

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(2-морфоліноетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (46-2)



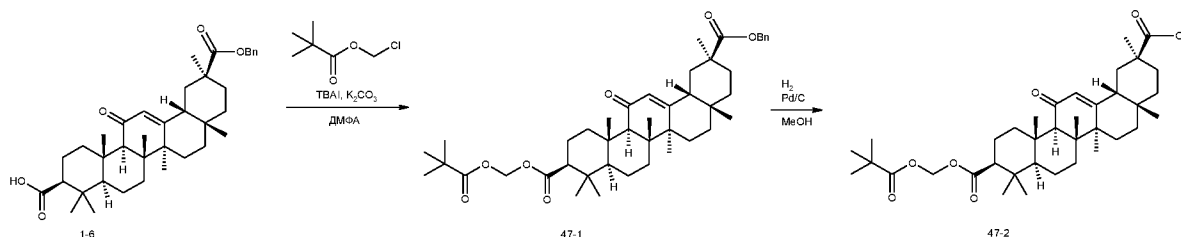
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(2-морфоліноетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (46-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили EDCI (53,4 мг, 0,28 ммоль, 1,50 екв.), ДХМ (15 мл), DMAP (226 мг, 1,85 ммоль, 10,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Додавали 30-2 (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом 1 год. при 55 °С. Додавали 2-(морфолін-4-іл)етан-1-ол (0,09 мл, 4,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом 2 днів при 55 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (9:1). Це дозволило отримати 125 мг (89 %) 46-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-((2-(2-морфоліноетокси)-2-оксоетил)карбамоіл)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (46-2).

У 100 мл круглодонну колбу помістили 46-1 (160 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (15 мл), Pd/C (30 мг). У зазначену вище суміш ввели гідроген (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (32,0 % ACN до 50,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 77,2 мг (55 %) 46-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 669,45; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, м.ч.) δ 0.87 (с, 3H), 0.92 (с, 1H), 0.96 (с, 3H), 1.02-1.07 (м, 2H), 1.09 (с, 3H), 1.16 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.29 (д, J = 14.3 Гц, 1H), 1.40-1.56 (м, 10H), 1.73 (т, J = 13.5 Гц, 3H), 1.82-2.10 (м, 4H), 2.14-2.29 (м, 3H), 2.50 (с, 1H), 2.80 (дт, J = 13.3 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.53 (т, J = 5.0 Гц, 4H), 3.72-4.20 (м, 6H), 4.53 (кв, J = 4.6 Гц, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 27

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-(((півалоілокси)метокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (47-2)



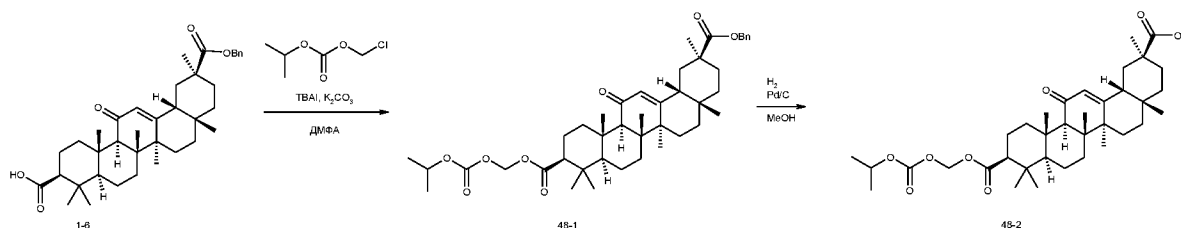
Синтез

2-бензил-10-(((півалоілокси)метил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (47-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (100 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), ДМФА (5 мл, 0,07 ммоль), хлорметил-2,2-диметилпропаноат (30 мг, 0,20 ммоль, 1,173 екв.), TBAI (30 мг, 0,08 ммоль, 0,478 екв.), K₂CO₃ (28 мг, 0,20 ммоль, 1,193 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 65 °С. Отриманий розчин розбавляли 30 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 2×15 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 65 мг (54,45 %) 47-1 у вигляді жовтого масла.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(((півалоілокси)метокси)карбоніл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (47-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂ (1 атм.). Помістили 47-1 (300 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,733 екв.), Pd/C (30 мг, 0,662 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % фази В до 80 % протягом 1 хв, до 95 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 47,6 мг (18,25 %) 47-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 613,46; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.83-0.89 (м, 7H), 1.00-1.06 (м, 5H), 1.15-1.19 (м, 18H), 1.22-1.29 (м, 3H), 1.40-1.51 (м, 8H), 1.65-1.68 (м, 3H), 1.82-1.98 (м, 3H), 2.14-2.29 (м, 3H), 2.50 (с, 1H), 2.77 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 5.58 (с, 1H), 5.69 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 5.78 (д, J = 5.6 Гц, 1H).

Приклад 28

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (48-2)

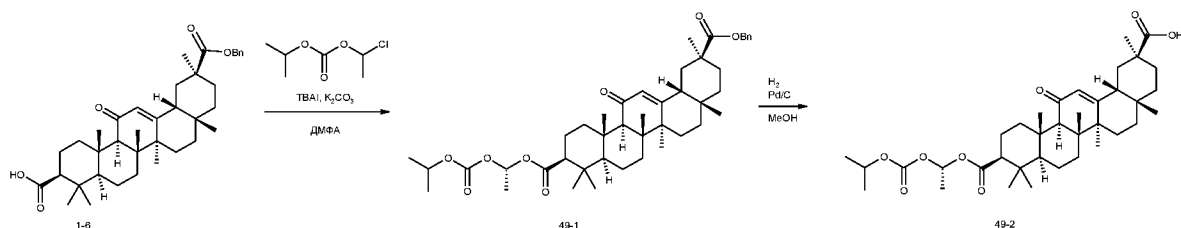


Синтез 2-бензил-10-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (48-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (300 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.), ДМФА (5 мг, 0,07 ммоль, 0,134 екв.), хлорметилпропан-2-ілкарбонат (93 мг, 0,61 ммоль, 1,196 екв.), K₂CO₃ (84 мг, 0,61 ммоль, 1,193 екв.), TBAI (90 мг, 0,24 ммоль, 0,478 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 65 °С. Отриманий розчин розбавляли 50 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 2×25 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 200 мг (55,69 %) 48-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((ізопропоксикарбоніл)окси)метокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (48-2). У 100 мл круглодонну колбу продували і підтримували інертну атмосферу H₂ (1 атм.), Помістили 48-1 (300 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,733 екв.), Pd/C (30 мг, 0,662 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 74 % протягом 1 хв, до 88 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 148,2 мг (56,64 %) 48-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 615,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.83-0.89 (м, 7H), 0.97-1.06 (м, 5H), 1.13-1.23 (м, 16H), 1.40-1.53 (м, 9H), 1.66-2.03 (м, 7H), 2.11-2.30 (м, 3H), 2.50 (с, 1H), 2.77 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 4.84-4.90 (м, 1H), 5.58 (с, 1H), 5.68 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 5.75 (д, J = 5.6 Гц, 1H).

Приклад 29

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (49-2)



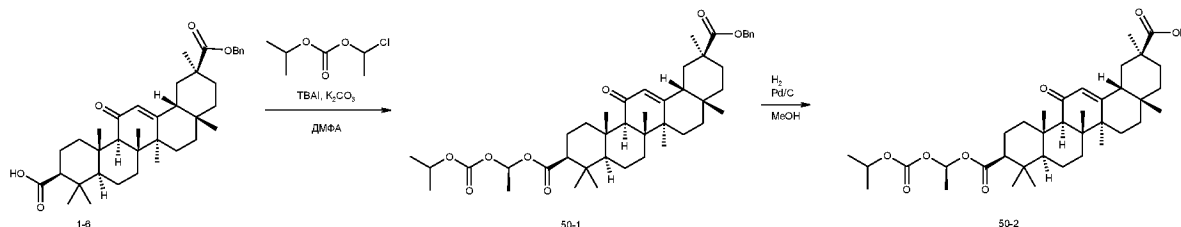
Синтез 2-бензил-10-(1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (49-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (400 мг, 0,68 ммоль, 1,00 екв.), 1-хлороетилпропан-2-ілкарбонат (135,8 мг, 0,82 ммоль, 1,20 екв.), TBAI (125 мг, 0,89 ммоль, 0,50 екв.), метанпероксиат калію (112 мг, 0,80 ммоль, 1,20 екв.), ДМФА (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3×150 мл ДХМ, і органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 2×250 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 450 мг суміші стереоізомерів. Подальше очищення за допомогою препаративної SFC і збір піку з більш швидким елююванням дозволили отримати 180 мг 49-1.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етокси)карбоніл)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (49-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 49-1, Pd/C (40 мг), MeOH (20 мл), вводили гідроген (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5,0 % ACN до 80,0 % протягом 1 хв, до 90,0 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 87,6 мг (56 %) 49-2. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 629,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.82 (с, 4H), 0.91 (с, 3H), 0.96-1.11 (м, 5H), 1.15-1.28 (м, 9H), 1.28-1.36 (м, 7H), 1.33-1.58 (м, 12H),

1.71-1.82 (м, 3H), 1.82-2.02 (м, 2H), 2.10-2.25 (м, 3H), 2.53 (с, 1H), 2.80 (дт, J = 13.6, 3.6 Гц, 1H), 4.89 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 5.60 (с, 1H), 6.73 (кв, J = 5.4 Гц, 1H).

Приклад 30

- 5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((Ізопропоксикарбоніл)окси)етокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (50-2)



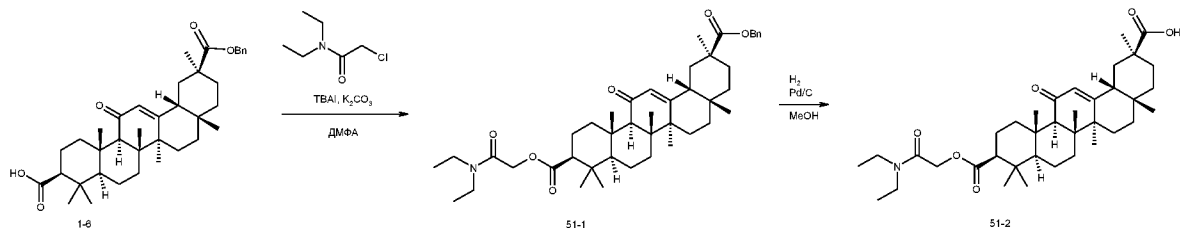
- 10 Синтез 2-бензил-10-((R)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (50-1). Збір піку, що більш повільного елюється при очищенні 49-1, дозволив отримати 150 мг 50-1.

- 15 Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-1-((ізопропоксикарбоніл)окси)етокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (50-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 50-1 (150 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), Pd/C (40 мг), MeOH (20 мл), вводили H₂ (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5,0 % ACN до 80,0 % протягом 1 хв, до 90,0 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 79 мг (60 %) 50-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 629,93; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.78-0.93 (м, 7H), 0.95-1.15 (м, 5H), 1.15-1.21 (м, 9H), 1.21-1.33 (м, 7H), 1.33-1.56 (м, 12H), 1.60-1.80 (м, 3H), 1.83-2.02 (м, 4H), 2.06-2.25 (м, 3H), 2.52 (с, 1H), 2.79 (дт, J = 13.4, 3.6 Гц, 1H), 4.86 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 5.60 (с, 1H), 6.75 (кв, J = 5.4 Гц, 1H).

Приклад 31

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(Диетиламіно)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (51-2)

30



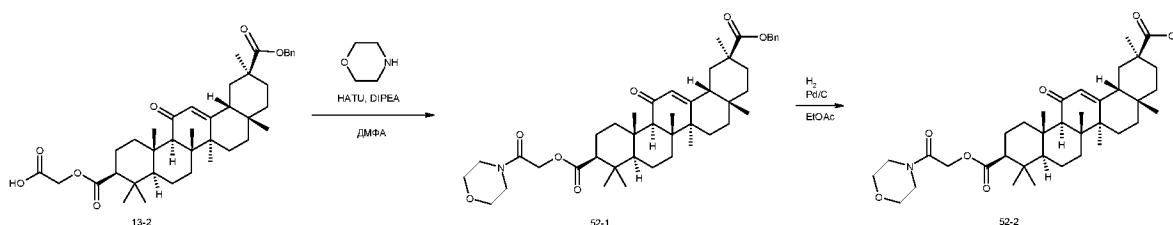
- 35 Синтез 2-бензил-10-(2-(диетиламіно)-2-оксоетил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (51-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 1-6 (589 мг, 1,00 ммоль, 1 екв.), ДМФА (10 мг, 0,14 ммоль), TBAI (185 мг, 0,501 екв.), K₂CO₃ (165 мг, 1,19 ммоль, 1,194 екв.), 2-хлор-N, N-диетилацетамід (180 мг, 1,20 ммоль, 1,203 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 65 °С. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 600 мг (85,45 %) 51-1 у вигляді білої твердої речовини.

- 40 Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-(диетиламіно)-2-оксоетокси)карбоніл)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (51-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂ (1 атм.). Помістили 51-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль), Pd/C (30 мг, 0,1 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома

фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 66 % протягом 1 хв, до 80 % протягом 7 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 91,4 мг (52,43 %) 51-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 612,55; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.84-0.98 (м, 4H), 0.93-1.01 (м, 3H), 1.04-1.10 (м, 2H), 1.10-1.18 (м, 15H), 1.21-1.27 (м, 4H), 1.38-1.48 (м, 8H), 1.57-1.60 (м, 1H), 1.61-1.75 (м, 3H), 1.76-2.03 м, 4H), 2.15-2.19 (м, 2H), 2.34 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 2.51 (с, 1H), 2.77 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.30-3.40 (м, 4H), 4.76 (с, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 32

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-10-((2-морфоліно-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (52-2)

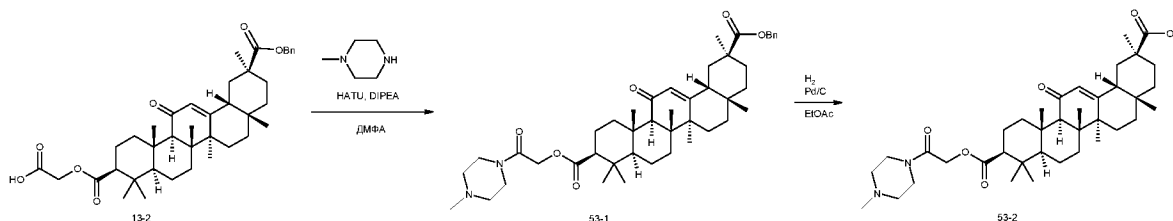


Синтез 2-бензил-10-(2-морфоліно-2-оксоетил) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (52-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), ДМФА (15 мл), HATU (0,2 г, 0,47 ммоль, 2,041 екв.), морфолін (0,06 мл, 3 екв.), DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль, 2,087 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 500 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 1×500 мл води. Отриману суміш промивали 1×500 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Це дозволило отримати 200 мг (120,46 %, неочищена) 52-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-морфоліно-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (52-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 52-1 (200 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.), ЕА (16 мл), Pd/C (5,9 мг, 0,06 ммоль, 0,198 екв.). У зазначену вище суміш ввели H₂ (г). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 60 % протягом 2 хв, до 75 % протягом 8 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 56,7 мг (32,43 %) 52-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 626,45; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): 0.85 (с, 3H), 0.89-1.00 (м, 4H), 1.02-1.31 (м, 15H), 1.33-1.52 (м, 8H), 1.52-1.64 (м, 1H), 1.63-1.80 (м, 3H), 1.81-2.08 (м, 4H), 2.09-2.27 (м, 2H), 2.28-2.42 (м, 1H), 2.52 (с, 1H), 2.72-2.88 (м, 1H), 3.42-3.61 (м, 4H), 3.62-3.78 (м, 4H), 4.80-4.86 (м, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 33

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (53-2)



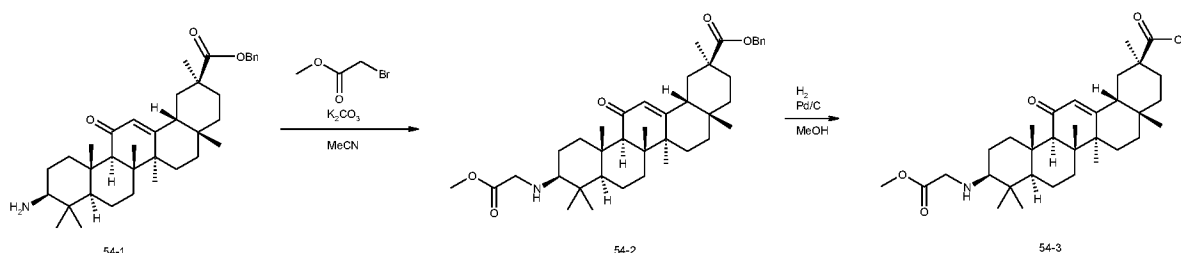
Синтез 2-бензил-10-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил)(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (53-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 13-2 (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), ДМФА (15 мл), HATU (180 мг, 0,47 ммоль, 2,041 екв.), 1-метилпіперазин (0,077 мл, 3 екв.), DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль, 2,087 екв.). Отриманий розчин

перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 1×200 мл води. Отриману суміш промивали 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Це дозволило отримати 150 мг (88,73 %) 53-1 у вигляді білої напівтвердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-10-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетокси)карбоніл)-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (53-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 53-1 (150 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.), ЕА (16 мл), Pd/C (4,4 мг, 0,201 екв.). У зазначену вище суміш ввели H₂ (г). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19 * 250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (41 % ТФО) і ACN (41 % Фази В до 59 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 85,8 мг (65,27 %) 53-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 639,45; ¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄, м.ч.): 0.79-1.00 (м, 8H), 1.02-1.15 (м, 5H), 1.15-1.22 (м, 9H), 1.23-1.35 (м, 2H), 1.36-1.51 (м, 8H), 1.52-1.64 (м, 2H), 1.73 (т, J = 13.5 Гц, 3H), 1.80-2.27 (м, 7H), 2.32-2.46 (м, 1H), 2.52 (с, 1H), 2.70-2.88 (м, 1H), 2.95 (с, 3H), 3.20-3.28 (м, 1H), 3.34-3.47 (м, 2H), 3.52-4.09 (м, 3H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 34

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (54-2)

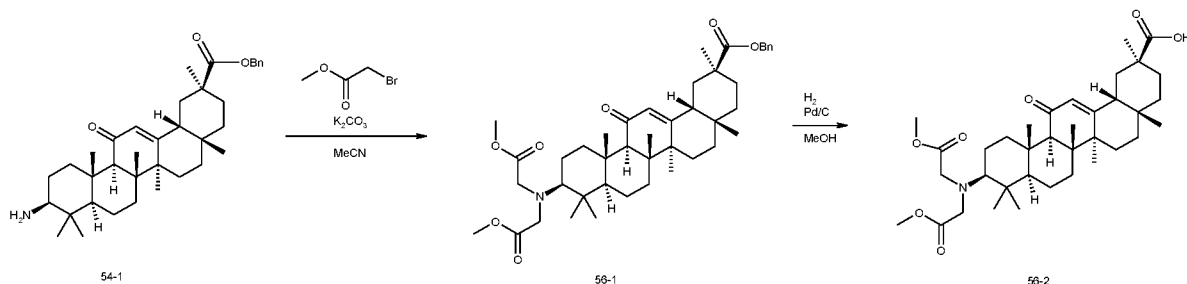


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (54-2). У 50 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (отримували, за методом, описаним у Bioorg. Med. Chem. 2010 18, 433-454) (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), CH₃CN (5 мл), метил-2-бромоеацетат (55 мг, 0,36 ммоль, 2,00 екв.), карбонат калію (74 мг, 0,54 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С. Отриманий розчин екстрагували 3×20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Зібрані фракції об'єднали і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 100 мг (89 %) 54-2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (54-3). У 50 мл круглодонну колбу помістили 54-2 (160 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.), Pd/C (80 мг), MeOH (5 мл) в атмосфері водню. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (30,0 % ACN до 48,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 30,7 мг (22 %) 54-3 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 542,45; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9.05 (с, 1H), 8.15 (с, 1H), 5.42(с, 1H), 4.22-3.94 (м, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.85 (с, 1H), 2.67 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 2.36 (с, 1H), 2.07 (дд, J = 11.7, 5.5 Гц, 2H), 1.93-1.49 (м, 7H), 1.35 (с, 8H), 1.11 (д, J = 9.4 Гц, 7H), 1.04(д, J = 2.6 Гц, 6H), 0.97 (д, J = 13.7 Гц, 2H), 0.85 (с, 4H), 0.76 (с, 3H).

Приклад 35

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(біс(2-Метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (56-2)

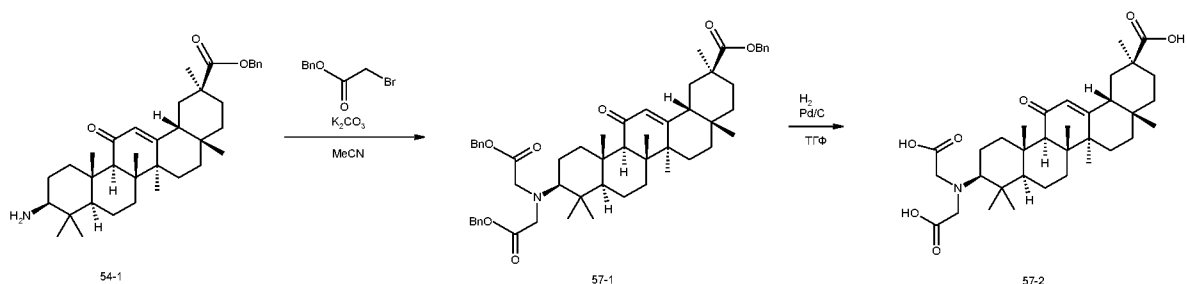


Синтез диметил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси) карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14, 14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)азандііл)діацетату (56-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), Метил-2-бромацетат (273 мг, 1,78 ммоль, 10,00 екв.), АСН (10мл), карбонат калію (370 мг, 2,68 ммоль, 15,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С. Отриманий розчин екстрагували 3×20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Зібрані фракції об'єднали і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 105 мг (84 %) 56-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(біс(2-метокси-2-оксоетил)аміно)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (56-2). У 25 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 56-1 (80 мг, 0,11 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (5 мл), Pd/C (80 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і АСН (67,0 % АСН до 80,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 36,8 мг (53 %) 56-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 614; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 5.55 (с, 1H), 3.71 (д, J = 12.1 Гц, 10H), 2.78 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 2.43 (с, 2H), 2.22-2.05 (м, 2H), 1.91 (с, 1H), 1.82 (д, J = 13.7 Гц, 4H), 1.70 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 1.58 (с, 1H), 1.38 (д, J = 4.9 Гц, 7H), 1.25 (д, J = 6.8 Гц, 1H), 1.23-1.07 (м, 10H), 1.02 (д, J = 14.5 Гц, 6H), 0.80 (д, J = 2.6 Гц, 7H).

Приклад 36

2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-Карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)азандііл)діоцтова кислота (57-2)



Синтез дибензил-2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси) карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14, 14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)азандііл)діацетату (57-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1,00 екв.), CH₃CN (50 мл), карбонат калію (1,85г, 13,39 ммоль, 15,00 екв.), бензил -2-бромацетат (1,42 г, 6,20 ммоль, 10,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С. Додавали карбонат калію (0,92г, 7,50 екв.), бензил-2-бромацетат (0,71 мг, 5,00 екв.). Отриманий розчин залишали вступати в реакцію, при перемішуванні, протягом 6 годин при 60 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в 100 мл ДХМ. Отриману суміш промивали 1×100 мл води. Тверду речовину сушили в печі при зниженому тиску. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1: 5). Це дозволило отримати 380 мг (50 %) 57-1 у вигляді світло-жовтого масла.

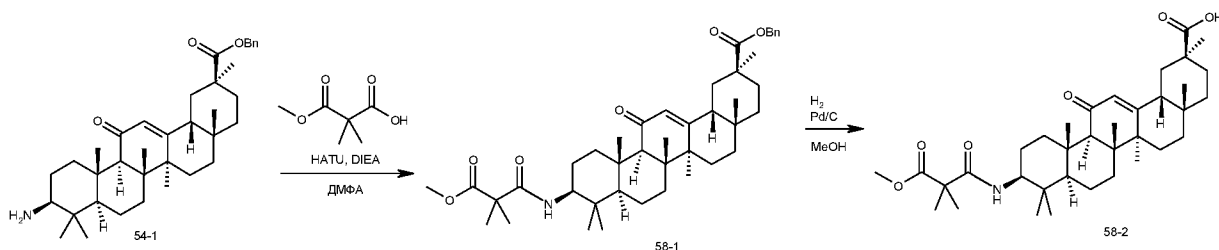
Синтез 2,2'-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-

іл)азандиіл)диоцтової кислоти (57-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 57-1 (466 мг, 0,54 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (30 мл), Pd/C (50 мг). У зазначену вище суміш ввели водень. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в 10 мл MeOH.

Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (32,0 % ACN до 55,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 263,9 мг (83 %) PH-RDX-013-431-0 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 586,35; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.87 (с, 3H), 0.95 (с, 1H), 1.00 (с, 3H), 1.08 (д, J = 13.6 Гц 1H), 1.15 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.20 (с, 3H), 1.26 (с, 3H), 1.31-1.39 (м, 2H), 1.38-1.59 (м, 8H), 1.65-2.26 (м, 10H), 2.51 (с, 1H), 2.89-2.97 (с, 2H), 3.97 (д, J = 3.3 Гц, 4H), 5.59 (с, 1H).

Приклад 37

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (58-2)

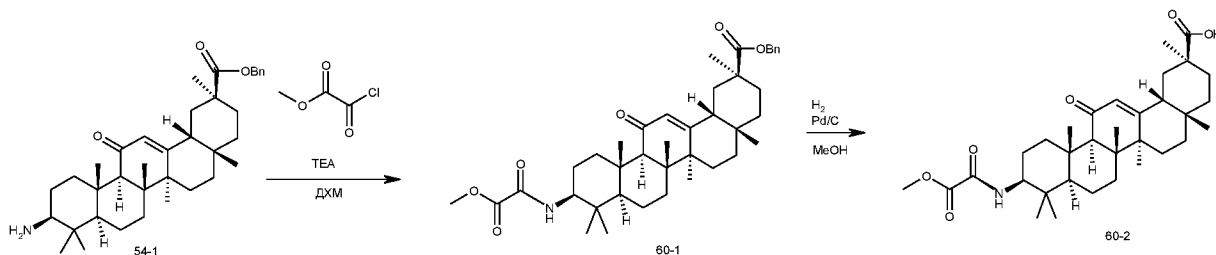


Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (58-1). У 25 мл круглодонну колбу продували нітроген і підтримували інертну атмосферу нітрогену, помістили 3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропанову кислоту (26 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), ДМФА (5 мл), 54-1 (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (65 мг, 0,50 ммоль, 3,00 екв.), HATU (102 мг, 0,27 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3×10 мл EtOAc, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Зібрані фракції об'єднали і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 110 мг (90 %) 58-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (58-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 58-1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), Pd/C (25 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (60,0 % ACN до 78,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 12,3 мг (28 %) 58-2 у вигляді білої твердої речовини МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 598; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 0.81-0.98 (м, 12H), 1.06 (д, J = 14.2 Гц, 2H), 1.13-1.33 (м, 12H), 1.43 (кв, J = 4.6, 4.1 Гц, 14H), 1.71 (дд, J = 27.4, 13.7 Гц, 4H), 1.81-1.98 (м, 3H), 2.20 (с, 2H), 2.52 (с, 1H), 2.77 (д, J = 13.7 Гц, 1H), 3.72 (с, 6H), 5.59 (с, 1H), 7.11 (д, J = 9.6 Гц, 1H).

Приклад 38

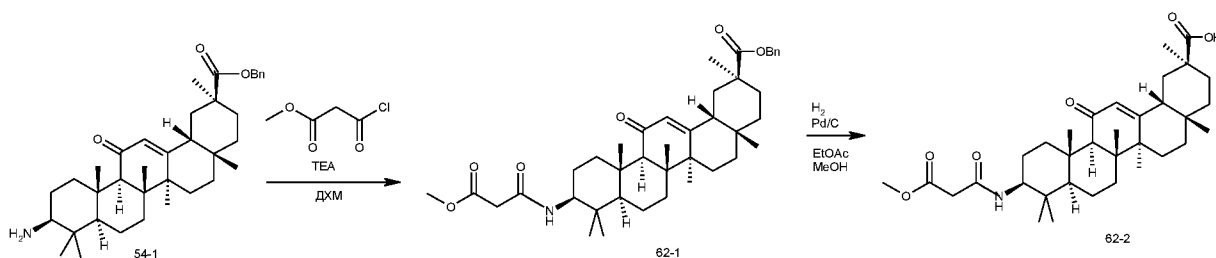
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (60-2)



Синтез бензил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (60-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (90 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), ДХМ (4 мл, 0,05 ммоль, 0,293 екв.), DIEA (45,7 мг, 0,35 ммоль, 2,2 екв.). Потім по краплях додавали метил-2-хлор-2-оксоацетат (21,7 мг, 0,18 ммоль, 1,1 екв.) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 110 мг (105,94 %) 60-1 у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоацетамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (60-2). У 25 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 60-1 (104 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), MeOH (5 мг, 0,16 ммоль, 0,969 екв.), Pd/C (50 мг, 0,47 ммоль, 2,918 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2,5 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (58 % Фази В до 72 % протягом 8 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 45,5 мг (50,84 %) 60-2 у вигляді білої твердої речовини МС (IEC, m/z): $[M+H]^+ = 555,76$; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12.18 (с, 1H), 8.30 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 5.41 (с, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.57 (ддд, J = 13.2, 9.6, 4.1 Гц, 1H), 2.63 (д, J = 13.4 Гц, 1H), 2.41 (с, 1H), 2.08 (кв, J = 9.8, 6.6 Гц, 2H), 1.79 (д, J = 13.5 Гц, 3H), 1.69 (д, J = 7.0 Гц, 3H), 1.53 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 1.46-1.16 (м, 9H), 1.17-0.95 (м, 13H), 0.81-0.73 (м, 9H).

Приклад 39
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Метокси-3-оксопропанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (62-2)



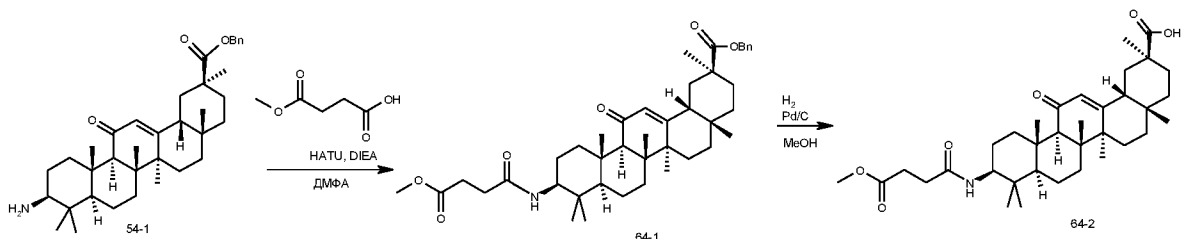
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-3-оксопропанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (62-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1 екв.), метил-3-хлор-3-оксопропаноат (243,9 мг, 1,79 ммоль, 2 екв.), TEA (271,1 мг, 2,68 ммоль, 3 екв.), CH_2Cl_2 (10 мл, 0,12 ммоль, 0,132 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 439 мг (74,49 %) 62-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-метокси-3-оксопропанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (62-2). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 62-1 (439 мг, 0,67 ммоль, 1 екв.), ТГФ (200 мг, 2,77 ммоль, 4,169 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 0,469 екв.), Pd/C (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами:

Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 56 % протягом 1 хв, до 70 % протягом 7 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 61,4 мг (16,20 %) 62-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 570; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 5.59 (с, 1H), 3.72 (с, 4H), 3.35 (с, 2H), 2.77 (дт, J = 13.4, 3.7 Гц, 1H), 2.53 (с, 1H), 2.18 (ддд, J = 19.3, 13.0, 4.5 Гц, 2H), 2.01-1.61 (м, 7H), 1.59-1.34 (м, 9H), 1.33-1.13 (м, 11H), 1.07 (д, J = 14.9 Гц, 2H), 0.98-0.81 (м, 10H).

Приклад 40

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (64-2)

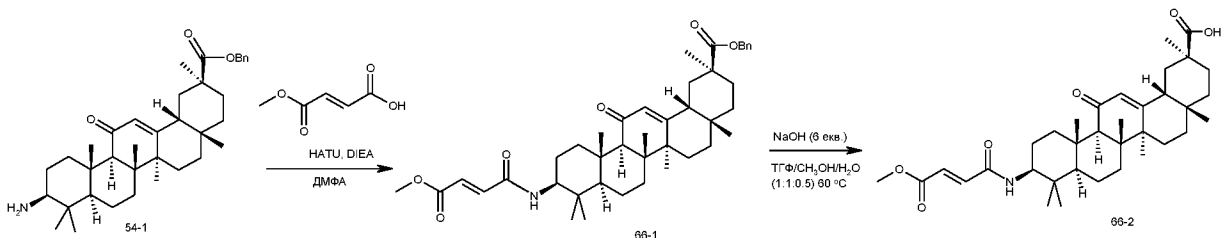


Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (64-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 4-метокси-4-оксобутанову кислоту (28 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), 54-1 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.), ДМФА (5 мл), DIEA (78 мг, 0,60 ммоль, 3,00 екв.), HATU (122 мг, 0,32 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриманий розчин екстрагували 3×20 мл EtOAc, і органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1/2). Зібрані фракції об'єднали і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 140 мг (98 %) 64-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (64-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 64-1 (50 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (5 мл), Pd/C (25 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали перекристалізацією з ACN. Це дозволило отримати 39,9 мг (92 %) 64-2 у вигляді білої твердої речовини МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 584; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 0.81-0.96 (м, 10H), 0.99-1.20 (м, 11H), 1.20-1.58 (м, 11H), 1.59-1.82 (м, 4H), 1.82-2.08 (м, 3H), 2.08-2.33 (м, 2H), 2.42-2.72 (м, 5H), 2.75 (дкв, J = 12.1, 5.0, 4.2 Гц, 1H), 3.67 (с, 4H), 5.65 (с, 1H).

Приклад 41

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-Метокси-4-оксобут-2-енамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (66-2)



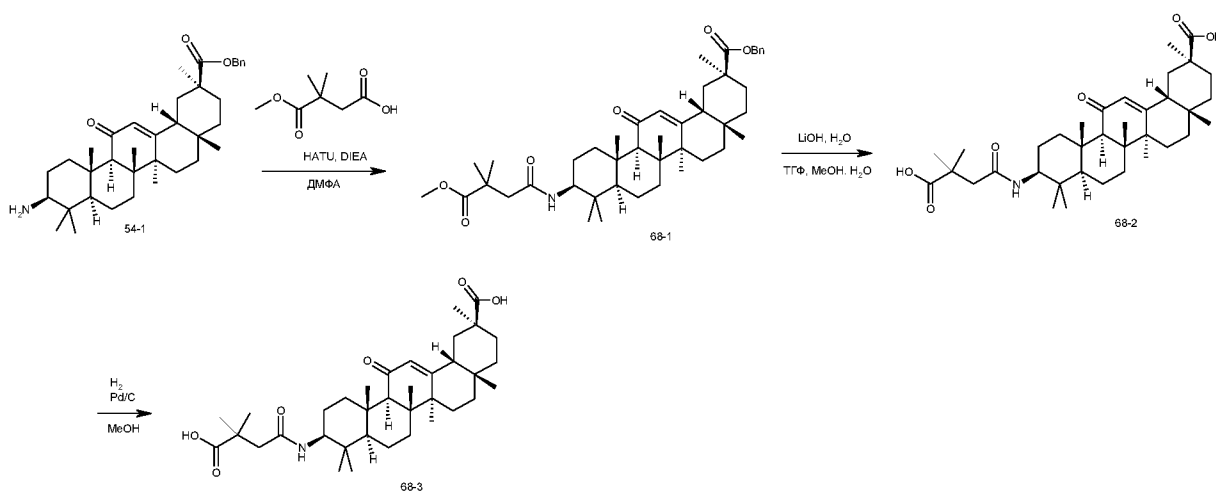
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-метокси-4-оксобут-2-енамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (66-1). У 8 мл круглодонну колбу помістили (E)-4-метокси-4-оксобут-2-енову кислоту (66,48 мг, 0,51 ммоль, 1,20 екв.), 54-1 (200 мг, 0,36 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (220,13 мг, 1,70 ммоль, 4,00 екв.), ДМФА (2 мл), HATU (343 мг, 0,90 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на

силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (100:1). Це дозволило отримати 200 мг (83 %) 66-1 у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((E)-4-метокси-4-оксобут-2-енамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (66-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 66-1 (250 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (10 мл), воду (5 мл), гідроксид натрію (90 мг, 2,25 ммоль, 6,00 екв.), MeOH (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 днів при 60 °С. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (0-35 %). Це дозволило отримати 31,8 мг (15 %) 66-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 582; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8.26 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 7.08 (д, J = 15.4 Гц, 1H), 6.69 (д, J = 15.4 Гц, 1H), 5.59 (с, 1H), 3.71 (с, 4H), 3.35 (с, 2H), 2.79 (д, J = 13.5 Гц, 1H), 2.57-2.50 (м, 1H), 2.16 (т, J = 12.3 Гц, 2H), 2.04-1.61 (м, 6H), 1.56-1.38 (м, 8H), 1.38-1.21 (м, 2H), 1.21-0.80 (м, 20H).

Приклад 42

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-Карбокси-3-метилбутанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (68-3)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (68-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (150 мг, 0,27 ммоль, 1 екв.), ДМФА (2 мл, 0,03 ммоль, 0,102 екв.), 4-метокси-3,3-диметил-4-оксобутанову кислоту (51,5 мг, 0,32 ммоль, 1,2 екв.), DIEA (138,5 мг, 1,07 ммоль, 4,0 екв.), HATU (152,8 мг, 0,40 ммоль, 1,5 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли ЕА. Отриману суміш промивали х насиченого водного розчину хлориду натрію. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером. Це дозволило отримати 170 мг (90,38 %) 68-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

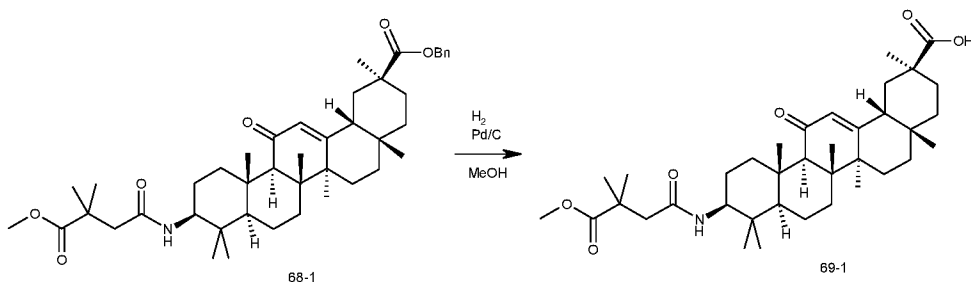
Синтез 4-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)аміно)-2,2-диметил-4-оксобутанової кислоти (68-2). У 25 мл круглодонну колбу помістили 68-1 (100 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.), MeOH (5 мл, 49,40 ммоль, 346,760 екв.), ТГФ (5 мл, 24,69 ммоль, 173,289 екв.), H₂O (2 мл, 111,02 ммоль, 779,31 екв.), LiOH·H₂O (54 мг, 1,29 ммоль, 9,033 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували. Значення рН розчину довели до 5-6 за допомогою HCl. Отриманий розчин екстрагували 3×100 мл EtOAc. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH. Це дозволило отримати 80 мг (81,63 %) 68-2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-карбокси-3-метилбутанамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (68-3). У 25 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 68-2 (80 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.), MeOH (5 мл, 0,16 ммоль, 1,342 екв.), Pd/C (40 мг, 0,38 ммоль, 3,232 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений

продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1 % $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) і ACN (48 % Фази В до 73 % протягом 8 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 14,1 мг (20,28 %) 68-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598$; ^1H -ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 5.61 (с, 1H), 3.64-3.53 (м, 1H), 2.74 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 2.51 (с, 3H), 2.28-2.09 (м, 2H), 1.91 (дд, J = 24.4, 10.9 Гц, 3H), 1.81-1.60 (м, 2H), 1.43 (д, J = 10.2 Гц, 8H), 1.24 (д, J = 1.8 Гц, 8H), 1.16 (д, J = 4.3 Гц, 11H), 1.05 (д, J = 14.1 Гц, 2H), 0.96-0.81 (м, 11H).

Приклад 43

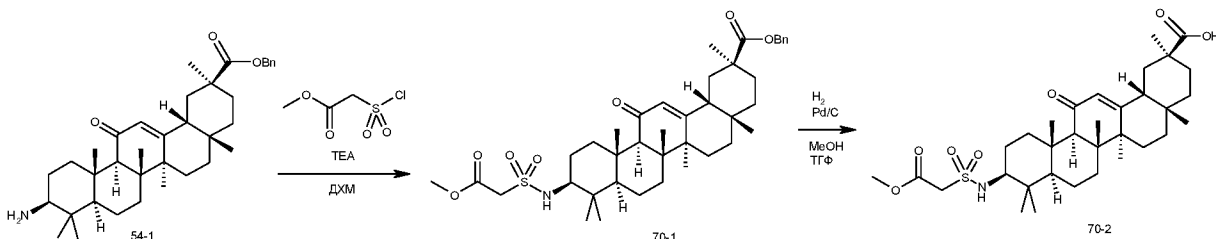
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-Метокси-3,3-диметил-4-оксобутанамідо)-2,4а,6а, 6b, 9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (69-1)



У 25 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили 68-1 (116 мг, 1 екв.), MeOH (10 мл), Pd/C (100 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep C18 OBD Колонка 19*150 нм 5 мкм C-0013; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (61 % Фази В до 81 % протягом 8 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 16,5 мг 69-1 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612$; ^1H -ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 5.59 (с, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.53 (с, 1H), 2.75 (д, J = 12.8 Гц, 1H), 2.52 (д, J = 5.4 Гц, 3H), 2.18 (с, 2H), 1.98-1.81 (м, 3H), 1.70 (дд, J = 27.6, 13.7 Гц, 4H), 1.43 (д, J = 10.0 Гц, 10H), 1.33-1.12 (м, 16H), 1.05 (д, J = 13.5 Гц, 2H), 0.90-0.80 (м, 9H).

Приклад 44

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-Метокси-2-оксоетил)сульфонамідо)-2,4а,6а, 6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (70-2)



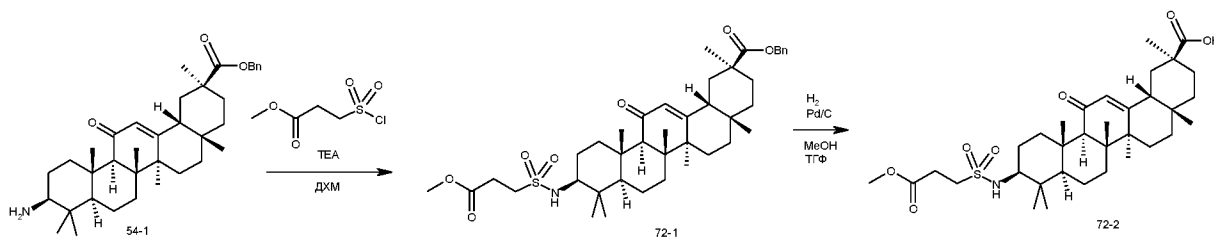
Синтез Бензил (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (70-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (500 мг, 0,89 ммоль, 1 екв.), метил 2- (хлорсульфоніл)ацетат (308,3 мг, 1,79 ммоль, 2 екв.), TEA (271, 1 мг, 2,68 ммоль, 3 екв.), CH_2Cl_2 (15 мл, 235,95 ммоль, 264,181 екв.), DMAP (11 мг, 0,09 ммоль, 0,101 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc /петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 250 мг (40,22 %) 70-1 у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-метокси-2-оксоетил)сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (70-2). У 50 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 , помістили MeOH (5 мл), ТГФ (5 мл), Pd/C (100 мг, 0,94 ммоль, 1,308 екв.), 70-1 (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували.

Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridgeShield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 59 % протягом 1 хв, до 73 % протягом 7 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 44,5 мг (10,22 %) 70-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 606; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 5.59 (с, 1H), 4.12 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.03 (дд, J = 11.6, 5.1 Гц, 1H), 2.76 (дт, J = 13.5, 3.5 Гц, 1H), 2.51 (с, 1H), 2.28-2.08 (м, 2H), 2.01-1.63 (м, 8H), 1.60-1.36 (м, 8H), 1.33-0.99 (м, 15H), 0.83 (д, J = 8.6 Гц, 7H).

Приклад 45

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропіл) сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (72-2)

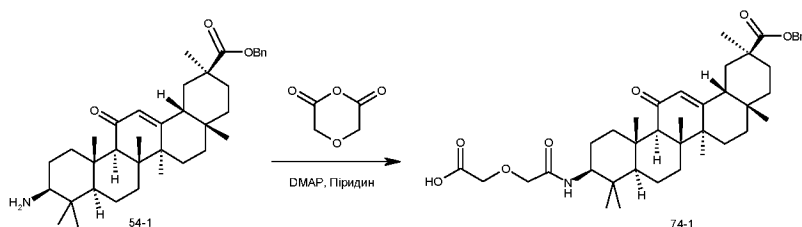


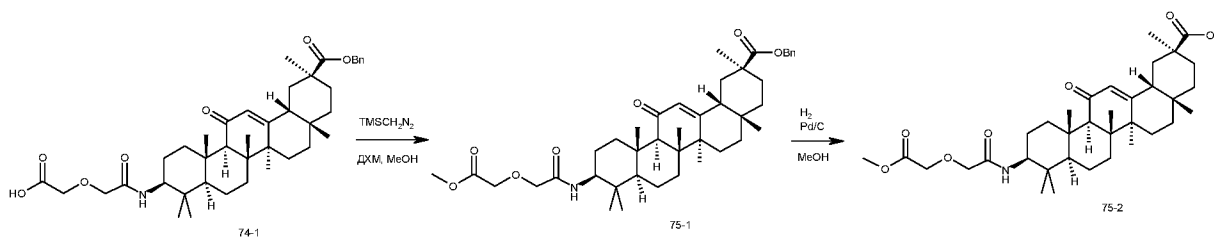
Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-метокси-3-оксопропіл) сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (72-2). У 50 мл круглодонну колбу помістили 54-1 (300 мг, 1 екв.), ДХМ (10 мл), метил 3-(хлорсульфоніл)пропаноат (200 мг, 2,0 екв.), TEA (0,223 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:2). Це дозволило отримати 326 мг (86 %) 72-2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((3-Метокси-3-оксопропіл) сульфонамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (72-3). У 50 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 72-2 (326 мг, 0,46 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (33 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % NH₃·H₂O) і ACN (34,0 % ACN до 50,0 % протягом 9 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 200 мг (70 %) 72-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 620,70; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.78-0.96 (м, 7H), 1.01-1.14 (м, 5H), 1.15-1.24 (м, 9H), 1.25-1.33 (м, 1H), 1.38-1.58 (м, 8H), 1.59-2.08 (м, 8H), 2.12-2.29 (м, 2H), 2.52 (с, 1H), 2.73-2.90 (м, 3H), 2.98 (дд, J = 12.4, 4.0 Гц, 1H), 3.35-3.43 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 5.62 (с, 1H).

Приклад 46

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-Метокси-2-оксоетокси)ацетамідо)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (75-2)





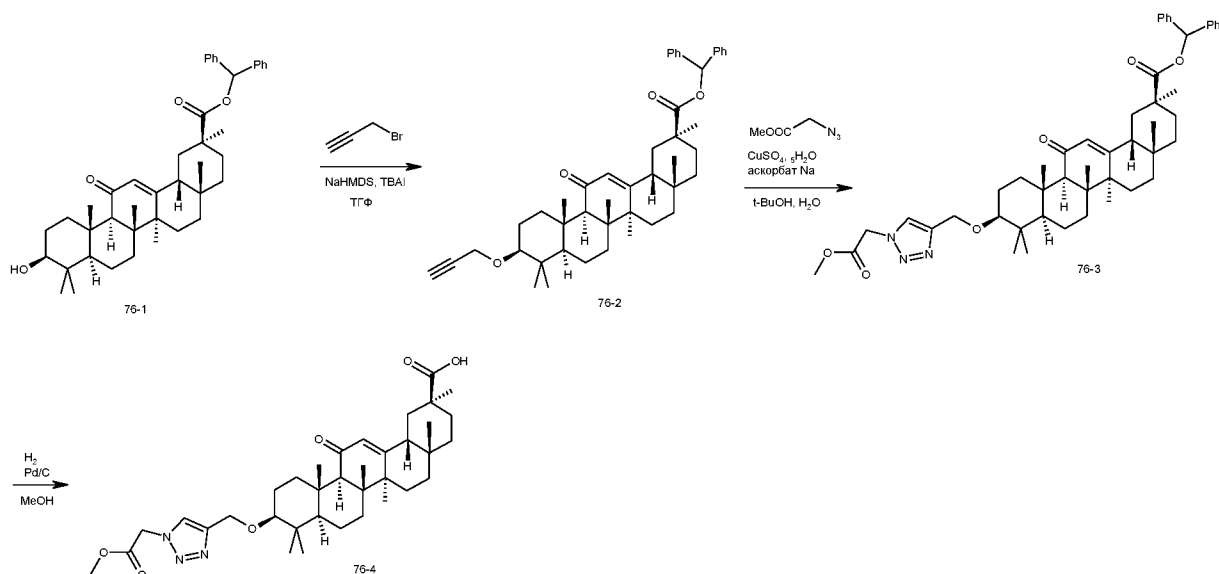
Синтез 2-(2-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)аміно)-2-оксоетокси)оцтової кислоти (74-1). У 100 мл круглодонну колбу продували нітроген і підтримували інертну атмосферу нітрогену, помістили 54-1 (1,0 г, 1,79 ммоль, 1 екв.), DMAP (0,1 г, 0,893 ммоль, 0,5 екв.), піридин (10 мл, 0,13 ммоль, 0,071 екв.). Потім по краплях додавали 1,4-діоксан-2,6-діон (228 мг, 1,96 ммоль, 1,100 екв.) при перемішуванні при 0 °С на крижаній бані. Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при 110 °С на масляній бані. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розбавляли 100 мл води. Значення рН розчину доводили до 7 за допомогою HCl (2 моль/л). Отриманий розчин екстрагували 3×30 мл EtOAc, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою ТШХ (РЕ: ЕА=1: 2). Це дозволило отримати 410 мг (33,96 %) 74-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-метокси-2-оксоетокси)ацетамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (75-1). У 25 мл круглодонну колбу помістили 74-1 (110 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), ДХМ (6 мл, 94,38 ммоль, 579,919 екв.), MeOH (2 мл, 49,40 ммоль, 303,524 екв.). Потім по краплях додавали (триметилсиліл)діазометан (0,12 мл, 0,11 ммоль, 1,5 екв., 2М в ТГФ) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/ петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 110 мг (97,97 %) 75-1 у вигляді твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(2-метокси-2-оксоетокси)ацетамідо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (75-2). У 25 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂, помістили 75-1 (110 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), MeOH (2 мл, 0,06 ммоль, 0,391 екв.), Pd/C (50 мг, 0,47 ммоль, 2,947 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (5 % Фази В до 56 % протягом 1 хв, до 70 % протягом 7 хв); Детектор, УФ. Це дозволило отримати 36,6 мг (38,27 %) 75-2 у вигляді білої твердої речовини МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 600,40; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12.18 (с, 1H), 7.22 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 5.41 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.98 (с, 2H), 3.67 (с, 3H), 3.56 (т, J = 11.2 Гц, 1H), 2.63 (д, J = 13.4 Гц, 1H), 2.42 (с, 1H), 2.13-2.01 (м, 2H), 1.86-1.60 (м, 6H), 1.54 (д, J = 14.9 Гц, 1H), 1.36 (д, J = 14.0 Гц, 9H), 1.21-0.85 (м, 13H), 0.83-0.72 (м, 9H).

Приклад 47

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-Метокси-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (76-4)



Синтез бензгідрил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(проп-2-ін-1-ілокси)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-

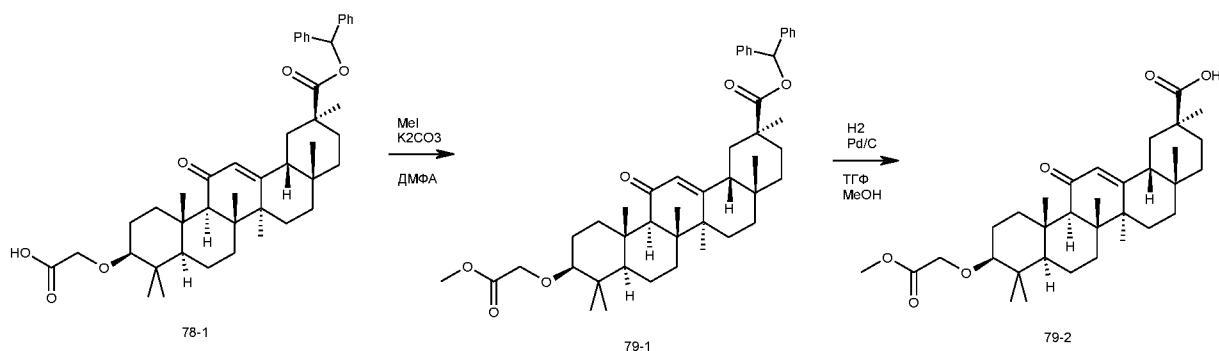
ікозагідропіцен-2-карбоксилату (76-2). У 25 мл круглодонну колбу помістили 76-1 (отримували, як описано в Bioorg. Med. Chem. 2010 18, 433-454) (1,674 г, 2,63 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (2,15 мл), NaHMDS (2,63 мл, 2,00 екв.), 3-бромопроп-1-ін (0,45 мл, 2,00 екв.), TBAI (486 мг, 1,32 ммоль, 0,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Отриманий розчин розбавляли 30 мл води. Отриманий розчин екстрагували 2×50 мл ДХМ та органічні шари об'єднали і сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:10). Це дозволило отримати 1,395 г (79 %) 76-2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез бензгідрил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (76-3). У 50 мл круглодонну колбу помістили 76-2 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), трет-BuOH-H₂O (3: 1) 8 мл, метил-2-азидоацетат (0,043 мл, 3,00 екв.), аскорбат натрію (17,6 мг, 0,09 ммоль, 0,60 екв.), CuSO₄·5H₂O (11,1 мг, 0,04 ммоль, 0,30 екв.). У зазначену вище суміш вводили N₂ (г). Отриманий розчин перемішували протягом 3 год. при 40 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (10:1). Це дозволило отримати 110 мг (94 %) 76-3 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (76-4). У 50 мл круглодонну колбу помістили 76-3 (106 мг, 0,13 ммоль, 1,00 екв.), EtOAc (15 мл), паладій на вугіллі (50 мг). У зазначену вище суміш ввели водень. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в. Неочищений продукт (8 мл) очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (64,0 % ACN до 80,0 % протягом 9 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 35,4 мг (42 %) 76-4 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): [M+H]⁺ = 624,55; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, м.ч.): δ 0.70-0.85 (д, 7H), 0.86 (с, 3H), 0.89-1.01 (м, 2H), 1.02-1.10 (м, 6H), 1.10-1.19 (м, 4H), 1.21-1.56 (м, 10H), 1.62-1.81 (м, 6H), 2.05-2.09 (м, 2H), 2.33 (с, 1H), 2.66 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 2.96 (дд, J = 11.6, 4.4 Гц, 1H), 3.71 (с, 3H), 4.45 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 4.67 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 5.40 (д, J = 7.2 Гц, 3H), 8.07 (с, 1H), 12.21 (ш с, 1H).

Приклад 48

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-Метокси-2-оксоетокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (79-2)

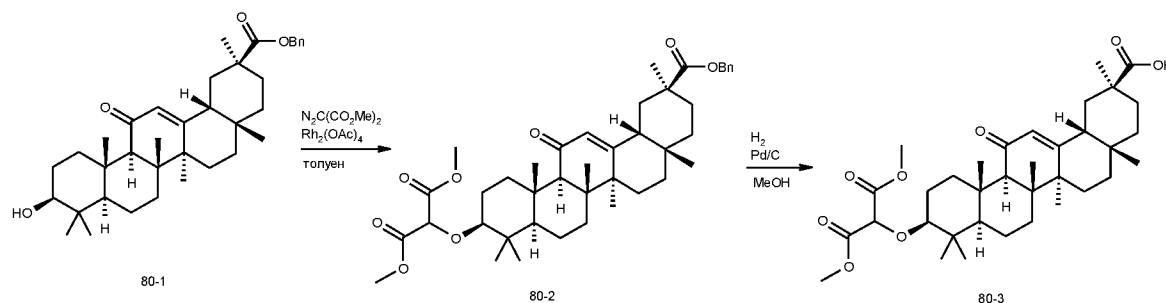


Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгідрил-10-(2-метокси-2-оксоетокси)-2,4а,6а,6b, 9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (79-1). Суміш 78-1 (50 мг, 0,072 ммоль), іодометан (170 мг, 1,2 ммоль) і K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (0,30 мл) перемішували та нагрівали при 60 °С. Через 3 год. додавали EtOAc (20 мл), і суміш промивали водою (5 мл), 10 % $Na_2S_2O_3$ (3 мл) і водою (5 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали за допомогою флеш-хроматографії (4 г SiO_2 , 0-20 % EtOAc гексан) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (32,7 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-метокси-2-оксоетокси)-2,4а,6а,6b, 9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (79-2). Суміш 79-1 (32,7 мг, 0,046 ммоль) і 10 % Pd/C (~ 50 % води, 18 мг маса у вологому стані) в MeOH (2,0 мл) і ТГФ (1,0 мл) перемішували при 1 атм. H_2 . Через 2 години, суміш відфільтрували, концентрували і очищали за допомогою флеш-хроматографії (4 г SiO_2 , 20-60 % EtOAc/гексан) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (24 мг). МС (ІЕС, m/z): 543,3 $[M+H]^+$; ^1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 5.71 (с, 1H), 4.17 (д, J = 16.2 Гц, 1H), 4.08 (д, J = 16.2 Гц 1H), 3.74 (с, 3H), 2.94 (дд, J = 11.8 Гц, J = 4.5 Гц, 1H), 2.82 (дт, J = 13.5 Гц, J = 3.5 Гц, 1H), 2.34 (с, 1H), 2.18 (дд, J = 13.3 Гц, J = 3.5 Гц, 1H), 1.34 (с, 3H), 1.23 (с, 3H), 1.15 (с, 3H), 1.13 (с, 3H), 1.07 (с, 3H), 0.85 (с, 3H), 0.84 (с, 3H), 0.69 (д, J = 10.2 Гц, 1H).

Приклад 49

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-Диметокси-1,3-діоксопропан-2-іл)окси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (80-3)



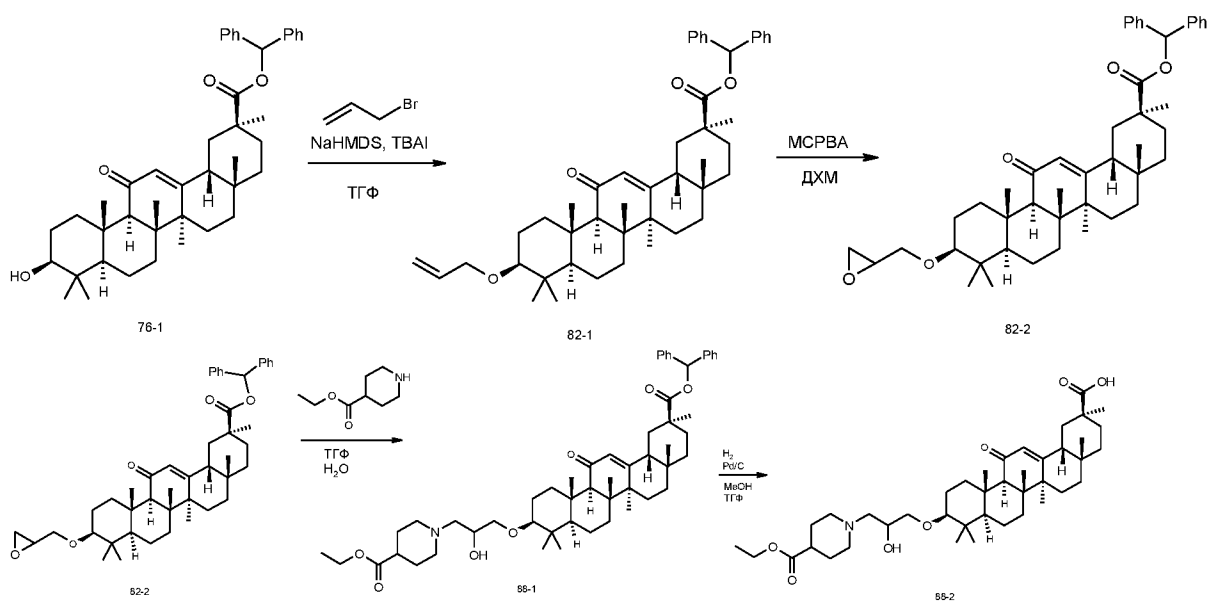
Синтез диметил-2-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-іл)окси)малонату (80-2). У 100 мл тригорлу круглодонну колбу помістили 80-1 ((отримували, як описано в Bioorg. Med. Chem. 2012 22, 3473-3479) (680 мг, 1,21 ммоль, 1,00 екв.), толуен (20 мл), $Rh_2(OAc)_4$ (8 мг). Потім по краплях додавали розчин 1,1-біс(метоксикарбоніл)діазиридин-1-ія (383 мг, 2,38 ммоль, 1,96 екв.) в толуені (4 мл) при перемішуванні при 90 °С протягом 1 ч. Отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при 90 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:3). Це дозволило отримати 700 мг (84 %) 80-2 у вигляді білої твердої речовини.

*Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((1,3-диметокси-1,3-діоксопропан-2-іл)окси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (80-3). У 100 мл круглодонну колбу продували H_2 і підтримували інертну атмосферу H_2 (1 атм.), Помістили 80-2 (700 мг, 1,01 ммоль, 1,00 екв.),

MeOH (10 мл), паладій на вугіллі (70 мг). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами (2 # -AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Колонка, XBridge Prep C18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (76,0 % ACN до 81,0 % протягом 10 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 59,7 мг (10 %) 80-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ 601,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.78-0.86 (м, 1H), 0.88-0.98 (м, 6H), 0.99-1.07 (м, 4H), 1.16-1.19 (м, 9H), 1.19-1.26 (м, 1H), 1.40-1.52 (м, 9H), 1.63-1.87 (м, 7H), 1.91-1.96 (м, 1H), 2.16-2.24 (м, 2H), 2.46 (с, 1H), 2.77 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.08-3.12 (м, 1H), 3.78 (с, 6H), 4.86 (с, 1H), 5.61 (с, 1H).

Приклад 50

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(4-(Етоксикарбоніл)піперидин-1-іл)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (88-2)



Синтез бензгідрил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(алілокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (82-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили 76-1 (2,3 г, 3,61 ммоль, 1,00 екв.), ТГФ (5 мл), NaHMDS (2М в ТГФ) (3,61 мл, 2,00 екв.), 3-бромпроп-1-ен (870 мг, 7,19 ммоль, 2,00 екв.), TBAI (667 мг, 0,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 год. при 50 °С. Отриманий розчин розбавляли 100 мл ЕА. Отриману суміш промивали 2×50 мл Н₂О. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/ петролейним етером (1:50). Це дозволило отримати 1,37 г (56 %) 82-1 у вигляді білої твердої речовини.

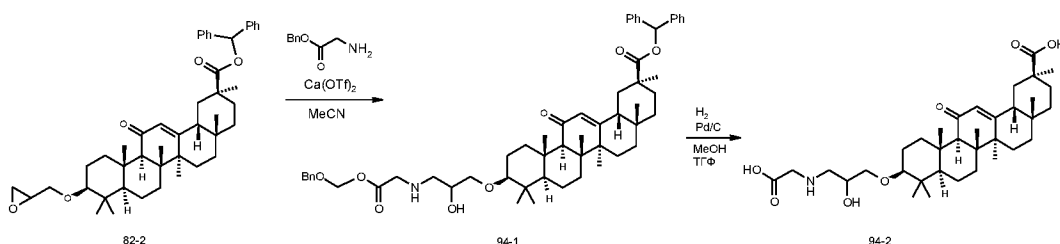
Синтез бензгідрил-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-10-(оксиран-2-ілметокси)-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (82-2). У 250 мл круглодонну колбу помістили розчин 82-1 (1,37 г, 2,02 ммоль, 1,00 екв.) в ДХМ (10 мл). Потім по краплях додавали розчин м-ХПБК (1,75 г, 10,14 ммоль, 5,00 екв.) в ДХМ (10 мл) при перемішуванні. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 30 °С. Реакційну суміш потім погасили додаванням 15 мл 3М розчину гідроксиду натрію. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 3×150 мл EtOAc і органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×100 мл води і 1×100 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/EtOAc (50:1). Зібрані фракції об'єднали і концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 1,1 г (78 %) 82-2 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез етил-1-(3-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензгідрилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-іл)окси)-2-гідроксипропіл)піперидин-4-карбоксилату (88-1). Розчин 82-2 (430 мг, 0,62 ммоль) і ізоніпекотат (340 мг) в ТГФ (6,0 мл) і воду (1,0 мл) нагрівали при 70 °С. За 2,5 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі і використовували безпосередньо в наступній стадії.

Суміш 88-1 (0,62 ммоль) і вологого 10 % Pd/C (~ 50 % води, 100 мг води за масою) в ТГФ (4,0 мл) і MeOH (4,0 мл) перемішували при одній атм. H₂. За 2 год. кінцевий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (4 г SiO₂, 0-15 % MeOH/ДХМ) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. МС (ІЕС, m/z): 684,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5.68 (с, 1H), 4.14 (кв, J = 7.0 Гц, 2H), 3.95 (м, 1H), 3.67-3.55 (м, 1H), 3.36-3.25 (м, 1H), 3.08-2.92 (м, 2H), 2.33 (с, 1H), 1.36 (с, 3H), 1.25 (т, J = 7.0 Гц, 3H), 1.20 (с, 3H), 1.13 (с, 3H), 1.12 (с, 3H), 0.98 (с, 3H), 0.82 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

Приклад 51

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)аміно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (94-2)

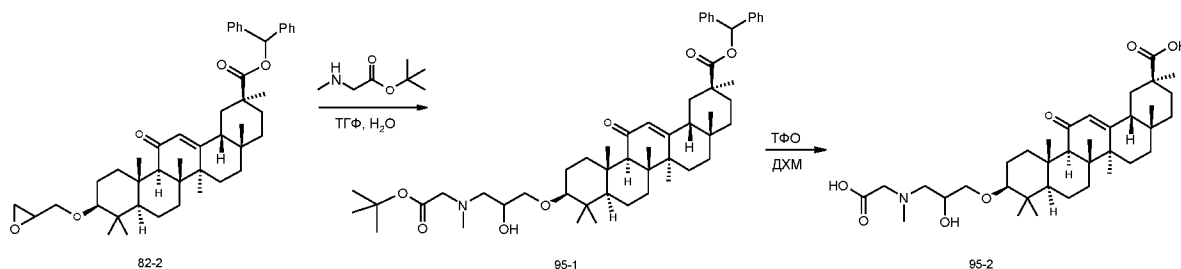


Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгідрил-10-(3-(2-(бензилокси)-2-оксоетиламіно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а, 5,6, 6а, 6b, 7,8,8а, 9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (94-1). Суміш 82-2 (30 мг 0,043 ммоль), бензилгліцинату (14 мг, 0,086 ммоль) і трифлуорометилсульфонату кальцію (5 мг, 0,014 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) нагрівали при 80 °С протягом 2 годин, а потім охолоджували до кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш потім нагрівали при 80 °С протягом 2 год., додавали до 5 % Na₂CO₃ (5 мл) і екстрагували ДХМ (4×10 мл). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням неочищеної проміжної сполуки (57 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)аміно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (94-2). Суміш неочищеного 94-1 зі стадії 1 (57 мг) і вологого 10 % Pd/C (50 % води, 10 мг води по масі) в MeOH (1 мл) і ТГФ (1 мл) перемішували при 1 атм. H₂ протягом 2 днів. Суміш відфільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки (2,5 мг) у вигляді білого порошку. МС (ІЕС, m/z): 602,2 [M+H]⁺.

Приклад 52

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((Карбоксиметил)(метил)аміно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (95-2)



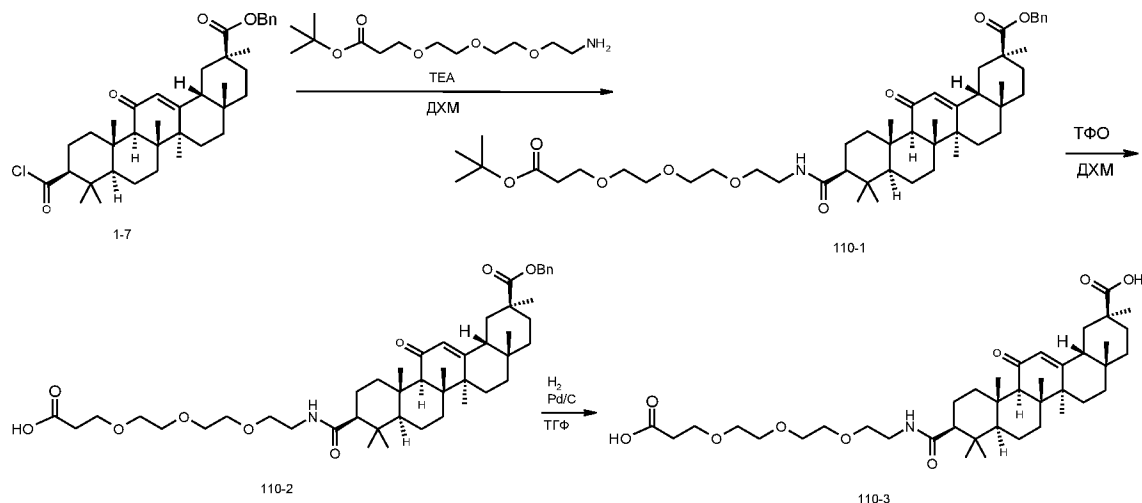
Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-бензгідрил-10-(3-((2-трет-бутоксі-2-оксоетил)(метил)аміно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а, 5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (95-1). Розчин 82-2 (40 мг, 0,058 ммоль) і трет-бутилсаркозину (46 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) і води (0,10 мл) нагрівали при 65 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували насуху і очищали за допомогою флеш-хроматографії (4 г SiO₂, 0-5 % MeOH/ДХМ) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (47 мг).

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-((карбоксиметил)(метил)аміно)-2-гідроксипропокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (95-2). Повільно додавали трифлуорооцтову кислоту (0,30 мл) до розчину 95-1 (47 мг, 0,056 ммоль) в ДХМ (0,30 мл). Через

4,5 год. додавали гептан (10 мл) і суміш концентрували насухо. Неочищений продукт 4 згідно РХ-МС показав, що продукт містив ~ 10 % лактону. МС (ІЕС, m/z): 616,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMSO, d₆) δ 5.41 (с, 1H), 4.01 (ш с, 2H), 3.57 (дд, J = 10.0 Гц, J = 4.7 Гц, 0.5 H), 3.45 (дд, J = 9.6 Гц, J = 6.1 Гц, 0.5 H), 3.30-3.05 (м, 2H), 2.84 (с, 3H), 2.80 (м, 1H), 2.66 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 2.34 (с, 1H), 2.13-2.04 (м, 2H), 1.35 (с, 3H), 1.10 (с, 3H), 1.04 (с, 6H), 0.95 (с, 3H), 0.76 (с, 1H), 0.73 (с, 3H).

Приклад 53

1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-Карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-ова кислота (110-3)



Синтез трет-бутил-1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-оату (110-1). У 250 мл круглодонну колбу помістили 1-7 (515 мг, 0,85 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (50 мл), трет-бутил-3-2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етоксипропаноат (589 мг, 2,12 ммоль, 2,50 екв.), ТЕА (0,885 мл, 7,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 533 мг (74 %) 110-1 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

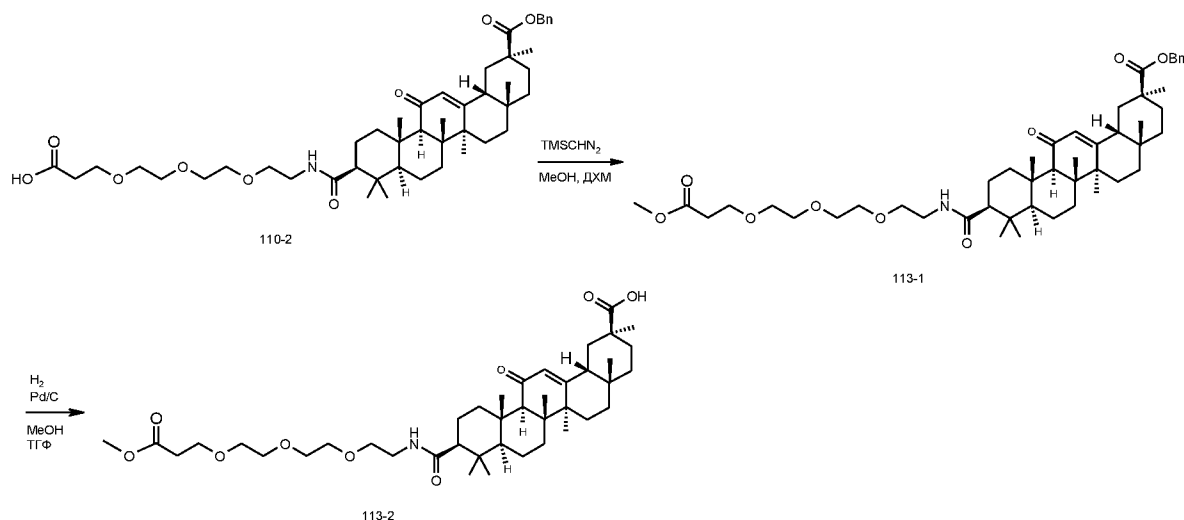
Синтез 1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-ової кислоти (110-2). У 250 мл круглодонну колбу помістили 110-1 (533 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (15 мл), трифлуорооцтову кислоту (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриману суміш промивали 2×10 мл діетилового етеру. Це дозволило отримати 497 мг (100 %) 110-2 у вигляді світло-жовтого неочищеного масла.

Синтез 1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-карбокси-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-ової кислоти (110-3). У 50 мл круглодонну колбу продували H₂ і підтримували інертну атмосферу H₂ (1 атм.), Помістили 110-2 (150 мг, 1 екв.), ТГФ (10 мл), Pd/C (15 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19×150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (42 % ACN до 60 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 65,8 мг (49,5 %) 110-3 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 702,40; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.86 (с, 3H), 0.88 (с, 1H), 0.94 (с, 3H), 0.99-1.1 1 (м, 5H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.21 (с, 3H), 1.21 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 1.35-1.55 (м, 9H), 1.61-2.08 (м, 8H), 2.10-2.29 (м, 2H), 2.52 (с, 1H), 2.57 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 2.80 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 3.34-3.47 (м, 2H), 3.55 (т, J = 5.4 Гц, 2H), 3.60-3.69 (м, 8H), 3.76 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 5.60 (с, 1H).

Приклад 54

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((3-

оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-іл)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (113-2)



5

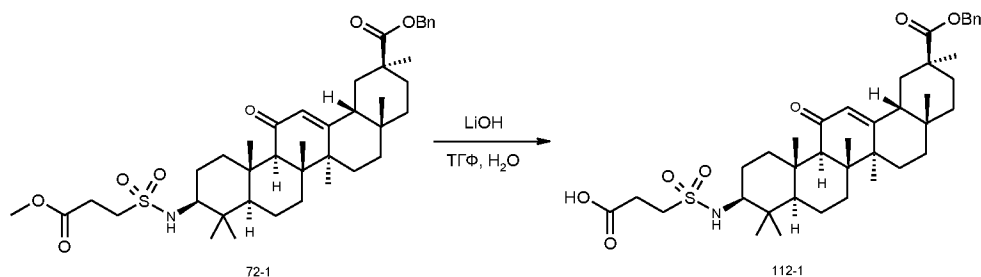
Синтез метил-1-((3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6а,6b,8а,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,14,14а,14b-ікозагідропіцен-3-іл)-1-оксо-5,8,11-триокса-2-азатетрадекан-14-оату (113-1)

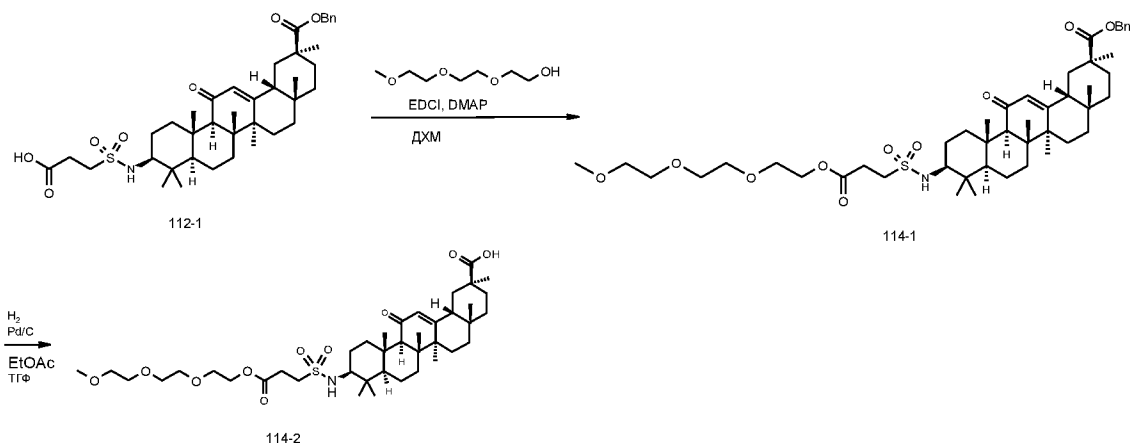
У 250 мл круглодонну колбу помістили 110-2 (508 мг, 0,64 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (15 мл), МеОН (15 мл). Потім по краплях додавали TMSCHN₂ в н-гексані (2М) (0,96 мл, 3,00 екв.) при перемішуванні при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 517 мг (100 %) 113-1 у вигляді неочищеної твердої речовини жовтого кольору.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-((3-оксо-2,6,9,12-тетраоксатетрадекан-14-іл)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (113-2). У 250 мл круглодонну колбу продували Н₂ і підтримували інертну атмосферу Н₂ (1 атм.), Помістили 113-1 (517 мг, 1 екв.), МеОН (10 мл), ТГФ (10 мл), Pd/C (52 мг). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (48 % Фази В до 68 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 29,6 мг (6,45 %) 113-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 716,45; ¹H-ЯМР (400 МГц, МеОН-d₄, м.ч.): δ 0.86 (с, 3H), 0.88 (с, 1H), 0.94 (с, 3H), 0.97-1.11 (м, 5H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.21 (с, 3H), 1.28 (д, J = 13.8 Гц, 1H), 1.34-1.55 (м, 9H), 1.63-1.81 (м, 3H), 1.82-2.09 (м, 5H), 2.10-2.25 (м, 2H), 2.49 (с, 1H), 2.58 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 2.78 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 3.32-3.35 (м, 1H), 3.36-3.44 (м, 1H), 3.53 (т, J = 5.2 Гц, 2H), 3.60 (с, 8H), 3.67 (с, 3H), 3.74 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 55

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамідо)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (114-2)





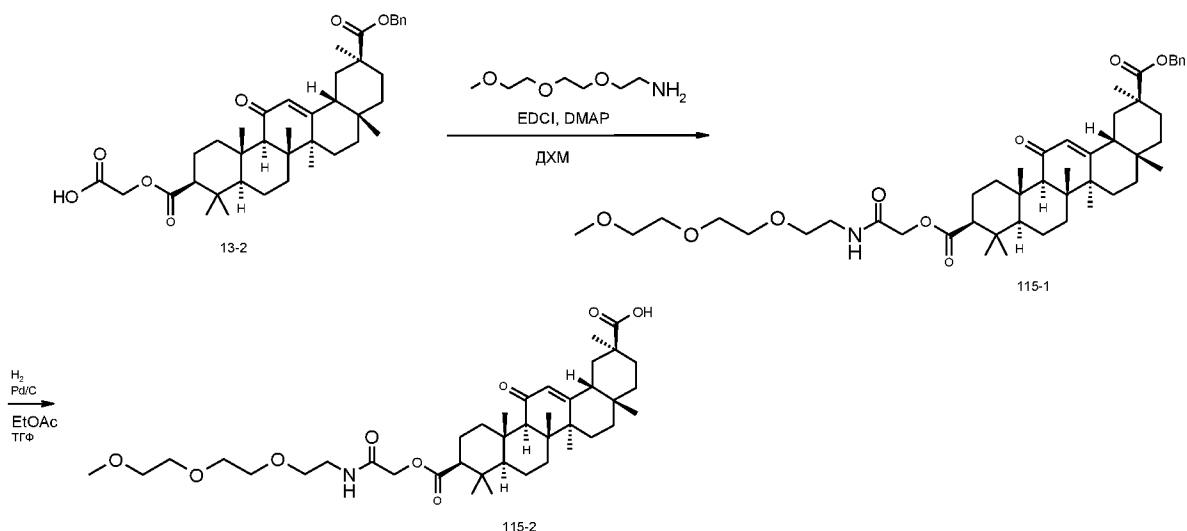
Синтез 3-(N-((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-гептаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-3-іл)сульфамойл)пропанової кислоти (112-1). 72-1 (200 мг, 0,282 ммоль) і моногідрат гідроксиду літію (13,0 мг, 0,309 ммоль) в ТГФ і воду перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислювали 6N HCl, частково випарили в вакуумі, розбавили водою і екстрагували ДХМ. Екстракт сушили (Na₂SO₄) і випарили з отриманням 0,195 г (99 %) 112-1 у вигляді білої твердої речовини

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамідо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (114-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 112-1 (200 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.), ДМФА (20 мл), 2-[2-(2-метоксиетокси)етокси]етан-1-ол (190 мг, 1,16 ммоль, 4,03 екв.), EDCI (140 мг, 0,73 ммоль, 2,54 екв.), DMAP (210 мг, 1,72 ммоль, 5,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °С. Отриманий розчин екстрагували 200 мл EtOAc. Отриману суміш промивали 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Це дозволило отримати 100 мг (41,3 %) 114-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-Гептаметил-13-оксо-10-((12-оксо-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан)сульфонамідо)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (114-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 114-1 (100 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.), ТГФ (5 мл), ЕА (10 мл), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 1,583 екв.). У зазначену вище суміш ввели H₂ (г 1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (54 % Фази В до 67 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 7,9 мг (8,9 %) 114-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 752,35; ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.78-0.94 (м, 7H), 0.95-1.24 (м, 15H), 1.53-2.07 (м, 9H), 2.08-2.28 (м, 2H), 2.52 (с, 1H), 2.70-2.90 (м, 3H), 2.97-3.11 (м, 2H), 3.35-3.45 (м, 5H), 3.52-3.62 (м, 3H), 3.63-3.72 (м, 9H), 3.73-3.86 (м, 2H), 4.20-4.32 (м, 2H), 5.60 (с, 1H), 7.25 (д, J = 12.8 Гц, 1H).

Приклад 56

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканоіл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,2,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (115-2)

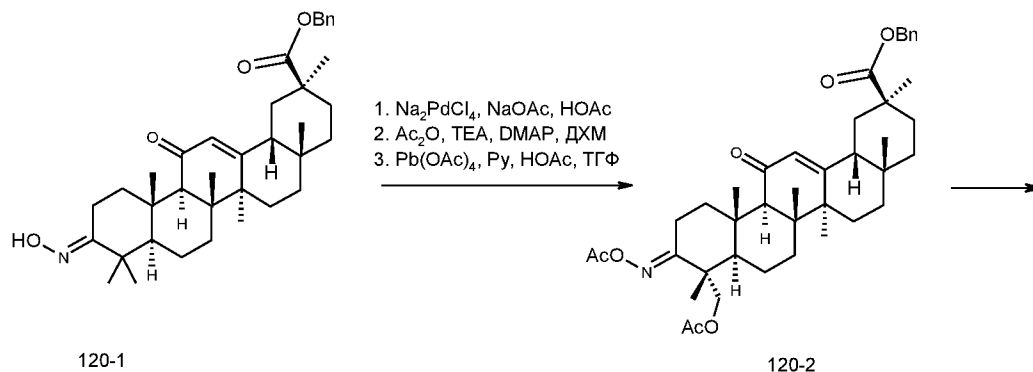


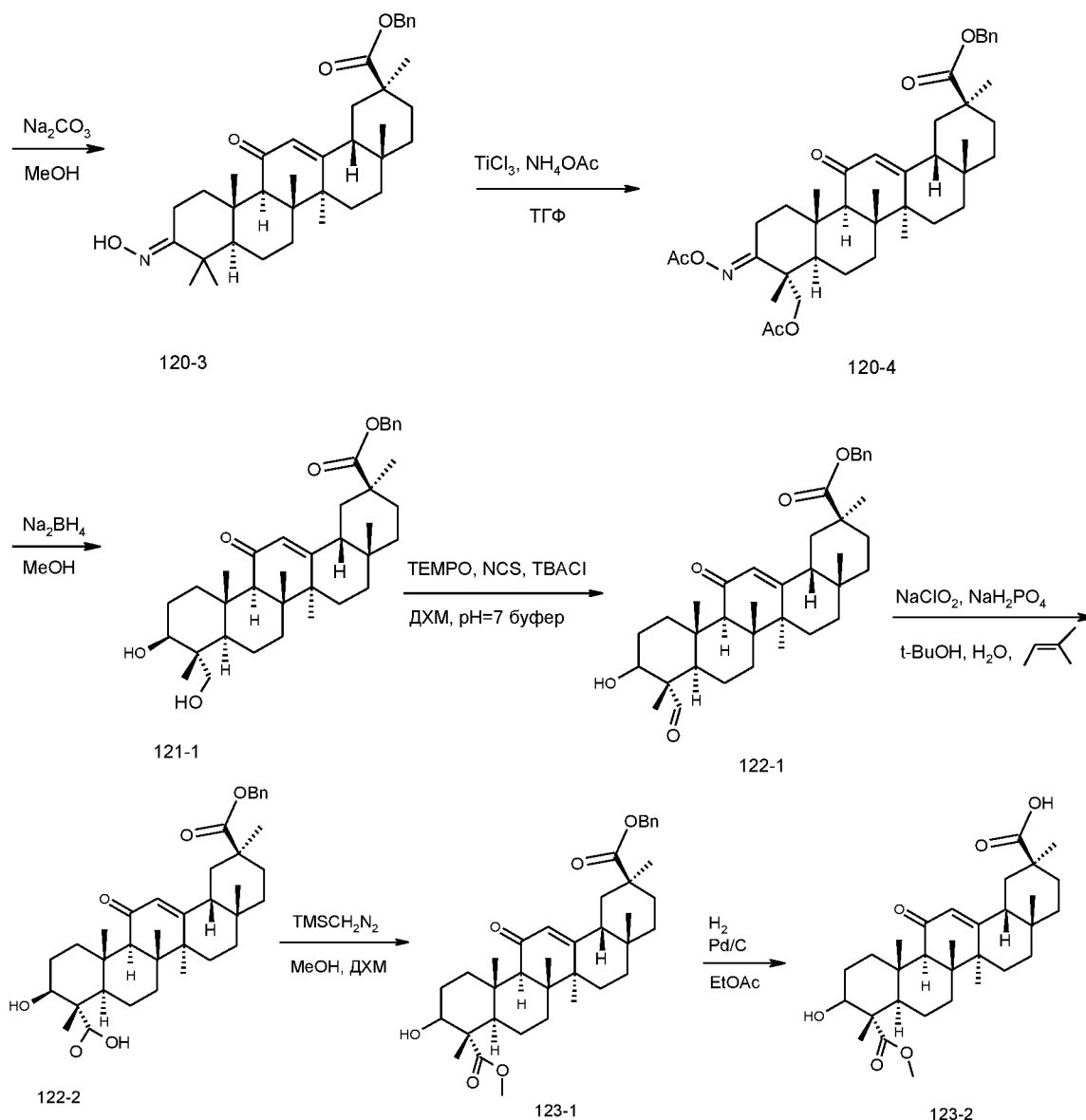
Синтез 2-бензил-10-(12-оксо-2,5,8-триокса-11-азатридекан-13-іл) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,10-дикарбоксилату (115-1). У 200 мл круглодонну колбу помістили 13-2 (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), ДХМ (10 мл, 0,12 ммоль), DMAP (18 мг, 0,15 ммоль, 0,477 екв.), EDCI (116 мг, 0,61 ммоль, 1,957 екв.), 1-[2-(2-аміноетокси)етокси]-2-метоксиетан (59 мг, 0,36 ммоль, 1,169 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 200 мг (81,67 %) 115-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-10-(4-оксо-2,8,11,14-тетраокса-5-азапентадеканоіл)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (115-2). У 100 мл круглодонну колбу продували і підтримували інертну атмосферу H₂ (1 атм.), Помістили 115-1 (200 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.), MeOH (10 мл, 0,31 ммоль, 1,236 екв.), Pd/C (20 мг, 0,19 ммоль, 0,744 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами (2 # - AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (53 % Фази В до 68 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 39,3 мг (22,17 %) 115-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (IEC, m/z): [M+H]⁺ = 702,50; ¹ЯМР-РН-RDX-013-585-0: (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0,81-0,94 (м, 7H), 1,09-1,18 (м, 5H), 1,19-1,21 (м, 9H), 1,22-1,26 (м, 1H), 1,43-1,74 (м, 12H), 1,76-2,01 (м, 4H), 2,15-2,24 (м, 2H), 2,38 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,81(д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,33-3,34 (м, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,56-3,67 (м, 10H), 4,70 (AB кв, J = 11,6 Гц, 2H), 5,60 (с, 1H).

Приклад 57

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гідрокси-9-(метоксикарбоніл)-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (123-2)





5

Синтез бензил-(2S, 4aS, 6aS, 6bR, 8aR, 9S, 12aS, 12bR, 14bR, E)-10-(ацетоксиіміно)-9-(ацетоксиметил)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8а,9,10,11,12, 12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (120-2). У 250 мл круглодонну колбу помістили 120-1 (отримували, з 109-1 як описано в Bioorg. Med. Chem. 2010 18, 433-454) (1,0 г, 1,7 ммоль, 1,00 екв.), AcOH (100 мл), Na₂PdCl₄ (0,76г, 2,04 ммоль, 1,20 екв.), NaOAc (0,21г, 1,36 ммоль, 0,80 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі (~ 15-20 °С) протягом 72 год. Потім її вилили на лід. Через кілька годин осад зібрали фільтруванням, суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Потім додавали ДХМ (120 мл), оцтовий ангідрид (0,435г, 3,24 ммоль, 1,80 екв.), TEA (0,364г, 2,72 ммоль, 1,60 екв.) і DMAP (6 мг, 0,02 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш промивали 1×300 мл води. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Додавали піридин (0,6 мл), ТГФ (100 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Потім охолоджували до -78 °С, повільно додавали Pb(OAc)₄ (4,9г, 8,5 ммоль, 5 екв.), розчинений в AcOH (100 мл). Після завершення додавання суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додавали розчин NaBH₄ (60 мг) в 1 N водному розчині NaOH (50 мл), і перемішування продовжували протягом 10 хв. Суміш фільтрували через целіт. Отриманий розчин екстрагували 300 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 3×300 мл насиченим NaHCO₃ і 2×300 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш

25

концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 1,03 г (88 %, неочищена) 120-2 у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Синтез бензил(2S, 4aS, 6aS, 6bR, 8aR, 9S, 12aS, 12bR, 14bR, E)-10-(гідроксиіміно)-9-(гідроксиметил)-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (120-3). У 250 мл круглодонну колбу помістили 120-2 (1,03г, 1,53 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (120 мл), карбонат натрію (820 мг, 7,74 ммоль, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 2×200 мл бікарбонату натрію і 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Тверду речовину сушили в печі при зниженому тиску. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 1,1 г (неочищена) 120-3 у вигляді жовтої твердої речовини.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-9-(гідроксиметил)-2,4a, 6a, 6b, 9,12a-гексаметил-10,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (120-4). У 250 мл круглодонну колбу помістили NH₄OAc (3,88г, 27,00 екв.), воду (80 мл), TiCl₃ (4 мл). Потім по краплях додавали розчин 120-3 (1,1 г, 1,87 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (70 мл) при перемішуванні протягом 15 хв. До нього додавали ТГФ (70 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×200 мл бікарбонату натрію і 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з EtOAc/ петролейним етером (1:1). Це дозволило отримати 190 мг (18 %) 120-4 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гідрокси-9-(гідроксиметил)-2,4a, 6a, 6b, 9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (121-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 120-4 (150 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл), NaBH₄ (40 мг, 1,06 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім погасили додаванням 5 мл води. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 100 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали x мл і 1×100 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Це дозволило отримати 140 мг (93 %) 121-1 у вигляді білої твердої речовини.

Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-форміл-10-гідрокси-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (122-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 121-1 (300 мг, 0,52 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (25 мл), буфер pH 8,6 (5 мл), ТЕМПО (240 мг, 1,54 ммоль, 3,00 екв.), ТВАСІ (0,36г, 2,50 екв.), NCS (280 мг, 2,10 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 40 °С. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×200 мл води і 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Це дозволило отримати 0,4 г (134 %, неочищена) 122-1 у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

Синтез (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((бензилокси)карбоніл)-3-гідрокси-4,6a,6b,8a,11,14b-гексаметил-14-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-ікозагідропіцен-4-карбонової кислоти (122-2). В 250 мл круглодонну колбу помістили 122-1 (400 мг, 0,70 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (12 мл), воду (6 мл), 2-метилбут-2-ен (2 мл), NaH₂PO₄ (0,5г, 6,00 екв.), NaClO₂ (0,38г, 6,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хв при -2 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 0,758 г (184 %, неочищена) 122-2 у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

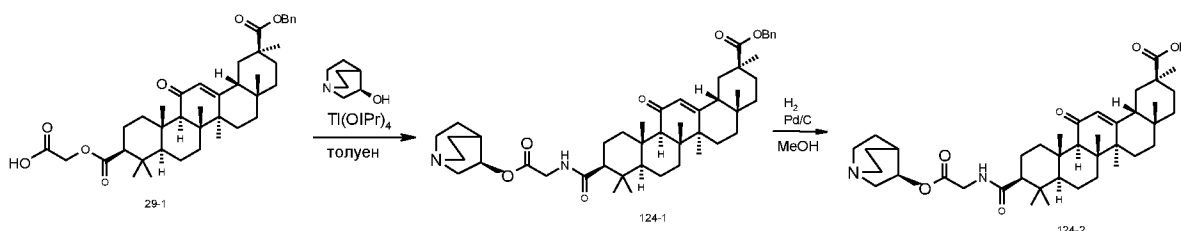
Синтез 2-бензил-9-метил(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гідрокси-2,4a,6a,6b,9,12a-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2,9-дикарбоксилату (123-1). У 100 мл круглодонну колбу помістили 122-2 (500 мг, 0,85 ммоль, 1,00 екв.), ДХМ (10 мл), MeOH (10 мл), TMSCH₂N₂ (5 мл, 10,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Отриманий розчин екстрагували 200 мл ДХМ та органічні шари об'єднали. Отриману суміш промивали 1×200 мл води і 1×200 мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Суміш сушили над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини

відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Це дозволило отримати 0,6 г (117 %, неочищена) 123-1 у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-гідрокси-9-(метоксикарбоніл)-2,4а,6а,6b,9,12а-гексаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонової кислоти (123-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 123-1 (600 мг, 0,99 ммоль, 1,00 екв.), EtOAc (20 мл), паладій на вугіллі (0,12г, 0,20 екв.). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (48,0 % ACN до 62,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254 нм. Це дозволило отримати 29,7 мг (6 %) 123-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 515,30; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.75 (с, 3H), 0.88-1.01 (м, 2H), 1.02-1.18 (м, 14H), 1.28-1.39 (м, 7H), 1.43 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 1.48-1.59 (м, 2H), 1.60-1.70 (м, 3H), 1.71-1.92 (м, 3H), 2.01-2.22 (м, 2H), 2.53 (с, 1H), 2.79 (дт, J = 13.6, 3.5 Гц, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.87 (дд, J = 11.8, 4.7 Гц, 1H), 5.54 (с, 1H).

Приклад 58

(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)етил)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (124-2)



Синтез бензил(2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)етил)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбоксилату (124-1). У 50 мл круглодонну колбу помістили 29-1 (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 екв.), толуен (10 мл), (3R)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-3-ол (60 мг, 0,47 ммоль, 3,00 екв.), ізопропоксид титану (IV) (0,14 мл, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 110 °С. Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок нанесли на силікагелеву колонку з ДХМ/MeOH (5:1). Це дозволило отримати 20 мг (17 %) 124-1 у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.

Синтез (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-Гептаметил-13-оксо-10-((2-оксо-2-(((R)-хінуклідин-3-іл)окси)етил)карбамоіл)-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-ікозагідропіцен-2-карбонова кислота (124-2). У 100 мл круглодонну колбу помістили 124-1 (45 мг, 0,06 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл), паладій на вугіллі (10 мг). У зазначену вище суміш ввели водень (1 атм.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Тверді речовини відфільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з наступними умовами: Колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода (0,05 % ТФО) і ACN (30,0 % ACN до 56,0 % протягом 8 хв); Детектор, УФ 254/220 нм. Це дозволило отримати 11,6 мг (29 %) 124-2 у вигляді білої твердої речовини. МС (ІЕС, m/z): [M+H]⁺ = 665,45; ¹H-ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄, м.ч.): δ 0.84 (с, 3H), 0.87 (с, 1H), 0.92(с, 3H), 0.96-1.01 (м, 2H), 1.07 (с, 3H), 1.16 (с, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.19 (с, 3H) 1.23-1.29 (м, 1H), 1.40-1.53 (м, 8H), 1.63-1.76 (м, 3H), 1.79-2.32 (м, 11H), 2.38 (с, 1H), 2.50 (с, 1H), 2.80 (дт, J = 13.5 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.33-3.40 (м, 6H), 3.70-3.79 (м, 1H), 3.88 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 3.99 (д, J = 17.3 Гц, 1H), 5.10-5.17 (м, 1H), 5.58 (с, 1H).

Приклад 59

Активність HSD2

Епітеліальні стовбурові клітини низхідної кишки людини культивували в вигляді 3D органоїдів відповідно Sato et al. Gastroenterology. листопад 2011; 141 (5): 1762-72)). Органели дисоціювали з використанням TrypLE Express (life technologies) і висівали на 96-ямкові трансвелли (Корнінг) на доповнене базальне середовище (SBM - розширений DMEM/F12, що містить 10 mM HEPES, 1:100 Glutamax, 1:100 пеніцилін/стрептоміцин, 1: 100 N2, 1:50 B27, 1 mM N-ацетилцистеїну, 10 nM [Leu15] -гастріну I), що містить 100 нг/ мл Wnt3A (W), 50 нг/мл EGF (E), 100 нг/мл Noggin (N), 500 нг/мл RSpodin1 (R), 500 Hm A83-01 (A) і 2,5 мкМ тіазовівіну (T). Культури диференціювали з використанням SBM, що містить ENRA і 30 нМ альдостерону, на 3-

й день, і культури використовували для аналізу на 6-й або 7-й день. Сполуки розбавляли в ДМСО, а серійні розведення готували титруванням в ДМСО. Сполуки потім розбавляли DMEM/F12. Трансвели, що містять культури низхідної ободової кишки, двічі промивали DMEM/F12 і сполуки додавали в апікальний компартмент. Клітини інкубували з тестуємою сполукою протягом 30 хв при 37 °С, 5 % CO₂ для врівноваження через клітинну мембрану. Готували другий планшет з сполуками, в якому серійно розбавлені сполуки в ДМСО розбавляли до DMEM/F12, що містить 40 нМ кортизолу. Після 30-хвилинної стадії попередньої інкубації апікальне середовище аспірували і до апікальної сторони трансвела додавали сполуки, розбавлені в DMEM/F12 40 нМ кортизолом. Потім планшет інкубували протягом чотирьох годин при 37 °С, 5 % CO₂. Рівні кортизолу вимірювали з використанням набору для аналізу кортизолу HTRF, як описано виробником (Cisbio). Потім наносили криві концентрація-ефект на графік і значення IC₅₀ визначали, використовуючи нелінійну регресію за методом найменших квадратів.

Приклад 60

Аналізи стабільності

Зразок аналізували на потрібному квадрупольному PX-МС Agilent 6410, що складається з Agilent 1260 LC з колонкою Phenomenex Gemini 5 мкм (NX-C18, 110A, 30×2 мм) і мас-спектрометрі з інтерфейсом електрораспилення, які працюють в режимі іонізації позитивних іонів. Рухливі фази склалися з 0,1 % мурашиної кислоти у воді і 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі.

Стабільність плазми. Об'єднану плазму від самця щура або людини (придбану у BioreclamationIVT, LLC) попередньо нагрівали до 37 °С. Сполуки потім додавали в зразки плазми для досягнення кінцевої концентрації 1 мкМ і перемішували на вортексі. Дублікати зразків 100 мкл, кожен, були взяті в 0, 10, 20, 30 і 60 хв для екстракції і аналізу. Екстракцію і аналіз вихідного препарату проводили шляхом додавання 300 мкл ацетонітрилу, що містить 500 нг/мл внутрішнього стандарту (лабеталол), струшування і центрифугування. Додавали 150 мкл супернатанту в 100 мкл деіонізованої води і інжектували в 10 мкл в PX/МС.

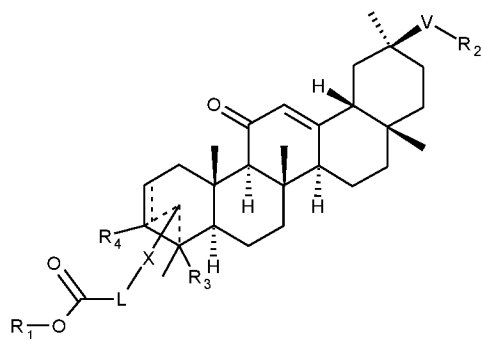
Стабільність гомогената печінки S9. Об'єднаний гомогенат печінки S9 від самця щура або людини (придбаний у Xenotech, LLC, 20 мг білка/мл) розбавляли 0,05M KH₂PO₄, pH 7,4 буфером для отримання 0,8 мг білка/мл і попередньо нагрівали до 37 °С. Потім до гомогенатних зразків додавали сполуки до кінцевої концентрації 1 мкМ і перемішували на вортексі. Дублікати зразки об'ємом 100 мкл, кожен, відбирали в моменти часу 0, 5, 15, 30 і 120 хв для екстракції і аналізу. Екстракцію і аналіз вихідного препарату проводили шляхом додавання 300 мкл ацетонітрилу, що містить 100 нг/мл внутрішнього стандарту (лабеталол), струшування і центрифугування. Додавали 150 мкл супернатанту в 100 мкл деіонізованої води і інжектували в 10 мкл в PX/МС.

Мікросомальна стабільність печінки - Об'єднану мікросому печінки від самця щура або людини (придбана у Xenotech, LLC, 20 мг білка/мл) розбавляли 0,05M KH₂PO₄, pH 7,4 буфером, що містить 5 мМ MgCl₂ для отримання 0,5 мг білка/мл і попередньо нагрівали до 37 °С. Потім до гомогенатних зразків додавали сполуки до кінцевої концентрації 1 мкМ і перемішували на вортексі. Потім додавали NADPH в 0,05M KH₂PO₄, буфер pH 7,4 для досягнення кінцевої концентрації 2 мМ для початку реакції. Дублікати зразки об'ємом 100 мкл, кожен, відбирали в моменти часу 0, 3, 6, 10, 15, 20 і 30 хв для екстракції і аналізу. Екстракцію і аналіз вихідного препарату проводили шляхом додавання 100 мкл ацетонітрилу, що містить 100 нг/мл внутрішнього стандарту (лабеталол), струшування і центрифугування. 10 мкл супернатанту інжектували в PX/МС. Інкубація без додавання NADPH була використана в якості контролю для експерименту.

Стабільність екстракту сліпої кишки - самок щурів (без голодування) піддавали евтаназії, сліпу кишку і товсту кишку виймали і зважували. Вміст кишечника в сліпій кишці і ободової кишці промивали 20 мл деіонізованої води і тканини знову зважували. Деіонізовану воду додавали до суміші з вмістом сліпої кишки і товстої кишки для розведення 10 X мас./об. Потім суміш гомогенізували гомогенізатором Polytron протягом 2 хвилин і центрифугували при 5000 об./хв в центрифугі Beckman Allegra 25r протягом 10 хвилин. Супернатант виймали і нагрівали до 37 °С у струшуваній воді. Потім в 1,5 мл аліквоти додавали сполуки до кінцевої концентрації 1 мкМ і перемішували на вортексі. Дублікати зразків 100 мкл, кожен, були взяті в 0, 10, 20, 40, 60 і 180 хв для екстракції і аналізу. Екстракцію і аналіз вихідного препарату проводили шляхом додавання 300 мкл ацетонітрилу, що містить 500 нг/мл внутрішнього стандарту (лабеталол), струшування і центрифугування. Додавали 150 мкл супернатанту в 100 мкл деіонізованої води і інжектували в 10 мкл в PX/МС.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або її сіль:



5

де

X являє собою зв'язок;

V являє собою -C(O)O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- або NH-S(O)_n;

L являє собою зв'язок, алкілен, де одна або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену необов'язково замінені -O-; двовалентний арил або двовалентний гетероарил; або L

10

являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O, NR_x, S, SO, SO₂ або двовалентний гетероцикл; де зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, -C(O)O-R₁, алкілом або алкілом, заміщеним OH або -C(O)O-R₁; і де вуглець із зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл;

15

R₁ являє собою алкіл, необов'язково заміщений галогеном, OH, аміно, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксіацилокси, алкоксикарбонілокси, амінокарбонілом, карбоциклом, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, оксо, аміно і галогеном; і карбоцикл або гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном; де одна або більше несуміжних метиленових груп у будь-якій із вищевказаних алкільних груп необов'язково замінені

20

O;

R₂ являє собою H або R₁;

R₃ відсутній, являє собою H, Me; за умови, що, коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₃, тоді R₃ відсутній; або R₃ являє собою -Z-L-C(O)O-R₁, де Z являє собою зв'язок, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- або -N(R_x)-S(O)_n-; і

25

R₄ відсутній, являє собою H або OH; за умови, що, коли -X-L-C(O)O-R₁ знаходиться біля вуглецю, біля якого знаходиться R₄, тоді R₄ являє собою H або відсутній;

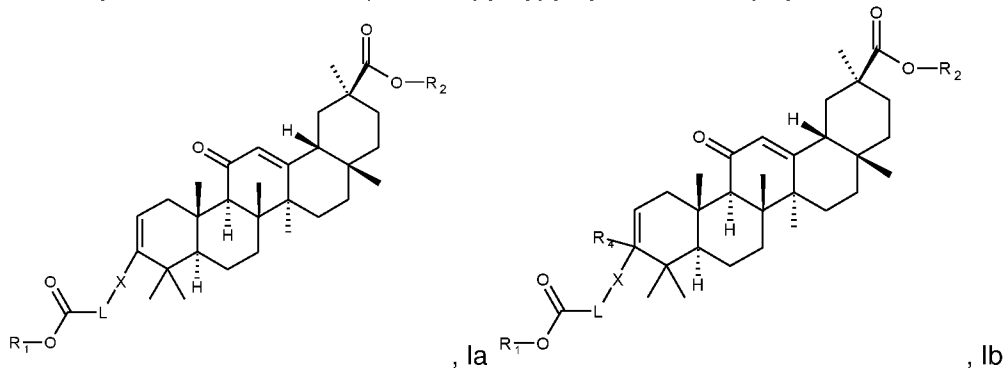
R₅ являє собою H або алкіл;

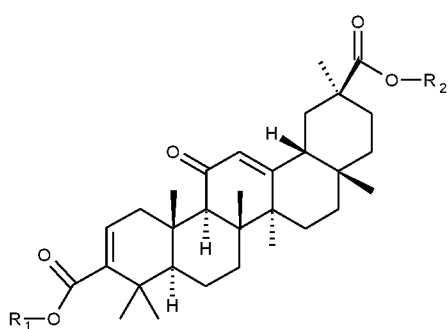
R_x являє собою H, -C(O)O-R₁ або алкіл, необов'язково заміщений -C(O)O-R₁; і

n дорівнює 1 або 2.

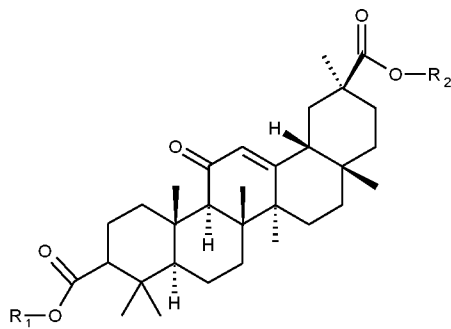
30

2. Сполука або сіль за п. 1, що має структуру будь-якої з Формул Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq:

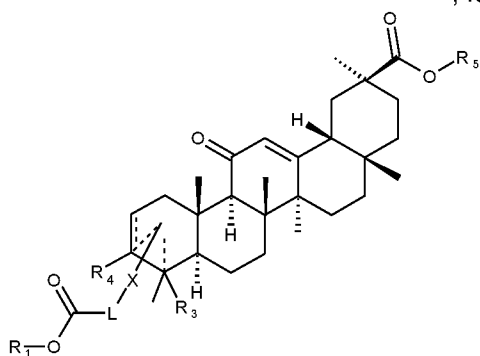




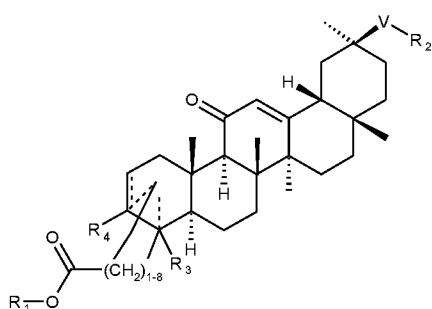
, le



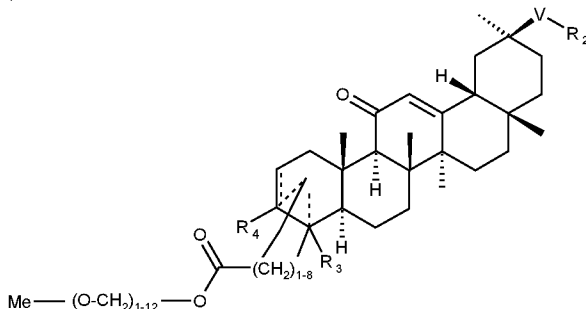
, lf



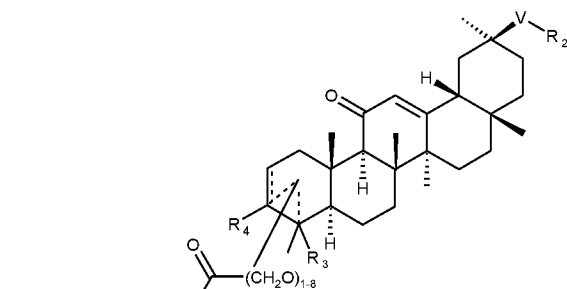
, lk



, lo



, lp



, lq

5

Me—(O-CH₂)₁₋₁₂—O—

або її сіль.

3. Сполука або сіль за п. 1 або 2, де L являє собою зв'язок.

4. Сполука або сіль за будь-яким з пп. 1-3, де R₂ являє собою H.

5. Сполука або сіль за будь-яким з пп. 1-4, де R₃ являє собою H.

10 6. Сполука або сіль за будь-яким з пп. 1-5, де R₄ являє собою H.

7. Сіль сполуки за будь-яким з пп. 1-2 і 4-6, де X являє собою зв'язок, а L являє собою арил або гетероарил.

8. Сполука або сіль за п. 7, де L являє собою феніл, триазол або ізоксазол.

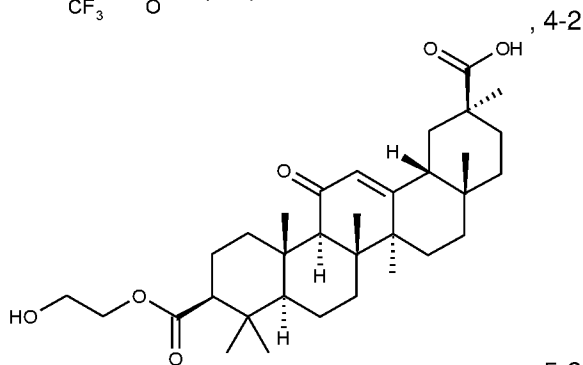
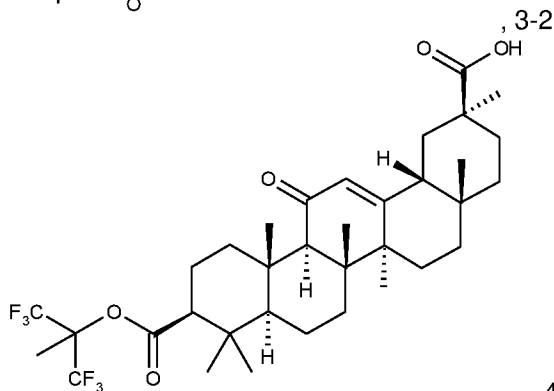
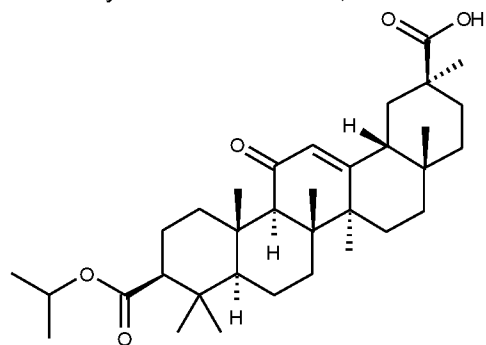
15 9. Сполука або сіль за будь-яким з пп. 1-8, де R₁ являє собою алкіл, необов'язково заміщений галогеном, OH, аміно, оксо, карбокси, ацилокси, алкоксикарбонілом, алкоксіацилокси, алкоксикарбонілокси, амінокарбонілом, карбоцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, оксо, аміно і галогеном, і гетероцикл, необов'язково заміщений алкілом, галогеналкілом, оксо, аміно і галогеном, де одна або більше несуміжних метиленових груп у зазначеному алкілі замінені O.

10. Сполука або сіль за будь-яким з пп. 1-9, де L являє собою зв'язок, алкілен, де одна або більше несуміжних метиленових груп зазначеного алкілену необов'язково замінені -O-; двовалентний арил або двовалентний гетероарил; або L являє собою алкілен-Y-алкілен, де Y являє собою O, NR_x, S, SO, SO₂ або двовалентний гетероцикл; де зазначені алкіленові групи є необов'язково заміщеними OH, -C(O)O-R₁, алкілом або алкілом, заміщеним OH або -C(O)O-R₁; і де вуглець із зазначених алкіленових груп і R_x необов'язково разом утворюють гетероцикл.

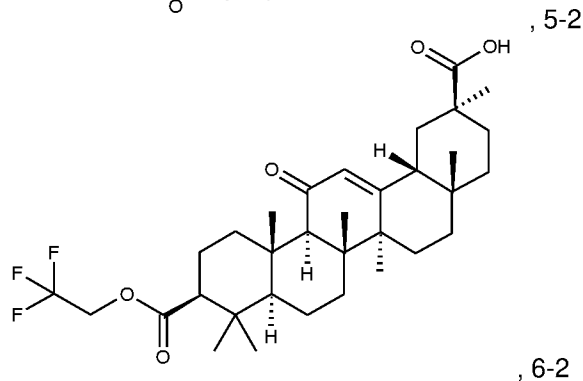
11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтична композиція за п. 11 для застосування у лікуванні стану, захворювання або розладу, яким є гіперкаліємія.

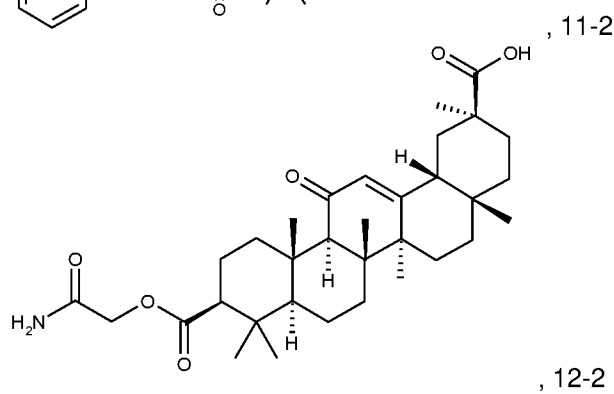
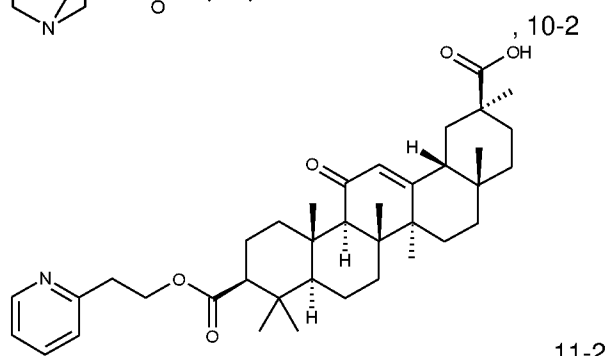
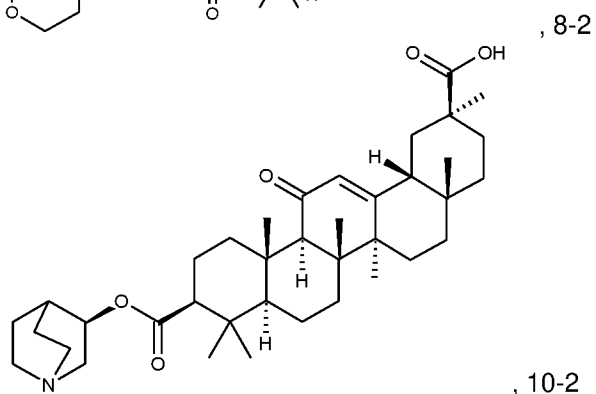
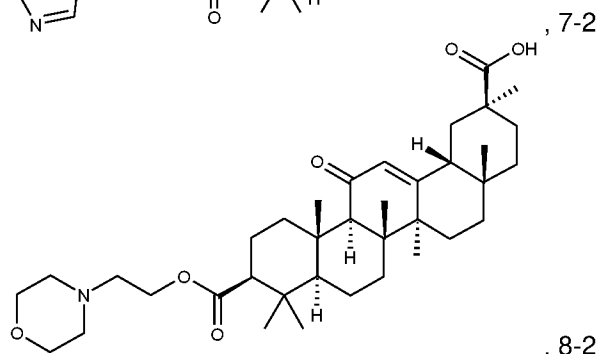
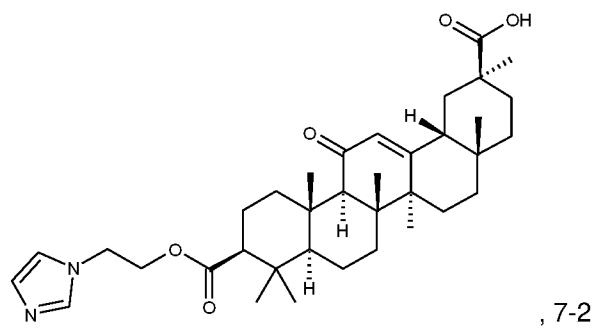
13. Сполука або сіль за п. 1, яка є:

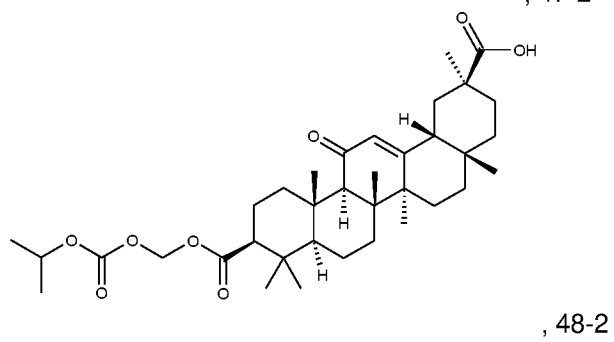
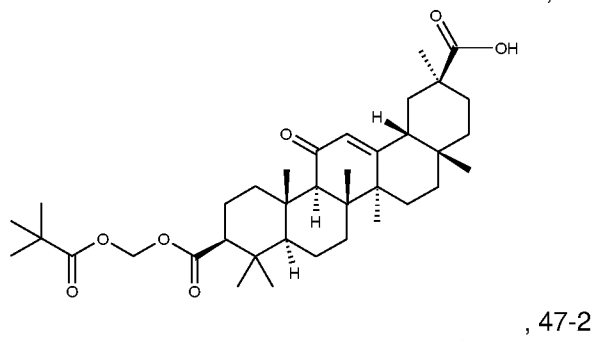
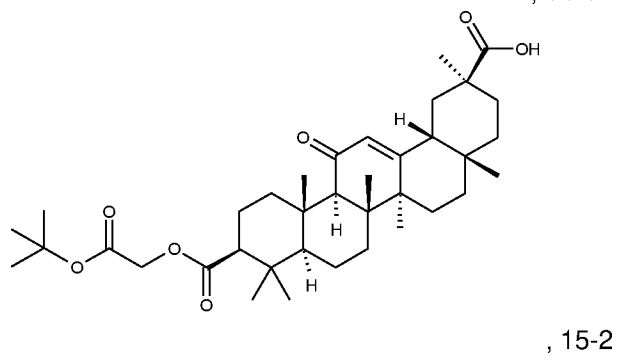
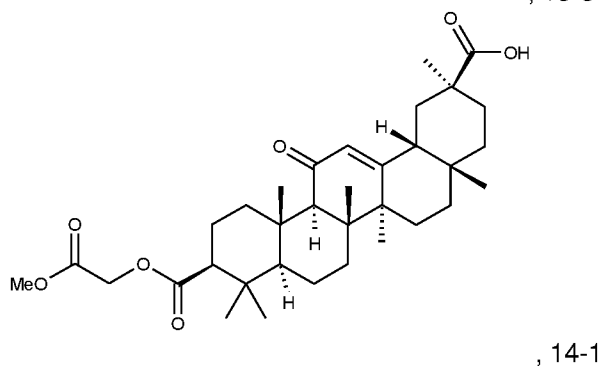
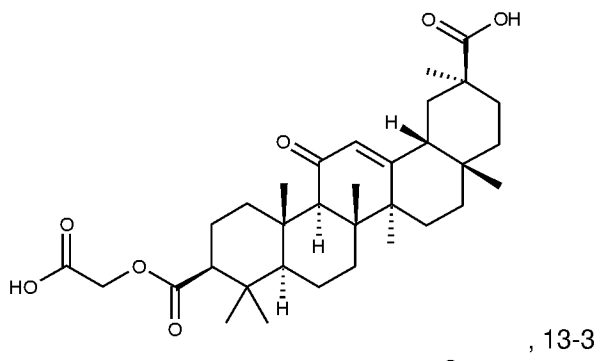


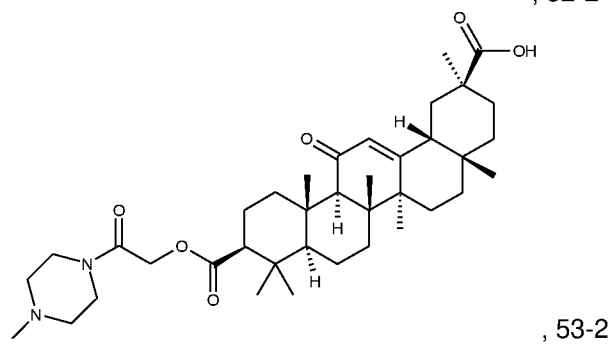
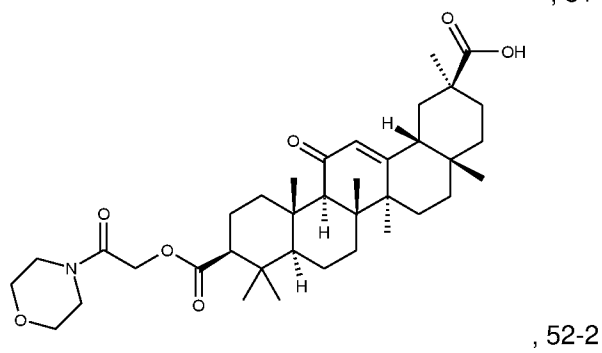
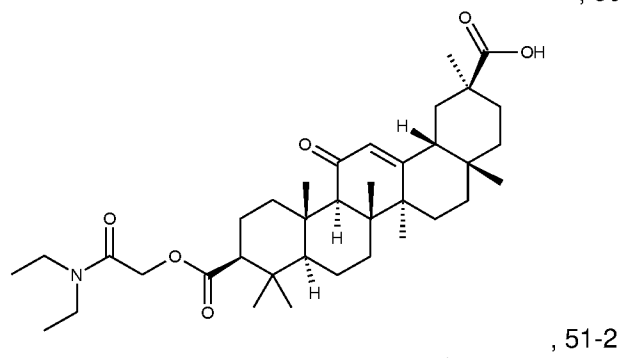
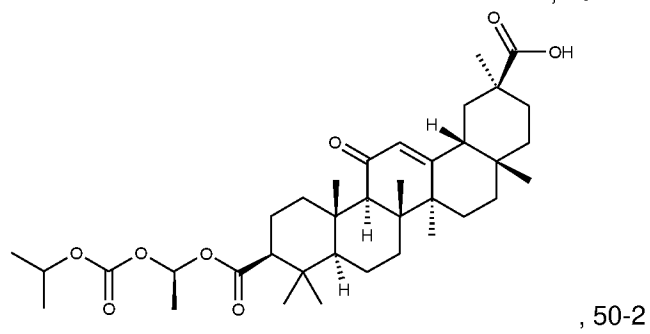
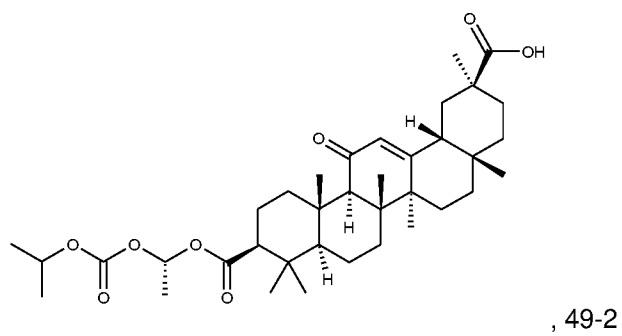
15

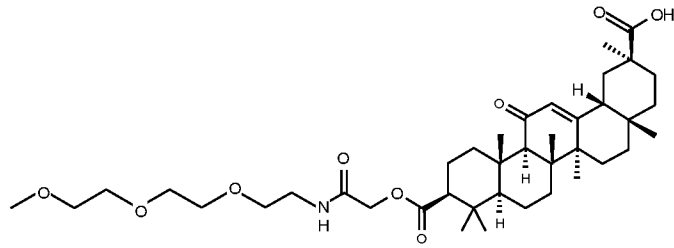


, 6-2

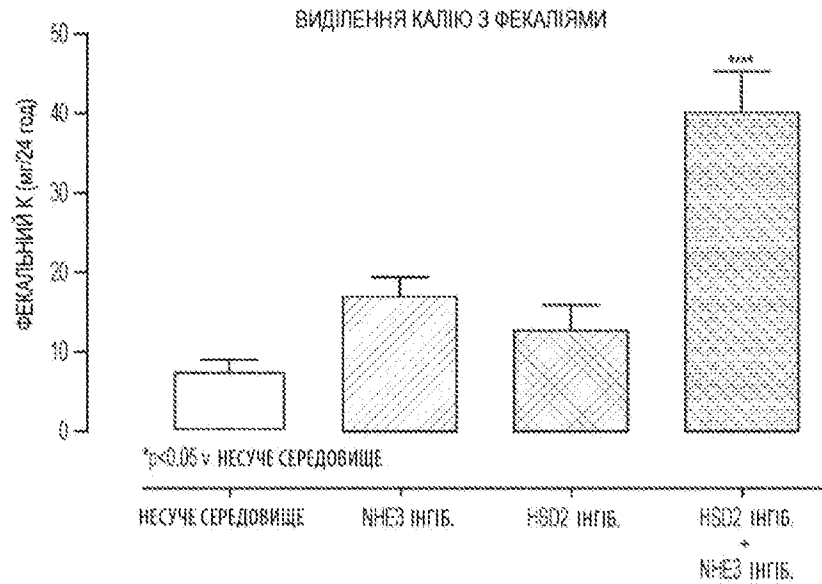




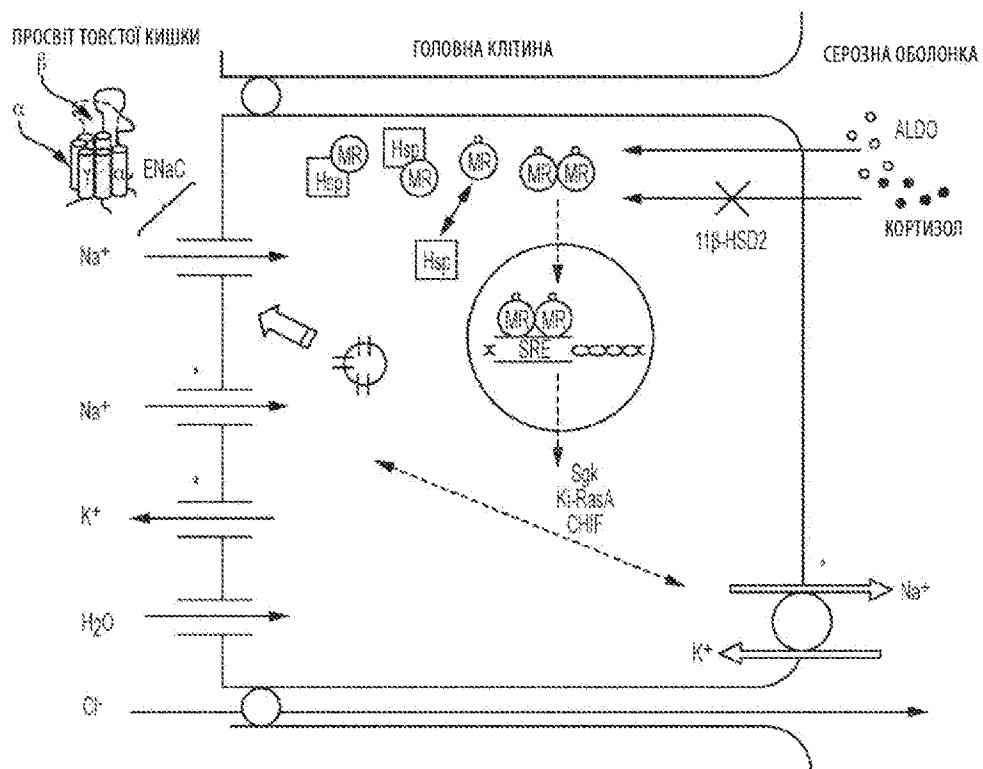




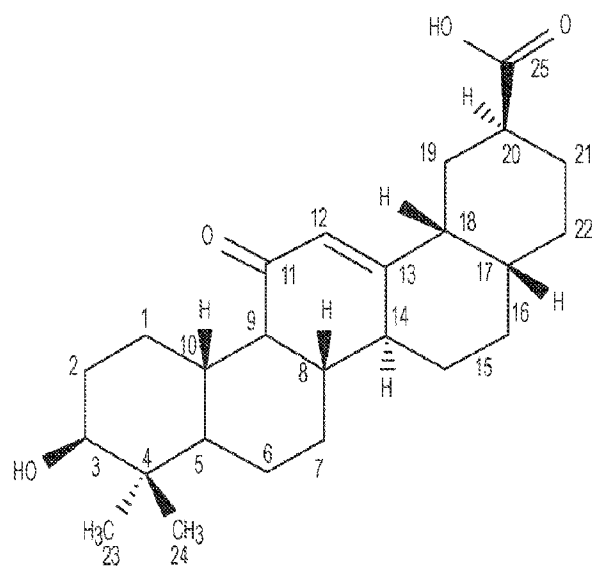
або їхньою сіллю.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3