

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 024853

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.10.31

(51) Int. Cl. A01N 57/00 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201190013

(22) Дата подачи заявки  
2009.12.02

(54) ИНГИБИТОРЫ NS5A ВГС

(31) 61/119,723; 61/173,590; 61/214,881;  
61/182,958; 61/182,952  
(32) 2008.12.03; 2009.04.28; 2009.04.28;  
2009.06.01; 2009.06.01

(56) US-A1-20080050336  
US-A1-20070185175  
US-A1-20050026923

(33) US

(43) 2012.02.28

(86) PCT/US2009/066459

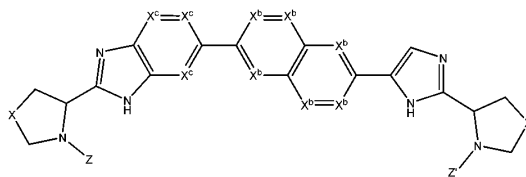
(87) WO 2010/065674 2010.06.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПРЕСИДИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Ли Лепин, Чжун Минь (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены соединения формулы Ше



фармацевтические композиции и виды комбинированной терапии для подавления гепатита С.

B1

024853

024853

B1

### Указание родственных заявок

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США: 61/119723, поданной 3 декабря 2008 г.; 61/173590 и 61/214881, поданных 28 апреля 2009 г.; и 61/182958 и 61/182952, поданных 1 июня 2009 г.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для ингибирования репликации вируса гепатита С ("ВГС"), в частности функций неструктурного белка 5А ("NS5А") ВГС.

### Уровень техники

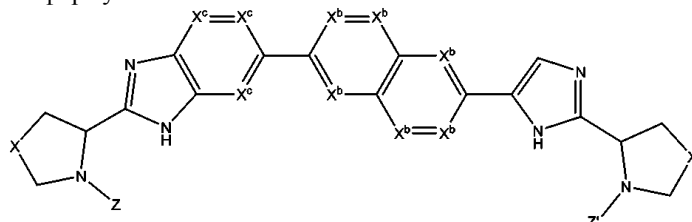
ВГС представляет собой вирус с одноцепочечной РНК, который является членом семейства *Flaviviridae*. Данный вирус демонстрирует широкую генетическую гетерогенность, так как в настоящее время существует семь идентифицированных генотипов и более 50 идентифицированных подтипов. В инфицированных ВГС клетках вирусная РНК транслируется в полипротеин, который расщепляется на десять индивидуальных белков. На аминоконце находятся структурные белки: белок ядра (С) и гликопротеины оболочек, Е1 и Е2. За Е1 и Е2 следует р7, интегральный белок мембраны. Кроме того, существует шесть неструктурных белков, NS2, NS3, NS4А, NS4В, NS5А и NS5В, которые играют функциональную роль в жизненном цикле ВГС (см., например, Lindenbach, B.D. and C.M. Rice, *Nature*. 436:933-938, 2005).

Инфицирование ВГС представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения. Согласно оценкам, 170 миллионов человек во всем мире хронически инфицированы ВГС. Инфекция ВГС может приводить к хроническому гепатиту, циррозу, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме. Таким образом, хроническая инфекция ВГС во всем мире представляет собой основную причину преждевременной смертности, связанной заболеваниями печени.

Существующий стандарт схемы лечения инфекции ВГС включает применение интерферона-альфа отдельно или в комбинации с рибавирином (ribavirin). Указанное лечение является тяжелым и иногда обладает изнурительными и тяжелыми побочными эффектами, и многие пациенты не проявляют долговременного ответа на лечение. Существует неотложная потребность в новых и эффективных способах лечения инфекции ВГС.

### Краткое описание изобретения

Основные характеристики белка NS5А ВГС делают его идеальной мишенью для ингибиторов. В настоящем описании предложен класс соединений, действие которых нацелено на белок NS5А, и способы их применения для лечения инфекции ВГС у людей. В соответствии с первым вариантом реализации предложены соединения формулы IIIе



где

каждый из X и X' независимо выбран из связи, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>O-;

X<sup>b</sup> независимо представляет собой С или N, при условии, что не более двух X<sup>b</sup> одновременно представляют собой N;

X<sup>c</sup> независимо представляет собой С или N, при условии, что не более двух X<sup>c</sup> одновременно представляют собой N;

Z и Z' независимо выбраны из остатка, состоящего из 1-3 аминокислот, -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(CR<sup>4</sup>)<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> и -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, где

U представляет собой -C(O)-,

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, возможно замещенного ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкила, содержащего атом кислорода, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкила, гетероцикла, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила,

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила,

R<sup>8</sup> выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, гетероцикла, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила,

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> совместно образуют 4-7-членное кольцо, возможно замещенное ОН,

каждый t независимо равен 0 или 1 и

u равен 0 или 1,

где гетероцикл означает ароматический или неароматический циклический радикал, содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца.

В другом варианте реализации Z и Z' каждый представляет собой остаток, состоящий из 1-3 аминокислоты.

В другом варианте реализации указанные аминокислоты находятся в D-конфигурации.

В другом варианте реализации Z и Z' каждый независимо выбран из -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> и -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-[U-(CR^4)_2)_t-NR^5-(CR^4)_2)_t]_u-U-(CR^4)_2)_t-NR^7-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В шестом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-U-(CR^4)_2)_t-NR^5-(CR^4)_2)_t-U-(CR^4)_2)_t-NR^7-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-U-(CR^4)_2)_t-NR^7-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-U-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-[U-(CR^4)_2)_t-NR^5-(CR^4)_2)_t]_u-U-(CR^4)_2)_t-O-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-U-(CR^4)_2)_t-NR^5-(CR^4)_2)_t-U-(CR^4)_2)_t-O-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации один или оба  $Z$  и  $Z'$  представляют собой  $-U-(CR^4)_2)_t-O-(CR^4)_2)_t-R^8$ .

В другом варианте реализации предложено соединение, выбранное из

174	
218	
220	
222	
225	

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция для лечения гепатита С, содержащая любое из соединений согласно настоящему изобретению.

В другом первом варианте реализации предложено применение любого из соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

В другом втором варианте реализации предложен способ лечения гепатита С, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно настоящему изобретению.

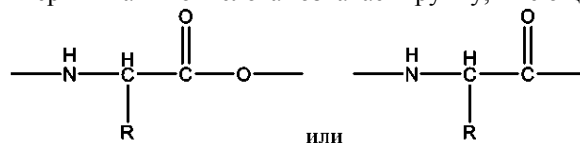
#### Подробное описание

Если не указано иное, следующие термины, используемые в данной заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, приведенные ниже. Следует отметить, что в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множества объектов, если из контекста явным образом не следует иное. Определение стандартных химических терминов можно найти в справочных изданиях, включая Carey and Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5<sup>th</sup> Ed". Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New York. При реализации настоящего изобретения будут использованы, если не указано иное, традиционные методы синтетической органической химии, масс-спектропии, препаративные и аналитические методы хроматографии, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

В настоящем описании термин "алкил" означает содержащие заместители или не содержащие заместители линейные и разветвленные алкильные радикалы, содержащие от одного до пятнадцати атомов углерода. В настоящем описании термин "низший алкил" означает как линейные, так и разветвленные

алкильные радикалы, содержащие от одного до шести атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и т.д. Алкильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

В настоящем описании термин "аминокислота" означает группу, имеющую структуру



либо в D-, либо L-конфигурации, и включает, но не ограничивается перечисленными: двадцать "стандартных" аминокислот: изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин и гистидин. Настоящее изобретение также включает, без ограничения, аминокислоты D-конфигурации, бета-аминокислоты, аминокислоты с боковыми цепями, а также все неприродные аминокислоты, известные специалисту в данной области техники. В настоящем описании термины "арил", "ароматическая группа" или "ароматическое кольцо" означают содержащие заместители или не содержащие заместители однокольцевые и многочисленные ароматические группы (например, фенил, пиридил и пиразол, и т.д.), и полициклические кольцевые системы (нафтил и хинолинил и т.д.). Полициклические кольца могут содержать два или более колец, в которых два атома являются общими для двух соседних колец (кольца "конденсированы"), при этом по меньшей мере одно из указанных колец является ароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, арил, гетероциклы и/или гетероарилы. Арильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена, алкила,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SiR}_3$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}$ , фосфата, фосфоната, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

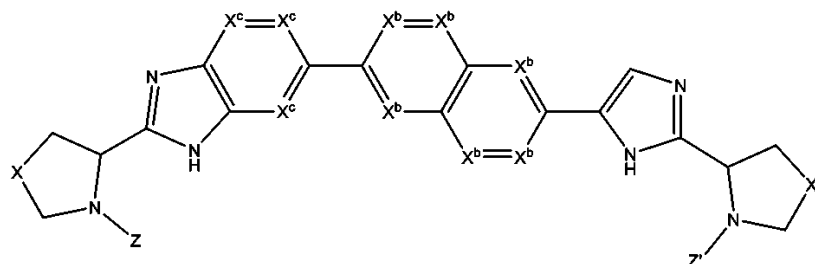
В настоящем описании термин "циклоалкил" означает содержащие заместители или не содержащие заместители циклические алкильные радикалы, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода, и включает циклопропил, циклопентил, циклогексил и т.д. Термин "циклоалкил" также включает полициклические системы, содержащие два кольца, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца "конденсированы"). Циклоалкильная группа может содержать один или более заместителей, выбранных из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , фосфата, фосфоната, алкила, циклоалкенила, арила и гетероарила.

В настоящем описании термин "гетероалкил" означает алкил, содержащий один или более гетероатомов.

Термин "гетероатом", в частности в пределах кольцевой системы, относится к N, O и S. В настоящем описании термин "гетероциклическая группа", "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" означает содержащие заместители или не содержащие заместители ароматические и неароматические циклические радикалы, содержащие по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца. Предпочтительные гетероциклические группы представляют собой группы, содержащие пять или шесть атомов кольца, которые включают по меньшей мере один гетероатом, и включают циклические амины, такие как морфолино, пиперидино, пирролидино и т.д., и циклические эфиры, такие как тетрагидрофуран, тетрагидропиран и т.д. Термин "ароматические гетероциклические группы", также называемые "гетероарильными" группами, означает однокольцевые гетероароматические группы, которые могут содержать от одного до трех гетероатомов, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, триазол, пиразол, оксодиазол, тиadiaзол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и т.д. Термин "гетероарил" также включает полициклические гетероароматические системы, содержащие два или более колец, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец (кольца "конденсированы"), при этом по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероарил, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, арил, гетероциклы и/или гетероарилы. Примеры полициклических гетероароматических систем включают хинолин, изохинолин, циннолин, тетрагидроизохинолин, хиноксалин, хиназолин, бензимидазол, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензотиазол, индазол, пурин, бензотриазол, пирролопиридин, пиразолопиридин и т.д. Гетероциклическая группа может содержать один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-\text{SiR}_3$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{R}$ , фосфат, фосфонат, циклоалкил, циклоалкенил, арил и гетероарил. Термин "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" означает вещество, которое не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. указанное вещество может быть введено индивидууму, не вызывая при этом каких-либо нежелательных биологических эффектов или не взаимодействуя неблагоприятным образом с любым из компонентов композиции,

в которой оно содержится.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для ингибирования или снижения активности ВГС, в частности, белка NS5A ВГС. В данных случаях ингибирование и снижение активности белка NS5A относится к более низкому уровню измеренной активности по сравнению с контрольным экспериментом, в котором на клетки или субъекты не действуют исследуемым соединением. В соответствии с конкретными аспектами ингибирование или снижение измеренной активности представляет собой по меньшей мере 10% снижение или ингибирование. Для специалиста в данной области техники очевидно, что снижение или ингибирование измеренной активности, составляющее по меньшей мере 20, 50, 75, 90 или 100%, или любое число в данном диапазоне, может быть предпочтительным для конкретных видов применения. В соответствии с первым вариантом реализации предложены соединения формулы Ше



где

каждый из X и X' независимо выбран из связи,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

$X^b$  независимо представляет собой C или N, при условии, что не более двух  $X^b$  одновременно представляют собой N;

$X^c$  независимо представляет собой C или N, при условии, что не более двух  $X^c$  одновременно представляют собой N;

Z и Z' независимо выбраны из остатка, состоящего из 1-3 аминокислот,  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ ,  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$  и  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ , где

U представляет собой  $-\text{C(O)-}$ ,

каждый  $R^4$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкила, возможно замещенного OH,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  гетероалкила, содержащего атом кислорода,  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  циклоалкила, гетероцикла,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арила,

каждый  $R^5$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкила,

$R^8$  выбран из водорода,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкила, гетероцикла,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арила,

или  $R^7$  и  $R^8$  совместно образуют 4-7-членное кольцо, возможно замещенное OH,

каждый t независимо равен 0 или 1 и

u равен 0 или 1,

где гетероцикл означает ароматический или неароматический циклический радикал, содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца.

В другом варианте реализации Z и Z' каждый представляет собой остаток, состоящий из 1-3 аминокислоты.

В другом варианте реализации указанные аминокислоты находятся в D-конфигурации.

В другом варианте реализации Z и Z' каждый независимо выбран из  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ ,  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$  и  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{]}_u\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации один или оба Z и Z' представляют собой  $-\text{U-(CR}^4_2)_t\text{-O-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ .

В другом варианте реализации предложено соединение, выбранное из

174	
218	
220	
222	
225	

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция для лечения гепатита С, содержащая любое из соединений согласно настоящему изобретению.

В другом первом варианте реализации предложено применение любого из соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

В другом втором варианте реализации предложен способ лечения гепатита С, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно настоящему изобретению.

#### Общий синтез

Следующие схемы иллюстрируют некоторые способы синтеза, которые используют для получения соединений и их аналогов, включенных в настоящее изобретение. Специалисту в данной области техники понятно, что также могут быть использованы альтернативные способы для получения аналогично и подобным образом функционализированных промежуточных веществ и целевых молекул. Также возможны альтернативные реагенты для данного превращения. В настоящей заявке используют следующие сокращения:

- АСН Ацетонитрил
- вод. Водный
- Вп Бензил
- ВпОН Бензиловый спирт
- Вос трет-бутоксикарбонил
- ДХЭ Дихлорэтан
- ДХМ Дихлорметан
- DI EA (DIPEA) Диизопропилэтиламин
- DMA N,N-Димилацетамид
- DMЭ 1,2-Диметоксиэтан
- DMФА N,N-Диметилформаид
- DMCO Диметилсульфоксид
- DMTMM Хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина
- DPPA Дифенилфосфориазид
- DTT Дитиотреитол
- EDC Гидрохлорид этилкарбодиимида
- EDCI Гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида
- ЭДТА Этилендиаминтетрауксусная кислота
- ESI Ионизация электрораспылением

Et<sub>3</sub>N, ТЭА Триэтиламин  
 EtOAc, EtAc Этилацетат  
 EtOH Этанол  
 г Грамм (граммы)  
 ч Час (часы)  
 HBTU O-Безотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат  
 HOBt 1-Гидроксибензотриазол  
 IC<sub>50</sub> Концентрация ингибитора, вызывающая 50% снижение измеряемой активности  
 ЛАН Аллюмогидрид лития  
 LDA Диизопропиламид лития  
 ЖХМС Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией  
 MeI Метилиодид  
 MeOH Метанол  
 мин Минута (минуты)  
 ммоль Миллимоль (миллимоли)  
 NMM 4-Метилморфолин  
 NMP N-метилпирролидинон  
 PG Защитная группа  
 PTT Фенилтриметил трибромид  
 Py Пиридин  
 rt Комнатная температура  
 ТЭА Триэтиламин  
 Tf Трифторметансульфонат  
 ТФУ Трифторуксусная кислота  
 ТФУА Трифторуксусный ангидрид  
 ТГФ Тетрагидрофуран  
 ТСХ Тонкослойная хроматография

Реагенты и растворители, применяемые ниже, могут быть получены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР регистрировали на спектрометре ЯМР Bruker 400 или 500 МГц. Значимые пики сводили в таблицы в следующем порядке: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет), константа (константы) взаимодействия в герцах (Гц) и число протонов. Анализ методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на масс-спектрометре с электрораспылением Hewlett-Packard 1100 MSD с использованием HP1 100 ВЭЖХ для доставки образца. Результаты масс-спектрометрии описаны как отношение массы к заряду с последующей относительной распространенностью каждого иона (в скобках) или отдельным значением m/z для иона M+H (или, как указано, M-H), включая наиболее распространенные атомные изотопы. Изотопные образцы соответствуют ожидаемой формуле во всех случаях. Как правило, аналит растворяли в метаноле при 0,1 мг/мл и 5 микролитров вводили с помощью доставляющего растворителя в масс-спектрометр, который сканировал 100-1500 дальтон. Все соединения можно анализировать в положительном режиме ESI с применением градиента ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О (10-90%) ацетонитрила в Н<sub>2</sub>О с 0,1% муравьиной кислотой в качестве растворителя для доставки. Соединения, приведенные ниже, также можно анализировать в отрицательном режиме ESI с использованием 2 мМ NH<sub>4</sub>OAc в смеси ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О в качестве растворителя для доставки. Энантиомерную чистоту определяли с применением системы Hewlett-Packard Series 1050, оснащенной хиральной колонкой ВЭЖХ (ChiralPak AD, 4,6 мм × 150 мм), и изократического элюирования с использованием смеси изопропанол-гексан 5:95 в качестве подвижной фазы.

Названия соединений были получены с применением программы ChemDraw Cambridge Soft Inc.

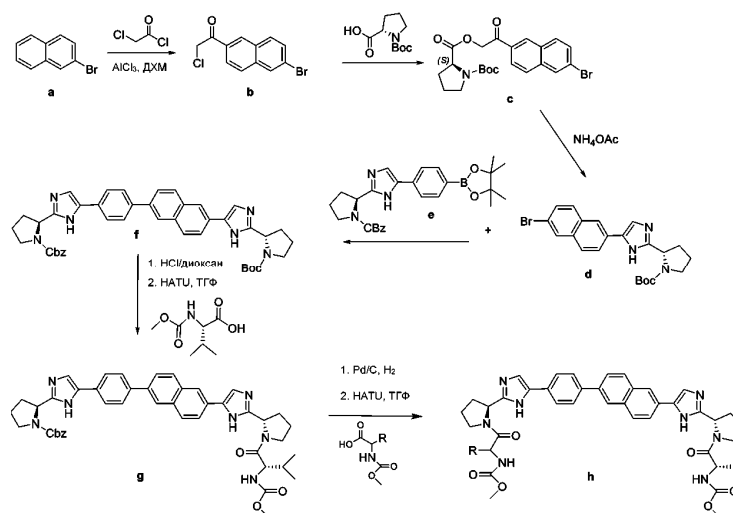


Схема 1-1

## Пример 1 - синтез соединений формулы 1с

На схеме 1-1 описано получение целевых молекул и их аналогов с симметричными и несимметричными функциональными концевыми группами.

Стадия а. К раствору 2-бромнафталина а (62,0 г, 300 ммоль) в ДХМ (1 л) добавляли  $\text{AlCl}_3$  (44,0 г, 330 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (34,0 г, 330 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали. Органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали при пониженном давлении с получением 80 г неочищенного продукта, который очищали при помощи перекристаллизации из 10% смеси  $\text{EtOAc}$ -гексан (об./об.) с получением b (28 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 11,0$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,81 (s, 2H) ppm; ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  282,9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Стадия б. К раствору b (28,0 г, 100 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли N-Вос-L-Pro-ОН (24,7 г, 115 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (70,0 мл, 500 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного с, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  462,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Стадия с. К раствору с (46,0 г, 100 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (77 г, 1,0 моль) и смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  1:1 (об./об.)) с получением d (30 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  442,1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Стадия d. К раствору d (10,0 г, 23,0 ммоль) в безводном ДМЭ (200 мл) и эквимолярном количестве бороната e добавляли  $\text{PPh}_3$  (1,2 г, 4,6 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,6 г, 2,3 ммоль) и 2,0 М раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2  $\times$  200 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  3:1 (об./об.)) с получением f (10 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  709,3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Стадия e. К перемешиваемому раствору f (150 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (3 мл) по каплям добавляли 4,0 Н раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем концентрировали с получением желтоватого твердого вещества (134 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии. Остаток (134 мг, 0,290 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл), добавляли DIPEA (0,32 мл), а затем N-метоксикарбонил-L-Val-ОН (151 мг, 0,860 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли HATU (328 мг, 0,860 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением g (40 мг, выход 19%).



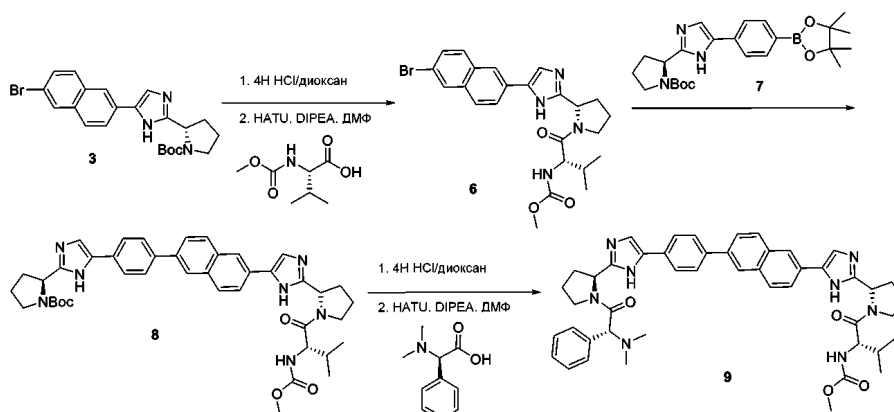


Схема 1-2

Стадия а. В соответствии со схемой 1-2 к раствору соединения 3 (2,0 г, 4,5 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли 4,0 Н раствор HCl в диоксане (25 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением желтоватого твердого вещества (2,1 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия b. К остатку, полученному на стадии а (4,5 ммоль) добавляли ДМФ (25 мл), затем DIPEA (3,7 мл, 22,5 ммоль) и N-метилкарбамат-L-валина (945 мг, 5,4 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 мин реакционную смесь медленно добавляли в H<sub>2</sub>O (400 мл). Отфильтровывали белое осажденное твердое вещество и сушили с получением соединения 6 (2,2 г, выход 98%). ЖХ-МС (ESI): m/z 499,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К смеси соединения 6 (800 мг, 1,6 ммоль), соединения 7 (718 мг, 1,6 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (480 мг, 5,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (59 мг, 0,08 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Осадок разделяли в смеси 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 15:1 (об./об.)) с получением соединения 8 (1,0 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 732,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения 8 (200 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl с количественным выходом, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия e. К раствору соли (0,27 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль), затем N,N-диметил-O-фенилглицин (59 мг, 0,33 ммоль) и HATU (125 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 9. ЖХ-МС (ESI): m/z 793,4 (M+H)<sup>+</sup>.

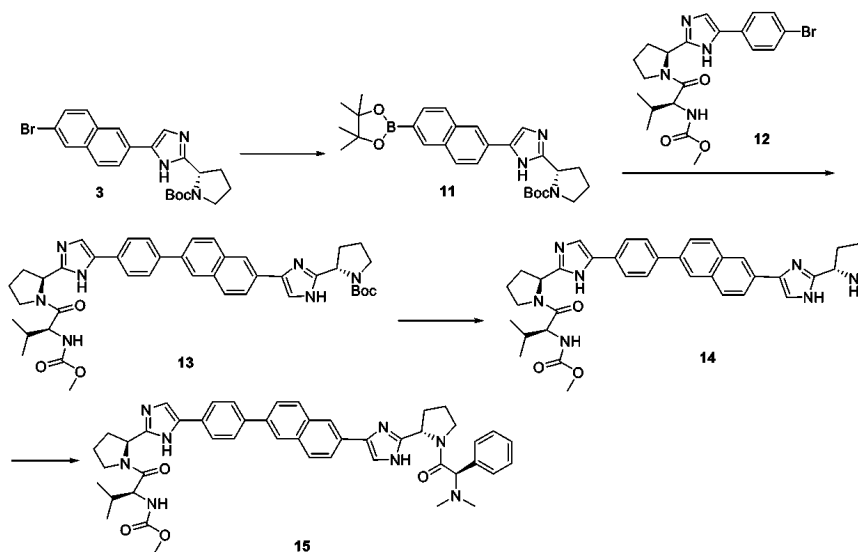


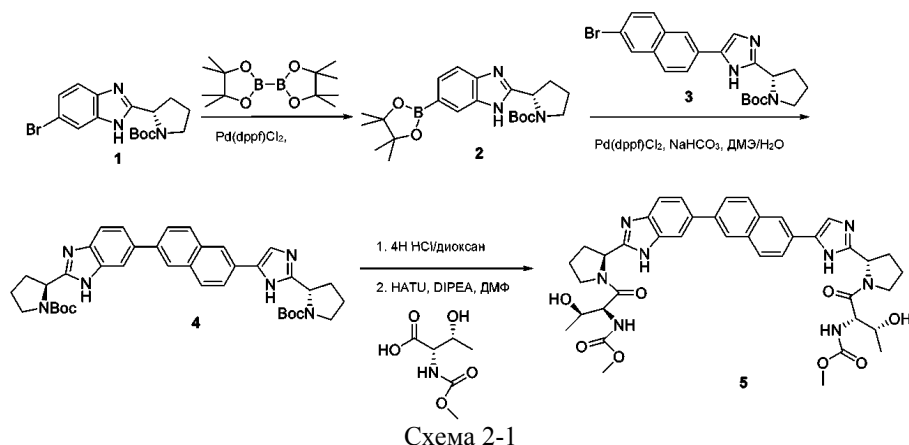
Схема 1-3

Стадия а. К смеси соединения 3 (3,2 г, 7,2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,86 г, 15,2 ммоль) и KOAc (1,85 г, 18,8 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (440 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 11 (2,8 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 490,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К смеси соединения 11 (626 мг, 1,27 ммоль), соединения 12 (570 мг, 1,27 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (420 мг, 4,99 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (139 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 13 (635 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 732,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 13 (200 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl соединения 14 с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия d. К раствору соли (0,27 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль), затем N,N-диметил-О-фенилглицин (59 мг, 0,33 ммоль) и HATU (125 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 15. ЖХ-МС (ESI): m/z (M+H)<sup>+</sup>.



#### Пример 2 - синтез соединений формулы Ше

Стадия а. В соответствии со схемой 2-1 к смеси соединения 1 (5,05 г, 13,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,1 г, 27,9 ммоль) и KOAc (3,2 г, 32,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (400 мг, 0,5 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 2 (3,0 г, выход 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 414,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К смеси соединения 2 (522 мг, 1,26 ммоль), соединения 3 (500 мг, 1,13 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (333 мг, 3,96 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл). Отделяли органическую фазу, а водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50:1 (об./об.)) с получением соединения 4 (450 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 649,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К перемешиваемому раствору соединения 4 (160 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия d. К раствору полученной ранее соли (0,25 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) добавляли DIPEA (0,44 мл, 2,5 ммоль), затем N-метилкарбамат L-треонина (110 мг, 0,62 ммоль) и HATU (240 мг, 0,63 ммоль).

После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакцию смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5 в виде белого порошка. ЖХ-МС (ESI): m/z 767,3 (M+H)<sup>+</sup>.

На схеме 2-1-1 предложен альтернативный способ синтеза соединений, описанных в настоящей патентной заявке.

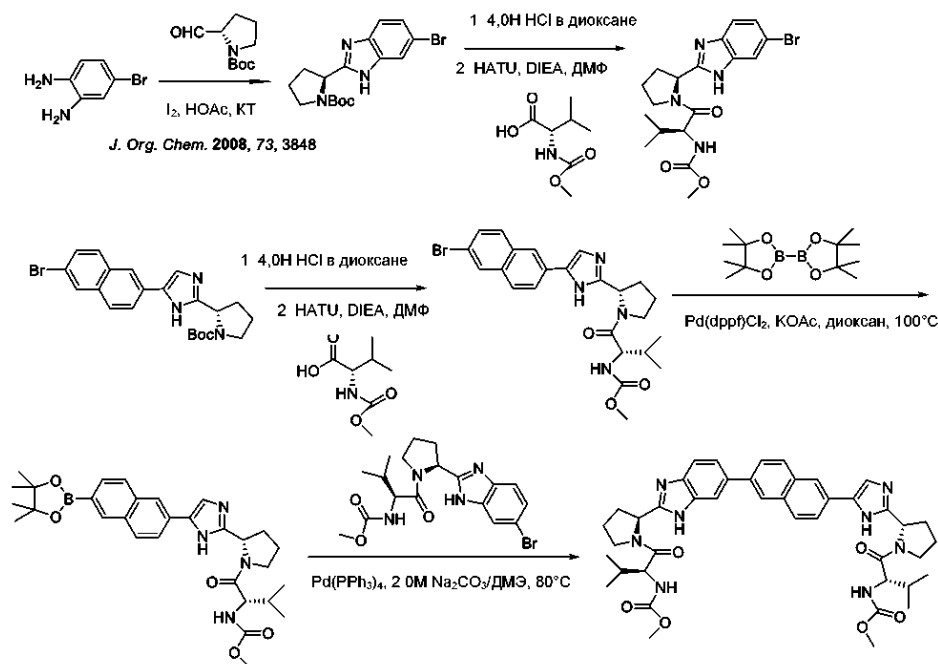


Схема 2-1-1

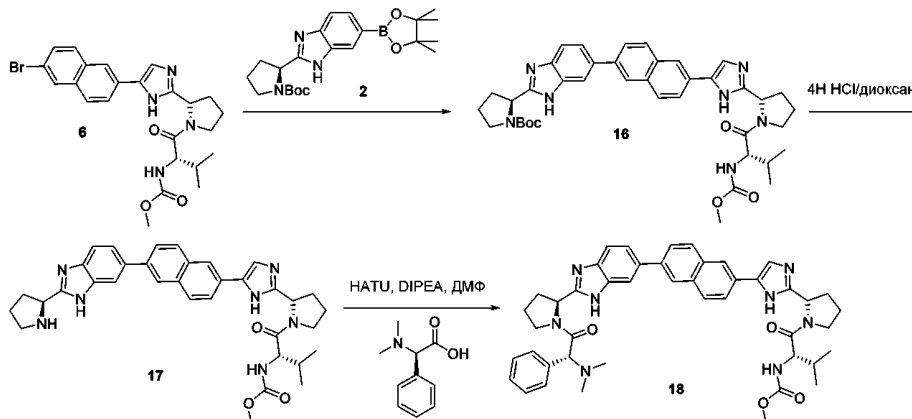


Схема 2-2

Стадия а. В соответствии со схемой 2-2 к смеси соединения 2 (1,16 г, 2,32 ммоль), соединения 6 (1,40 г, 3,39 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (823 мг, 9,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (103 мг, 0,14 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (150 мл) и H<sub>2</sub>O (150 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (150 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали соевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 1,5/1 (об./об.)) с получением соединения 16 (1,32 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 706,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 16 (200 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4N раствор HCl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением соли HCl соединения 17 с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия с. К раствору соли (0,28 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль), затем N,N-диметил-D-фенилглицин (61 мг, 0,34 ммоль) и HATU (129 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакционную смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 18. ЖХ-МС (ESI):

$m/z$  767,4 (M+H)<sup>+</sup>.

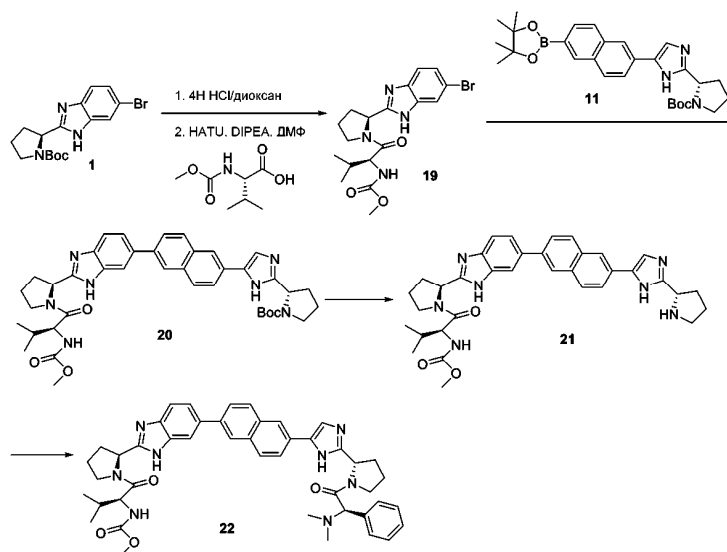


Схема 2-3

Стадия а. В соответствии со схемой 2-3 к раствору соединения 1 (4,0 г, 10,9 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли 4Н раствор НСl в диоксане (40 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток промывали ДХМ, фильтровали и сушили в вакууме с получением гидрохлоридной соли с количественным выходом, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия б. К раствору соли (10,9 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли DIPEA (5,8 мл, 33,0 ммоль), затем N-метоксикарбонил-D-валин (2,1 г, 12,1 ммоль) и HATU (4,6 г, 12,1 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/петролейный эфир = 4/4 (об./об.)) с получением соединения 19 (3,0 г, выход 65%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  423,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К смеси соединения 11 (800 мг, 1,9 ммоль), соединения 19 (700 мг, 1,7 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (561 мг, 6,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (183 мг, 0,25 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разделяли в смеси 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл). Водную фазу снова экстрагировали смесью 20% метанол/CHCl<sub>3</sub> (100 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали солевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 20 (600 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  706,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения 20 (200 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4Н раствор НСl в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли НСl соединения 21 с количественным выходом, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия е. К раствору соединения 21 (0,28 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) добавляли DIPEA (0,49 мл, 2,8 ммоль), затем N,N-диметил-O-фенилглицин (64 мг, 0,36 ммоль) и HATU (129 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разделяли в H<sub>2</sub>O и ДХМ. Органическую фазу последовательно промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 22. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  767,4 (M+H)<sup>+</sup>.

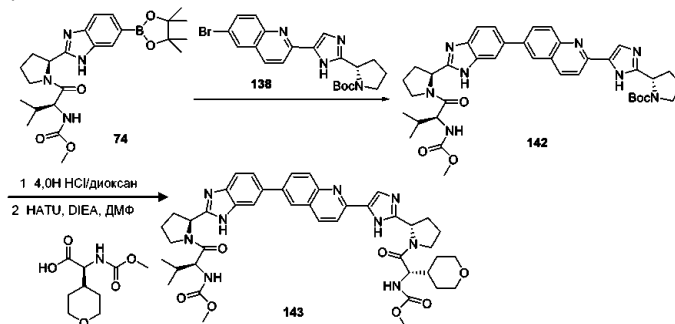


Схема 2-4

Стадия а. К смеси соединения 74 (510 мг, 1,09 ммоль), соединения 138 (300 мг, 0,68 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (228 мг, 2,72 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (111 мг, 0,140 ммоль) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$ . После перемешивания при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$  реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 1/2 (об./об.)) с получением соединения 142 (360 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  707,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 142 (115 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при КТ добавляли 4Н раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  607,3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Затем соль  $\text{HCl}$  растворяли в ДМФ (2 мл), к полученной смеси добавляли DIEA (0,28 мл, 1,6 ммоль), N-Мос-*L*-(тетрагидро-2Н-пирин-4-ил)глицин (41 мг, 0,19 ммоль) и  $\text{HATU}$  (73 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 мин реакционную смесь концентрировали, остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 143. ЖХ-МС: (ESI)  $m/z$  806,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 3 - синтез дополнительных соединений формулы III

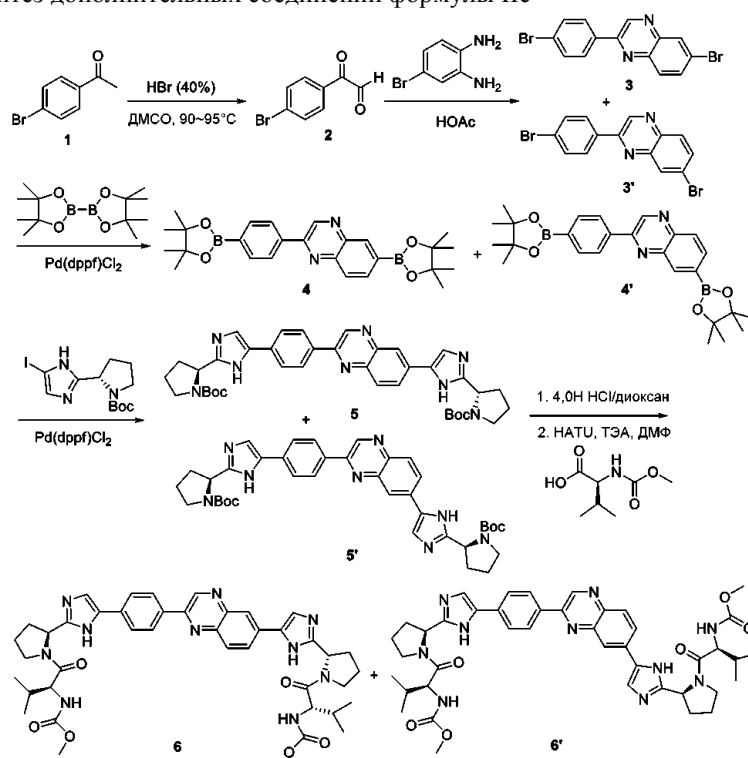


Схема 3-1

Стадия а. В соответствии со схемой 3-1 к раствору соединения 1 (49,7 г, 0,25 моль) в ДМСО по каплям при КТ добавляли 40% водный раствор  $\text{HBr}$  (0,50 моль). После перемешивания при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 ч реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  и полученную смесь выдерживали при  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ . Желтое твердое вещество собирали при помощи фильтрования и двукратной перекристаллизации из смеси  $\text{acetone}/\text{H}_2\text{O}$  (1/19 (об./об.)) с получением соединения 2 (50 г, выход 87%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  212,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. Смесь соединения 2 (19,0 г, 80,0 ммоль) и 4-бромбензол-1,2-диамина (15,0 г, 80,0 ммоль) в  $\text{HOAc}$  (180 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в ледяную  $\text{H}_2\text{O}$ . Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединений 3 и 3' (2,8 г, выход 10%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  362,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь соединения 3 (4,8 г, 5,4 ммоль), бис(пинаколато)дибора (9,6 г, 38 ммоль), ацетата калия (3,8 г, 38 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (524 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 17 ч в атмосфере  $\text{Ar}$ . Затем реакционную смесь фильтровали. Отфильтрованный осадок несколько раз промывали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  3). Фильтрат промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединений 4 и 4' (2,2 г, выход 89%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  459,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. (Соответствующую бороновую кислоту также выделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии.)

Стадия d. Смесь соединений 4 и 4' (1,0 г, 2,2 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1-Н-имидазол-2-

ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,4 ммоль), бикарбоната натрия (1,5 г, 18 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (427 мг, 0,44 ммоль) в ДМЭ/Н<sub>2</sub>О (3/1 (об./об.)) (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 ч в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель, остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 101 (об./об.)) с получением соединений 5 и 5' (590 мг, выход 40%) в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 677,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. Смесь соединений 5 и 5' (200 мг, 0,3 ммоль) в 4,0Н растворе HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 477,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия ф. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл), к полученной смеси последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (304 мг, 3,0 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (116 мг, 0,66 ммоль) и НАТУ (251 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь выливали в Н<sub>2</sub>О (50 мл), полученную суспензию несколько раз экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили безводным MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединений 6 и 6' в виде пары региоизомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z 791,4 (M+H)<sup>+</sup>.

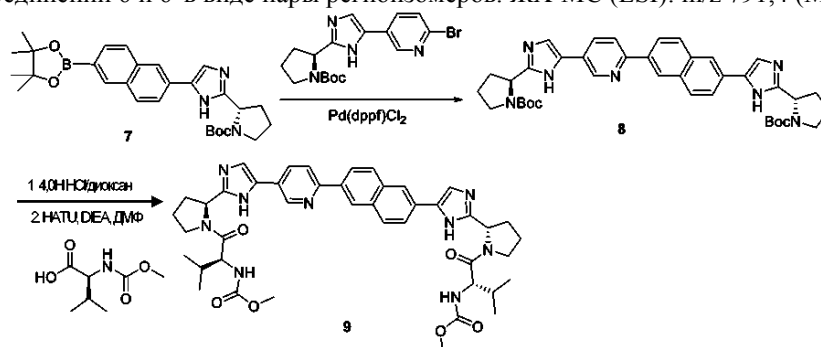


Схема 3-2

Стадия а. В соответствии со схемой 3-2 к раствору соединения 7 (909 мг, 1,86 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(5-(6-бромпиридин-3-ил)пирролидин)-1-карбоксилата (800 мг, 2,04 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (625 мг, 7,44 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) и Н<sub>2</sub>О (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (152 мг, 0,186 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл). Органический слой промывали Н<sub>2</sub>О и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50:1 (об./об.)) с получением соединения 8 (700 мг, выход 55%). ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К перемешиваемому раствору соединения 8 (200 мг, 0,296 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл), в полученную смесь последовательно добавляли DIEA (388 мг, 3,0 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (116 мг, 0,66 ммоль) и НАТУ (251 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь выливали в Н<sub>2</sub>О (50 мл), полученную суспензию несколько раз экстрагировали в ДХМ (20 мл × 3). Экстракты объединяли, промывали солевым раствором и сушили безводным MgSO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 9. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31-8,34 (m, 3H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,91 (m, 1H), 5,29-5,31 (m, 2H), 4,26-4,27 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,60-2,62 (m, 3H), 2,32-2,33 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 5H), 2,10-2,11 (m, 3H), 1,00-1,02 (m, 2H), 0,96-0,98 (m, 6H), 0,92-0,93 (m, 6H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 (M+H)<sup>+</sup>.

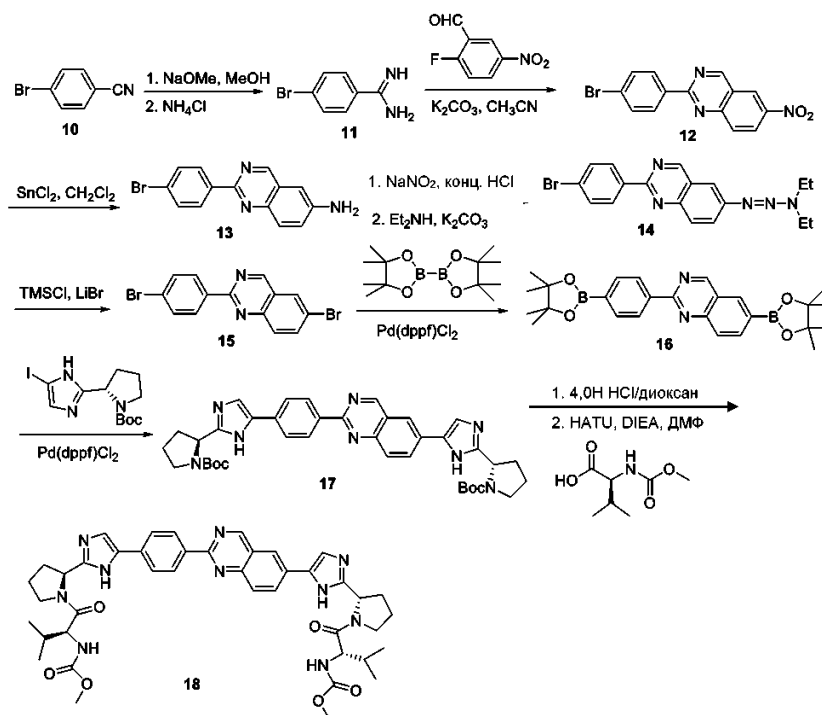


Схема 3-3

Стадия а. В соответствии со схемой 3-3 к раствору соединения 10 (45,0 г, 247 ммоль) в MeOH (500 мл) при КТ добавляли NaOMe (1,4 г, 25 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 48 ч в реакционную смесь добавляли NH<sub>4</sub>Cl (13,4 г, 250 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением соединения 11, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 199,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 11 (15 г, 75 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (500 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,4 г, 83,0 ммоль), затем 2-фтор-5-нитробензальдегид (12,7 г, 75,0 ммоль). После кипячения с обратным холодильником в течение 12 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток промывали MeOH с получением неочищенного соединения 12 (12 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ESI) m/z = 330,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 12 (5,0 г, 15 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли хлорид олова (II) (14,3 г, 75,0 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (17 мл). После перемешивания при КТ в течение 3,5 ч в реакционную смесь осторожно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (470 мл). Полученную смесь экстрагировали в этилацетате (100 мл × 3). Экстракты объединяли и промывали соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 13 (2,5 г). ЖХ-МС: (ESI) m/z = 300,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия д. К раствору соединения 13 (300 мг, 1,0 ммоль) в концентрированной HCl (0,25 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (76 мг, 1,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь добавляли к раствору K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 мг, 1,5 ммоль) и Et<sub>2</sub>NH (0,11 г, 1,5 ммоль) в ледяной H<sub>2</sub>O (1 мл). Затем к смеси добавляли диэтиловый эфир (100 мл). Отделяли органический слой, промывали H<sub>2</sub>O (15 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 14 (350 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 384,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. К раствору соединения 14 (1,8 г, 4,7 ммоль) и LiBr (834 мг, 9,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при КТ добавляли TMSCl (782 мг, 7,2 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 15 мин реакционную смесь охлаждали до КТ и обрабатывали 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Смесь концентрировали и остаток экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл × 3). Объединяли экстракты, промывали соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (пентан/диэтиловый эфир = 1/19 (об./об.)) с получением соединения 15 (1,0 г, выход 59%). ЖХ-МС: (ESI) m/z = 362,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия ф. К раствору соединения 15 (300 мг, 0,82 ммоль) в диоксане (20 мл) последовательно добавляли бис(пинаколато)дифторид (915 мг, 3,63 ммоль), ацетат калия (403 мг, 4,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (134 мг, 0,160 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение 17 ч в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H<sub>2</sub>O и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 3/1 (об./об.)) с получением соединения 16 (227 мг, выход 60%). ЖХ-МС (ESI): m/z 459,3 (M+H)<sup>+</sup>. (Соответствующую бороновую кислоту также отделяли и применяли в качестве

активного промежуточного соединения на следующей стадии.)

Стадия g. К раствору соединения 16 (300 мг, 0,65 ммоль) в ДМЭ/Н<sub>2</sub>O (3/1 (об./об.)), 30 мл последовательно добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (595 мг, 1,64 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (443 мг, 5,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (126 мг, 0,13 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение 17 ч в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 17 (151 мг, выход 34%) в виде желтоватого твердого вещества ЖХ-МС (ESI): m/z 677,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К раствору соединения 17 (100 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи удаляли растворитель, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ESI): m/z 477,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. К раствору соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,5 ммоль), затем N-Мос-L-Val-OH (65 мг, 0,37 ммоль) и HATU (141 мг, 0,37 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционный раствор выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл). Суспензию фильтровали и твердое вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 18. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,69 (s, 1H), 8,80 (d, 2H, J = 7,5), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, 2H, J = 8,0), 8,24 (d, 2H, J = 8,5), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,93 (d, 2H, J = 8,5), 5,30-5,26 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 6,5), 4,12 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 6H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI) m/z: 791,4 (M + H)<sup>+</sup>.

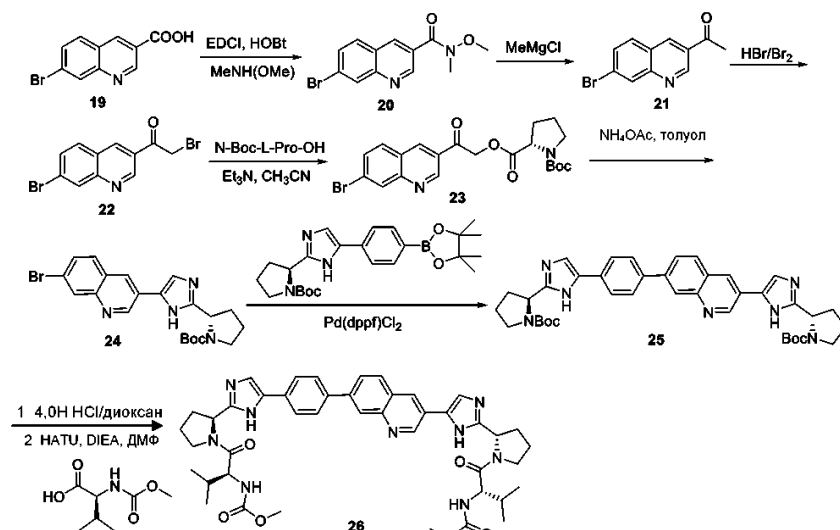


Схема 3-4

Стадия a. В соответствии со схемой 3-4 к раствору соединения 19 (5,00 г, 19,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (200 мл) при КТ последовательно добавляли EDCI (9,10 г, 47,6 ммоль), HOBT (1,34 г, 5,95 ммоль), MeNH(OMe)HCl (2,93 г, 30 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,6 г, 65,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 20 (5,1 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС (ESI): m/z 295,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору соединения 20 (2,0 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) медленно добавляли 3M раствор MeMgCl в ТГФ (4,5 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение 1 ч реакционную смесь гасили при помощи добавления нескольких капель водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/AcOEt = 10:1 (об./об.)) с получением соединения 21 (1,0 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 250,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору соединения 21 (500 мг, 2,0 ммоль) в HOAc (20 мл) и 48% водном растворе HBr (0,5 мл) при КТ медленно добавляли Br<sub>2</sub> (320 мг, 2,0 ммоль) в 48% водном растворе HBr (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл). Смесь экстрагировали в EtOAc (100 мл × 3). Объединяли экстракты и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл × 3) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 22 (440 мг) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 327,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения 22 (415 мг, 1,26 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) при КТ последовательно



добавляли N-Вос-L-Pro-OH (300 мг, 1,36 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (382 мг, 3,78 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток сушили в вакууме с получением соединения 23 (580 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ЖХ-МС (ESI): m/z 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. Смесь соединения 23 (580 мг, 1,25 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (962 мг, 12,5 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 9/1 (об./об.)) с получением соединения 24 (400 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 443,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия ф. К смеси соединения 24 (380 мг, 0,86 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (378 мг, 0,860 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (253 мг, 3,01 ммоль) в 1,2-диметоксизтане (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Экстракты объединяли и промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/2 (об./об.)) с получением соединения 25 (550 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия г. К раствору соединения 26 (150 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К смеси соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,37 мл, 2,3 ммоль), затем N-Мос-L-Val-OH (101 мг, 0,58 ммоль) и NATU (218 мг, 0,58 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 26. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (d, 2H, J=11,5), 7,83-7,78 (m, 4H), 7,72 (d, 2H, J=8,0), 5,56 (m, 1H), 5,38-5,32 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 12H) ppm, ЖХ-МС (ESI): m/z 790,4 (M + H)<sup>+</sup>.

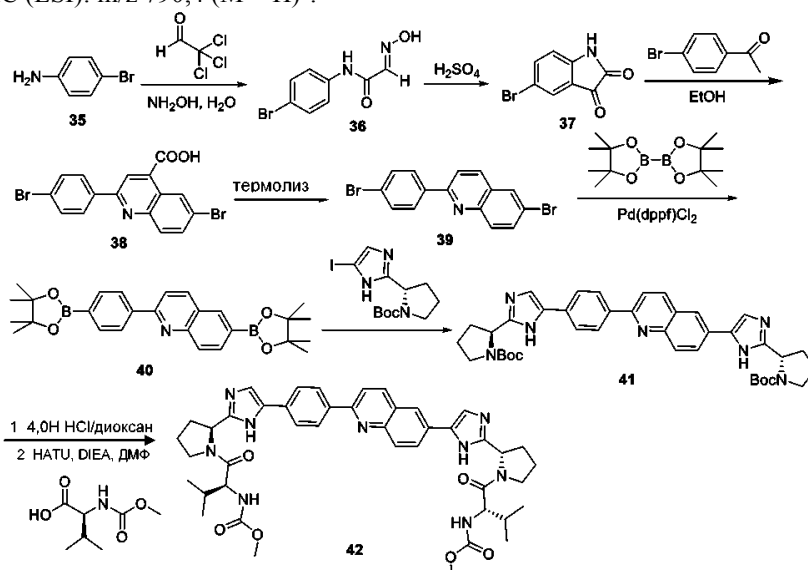


Схема 3-5

Стадия а. В соответствии со схемой 3-5 к смеси трихлорацетальдегида (7,2 г, 48 ммоль) в воде (120 мл) добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (104 г), затем 4-бромбензамин (35) в конц. водном растворе HCl (10 мл) и NH<sub>2</sub>OH HCl (8,8 г, 0,13 моль) в H<sub>2</sub>O (100 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ. Твердое вещество собирали при помощи фильтрования и сушили в вакууме с получением соединения 36 (8,0 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z: 243,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. В круглодонную колбу помещали 20 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%) и нагревали раствор до 50°C. Затем добавляли соединение 36 (4,8 г, 20 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура находилась в диапазоне от 60 до 70°C. После завершения добавления соединения 36 полученную смесь нагревали до 80°C и дополнительно перемешивали в течение 10 мин. Смесь охлаждали до КТ и выливали в лед (200 г). Твердое вещество собирали при помощи фильтрования, промывали несколько раз водой и сушили в вакууме с получением соединения 37 (3,6 г, выход 80%) в виде оранжевого твердого вещества ЖХ-МС (ESI) m/z 225,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь соединения 37 (1,35 г, 6,0 ммоль), 1-(4-бромфенил)этанона (1,14 г, 5,7 ммоль) и

гидроксида калия (1,02 г, 18,3 ммоль) в этаноле (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли петролейным эфиром (100 мл) и водой (200 мл). Водную фазу отделяли, подкисляли при помощи добавления 1Н раствора HCl, затем экстрагировали в этилацетате (50 мл × 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 38 (1,2 г) в виде красного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI) m/z 405,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Колбу, содержащую соединение 5 (1,2 г, 2,95 ммоль), нагревали до 300°C в течение 30 мин в атмосфере Ar. Затем твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 19/1 (об./об.)) с получением соединения 39 (160 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 361,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. Смесь соединения 39 (0,11 г, 0,30 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,34 г, 1,3 ммоль), ацетата калия (0,15 г, 1,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 мг, 0,06 ммоль) и диоксане (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H<sub>2</sub>O (50 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 40 (0,12 г, выход 86%). ЖХ-МС (ESI) m/z 458,3 (M+H)<sup>+</sup>. (Соответствующую бороную кислоту также отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии.)

Стадия f. К раствору соединения 40 (120 мг, 0,26 ммоль) в ДМЭ/Н<sub>2</sub>O (3/1 (об./об.)), 24 мл последовательно добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (290 мг, 0,80 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (220 мг, 2,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 мг, 0,064 ммоль) при КТ в атмосфере Ar. После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 17 (151 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К перемешиваемому раствору соединения 41 (120 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли смесь 4Н HCl/диоксан (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К смеси соли HCl в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,8 ммоль), затем N-Мос-L-Val-OH (79 мг, 0,45 ммоль) и NATU (169 мг, 0,45 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь медленно выливали в H<sub>2</sub>O. Собирали твердое вещество при помощи фильтрации и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 42. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,96 (d, 2H, J = 9,5 Гц), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, 2H, J = 10,0 Гц), 8,40-8,39 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 13 Гц), 5,29-5,28 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 3H), 2,21-2,19 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,00-0,83 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI) m/z: 790,4 (M + H)<sup>+</sup>.

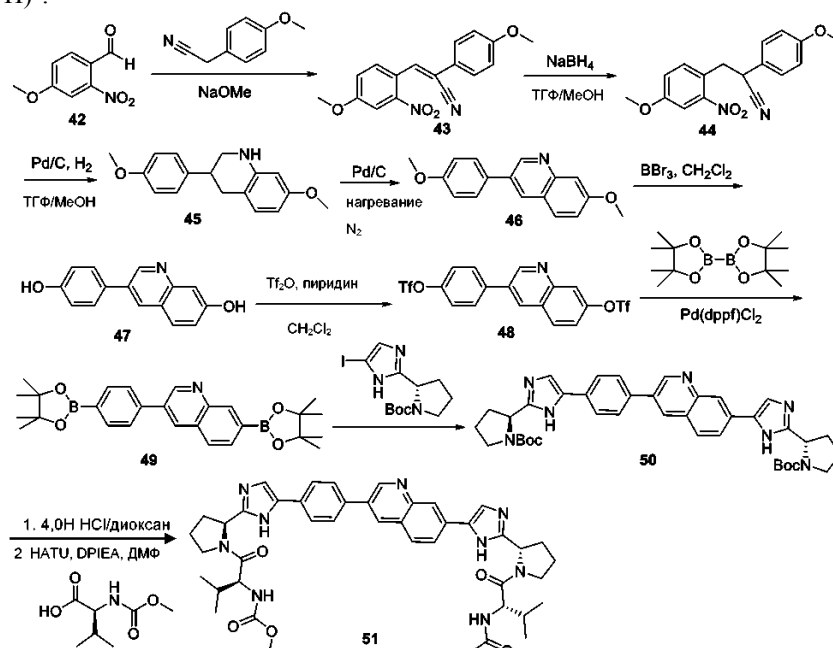


Схема 3-6

Стадия а. В соответствии со схемой 3-6 к раствору метилата натрия (0,4 г, 7,7 ммоль) в метаноле (10 мл) при КТ добавляли смесь 4-метокси-2-нитробензальдегида (42) (1,4 г, 7,7 ммоль) и 4-метоксифенилацетонитрила (1,13 г, 7,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 ч реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество последовательно промывали водой и 95% этанолом, и сушили в вакууме с получением соединения 43 (1,82 г, выход 77%) в виде желтого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, J= 2,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,98 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 311,1 (M + H) $^+$ .

Стадия б. К раствору соединения 43 (15,5 г, 50 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (5/1 (об./об.)), 240 мл) при КТ добавляли  $\text{NaBH}_4$  (2,8 г, 75 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь выливали в ледяную воду и обрабатывали 1N водным раствором  $\text{HCl}$ . Полученную смесь экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 44 (9,8 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 335,1 (M+Na) $^+$ .

Стадия с. Смесь соединения 44 (9,0 г, 29 ммоль) и 10% Pd/C (4,5 г) в ТГФ (240 мл) и MeOH (60 мл) перемешивали при 45°C в течение 48 ч в атмосфере  $\text{H}_2$ . Полученную смесь фильтровали через CELITE<sup>TM</sup>545; отфильтрованный осадок промывали MeOH (50 мл  $\times$  3). Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 9:1) с получением соединения 45 (5,5 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16 (d, J= 8,5 Гц, 2H), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,25 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,90 (d, J= 8,0 Гц, 2H) ppm; ЖХ-МС (ESI): m/z 270,1 (M + H) $^+$ .

Стадия d. Смесь соединения 45 (2,7 г, 10 ммоль) и 10% Pd/C (1,4 г) перемешивали при 270–280°C в течение 30 мин в атмосфере Ar. Смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 6/1 (об./об.)) с получением соединения 46 (1,8 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 266,1 (M+H) $^+$ .

Стадия е. К раствору соединения 46 (0,80 г, 3,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при -40°C добавляли смесь 4N  $\text{VBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5 мл, 18 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь обрабатывали 1N водным раствором NaOH для доведения до значения pH, равного 8, и экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  (60 мл  $\times$  2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 47 (0,7 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 238,1 (M+H) $^+$ .

Стадия f. К раствору соединения 47 (0,82 г, 3,5 ммоль) и пиридина (1,3 г, 16 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 мл) при 0°C добавляли  $\text{Tf}_2\text{O}$  (3,6 г, 13 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 48 (0,40 г, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 502,1 (M+H) $^+$ .

Стадия g. Смесь соединения 48 (0,40 г, 0,80 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,0 г, 4,0 ммоль), ацетата калия (0,55 г, 5,6 ммоль) и Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (200 мг, 0,24 ммоль) и диоксана (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Полученную смесь промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 49 (0,20 г, выход 54%). ЖХ-МС (ESI) m/z 458,3 (M+H) $^+$ . (Соответствующую бороновую кислоту отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии.)

Стадия h. К раствору соединения 49 (160 мг, 0,35 ммоль) в ДМЭ/ $\text{H}_2\text{O}$  (3/1 (об./об.)), 40 мл) последовательно при КТ в атмосфере Ar добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбосилат (388 мг, 1,07 ммоль),  $\text{NaHCO}_3$  (289 мг, 3,44 ммоль) и Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (71 мг, 0,090 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 50 (151 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 676,4 (M+H) $^+$ .

Стадия i. К перемешиваемому раствору соединения 50 (140 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4N раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали, остаток сушили в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 476,2 (M+H) $^+$ .

Стадия j. К смеси соли  $\text{HCl}$  в ДМФ (2 мл) добавляли DIPEA (0,35 мл, 2,1 ммоль), затем N-Boc-L-Val-OH (92 мг, 0,53 ммоль) и NATU (200 мг, 0,530 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь выливали в воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 51.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

9,29 (br, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 5,31-5,25 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,31-1,95 (m, 7H), 1,01-0,86 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  790,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

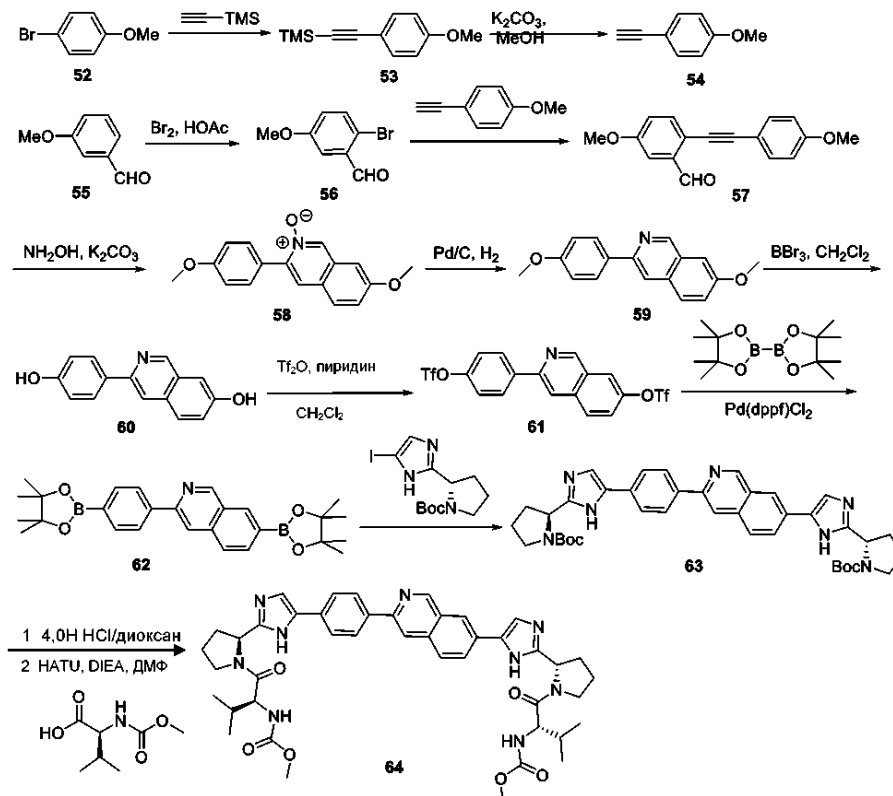


Схема 3-7

Стадия а. В соответствии со схемой 3-7 смесь соединения 52 (9,35 г, 50 ммоль), TMS-ацетилена (7,35 г, 75 ммоль), DIEA (21,0 мл, 150 ммоль), CuI (475 мг, 2,50 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,51 г, 5,0 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (2,62 г, 10,0 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 53 (10,0 г, 98%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  205,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. Смесь соединения 53 (2,4 г, 11,7 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,9 г, 35,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Удаляли растворитель и остаток разбавляли EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 54 (1,3 г, 84%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  133,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 55 (25,0 г, 184 ммоль) в AcOH (125 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (11,0 мл, 220 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество промывали H<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением соединения 56 (38 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  215,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь соединения 54 (17,9 г, 83,3 ммоль), соединения 56 (11,0 г, 83,3 ммоль), CuI (1,59 г, 0,25 ммоль), Et<sub>3</sub>N (23,00 мл, 166,6 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,95 г, 4,20 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (4,40 г, 16,7 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 57 (9,8 г, 45%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  267,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия е. К раствору соединения 57 (5,5 г, 21 ммоль) в ЕЮН (100 мл) последовательно добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,73 г, 25,0 ммоль) и NaOAc (2,05 г, 25,0 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 2 ч к реакционной смеси добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,3 г, 31 ммоль) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и остаток сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 58 (5,8 г). ЖХ-МС

(ESI):  $m/z$  282,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Смесь соединения 58 (100 мг, 0,36 ммоль) и 5% Pd/C (75 мг) в EtOH (25 мл) перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали через CELITE™545. Отфильтрованный осадок промывали MeOH (25 мл × 3). Концентрировали фильтрат, очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 59 (50 мг, 53%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  266,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К раствору соединения 59 (2,0 г, 7,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 мл) при -40°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли 4Н раствор VBr<sub>2</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 мл, 45 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь гасили при помощи добавления воды (10 мл). Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> для достижения значения pH, равного 8. Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 60 (1,36 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  238,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К раствору субстрата 7 (1,36 г, 5,7 ммоль) и пиридина (2,03 г, 25,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 мл) при 0°C добавляли Tf<sub>2</sub>O (5,84 г, 20,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 61 (2,4 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  502,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. Смесь соединения 61 (2,0 г, 4,0 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,1 г, 20 ммоль), ацетата калия (2,7 г, 28 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,98 г, 1,2 ммоль) и диоксана (80 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали H<sub>2</sub>O (50 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 62 (986 мг, выход 54%). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ : 458,3 (M+H)<sup>+</sup>. (Соответствующую бороновую кислоту отделяли и применяли в качестве активного промежуточного соединения на следующей стадии.)

Стадия j. К раствору соединения 62 (1,7 г, 3,7 ммоль) в ДМЭ/H<sub>2</sub>O (3/1 (об./об.)), 40 мл при КТ в атмосфере Ar последовательно добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3,70 г, 10,0 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (2,7 г, 32 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,65 мг, 0,80 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере Ar реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 63 (650 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  676,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия k. К перемешиваемому раствору соединения 63 (200 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия l. Затем к смеси соли HCl в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (0,5 мл, 3,0 ммоль), затем N-Mos-L-Val-OH (130 мг, 0,740 ммоль) и NATU (281 мг, 0,740 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 64. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,80 (s, 1H), 8,87-8,71 (m, 2H), 8,41-8,18 (m, 6H), 8,05-7,80 (m, 3H), 5,30-5,27 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,61 (s, 2H), 2,31-2,08 (m, 8H), 1,09-0,90 (m, 12H); ЖХМС (ESI):  $m/z$  790,4 (M + H)<sup>+</sup>.

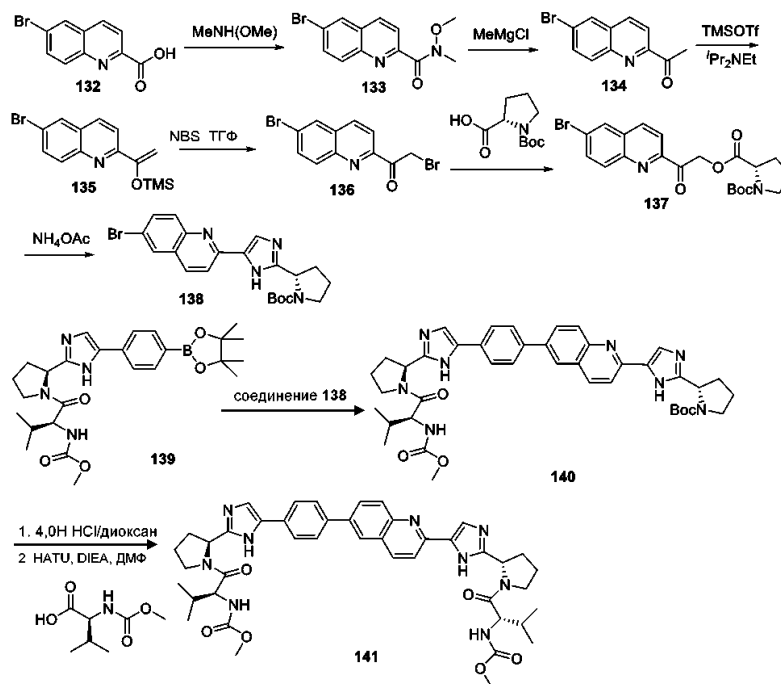


Схема 3-8

Стадия а. В соответствии со схемой 3-8 к раствору соединения 132 (3,70 г, 14,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) при КТ добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,46 г, 15,0 ммоль), HATU (6,15 г, 16,2 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,22 г, 22,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (150 мл). Смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1 (об./об.)) с получением соединения 133 (3,78 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 295,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 133 (3,53 г, 12,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) при 0°C медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (6 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение еще одного ч реакционную смесь гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и EtOAc (100 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением соединения 134 (3,0 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 250,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 134 (2,80 г, 11,2 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли i-Pr<sub>2</sub>NEt (5,79 г, 44,8 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TMSOTf (7,47 г, 33,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, а затем при КТ в течение 1 ч реакционную смесь промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 135 (3,6 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 322,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения 135 (3,60 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор NBS (1,79 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (20 мл). После перемешивания при 10°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (150 мл). Промывали смесь соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 136 (3,6 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 327,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. К раствору соединения 136 (3,6 г, 10,9 ммоль) в EtOAc (100 мл) при КТ добавляли (S)-N-Boc-Pro-OH (2,47 г, 11,5 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,31 г, 32,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 ч реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 137 (5,0 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ESI): m/z 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Смесь неочищенного соединения 137 (5,0 г) и NH<sub>4</sub>OAc (8,39 г, 109 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 115°C в течение ночи. Удаляли растворитель и разбавляли остаток EtOAc (200 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1 (об./об.)) с получением

соединения 138 (1,2 г, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  443,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К смеси соединения 138 (442 мг, 1,00 ммоль), соединения 139 (546 мг, 1,10 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (336 мг, 4,00 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 мг, 0,20 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/2 (об./об.)) с получением соединения 140 (500 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  733,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К раствору соединения 140 (139 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в воде (5 мл), и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> для достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь насыщали NaCl и экстрагировали в ДХМ (15 мл × 5). Объединяли экстракты и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением свободного основания, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  633,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. Затем свободное основание растворяли в ДХМ (5 мл) и к смеси добавляли N-Мос-L-Val-ОН (40 мг, 0,23 ммоль) и DIC (29 мг, 0,23 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 20 мин реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 141. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  790,4 (M+H)<sup>+</sup>.

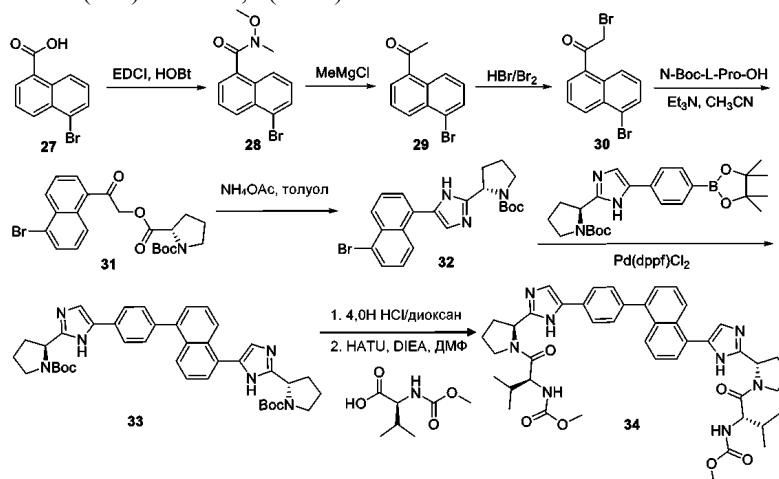


Схема 4-1

#### Пример 4 - синтез соединения формулы IIe

Стадия a. В соответствии со схемой 4-1 к раствору соединения 27 (5,0 г, 20 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (200 мл) при КТ добавляли EDCI (5,8 г, 30 ммоль), HOBT (675 мг, 30 ммоль), MeNH(OMe)HCl (2,93 г, 30 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,1 г, 60 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 28 (5,4 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  294,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору соединения 28 (2,9 г, 10 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> медленно добавляли 3M раствор MeMgCl в ТГФ (20 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение 1 ч реакционную смесь гасили при помощи добавления нескольких капель водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (100 мл). Промывали органическую фазу насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 29 (2,3 г, выход 92%) ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  249,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору соединения 29 (1,84 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (18,8 г, 14,7 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь нагревали до КТ при перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и сушили органическую фазу безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 30 (2,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  326,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения 30 (1,95 г, 5,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) при КТ добавляли N-Вос-L-Pro-ОН (1,6 г, 7,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,7 мл, 12,2 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь последовательно промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и солевым раствором, суши-

ли органическую фазу безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 31 (2,4 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  462,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия е. Смесь соединения 31 (2,4 г, 5,2 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (4,0 г, 52 ммоль) в толуоле (52 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Последовательно промывали смесь насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл  $\times$  2) и соевым раствором; сушили органическую фазу  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 32 (1,4 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  442,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия ф. К смеси соединения 32 (1,0 г, 2,3 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,3 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,76 г, 9,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (277 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$  реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали водную фазу в  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  3). Объединяли экстракты и промывали соевым раствором, и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 5/2 (об./об.)) с получением соединения 33 (1,0 г, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  675,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия г. К перемешиваемому раствору соединения 33 (250 мг, 0,37 ммоль) в диоксане (3 мл) по каплям при КТ добавляли 4,0N раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  475,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия h. Затем соль  $\text{HCl}$  суспендировали в ТГФ (5 мл) и  $\text{DIPEA}$  (0,35 мл) и  $\text{N}$ -Мос- $\text{L}$ -Val-ОН (130 мг, 0,74 ммоль) при КТ. После перемешивания при КТ в течение 15 мин добавляли  $\text{HATU}$  (340 мг, 0,89 ммоль) и полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 34. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04-8,06 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,91-7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7,71 (m, 2H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,60-7,61 (m, 2H), 5,29-5,31 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,63 (s, 2H), 2,17-2,32 (m, 6H), 2,12 (s, 2H), 0,93-0,97 (m, 12H) ppm; ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  789,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 5 - синтез соединений формулы III

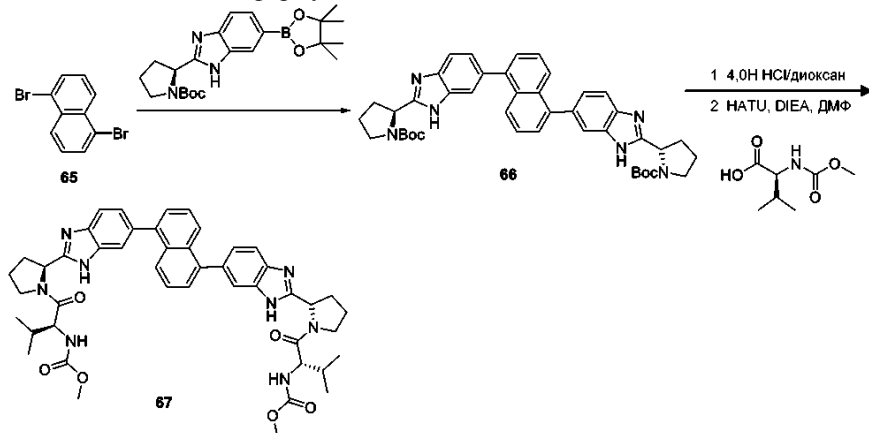


Схема 5-1

Стадия а. В соответствии со схемой 5-1 к смеси соединения 65 (300 мг, 1,05 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,14 г, 2,75 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (740 мг, 8,80 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (179 мг, 0,220 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток ДХМ (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 66 (650 мг, 86%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  699,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 66 (110 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4,0N раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  499,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Затем соль  $\text{HCl}$  растворяли в ДМФ (2 мл), затем при КТ добавляли  $\text{DIPEA}$  (207 мг, 16 ммоль),  $\text{N}$ -Мос- $\text{L}$ -Val-ОН (68 мг, 0,39 ммоль) и  $\text{HATU}$  (148 мг, 0,39 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 мин реакционную смесь добавляли в воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 67. ЖХ-МС (ESI)



$m/z$  813,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6 - синтез соединений формулы IIIд

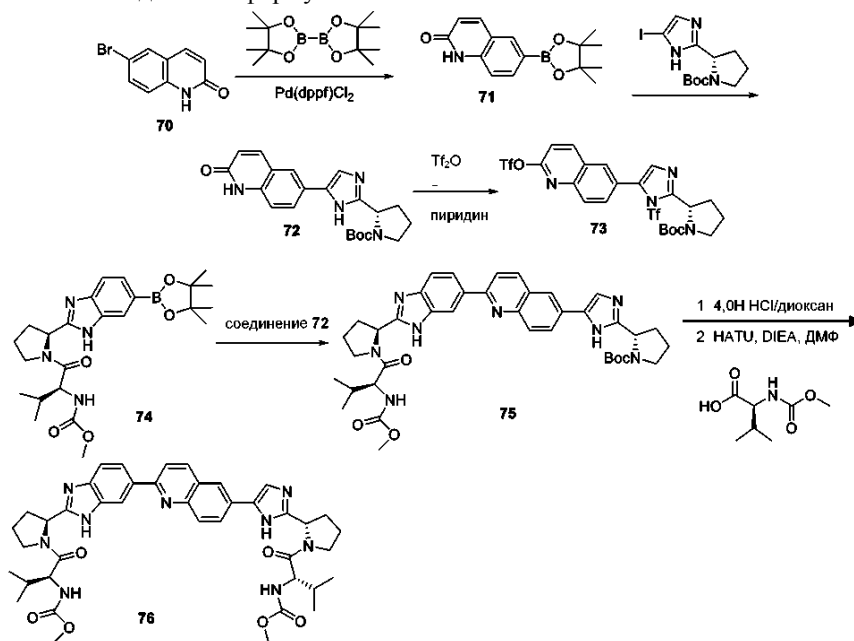


Схема 6-1

Стадия а. В соответствии со схемой 6-1 к смеси соединения 70 (8,00 г, 35,7 ммоль, приобретено в Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin, США), бис(пинаколато)дибора (10,9 г, 42,8 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,50 г, 107,1 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) при КТ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,9 г, 3,6 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через Celite®545. Отфильтрованный осадок промывали EtOAc (100 мл × 3). Фильтрат концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 71 (8,28 г, выход 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  272,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К смеси соединения 71 (5,90 г, 21,8 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (9,50 г, 26,2 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (7,30 г, 87,2 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (500 мл) в воде (150 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,6 г, 4,4 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (250 мл) и водой (50 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 72 (5,30 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  381,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 72 (2,0 г, 5,26 ммоль) в 40 мл пиридина по каплям при 0°C добавляли Tf<sub>2</sub>O (3,71 г, 13,1 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали. Очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 4/1 (об./об.)) с получением соединения 73 (2,04 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  645,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К смеси соединения 73 (500 мг, 0,78 ммоль), метил (S)-3-метил-1-оксо-1-((S)-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бутан-2-илкарбамата (74) (419 мг, 0,89 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (299 г, 3,56 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл) и воде (20 мл) при КТ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (147 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> реакционную смесь концентрировали. Разбавляли остаток EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 75 (0,40 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  707,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. К раствору соединения 75 (114 мг, 0,161 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  607,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Затем соль HCl растворяли в DMF (2 мл), затем при КТ добавляли Et<sub>3</sub>N (0,11 мл, 0,81 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (32 мг, 0,18 ммоль) и HATU (69 мг, 0,18 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной

ВЭЖХ с получением соединения 76. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  764,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

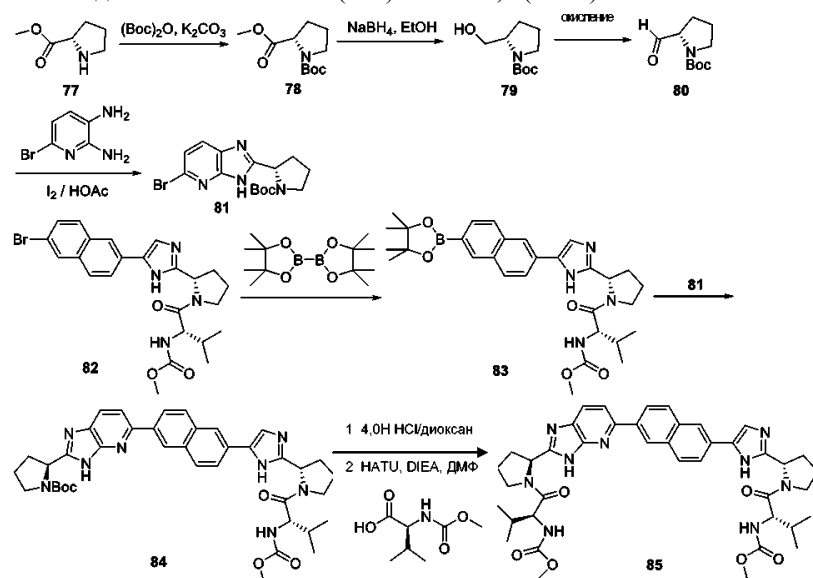


Схема 6-2

Стадия а. В соответствии со схемой 6-2 к раствору соединения 78 (50,0 г, 0,30 моль) в ТГФ (500 мл) и H<sub>2</sub>O (500 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 г, 0,60 моль) и (Boc)<sub>2</sub>O (73,0 г, 0,330 моль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и экстрагировали остаток EtOAc (250 мл × 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 78 (62 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  230,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 78 (60,0 г, 260 ммоль) в EtOH (1 л) при КТ медленно добавляли NaBH<sub>4</sub> (50,0 г, 1,30 моль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь гасили при помощи добавления ацетона (10 мл). Полученную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Промывали смесь солевым раствором и сушили в вакууме. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 79 (42,0 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  202,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору соединения 79 (30,0 г, 150 ммоль) и ДМСО (35,0 г, 450 ммоль) в ДХМ (1 л) при -78°C добавляли оксалилхлорид (28,0 г, 220 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 4 ч к реакционной смеси добавляли Et<sub>3</sub>N (60,0 г, 600 ммоль) и полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Затем реакционную смесь гасили при помощи добавления H<sub>2</sub>O. Отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали ДХМ (200 мл × 2). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 80 (22,0 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости, которое немедленно применяли без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  200,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь соединения 80 (7,7 г, 38,5 ммоль), 6-бромпиридин-2,3-диамина (8,0 г, 42,8 ммоль) (публикация международной заявки РСТ WO 2008021851) и йода (1,08 г, 4,28 ммоль) в AcOH (30 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Нейтрализовали реакционную смесь при помощи добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 80/1 (об./об.)) с получением соединения 81 (7,8 г, выход 55%). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  367,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия е. Смесь соединения 82 (10,0 г, 20,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,65 г, 30,1 ммоль), ацетата калия (6,89 г, 70,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (886 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Фильтровали реакционную смесь через CELITE™545 и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (200 мл × 3). Промывали фильтрат солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50/1 (об./об.)) с получением соединения 83 (9,8 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  547,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия f. Смесь соединения 81 (2,0 г, 5,4 ммоль), соединения 83 (2,9 г, 5,4 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (1,60 г, 18,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (239 мг, 0,27 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (90 мл) и воде (30 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь и к остатку добавляли ДХМ (200 мл) и воду (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии

на силикагеле (ДХМ/МеОН = 80/1 (об./об.)) с получением соединения 84 (1,5 г, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  707,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия g. К раствору соединения 84 (200 мг, 0,28 ммоль) в 3 мл диоксана добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3 мл) После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  607,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия h. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (3 мл) и к полученной смеси добавляли Et<sub>3</sub>N (0,20 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (55 мг, 0,31 ммоль) и НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 85. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  764,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

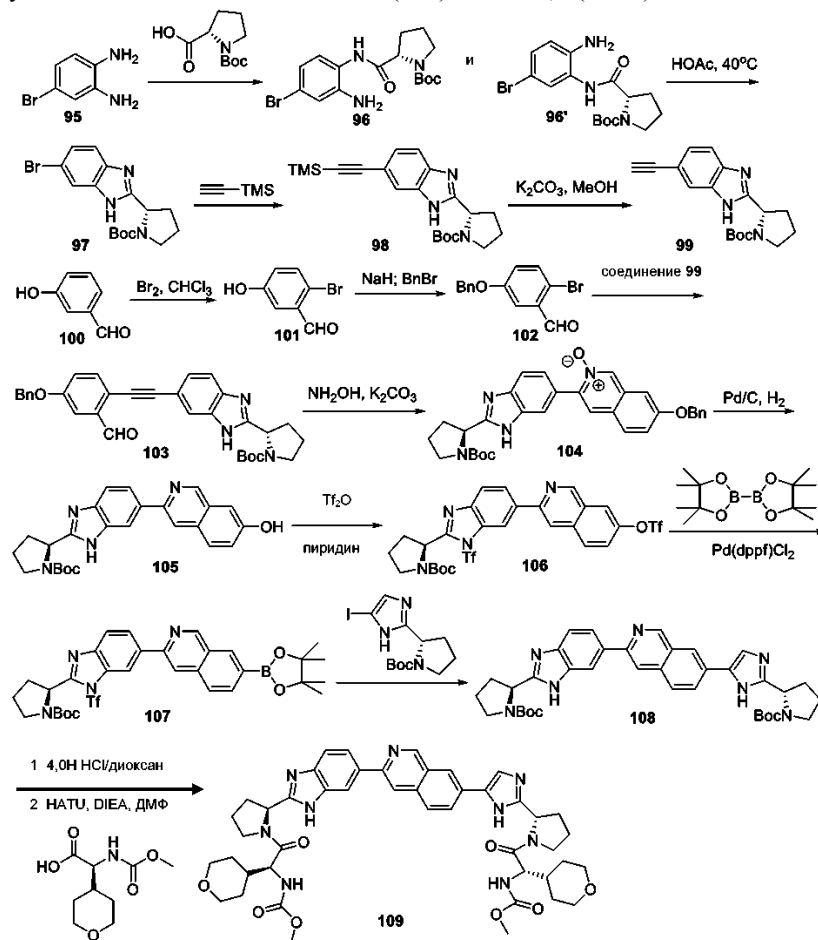


Схема 6-3

Стадия a. В соответствии со схемой 6-3 к раствору N-Бос-L-Pro-ОН (29 г, 135 ммоль) и DIPEA (29 г, 225 ммоль) в ТГФ (500 мл) при КТ добавляли НАТУ (51 г, 135 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли 4-бромбензо-1,2-диамин (95) (25 г, 135 ммоль) и полученный раствор дополнительно перемешивали при КТ в течение нескольких ч. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (500 мл). Полученную смесь несколько раз промывали водой (100 мл × 3) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением смеси неочищенных соединений 96 и 96', которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  384,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь неочищенных соединений 96 и 96', полученных в представленной выше реакции, в AcOH (1000 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь осторожно нейтрализовали при помощи добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь несколько раз экстрагировали в EtOAc (250 мл × 3). Объединяли экстракты, промывали водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1 (об./об.)) с получением соединения 97 (35 г, выход 71%, получено в две стадии из соединения 95) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  366,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия c. Смесь соединения 97 (10,0 г, 27,3 ммоль), триметилсилацетилен (4,0 г, 41,0 ммоль), DIPEA (3,5 г, 27,3 ммоль), CuI (220 мг, 1,15 ммоль), PPh<sub>3</sub> (1,2 г, 4,6 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 г, 2,3 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток EtOAc (250 мл). Промывали смесь соевым

раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 3/1 (об./об.)) с получением соединения 98 (7,8 г, выход 85%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  384,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь соединения 98 (7,7 г, 20 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27,6 г, 0,2 моль) в ТГФ (150 мл) и  $\text{MeOH}$  (150 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Фильтровали реакцию смесь через  $\text{CELITE}^{\text{TM}}545$  и отфильтрованный осадок промывали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Концентрировали фильтрат и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Промывали смесь соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 99 (4,7 г, выход 75%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  312,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия e. К раствору метагидроксibenзальдегида (100) (30,0 г, 0,24 моль) в сухом  $\text{CHCl}_3$  (245 мл) медленно в течение 40-45 мин при КТ добавляли бром (12,36 мл, 0,24 моль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Затем для нейтрализации смеси осторожно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Промывали органический слой соевым раствором и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 101 (37 г) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  200,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия f. К раствору соединения 101 (10 г, 49,8 ммоль) в безводной смеси ТГФ/ДМФ (5/1 (об./об.)), 120 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{NaNH}$  (2,0 г, 51 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания при КТ в течение 30 мин к реакционной смеси в течение 20-25 мин добавляли бензилбромид (8,7 мл, 73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и гасили реакцию смесь при помощи добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Концентрировали реакцию смесь и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 102 (11 г, выход 77%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  291,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия g. Смесь соединения 99 (2,80 г, 9,0 ммоль), соединения 102 (2,6 г, 9,0 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (6,3 г, 0,9 ммоль),  $\text{CuI}$  (2,55 г, 1,34 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 мл, 18 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (4,7 г, 1,8 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Затем реакцию смесь концентрировали. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 103 (4,0 г, выход 86%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  522,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия h. К раствору соединения 103 (4,1 г, 7,9 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (100 мл) при КТ последовательно добавляли гидрохлорид гидроксилamina (650 мг, 9,4 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (770 мг, 9,4 ммоль) После перемешивания при 60°C в течение 2 ч к реакционной смеси добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,64 г, 11,85 ммоль) и воду (20 мл) Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч Затем реакцию смесь концентрировали и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (200 мл) и водой (20 мл) Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 5/1 (об./об.)) до ДХМ/ $\text{MeOH}$  = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 104 (1,5 г, выход 36%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  537,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия i. Смесь соединения 104 и 10%  $\text{Pd/C}$  (1,5 г) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) перемешивали при КТ в течение ночи в атмосфере  $\text{H}_2$ . Затем реакцию смесь фильтровали через  $\text{CELITE}^{\text{TM}}545$  и отфильтрованный осадок промывали  $\text{MeOH}$  (50 мл  $\times$  3). Концентрировали фильтрат и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 105 (670 мг, выход 56%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  431,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия j. К раствору соединения 105 (650 мг, 1,5 ммоль) в безводном пиридине (711 мг, 9,0 ммоль) при 0°C добавляли  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1,07 г, 3,8 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакцию смесь концентрировали и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Промывали смесь соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 106 (720 мг, выход 69%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  695,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия k. Смесь соединения 106 (410 мг, 0,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (227 мг, 0,9 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{KOAc}$  (235 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$  Реакционную смесь применяли на следующей стадии без какой-либо обработки ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  673,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия l. К полученной выше реакционной смеси в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли (S)-трет-бутил-2-(5-йод-1H-имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (370 мг, 1,02 ммоль), затем  $\text{NaHCO}_3$  (201 мг, 2,4 ммоль), 1,2-диметоксиэтан (4 мл), воду (2 мл) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$  к реакционной смеси добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (691 мг, 5 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (20 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакцию смесь концентрировали. Разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (150 мл) и водой (50 мл). Промывали органический слой соевым раствором и

сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 108 (140 мг, выход 36%, получено в две стадии из соединения 107). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  650,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия m. К раствору соединения 108 (135 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI):  $m/z$  450,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия n. Затем соль  $\text{HCl}$  растворяли в ДМФ (2 мл) и к полученной смеси добавляли DIPEA (0,33 мл, 2,0 ммоль), N-ТНРОс-L-Val-ОН (108 мг, 0,50 ммоль) и НАТУ (190 мг, 0,50 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 15 мин реакционную смесь добавляли в ледяную воду. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 109. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  848,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

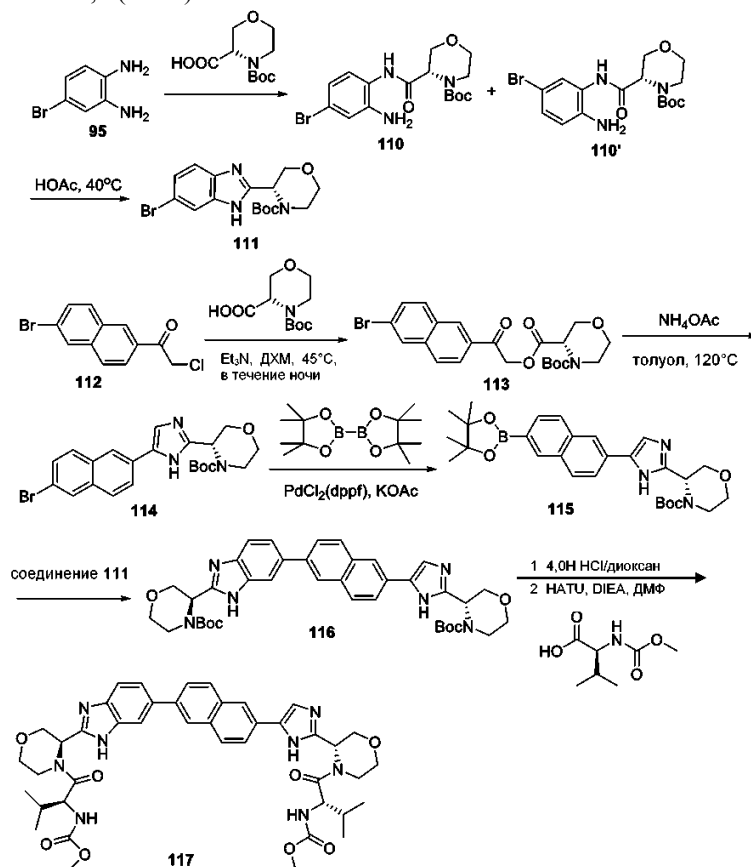


Схема 6-4

Стадия a. В соответствии со схемой 6-4 к раствору (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфин-3-карбоновой кислоты (4,1 г, 22,0 ммоль) и DIPEA (4,3 г, 33,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при КТ добавляли соединение 95 (4,6 г, 20,0 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин к реакционной смеси добавляли НАТУ (7,6 г, 20,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (200 мл) и водой (50 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенной смеси соединений 110 и 110' (10 г), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  400,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь соединений 110 и 110' (10 г) в  $\text{AcOH}$  (50 мл) перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь добавляли в ледяную воду (200 мл) и нейтрализовали при помощи добавления насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для достижения значения pH, равного 8. Полученную смесь экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  (100 мл × 3), объединяли экстракты, промывали солевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 1/3 (об./об.)) с получением соединения 111 (4,5 г, выход 60%; получено в две стадии из соединения 95) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  382,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору 1-(6-бромнафталин-2-ил)-2-хлорэтанона (112) (27,0 г, 95,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) последовательно добавляли (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфин-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 86,6 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (60,0 мл, 433 ммоль). После перемешивания при 45°C в течение ночи реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), насыщенным водным

раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 113 (41,4 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  478,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь неочищенного соединения 113 (41,4 г) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (100 г, 1,30 моль) в толуоле (300 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (500 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = градиент от 6/1 до 1/1 (об./об.)) с получением соединения 114 (24 г, 61%; получено в две стадии из соединения 112) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  458,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия e. К смеси соединения 114 (3 г, 6,55 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,83 г, 7,2 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,67 г, 17,03 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ (0,8 г, 0,98 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$  реакционную смесь фильтровали через  $\text{CELITE}^{\text{TM}}545$  и отфильтрованный осадок промывали  $\text{EtOAc}$  (100 мл × 3). Промывали фильтрат соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50/1 (об./об.)) с получением соединения 115 (2,0 г, выход 61%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  506,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия f. К смеси соединения 111 (500 мг, 1,3 ммоль), соединения 115 (900 мг, 1,78 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (328 мг, 3,9 ммоль) в ДМЭ (15 мл) и воде (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ДХМ (106 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$  реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и водой (25 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 4/1 (об./об.)) с получением соединения 116 (310 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  703,3 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Стадия g. К перемешиваемому раствору соединения 116 (150 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (3,0 мл) при КТ добавляли 4Н раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (3,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$ , которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия h. Затем соль  $\text{HCl}$  растворяли в ДМФ (3,0 мл) и к полученной смеси последовательно добавляли DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (136 мг, 0,78 ммоль) и NATU (353 мг, 0,93 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 117. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  795,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример 7 - синтез соединений формулы IIIg

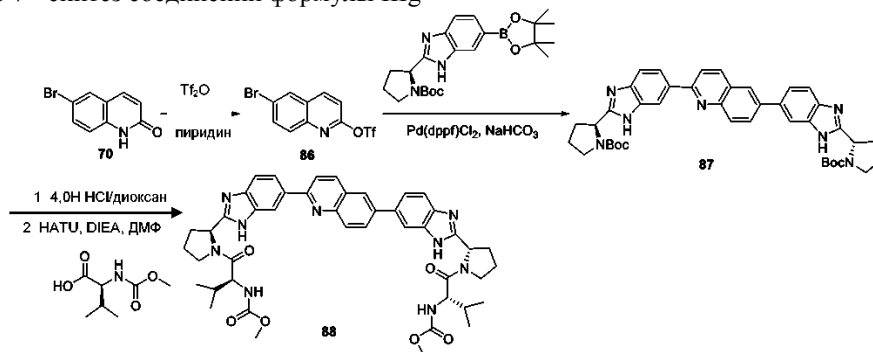


Схема 7-1

Стадия a. В соответствии со схемой 7-1 к раствору 6-бромхинолин-2(1H)-она (70) (0,40 г, 1,8 ммоль) в безводном пиридине (12 мл) при 0°C по каплям добавляли  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0,81 г, 2,9 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (100 мл); полученную смесь промывали водой (25 мл × 3) и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 2/1 (об./об.)) с получением соединения 86 (0,54 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  355,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. К смеси соединения 86 (0,54 г, 1,5 ммоль), (S)-трет-бутил 2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,24 г, 3,0 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (1,01 г, 12,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,27 г, 0,3 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и водой (25 мл). Отделяли органическую фазу, промывали соевым раствором и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 87 (1,0 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  700,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору соединения 87 (100 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) при КТ добавляли 4Н

раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  500,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл) и к полученной смеси последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (0,20 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (55 мг, 0,32 ммоль) и HATU (122 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 88. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  814,3 (M+H)<sup>+</sup>.

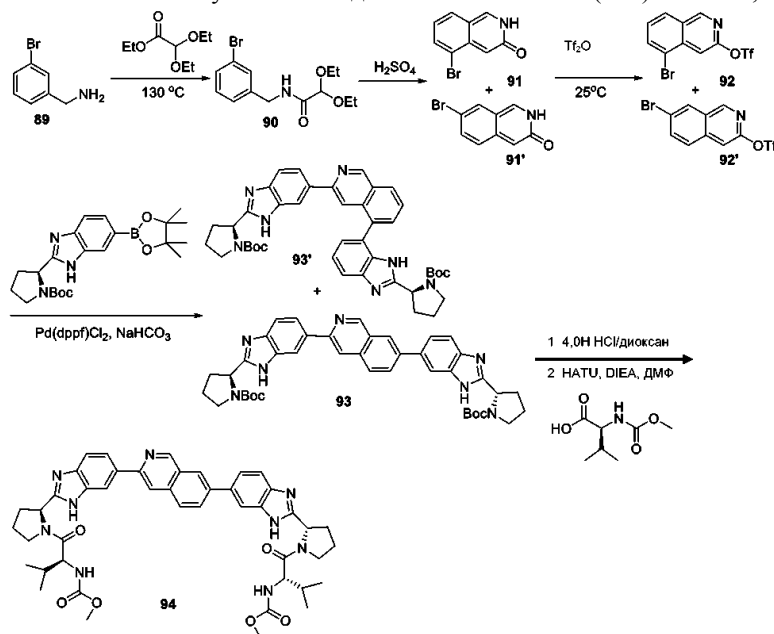


Схема 7-2

Стадия a. В соответствии со схемой 7-2 смесь соединения 89 (7,44 г, 40,0 ммоль) и этил 2,2-диэтоксацетата (9,15 г, 52,0 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 7 ч. Реакционную смесь растворяли в петролейном эфире (250 мл). Полученную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 90 (11,4 г) в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  316,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь соединения 90 (12,4 г, 40 ммоль) в конц H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 мл) перемешивали при КТ в течение 5 ч. Затем реакционную смесь выливали в смесь лед-вода фильтровали суспензию и нейтрализовали фильтрат при помощи 10% NH<sub>4</sub>OH. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением смеси соединений 91 и 91'. ЖХМС (ESI)  $m/z$  224,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К смеси соединений 91 и 91' (222 мг, 1,0 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) при 0°C добавляли Tf<sub>2</sub>O (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 8 ч реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в ДХМ (50 мл). Промывали смесь водой (25 мл × 3) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 5/1 (об./об.)) с получением смеси соединений 92 и 92' (160 мг, выход 45%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  355,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К смеси соединений 92 и 92' (160 мг, 0,45 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (463 мг, 1,12 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (227 мг, 2,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл) и воде (10 мл) при КТ в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мг, 0,09 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи концентрировали реакционную смесь и к остатку добавляли EtOAc (100 мл) и воду (20 мл). Отделяли органическую фазу, промывали соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 93 (180 мг, выход 57%) и соединения 93' (60 мг, выход 19%). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  700,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. К раствору соединения 93 (100 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  500,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2 мл) и к смеси последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (0,2 мл, 1,4 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (55 мг, 0,32 ммоль) и HATU (122 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препара-

тивной ВЭЖХ с получением соединения 94. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  814,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 8 - синтез соединений формулы Пг

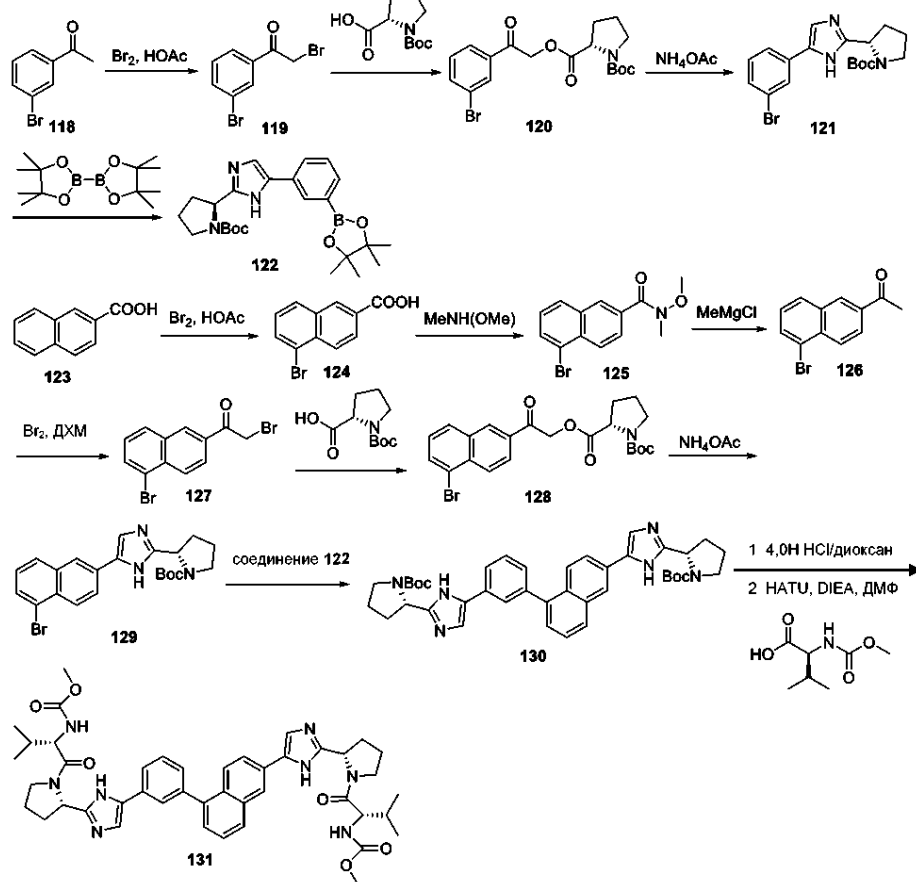


Схема 8-1

Стадия а. В соответствии со схемой 8-1 к раствору соединения 118 (57,5 г, 290 ммоль) в HOAc (100 мл) при КТ медленно добавляли Br<sub>2</sub> (49,0 г, 290 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч к реакционной смеси медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 119 (60 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  276,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору соединения 119 (25,0 г, 89,9 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (100 мл) при КТ добавляли (S)-N-Boc-Pro-OH (19,4 г, 89,9 ммоль), затем Et<sub>3</sub>N (37,35 мл, 269,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли ДХМ (250 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением соединения 120 (37 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  313,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь неочищенного соединения 120 (37 г) и NH<sub>4</sub>OAc (69,2 г, 899 ммоль) в ксилоле (100 мл) перемешивали при 140°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток ДХМ (500 мл). Промывали смесь соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 121 (12 г, выход 40%; получено в три стадии из соединения 119) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  392,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. К смеси соединения 121 (3 г, 7,65 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4,24 г, 16,8 ммоль), KOAc (1,87 г, 19,1 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (624 мг, 0,765 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub> фильтровали реакционную смесь через CELITE™545 и промывали отфильтрованный осадок EtOAc (100 мл × 3). Промывали фильтрат соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ацетон = 8/1 (об./об.)) с получением соединения 122 (2,9 г, выход 86%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  440,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия е. К кипящему раствору 2-нафтойной кислоты (123) (50,0 г, 290 ммоль) в HOAc (100 мл) медленно добавляли смесь Br<sub>2</sub> (46,3 г, 290 ммоль) и I<sub>2</sub> (1,25 г, 43,5 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждали реакционную смесь до КТ и фильтровали. Промывали твердое вещество HOAc и сушили в вакууме с получением не-



очищенного соединения 124 (50 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  251,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. К смеси соединения 124 (10,0 г, 39,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (200 мл) при КТ добавляли EDCI (18,3 г, 95,5 ммоль), Et<sub>3</sub>N (16,08 мл, 159,2 ммоль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (4,8 г, 50 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Последовательно промывали смесь насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 8/1 (об./об.)) с получением соединения 125 (3,6 г, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  294,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К раствору соединения 125 (3,60 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C медленно добавляли 3М раствор MeMgCl в ТГФ (8,31 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 1 ч реакцию гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Удаляли растворитель и разбавляли остаток ДХМ. Промывали смесь водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/AcOEt = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 126 (3,05 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  249,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К раствору соединения 126 (3,05 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (100 мл) при КТ медленно добавляли Br<sub>2</sub> (1,93 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (10 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь гасили при помощи добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Промывали органический слой соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 127 (4,0 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  326,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. К раствору неочищенного соединения 127 (4,0 г) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) добавляли (S)-N-Вос-Про-ОН (3,14 г, 14,6 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,70 г, 36,6 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток ДХМ (200 мл). Затем смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного соединения 128 (5,6 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  462,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия j. Смесь неочищенного соединения 128 (5,6 г) и NH<sub>4</sub>OAc (9,36 г, 122 ммоль) в толуоле (80 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток ДХМ (250 мл). Промывали смесь водой и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1 (об./об.)) с получением соединения 129 (3,0 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  442,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия k. К смеси соединения 122 (633 мг, 1,44 ммоль), соединения 129 (500 мг, 1,31 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (330 мг, 3,01 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и воде (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (107 мг, 0,131 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1 (об./об.)) с получением соединения 130 (400 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  675,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия l. К раствору соединения 130 (150 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (2,0 мл) при КТ добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2,0 мл). После перемешивания при КТ в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  475,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия t. Затем соль HCl растворяли в ДМФ (2,0 мл) и к смеси при КТ добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,2 ммоль), N-Мос-L-Val-ОН (86 мг, 0,49 ммоль) и HATU (202 мг, 0,49 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 131. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  789,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 9 - синтез соединений формулы IVa

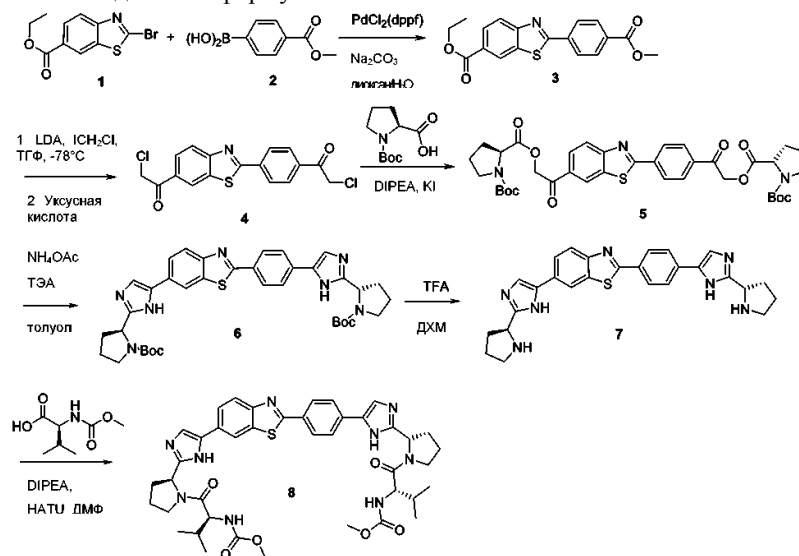


Схема 9-1

Стадия а. В соответствии со схемой 9-1 смесь 2-бромбензотиазола 1 (2,72 г, 9,5 ммоль), 4-метокси-карбонилфенилбороновой кислоты (2) (1,80 г, 10 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (388 мг, 0,475 ммоль) в 2М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл) и диоксане (20 мл) трижды обрабатывали при помощи повторяющегося процесса дегазирования и повторного заполнения азотом. Затем реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение 4 ч. После охлаждения смесь разбавляли ТГФ, затем фильтровали через подложку CELITE™545. Концентрировали фильтрат и непосредственно неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (с применением метиленхлорида в качестве элюента) с получением соединения 3 (1,96 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Стадия b. В раствор диизопропиламина (6,97 г, 68,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 15 мин медленно добавляли раствор н-бутиллития (2,5М раствор в диоксане, 25,3 мл, 63,1 ммоль). После добавления раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем нагревали до  $0^\circ\text{C}$ . Для следующей стадии раствор LDA охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ .

Стадия с. Раствор соединения 3 (1,96 г, 5,74 ммоль) и хлоридметана (7,30 г, 41,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный ранее раствор LDA медленно добавляли через трубку к указанному раствору в течение 20 мин. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили при помощи медленного добавления раствора уксусной кислоты в ТГФ (1/1 (об./об.), 40 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Нагревали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой и этилацетатом. Экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 4 (1,80 г) сушили в вакууме, и остаток непосредственно применяли в следующей реакции конденсации.

Стадия d. Смесь соединения 4 (0,59 г, 1,61 ммоль), N-Вос-L-пролина (0,83 г, 3,85 ммоль), KI (0,64 г, 3,85 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,64 г, 3,85 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Выпаривали растворитель и обрабатывали остаток водой. Собирали твердое вещество при помощи фильтрования и дважды промывали водой. После осушения в вакууме неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (этилацетат/гексан = от 1/9 до 1/5 (об./об.)) с получением соединения 5 (0,92 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

Стадия e. Смесь сложного диэфира 5 (0,81 г, 1,12 ммоль), ацетата аммония (2,59 г, 33,5 ммоль) и триэтиламина (3,39 г, 33,5 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при  $140^\circ\text{C}$  в течение 90 мин в герметизированной трубке. После охлаждения реакционную смесь переносили в колбу и концентрировали насухо. Разделяли остаток в хлороформе и воде, органический слой промывали водой и солевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии ( $\text{NH}_4\text{OH}$ /ацетон/этилацетат = 1/2/100 (об./об./об.)) с получением соединения 6 (0,51 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

Стадия f. К раствору соединения 6 в метиленхлориде (10 мл) при КТ медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали досуха. Растворяли остаток в воде и подщелачивали водный раствор до pH 11. Экстрагировали продукт хлороформом 5 раз. После удаления растворителя получали соединение 7 (274 мг, 76%) в виде соли TFA.

Стадия g. Смесь N-метоксикарбонил-D-валина (40 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (98 мг, 0,76 ммоль) и НАТУ (87 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли соединение 7 (80 мг, 0,076 ммоль) в виде твердого вещества. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч и

затем по каплям добавляли в воду. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 8 (16 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,8-7,6 (4H, m), 7,5-7,3 (3H, m), 7,08 (2H, s), 5,5-5,4 (2H, d), 5,3-5,2 (2H, m), 5,05 (1H, s), 4,5-4,3 (2H, m), 4,2-4,1 (1H, m), 3,8-4,0 (4H, m), 3,74 (6H, s), 2,6-2,0 (10H, m), 1,10 (6H, d), 1,95 (6H, d) ppm. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  796,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

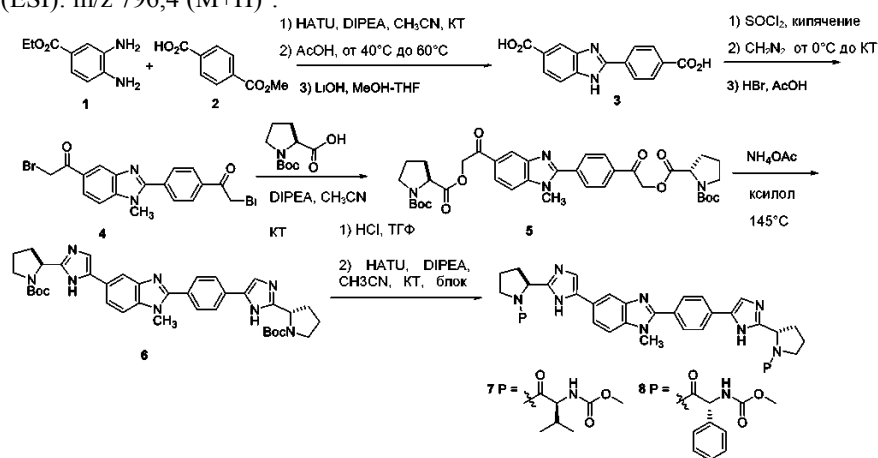


Схема 9-2

Стадия а. В соответствии со схемой 9-2 к смеси соединения 2 (6,31 г, 35 ммоль) и HATU (14,63 г, 38,5 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 мл) медленно добавляли DIPEA (9,05 г, 11,35 мл, 70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. К смеси при КТ добавляли этиловый эфир 3,4-диаминобензойной кислоты 1 (6,31 г, 35 ммоль) и продолжали перемешивать при КТ в течение 17 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 150$  мл). Объединенные органические фазы промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 200$  мл) и соевым раствором (200 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/ $\text{EtOAc}$  = от 3/1 до 2/1 (об./об.) с получением амида (11,2 г, 94%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 343, ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ : 341.

Стадия б. Смесь продукта (11,2 г, 33 ммоль), полученного в результате представленной выше реакции, в  $\text{AcOH}$  (100 мл) нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Поднимали температуру до  $60^\circ\text{C}$  и дополнительно нагревали смесь в течение 24 ч. Все исходные вещества были израсходованы в результате реакции в соответствии с данными анализа ЖХ-МС. Избыток растворителя удаляли в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую подвергали очистке при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/ $\text{EtOAc}$  = 3/1 (об./об.) с получением функционализированного бензимидазола (10,2 г, выход 96%). ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  325,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия с. Смесь продукта (10,2 г, 31 ммоль), полученного в результате представленной выше реакции, и LiOH (7,54 г, 0,31 ммоль) в MeOH (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 60 ч. Мутную смесь подкисляли 10% раствором HCl до достижения pH 1 с получением белого осадка. Собирали осадок при помощи фильтрования, затем сушили в вакууме с получением соединения 3 (8,9 г, количественный выход), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  283,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия d. Смесь соединения 3 (8,9 г, 31 ммоль) в тионилхлориде (60 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь и остаток сушили в вакууме с получением хлорангидрида, который суспендировали в смеси осушенный диэтиловый эфир (200 мл)/ТГФ (50 мл). К суспензии по каплям добавляли свежеприготовленный раствор диазометана (примерно 166 ммоль раствора диазометана, полученного и 251 ммоль 4-N,N-триметилбензолсульфонамида) при  $0^\circ\text{C}$ , затем перемешивали при температуре, равной от  $0^\circ\text{C}$  до КТ, в течение ночи (20 ч). Все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением остатка. Очищали остаток при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/ $\text{EtOAc}$  = 3/1 (об./об.) с получением желтого твердого вещества (1,89 г, выход 17%).

Стадия e. К смеси 2-диазо-1-{2-[4-(2-диазоацетил)фенил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}этанона, полученного выше (1,89 г, 5,49 ммоль), в  $\text{AcOH}$  (50 мл) медленно при КТ добавляли HBr (48% раствор в  $\text{AcOH}$ , 1,62 мл, 14,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 13 ч, затем удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь дополнительно сушили с толуолом в роторном испарителе ( $2 \times 25$  мл) с получением соединения 4 в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  448,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия f. К неочищенной смеси соединения 4 (~5,49 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл) при КТ добавляли N-Вос-L-пролин (2,59 г, 12,01 ммоль), затем DIPEA (3,71 мл, 22,9 ммоль). Полученную смесь перемешива-

ли при КТ в течение 5 ч и гасили H<sub>2</sub>O. Экстрагировали смесь EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали H<sub>2</sub>O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 719,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К неочищенному раствору соединения 5 (~5,72 ммоль) в ксилоле (50 мл) добавляли NH<sub>4</sub>OAc (6,61 г, 85,8 ммоль). Полученную смесь нагревали при 145°C в течение 1,5 ч, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую очищали при помощи колоночной хроматографии, элюируя с градиентом от смеси гексан:EtOAc = 1:3 до чистого EtOAc. Получали желто-коричневое твердое вещество 6 (717 мг). ЖХ-МС (ESI): m/z 679,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия h. К неочищенному раствору соединения 6 (717 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при КТ добавляли HCl (4,0М раствор в диоксане, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (2 × 10 мл), затем дополнительно сушили в вакууме с получением соли HCl, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z 479,3. На спектре <sup>1</sup>H ЯМР показано, что неочищенный продукт представлял собой смесь двух региоизомеров в соотношении 1:1. (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. К неочищенному раствору соли HCl (48 мг, ~0,1 ммоль), N-Вос-L-Val-OH (35 мг, 0,2 ммоль) и HATU (76 мг, 0,2 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1,0 мл) добавляли DIPEA (65μл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, элюируя с градиентом от H<sub>2</sub>O до CH<sub>3</sub>CN. Получали два региоизомера в количестве 10,0 мг (желтое твердое вещество, 7) и 8,7 мг (желтое твердое вещество, 7') соответственно. Характеристика 7: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (br s, 1H), 7,19-7,92 (m, 8H), 5,39-5,86 (m, 2H), 5,21-5,34 (m, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 12H), 2,76 (Br s, 1H), 2,20-2,44 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 4H), 0,89-1,12 (m, 12H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z (M+2)<sup>2+</sup>: 397, (M+1)<sup>+</sup>: 794.

Характеристика соединения 7'. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (Br s, 1H), 7,10-7,84 (m, 8H), 5,44-5,64 (m, 2H), 5,22-5,32 (m, 2H), 4,39 (t, J= 6,6 Гц, 2H), 3,63-4,00 (m, 12H), 2,68 (br s, 1H), 2,21-2,38 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 4H), 0,87-1,07 (m, 12H). ЖХ-МС (ESI): m/z 793,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Получали защищенный N-Мос-D-Phg-OH аналог 8 в соответствии с процедурой, аналогичной применявшейся при синтезе соединений 7 и 7' с применением N-Мос-D-Phg-OH вместо N-Мос-L-Val-OH в качестве амидного реагента. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (br s, 1H), 7,23-8,00 (m, 18H), 5,42-5,60 (m, 2H), 5,24-5,40 (m, 2H), 3,86 (br s, 4H), 3,56-3,74 (m, 6H), 2,64-2,86 (m, 2H), 2,00-2,36 (m, 4H), 1,91 (br s, 2H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z (M+2)<sup>2+</sup>: 431, (M+1)<sup>+</sup>: 860.

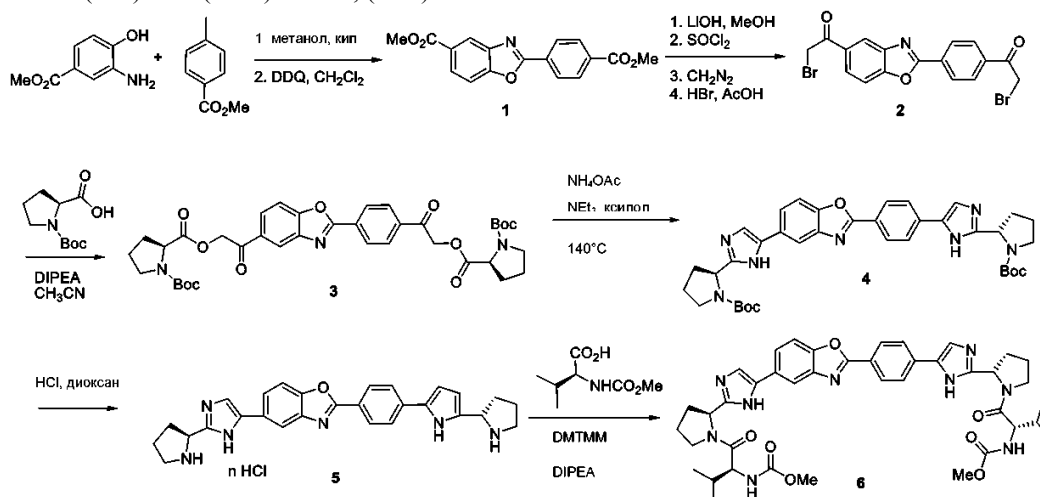


Схема 9-3

Стадия a. Смесь метил-3-амино-4-гидроксibenзоата (2,5 г, 15 ммоль) и метил 4-формилбензоата (2,46 г, 15 ммоль) в метаноле (75 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (150 мл). Добавляли DDQ (3,5 г, 15,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Фильтровали суспензию, полученное твердое вещество промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл) и сушили в вакууме с получением соединения 1 (4 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия b. Смесь дисложного эфира 1 (4 г, 12,8 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (2,7 г, 64 ммоль) в смеси растворителей, содержащей метанол и воду (60 мл, метанол/вода = 1/5) кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Выпаривали метанол и оставшийся водный раствор нейтрализовали HCl (конц.). Полученную суспензию фильтровали, промывали твердое вещество водой (50 мл) и су-

шили в вакууме с получением соответствующей дикарбоновой кислоты (3,3 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия с. Навеску дикарбоновой кислоты (2,88 г, 10,2 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (30 мл), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Выпаривали реакционную смесь при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением соответствующего дихлорангидрида (3,25 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия d. Суспензию дихлорангидрида (1,5 г, 4,7 ммоль), полученную в диэтиловом эфире, обрабатывали диазометаном (71 мл, 0,33Н раствор в диэтиловом эфире, 23 ммоль) при 0°C в течение 2 ч. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением соответствующего диазокетона (1,55 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  332,1  $[M+H]^+$ .

Стадия e. Полученный диазокетон (1,55 г, 4,7 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (10 мл) и к смеси по каплям при 0°C добавляли 48% раствор HBr в AcOH (3,93 г, 23,3 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Для нейтрализации кислоты в реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор  $Na_2CO_3$ . Полученную суспензию фильтровали и промывали твердое вещество водой и сушили в вакууме с получением бромкетона 2 (1,38 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия f. Раствор бромкетона 2 (1,38 г, 3,2 ммоль), N-Вос-L-пролина (2,7 г, 12,6 ммоль) и DIPEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Выпаривали ацетонитрил и оставшийся остаток разделяли в этилацетате (50 мл) и воде (25 мл). Затем собирали органическую фазу и сушили  $Na_2SO_4$ . После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали на силикагеле (этилацетат/гексан = 35/65) с получением сложного эфира 3 (0,56 г, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  706,3  $[M+H]^+$ .

Стадия g. Смесь сложного эфира 3 (560 мг, 0,8 ммоль) и ацетата аммония (1,84 г, 24 ммоль) в дегазированной ксилоле (3,3 мл) в герметизированном сосуде Парра перемешивали при 140°C в течение 90 мин. После удаления летучих растворителей оставшееся вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (этилацетат 100%, затем этилацетат/метанол = 90/10 (об./об.)) с получением бис-имидазола 4 (474 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  666,3  $[M+H]^+$ .

Стадия h. К раствору бис-имидазола 4 (474 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) при КТ добавляли 4Н раствор HCl в диоксане (3,6 мл, 14 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Выпаривали растворитель и сушили остаток в вакууме с получением 5 (примерно 330 мг) в виде соли HCl желтого цвета, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  465,2  $[M+H]^+$ .

Стадия i. К раствору соединения 5 (135 мг, 0,29 ммоль), N-Мос-L-Val-OH (152,6 мг, 0,87 ммоль) и DMТММ (240,5 мг, 0,87 ммоль) в смеси растворителей ДМФ-ТГФ (2 мл, ДМФ/ТГФ = 1/3 (об./об.)) при КТ добавляли DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Выпаривали ТГФ и оставшуюся реакционную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 6 в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,92 (m, 12 H), 2,05 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,9 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 5,18 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 2H) ppm. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  780,4  $(M+H)^+$ .

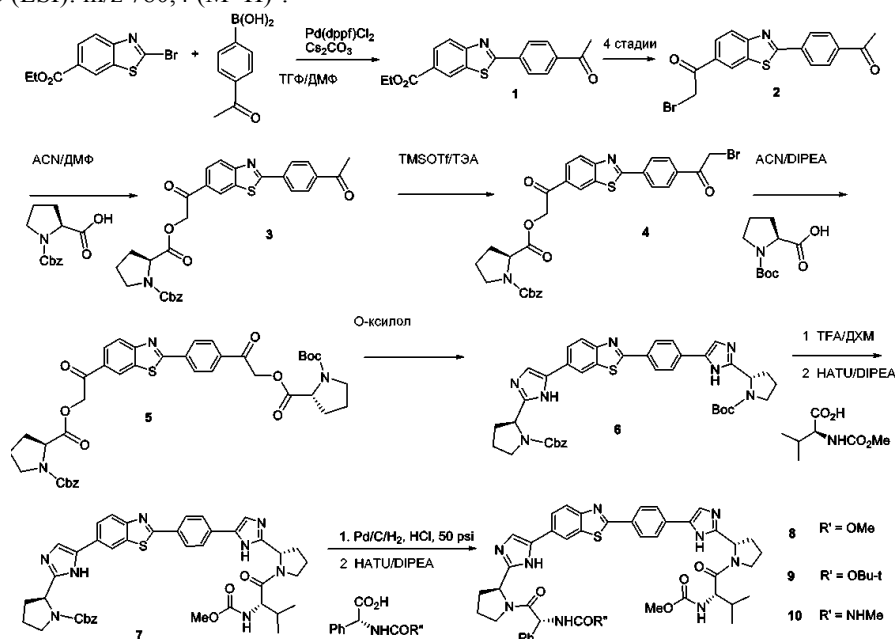


Схема 9-4

Стадия а. В соответствии со схемой 9-4 этил-2-бром-6-бензотиазолкарбоксилат (100 мг, 0,35 ммоль), 4-ацетилфенилбороновую кислоту (69 мг, 0,42 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228 мг, 0,70 ммоль) растворяли в смешанном растворителе (ТГФ/ДМФ = 32,5 мл) в колбе Шленка. Трижды дегазировали и повторно заполняли азотом реакционную смесь колбу нагревали до 95°C в атмосфере азота в течение 6 ч, охлаждали до КТ. Удаляли растворитель при пониженном давлении и перерастворяли остаток в дихлорметане (ДХМ). Раствор в ДХМ промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ДХМ/MeOH = 9,8/0,2 (об./об.)) с получением соединения 1 в виде светло-желтого твердого вещества (70 мг, выход 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,17-8,21 (m, 3H), 8,06-8,13 (m, 3H), 4,43 (q, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,44 (t, 3H) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 326,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К суспензии соединения 1 (4,0 г, 12,3 ммоль) в смеси растворителей ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (100 мл) добавляли LiOH H<sub>2</sub>O (2,58 г, 61,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Удаляли летучие вещества и добавляли воду (50 мл), доводили pH до 1-2 при помощи 2N раствора HCl. Фильтровали осадок и сушили с получением свободной кислоты (3,6 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z: 298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Навеску кислоту (3 г, 10 ммоль) суспендировали в тионилхлориде (50 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и сушили остаток (3,2 г) в вакууме с получением соответствующего хлорангидрида.

Стадия d. К суспензии хлорангидрида, полученного выше (3 г, 9,5 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ/ТГФ (7/3 (об./об.), 100 мл), при 0°C добавляли свежеполученный раствор диазометана (5,0 экв.) в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь при температуре от 0°C до КТ в течение 1 ч. Данные ЖХ-МС и <sup>1</sup>H ЯМР подтверждали завершение реакции. Удаляли растворитель с получением неочищенного продукта диазокетона. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,20-8,23 (d, J= 7,5, 2H), 8,08-8,15 (m, 3H), 7,86 (d, J= 7,8, 1H), 6,0 (s, 1H), 2,68 (s, 3H) ppm.

Стадия е. Растворяли диазокетон в уксусной кислоте (50 мл) и добавляли HBr (1,1 экв., 48% водный раствор), перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали с получением соединения 2 (4,5 г).

Стадия f. К раствору N-Cbz-L-пролина (3,59 г, 14,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и ДМФ (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (6,0 мл, 36 ммоль) и 2 (4,5 г, 12 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и экстрагировали продукт в дихлорметане (3×), промывали NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и соевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали на колонке с оксидом кремния (гексан/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 3 (1,2 г). ЖХ-МС (ESI): m/z 543,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. К раствору соединения 3 (1,2 г, 2,2 ммоль) и ТЭА (2,18 мл, 13,2 ммоль) в ДХМ при -78°C добавляли TMS-OTf (0,8 мл, 4,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при нагревании до КТ в течение ночи добавляли РТТ (910 мг, 2,42 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч и гасили раствором NaHCO<sub>3</sub>. Разделяли смесь в воде и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×), промывали органическую фазу соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 4 (1,37 г).

Стадия h. К раствору N-Вос-L-пролина (568 мг, 2,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0,54 мл, 3,3 ммоль) и соединение 4 (1,37 г, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и экстрагировали продукт в дихлорметане (3х), промывали NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и соевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали на колонке с оксидом кремния (гексан/EtOAc = 1/1 (об./об.)) с получением соединения 5 (900 мг, выход 54%). ЖХ-МС (ESI): m/z 756,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. К раствору соединения 5 (900 мг, 1,19 ммоль) в о-ксилоле (20 мл) в трубке, стойкой к давлению, добавляли ацетат аммония (2,75 г, 35,7 ммоль) и триэтиламин (5 мл, 35,7 ммоль). Герметизировали трубку и нагревали до 140°C в течение 1,5 ч, охлаждали до КТ. Удаляли летучие компоненты в вакууме и разделяли остаток в воде и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили органическую фазу, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное твердое вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (гексан:ЭА:MeOH = 5:5:1) с получением соединения 6 в виде желтого остатка (630 мг, выход 74%). ЖХ-МС (ESI): m/z 716,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия j. К раствору соединения 6 (630 мг, 0,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч; удаляли TFA с получением соли TFA, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия к. К раствору соли TFA (550 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли N-Мос-L-Val-OH (308 мг, 1,76 ммоль), NATU (502 мг, 1,32 ммоль) и DIPEA (871 μл, 5,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9,8/0,2 (об./об.)) с получением соединения 7 (500 мг, выход 74%). ЖХ-МС (ESI): m/z 773,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия l. К раствору соединения 7 (500 мг, 0,647 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и несколько капель конц. HCl, продували H<sub>2</sub>. Встряхивали реакционную смесь во встряхивателе под дав-

лением, равным 60 psi, в течение 48 ч. Смесь фильтровали через CELITE™ и концентрировали; очищали остаток на колонке с силикагелем (ДХМ/MeOH = 8/2 (об./об.)) с получением свободного амина (300 мг).

Стадия m. К раствору свободного амина, полученного на стадии 8a (100 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли N-Мос-D-Phg-OH (43 мг, 0,204 ммоль), HATU (60 мг, 0,157 ммоль) и DIPEA (155  $\mu$ л, 0,942 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 8 (33 мг), в котором R'' представляет собой метильную группу. ЖХ-МС (ESI): m/z 830,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Дополнительные Примеры. Аналогично, взяв навеску свободного амина, полученного на стадии 8a и заменив N-Вос-D-Phg-OH на N-Мос-D-Phg-OH на стадии b, представленной выше, получали соответствующий Вос аналог 9 (75 мг). ЖХ-МС (ESI) m/z: 872,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Брали навеску соединения 9 (70 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (15 мл) и обрабатывали TFA (4 мл). Получали соответствующий не содержащий Вос продукт, полученный в виде соли TFA.

К раствору соли TFA в ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (132  $\mu$ л, 0,8 ммоль) и CDI (39 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (определенного при помощи ЖХ-МС). К раствору добавляли гидрохлорид метиламина (54 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Удаляли растворитель и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 10 (12 мг). ЖХ-МС (ESI): m/z 829,4 (M+H)<sup>+</sup>.

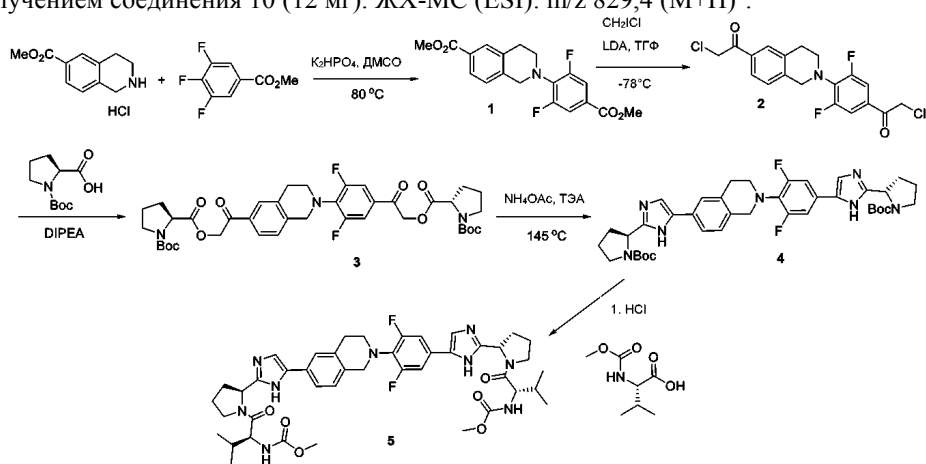


Схема 10-1

#### Пример 10 - синтез соединений формулы Пm

Стадия a. В соответствии со схемой 10-1 смесь гидрохлорида метил 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксилата (4,28 г, 18,8 ммоль), метилового эфира 3,4,5-трифторбензойной кислоты (3,8 г, 20 ммоль) и K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (17,0 г, 98 ммоль) в 60 мл ДМСО перемешивали при 80°C в течение 8 ч. После охлаждения полученную смесь разделяли в 800 мл EtOAc и 800 мл H<sub>2</sub>O. Промывали органический слой H<sub>2</sub>O, затем соевым раствором и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). После концентрирования очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат (об./об.), от 3/1 до 1/1) с получением соединения 1 (4,1 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,80-7,88 (m, 2H), 7,48-7,62 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,04 (t, 2H) ppm.

Стадия b. К раствору соединения 1 (2,0 г, 5,53 ммоль) и хлоридметана (5,86 г, 33,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78°C через канюлю в течение 20 мин добавляли LDA (предварительно охлажденный до -78°C, свежеприготовленный из 10 мл диизопропиламина и 26,5 мл 2,5M раствора n-BuLi в гексане в 40 мл ТГФ). Перед гашением смеси при помощи добавления по каплям 12 мл смеси AcOH/ТГФ (об./об., 1/1) перемешивали реакционную смесь в течение двух ч при -78°C. Полученную смесь нагревали и разделяли в EtOAc и насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub>. Промывали органический слой H<sub>2</sub>O и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После концентрирования очищали остаток при помощи колоночной флэш-хроматографии (оксид кремния, гексан/этилацетат, об./об., 4/1) с получением соединения 2 (1,19 г, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,76-7,81 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,07 (t, 2H) ppm.

Стадия c. Растворяли соединение 2 (1,19 г, 2,99 ммоль), N-Вос-L-пролин (1,65 г, 7,64 ммоль), KI (1,27 г, 7,65 ммоль) и DIPEA (1,32 мл, 7,63 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15,3 мл). Затем нагревали реакционную смесь до 50°C в масляной бане в течение 4 ч и охлаждали до КТ. Удаляли растворитель в вакууме и разделяли неочищенное вещество в EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой в EtOAc (2  $\times$  20 мл). Объединенные слои EtOAc сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 2/1 до 1/1 (об./об.)) с получением 3 в виде желтого твердого вещества (1,1 г, выход 49%).

Стадия d. Растворяли соединение 3 (1,0 г, 1,32 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (2,89 г, 39,6 ммоль), ТЭА (5,52 мл,

96,6 ммоль) в ксилоле (6,6 мл). Затем нагревали реакционную смесь в герметизированной трубке до 140°C на масляной бане в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли EtOAc и H<sub>2</sub>O и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали в EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные слои EtOAc сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 1/2 до 0/1 (об./об.)) с получением соединения 4 в виде желтого твердого вещества (0,7 г, выход 74%).

Стадия 5. Навеску соединения 4 (0,50 г, 0,70 ммоль), растворенную в диоксане (2 мл), при перемешивании обрабатывали 4М раствором HCl в диоксане (14,3 мл, 57,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и сушили остаток в вакууме с получением соли HCl, которую далее применяли без дополнительной очистки. Соль HCl (50 мг, 0,097 ммоль) и N-Мос-L-валин (34 мг, 0,194 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). К смеси добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,16 ммоль) и DMТММ (53,6 мг, 0,19 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи концентрировали реакционную смесь и очищали остаток при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5 (9,3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ 8,18 (1H, s), 7,52-6,99 (7H, m), 5,35-5,27 (1H, m), 5,19-5,11 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,25-4,19 (2H, m), 4,03-3,95 (3H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,70-3,65 (6H, s), 3,50-3,45 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m), 2,40-1,98 (12H, m), 0,99-0,88 (12H, m) ppm. ЖХ-МС (ESI): m/z 830,4 (M+H)<sup>+</sup>.

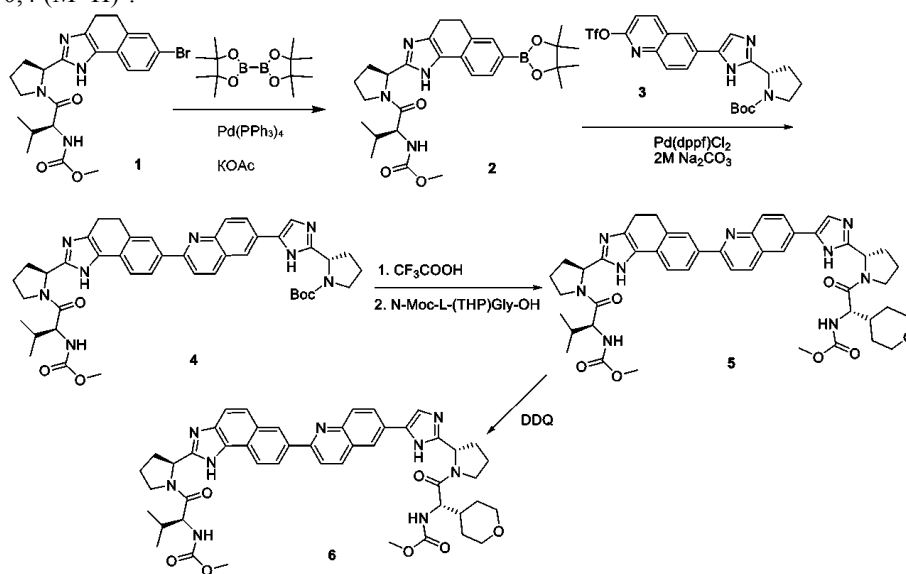


Схема 11-1

#### Пример 11 - синтез соединений формулы Vc

Стадия а. В соответствии со схемой 11-1 к раствору бромида 1 (2,0 г, 4,2 ммоль, полученного в представленных условиях) в диоксане (60 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторид (4,32 г, 17 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,49 г, 0,42 ммоль) и ацетат калия (2,06 г, 21 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч, затем разбавляли этилацетатом (150 мл). Промывали органическую фазу H<sub>2</sub>O (20 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Дополнительно очищали остаток при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = от 1/4 до 0/1 (об./об.)) с получением соединения 2 (1,73 г, выход 79%). ЖХ-МС (ESI): m/z 523,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. Смесь трифлата 2-хинолинола 3 (0,72 г, 1,4 ммоль), сложного эфира бороновой кислоты 2 (0,73 г, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-ДХМ (114 мг, 0,14 ммоль) в 2М растворе Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 мл) и диоксане (5,6 мл) трижды подвергали процессу дегазирования и повторного заполнения азотом. Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. После охлаждения смесь разбавляли ТГФ, затем фильтровали через подложку CELITE™. Концентрировали фильтрат и очищали неочищенный продукт при помощи флэш-хроматографии (NH<sub>4</sub>OH/ацетонитрил/этилацетат, 1:8:100) с получением чистого продукта 4 (0,80 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z 759,4 (M+H)<sup>+</sup>.

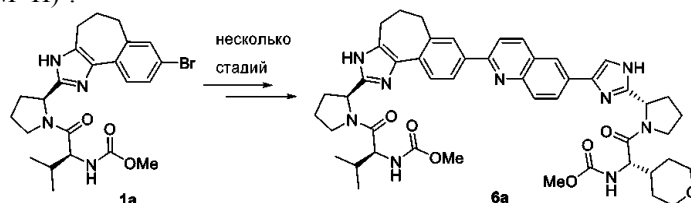
Стадия с. В раствор соединения 4 (0,80 г, 1,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 мл) при КТ медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали насухо. Неочищенный продукт сушили в вакууме с получением соли TFA, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI): m/z 659,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К смеси соли TFA (69,1 мг, 0,11 ммоль), полученной в результате представленной выше реакции, в ДМФ (3 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,4 ммоль), затем L-N-метоксикарбонил-(4-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)глицин (30 мг, 0,14 ммоль) и NATU (52 г, 0,14 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь медленно по каплям при перемешивании добавляли в H<sub>2</sub>O. Полученный осадок собирали при помощи фильтрования. Неочищенный продукт очищали при помощи пре-



паративной ВЭЖХ с получением продукта 5 (34,5 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,90 (m, 1H), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (broad s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,10-3,93 (m, 7H), 3,68 (m, 7H), 3,42 (m, 2H), 3,00-2,22 (m, 8H), 2,08 (m, 5H), 1,80-1,40 (4H), 1,10-0,90 (m, 6H) ppm. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  858,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия е. Раствор соединения 5 (37,7 мг, 0,044 ммоль), DDQ (10,0 мг, 0,044 ммоль) в 6 мл бензола кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 6 (23 мг) в виде желтого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  8,40-7,40 (m, 10H), 7,22 (s, 1H), 5,60-5,40 (m, 3H), 5,30 (m, 2H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,20-3,80 (m, 6H), 3,70 (m, 7H), 3,44 (m, 3H), 2,50-2,00 (m, 13H), 1,10-0,92 (m, 6H) ppm. ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  856,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



Согласно способам и условиям, описанным на схеме 11-1, при замене соединения 1 на соединение 1a получали соединение 6a.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,21-9,18 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 3H), 8,26-8,19 (m, 3H), 8,10-8,07 (m, 1H), 5,32-5,25 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 3,24-3,09 (m, 6H), 2,65-2,10 (m, 12H), 1,60-1,30 (m, 4H), 1,01-0,91 (m, 6H) ppm; ЖХ-МС (ESI):  $m/z$  872,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Пример 12 - дополнительные схемы синтеза соединений согласно настоящему изобретению

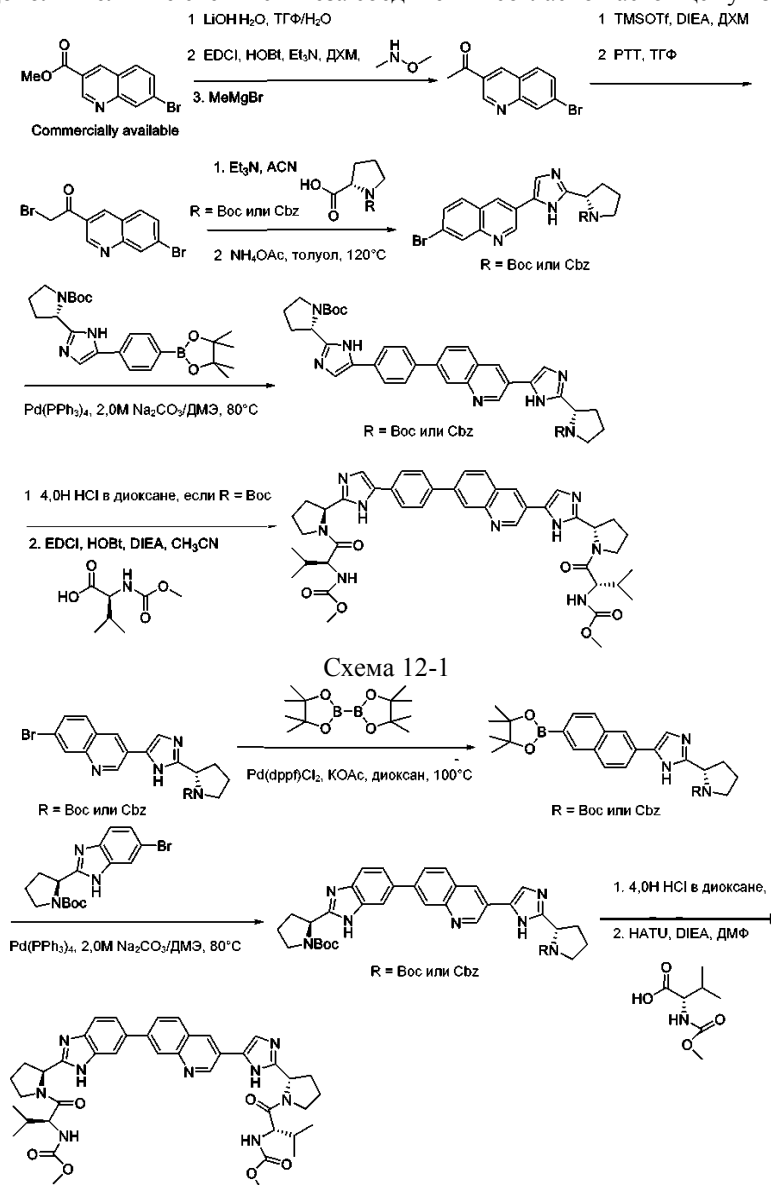


Схема 12-2

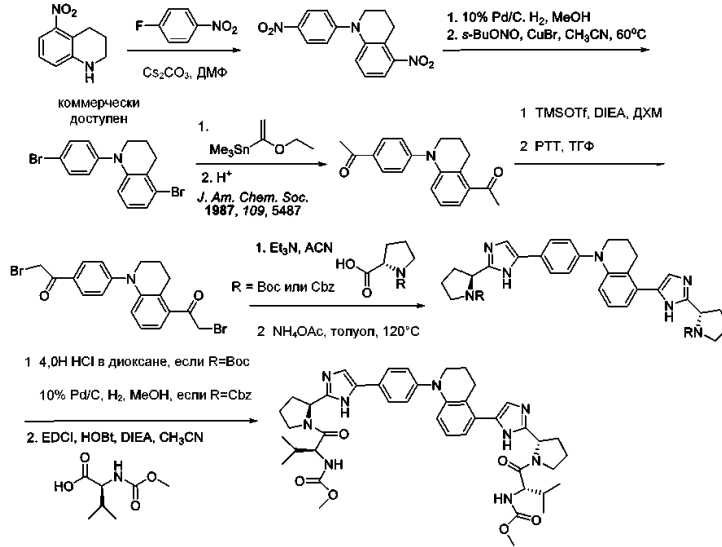


Схема 12-3

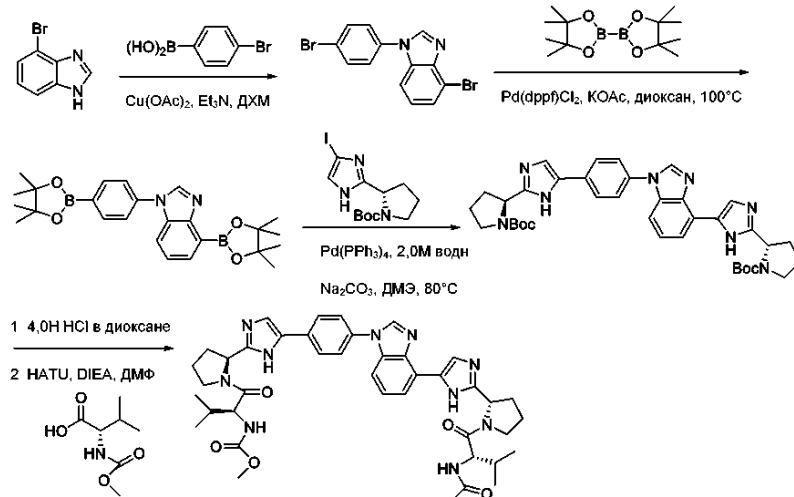


Схема 12-4

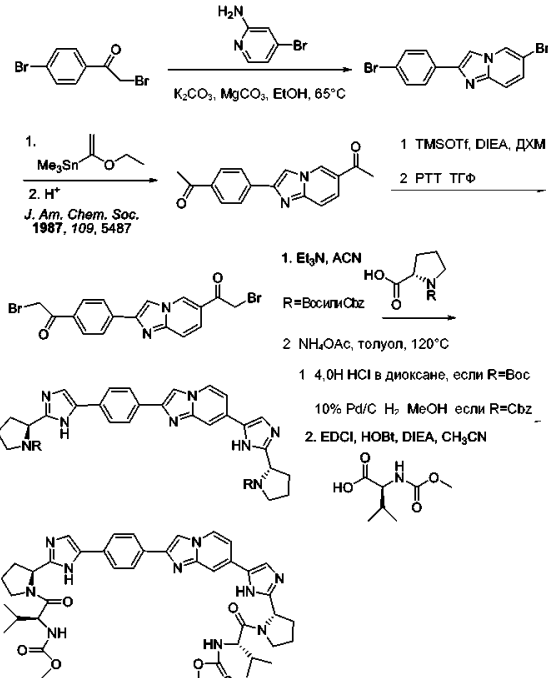


Схема 12-5

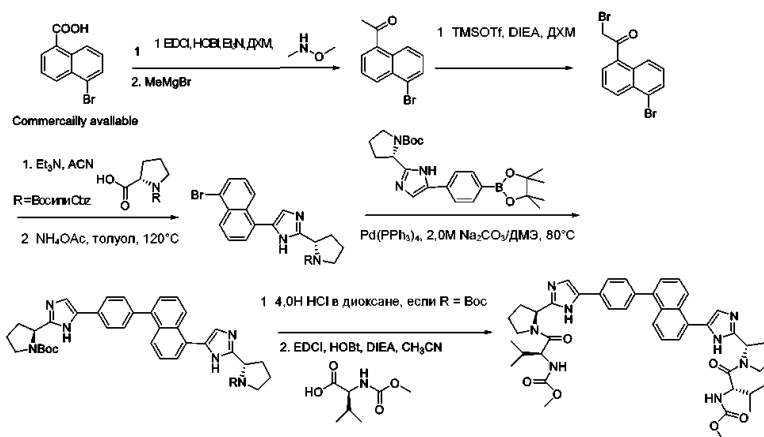


Схема 12-6

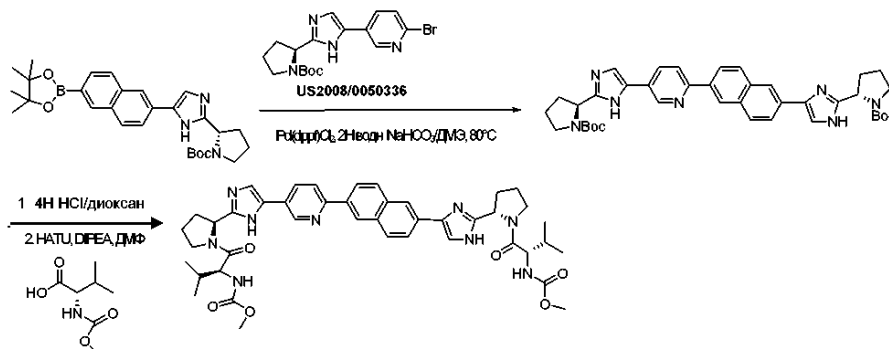


Схема 12-7

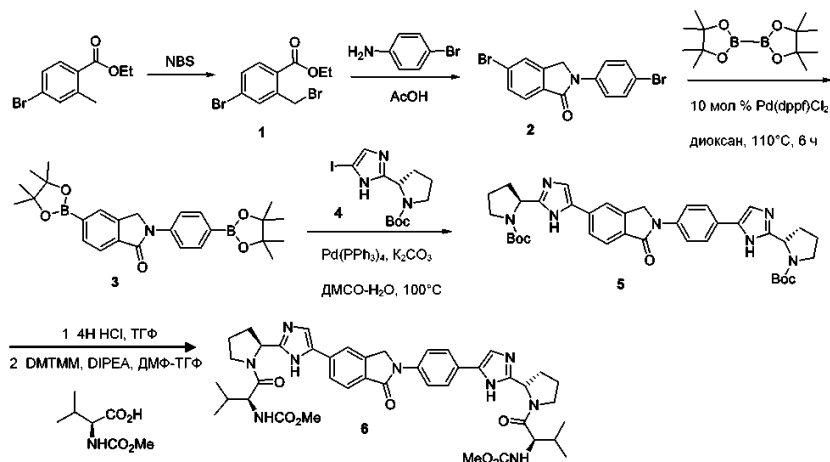


Схема 12-8

Стадия а. В соответствии со схемой 12-8 смесь этил 4-бром-2-метилбензоата (1,0 г, 4,11 ммоль) и NBS (1,15 г, 6,46 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (13,7 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Отфильтровывали белый осадок и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением желтой маслянистой жидкости 1 (1,47 г), которая содержала примерно 25% непрореагировавших исходных веществ, что определяли в результате ЖХ/МС. Неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки.

Стадия б. Неочищенный сложный эфир 1 (4,11 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (13,7 мл) и к раствору добавляли 4-броманилин (0,85 г, 4,93 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до КТ. Добавляли H<sub>2</sub>O (150 мл) и нейтрализовали твердым Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 7. Экстрагировали водный раствор в этилацетате (3 × 100 мл) и сушили органические слои Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи колонной флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/этилацетат (градиент от 12/1 до 10/1) для удаления побочных продуктов, затем чистым этилацетатом с получением коричневого твердого вещества 2 (0,54 г, выход 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79-7,69 (m, 3H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 2H), 4,82 (m, 2H) ppm.

Стадия с. Смесь соединения 2 (0,54 г, 1,46 ммоль), диборана пинаколина (0,82 г, 3,22 ммоль), KOAc (0,86 г, 8,76 ммоль) и Pd катализатора (0,12 г, 0,15 ммоль) в диоксане (28 мл) нагревали при 110°C в течение 30 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли H<sub>2</sub>O. Экстрагировали водный слой в эти-

лацетате и сушили органический слой  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи колоночной флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом с получением темно-желтого твердого вещества 3 (0,49 г, выход 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90-7,70 (m, 7H), 4,81 (s, 2H), 1,40-1,20 (m, 24H) ppm.

Стадия d. Смесь соединения 3 (400 мг, 0,87 ммоль), йодимидазольного соединения 4 (630 мг, 1,73 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (200 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (311 мг, 2,25 ммоль) в ДМСО (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3,5 мл) нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ и разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали в дихлорметане. Сушили объединенные органические слои  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенное вещество при помощи флэш-хроматографии (этилацетат/метанол = 97/3 (об./об.)) с получением 5 (357 мг, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,95-6,90 (m, 9H), 4,95(m, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,28-1,85 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 9H) ppm.

Стадия e. К перемешиваемой суспензии соединения 5 (40 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) при КТ добавляли 4Н раствор  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане (0,6 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением соли  $\text{HCl}$  (37 мг, выход 100%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ :  $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$  478,5.

Стадия f. К перемешиваемому раствору соли  $\text{HCl}$ , полученной ранее (37 мг, 0,059 ммоль) и *N*-метоксикарбонил-L-валина (22,6 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли НАТУ (49 мг, 0,13 ммоль), затем диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,59 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали в дихлорметане. Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, которые очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением соединения 6 (6,4 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  7,95-7,20 (m, 9H), 5,20 (m, 2H), 4,40-3,61 (m, 6H), 3,34 (s, 6H), 3,20-1,90 (m, 12H), 0,95 (dd, 6H), 0,90 (dd, 6H). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  793.

Стадия g. Аналогично, в соответствии с представленными способами получали шестичленные аналоги (2a, 2b, 2c) соединения 2. Соединения 2a, 2b и 2c также были превращены в соответствии с аналогичными описанным выше способами и условиями синтеза в соответствующие аналоги соединения 6.

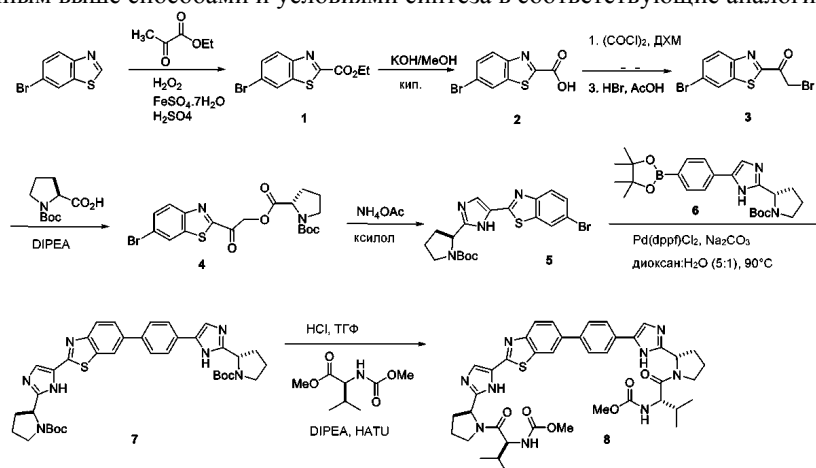


Схема 12-9

Стадия a. В соответствии со схемой 12-9 к этилиривату (24,4 г, 23,4 мл, 210 ммоль) по при  $0^\circ\text{C}$  каплям добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35%, 13,6 г, 13,6 мл, 140 ммоль), затем перемешивали в течение 5 мин. К смеси 6-бромбензотиазола (10,0 г, 46,7 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (45 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (13,7 г, 7,5 мл, 140 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  немедленно добавляли свежеприготовленную смесь этилиривата и  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (38,9 г, 140 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (90 мл). Полученную смесь выдерживали при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при КТ в течение ночи. К смеси дополнительно добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (27,4 г, 15,0 мл, 280 ммоль), затем свежеприготовленную смесь этилиривата (28,8 г этилиривата, 46,8 мл, 420 ммоль и  $\text{H}_2\text{O}_2$  35%, 27,2 г, 27,2 мл, 280 ммоль) и  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (77,8 г, 280 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (180 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания при  $0^\circ\text{C}$  в течение 7,5 ч к реакционной смеси добавляли избыток льда и доводили pH до 10-11 при помощи 2,0М раствора  $\text{KOH}$ . Основную смесь экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  ( $5 \times 300$  мл), сушили объединенные органические слои  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в роторном испарителе с получением желтой маслянистой жидкости. Неочищенный продукт 1 применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ :  $(\text{M}+1)^+$  288.

Стадия b. К неочищенной смеси соединения 1 (~46,7 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (250 мл) добавляли  $\text{KOH}$  (25,2 г, 450 ммоль). После кипячения смеси с обратным холодильником в течение 3 ч все летучие вещества удаляли в роторном испарителе с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), затем экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 200$  мл). Доводили pH водной фазы до 3-4 при помощи 10% раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали в  $\text{EtOAc}$  ( $5 \times 200$  мл). Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в роторном испарителе с получением со-

единения 2 в виде желтого твердого вещества (9,66 г, выход 80%) ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  (M+1)<sup>+</sup> 260.

Стадия с. К смеси соединения 2 (1,43 г, 5,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) при КТ медленно добавляли оксалилхлорид (14,0 г, 9,5 мл, 110 ммоль), затем одну каплю ДМФ. После перемешивания полученной смеси при КТ в течение ночи (15 ч) удаляли все летучие вещества в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия d. К раствору 6-бромбензотиазол-2-карбонилхлорида 2 (~5,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли свежеполученный раствор диазометана (примерно 16,6 ммоль раствора диазометана, полученный из 25,1 ммоль 4-N,N-триметилбензолсульфонамида). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до КТ. После продолжения перемешивания при КТ в течение 2,5 ч удаляли все летучие вещества в роторном испарителе. Неочищенную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия e. К смеси 1-(6-бромбензотиазол-2-ил)-2-диазоэтанола, полученного выше (~5,5 моль), в АсОН (30 мл) при КТ медленно добавляли водный раствор НВг (48%, 0,69 мл, 6,1 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч. Удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением темного твердого вещества. Неочищенную смесь дополнительно очищали при помощи выпаривания азеотропа с толуолом в роторном испарителе (15 мл × 2). Получали соединение 3 в виде темно-коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия f. К неочищенной смеси 2-бром-1-(6-бромбензотиазол-2-ил)этанона (~5,5 ммоль) в СН<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли 1-трет-бутиловый эфир пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты (1,31 г, 6,1 ммоль), затем при КТ добавляли DIPEA (2,14 г, 2,69 мл, 16,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, затем гасили Н<sub>2</sub>O. Экстрагировали смесь в EtOAc (3 × 50 мл), затем объединенные органические фазы промывали Н<sub>2</sub>O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Очищали неочищенную смесь при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc = от 6:1 до 4:1 (об./об.) с получением титульного соединения в виде коричневого твердого вещества (297 мг, 12% выход 4 стадий из соединения 2). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 493.

Стадия g. К раствору (S)-2-(2-(6-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-2-оксоэтил) 1-трет-бутилпирролидин-1,2-дикарбоксилата 4 (297 мг, 0,63 ммоль) в ксилоле (5,0 мл) добавляли NH<sub>4</sub>OAc (488 мг, 6,32 ммоль). Полученную смесь нагревали при 145°C в течение 2 ч, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси, которую подвергали колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан:EtOAc (отношение от 1:1 до 0:1). Получали соединение 5 в виде коричневого твердого вещества (65 мг, 23%). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 451.

Стадия h. Смесь соединения 5 (43 мг, 0,1 ммоль), соединения 6 (44 мг, 0,1 ммоль, получено в соответствии с представленным выше описанием), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 мг, 5 μмоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 мг, 0,33 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (2,0 мл/0,4 мл) продували N<sub>2</sub>.

Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч, затем разбавляли Н<sub>2</sub>O. Реакционную смесь экстрагировали в EtOAc и сушили объединенные органические слои Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в роторном испарителе. Очищали неочищенную смесь при помощи колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан:EtOAc = 1:3 (об./об.) с получением соединения 7 в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 60%). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 683; (M-H)<sup>-</sup> 681.

Стадия i. К неочищенному раствору соединения 7 (717 мг, 1,056 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при КТ добавляли HCl (4,0 М раствор в диоксане, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем удаляли все летучие вещества в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Промывали желтое твердое вещество диэтиловым эфиром (2 × 10 мл), затем дополнительно сушили в роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Незащищенный свободный амин, полученный выше (48 мг, ~0,1 ммоль) растворяли в СН<sub>3</sub>CN (1,0 мл), обрабатывали N-метоксикарбонил-L-валином (35 мг, 0,2 ммоль), NATU (76 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (52 мг, 65 μл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч, затем удаляли весь растворитель в роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Очищали неочищенную смесь при помощи препаративной ВЭЖХ с градиентным элюированием водой и СН<sub>3</sub>CN, причем выделенное соединение обладало ~80% чистотой. Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ТСХ, элюируя EtOAc, содержащем 5% NH<sub>4</sub>OH, с получением продукта 8 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (br s, 1H), 7,58-7,84 (m, 5H), 7,28-7,46 (m, 4H), 5,38-5,58 (m, 4H), 4,36-4,42 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,10-2,40 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 8H), 0,81-0,91 (m, 12H). ЖХ-МС (ESI)  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 795.

#### Биологическая активность

Биологическую активность соединений согласно настоящему изобретению определяли с использованием анализа репликона ВГС. Линию клеток 1b<sub>Nuh</sub>-Luc/Neo-ET, устойчиво экспрессирующую биситронный репликон генотипа 1b в клетках Nuh 7, приобретали в ReBLikon GmbH. Данную линию клеток использовали для тестирования ингибирования соединениями с использованием показания активно-

сти фермента люциферазы в качестве измерения ингибирования соединениями уровней репликонов. На 1 День (день после высевания) каждое соединение добавляли в трех повторностях к клеткам. Планшеты инкубировали в течение 72 ч перед проведением анализа люциферазы. Активность фермента измеряли с применением набора Bright-Glo (номер по каталогу E2620), изготовленного Promega Corporation. Следующее уравнение использовали для получения контрольного значения в процентах для каждого соединения.

$$\% \text{ Контроль} = (\text{Среднее значение соединения} / \text{Средний контроль}) \times 100$$

Значение  $EC_{50}$  определяли с использованием GraphPad Prism и следующего уравнения:

$$Y = \text{Минимальное значение} + (\text{Максимальное значение} - \text{Минимальное значение}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{Наклон}})$$

Значения  $EC_{50}$  соединений повторяются несколько раз в анализе репликона. Примеры соединений описанного изобретения показаны в табл. 1 и 2. Табл. 1 включает ингибирующую активность многих соединений в отношении ВГС 1b. Кроме того, приведены результаты масс-спектрометрии. В табл. 2 приведены дополнительные примеры соединений согласно настоящему изобретению. Биологическая активность обозначена \*, \*\*, \*\*\* или \*\*\*\*, что соответствует диапазонам  $EC_{50}$ , равным >1000 нМ, 999-10 нМ, 9,9-1 нМ или <1 нМ соответственно.

#### Фармацевтические композиции

В соответствии с одиннадцатым аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению. В первом варианте реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых наполнителей или носителей и, необязательно, другие терапевтические и/или профилактические ингредиенты. Указанные наполнители известны специалисту в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, основные соединения, такие как свободные основания. Полное описание фармацевтически приемлемых наполнителей и солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут находиться в форме твердых, полужидких и жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны и т.д., предпочтительно в дозированной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точной дозы. Композиции будут содержать эффективное количество выбранного лекарственного средства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут содержать другие фармацевтические агенты, адъюванты, разбавители, буферы и т.д. Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, включая изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанного соединения, совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами.

Для твердых композиций, традиционные нетоксичные твердые носители включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т.д. Композиция для перорального введения будет, как правило, находиться в форме таблетки, капсулы, гелевой капсулы (softgel), неводного раствора, суспензии или сиропа. Таблетки и капсулы представляют собой предпочтительные формы для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения, как правило, будут содержать один или более широко используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. При применении жидких суспензий активный агент может быть комбинирован с эмульгаторами и суспендирующими агентами. При необходимости, ароматизаторы, красители и/или подсластители также могут быть добавлены. Другие возможные компоненты для включения в состав для перорального применения в настоящем описании включают, но не ограничиваются ими, консерванты, суспендирующие агенты, загустители и т.д.

В соответствии с двенадцатым аспектом настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению при получении лекарственного средства.

В первом варианте реализации двенадцатого аспекта указанное лекарственное средство предназначено для лечения гепатита С.

В соответствии с тринадцатым аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения гепатита С, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, возможно в фармацевтической композиции. Фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции будет доставлено указанному субъекту. Точное эффективное количество будет варьировать от субъекта к субъекту и будет зависеть от вида, возраста, объема и здоровья субъекта, характера и степени вылечиваемого состояния, рекомендаций лечащего врача и лекарственных средств или комбинации лекарственных средств, выбранных для введения. Таким образом, эффективное количество для данной ситуации может быть определено путем прове-

дения стандартного исследования. Субъекту может быть введено столько доз, сколько необходимо для уменьшения и/или облегчения признаков, симптомов и причин рассматриваемого расстройства или осуществления любого другого необходимого изменения биологической системы. Специалист в области лечения указанных заболеваний сможет без проведения лишнего исследования и на основании личных знаний и описания данной заявки определить терапевтически эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению для данного заболевания.

#### Комбинированная терапия

Соединения согласно настоящему изобретению и их изомерные формы, и фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения и предупреждения инфекции ВГС отдельно или при применении в комбинации с другими соединениями, прицельно воздействующими на вирусные или клеточные элементы или функции, включенные в жизненный цикл ВГС. Классы соединений, подходящих согласно настоящему изобретению могут включать, без ограничения, все классы противовирусных препаратов ВГС. Для видов комбинированной терапии механистические классы агентов, которые могут подходить при комбинировании с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, например, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы полимеразы ВГС, ингибиторы протеазы, ингибиторы геликазы, ингибиторы NS4B и лекарственные средства, функционально ингибирующие внутренний сайт связывания рибосомы (IRES), и другие лекарственные средства, ингибирующие связывание ВГС с клетками или проникновение вируса, трансляцию РНК ВГС, транскрипцию РНК ВГС, репликацию или созревание ВГС, сборку или высвобождение вируса. Конкретные соединения в данных классах, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, макроциклические, гетероциклические и линейные ингибиторы протеазы ВГС, такие как телапревир (telaprevir) (VX-950), боцепревир (boceprevir) (SCH-503034), нарлапревир (narlaprevir) (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (также известный как TMC-435), МК-7009, BI-201335, BI-2061 (силупревир (ciluprevir)), BMS-650032, АСН-1625, АСН-1095 (ингибитор кофактора протеазы NS4A ВГС), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, АВТ-450 EP-013420 (и родственные соединения) и VBY-376; нуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) ВГС, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 и PSI-879, и различные другие нуклеозидные и нуклеотидные аналоги и ингибиторы ВГС, включая (но не ограничиваясь ими) получаемые в виде 2'-С-метил модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов), 4'-аза модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов) и 7'-деаза модифицированных нуклеозидов (нуклеотидов). Ненуклеозидные ингибиторы полимеразы (репликазы) ВГС, подходящие согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ВГС-796, ВГС-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, АНА-598, МК-3281, АВТ-333, АВТ-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, А-837093, JKT-109, GL-59728 и GL-60667.

Кроме того, ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с антагонистами циклофилина и иммунофилина (например, без ограничения, соединения DEBIO, NM-811, а также циклоспорин (cyclosporine) и его производные), ингибиторами киназ, ингибиторами белков теплового шока (например, HSP90 и HSP70), другими иммуномодулирующими агентами, которые могут включать, без ограничения, интерфероны (-альфа, -бета, -омега, -гамма-, -лямбда или синтетические), такие как Интрон А™ (Intron A™), Роферон-А™ (Roferon-A™), Канферон-А300™ (Canferon-A300™), Адваферон™ (Advaferon™), Инферген™ (Infergen™), Гумоферон™ (Humoferon™), Сумиферон МР™ (Sumiferon MP™), Альфаферон™ (Alfaferone™), IFN-β™, Ферон™ (Feron™) и т.д.; дериватизированные полиэтиленгликолем (пегилированные) соединения интерферона, такие как ПЕГ интерферон-α-2а (Пегасис™ (Pegasys™)), ПЕГ интерферон-α-2b (ПЕГ Интрон™ (PEG Intron™)), пегилированный IFN-α-con1 и т.д.; составы длительного действия и производные соединения интерферона, такие как соединенный с интерфероном альбумин, Альбуферон™ (Albuferon™), Локтерон™ (Locteron™) и т.д.; интерфероны с различными типами систем контролируемой доставки (например, ITCA-638, омега-интерферон, доставляемый посредством подкожной системы доставки DUROS™); соединения, стимулирующие синтез интерферона в клетках, такие как резиквимод (resiquimod) и т.д.; интерлейкины; соединения, усиливающие развитие ответа Т-хелперов 1 типа, такие как SCV-07 и т.д.; агонисты Toll-подобных рецепторов, такие как CpG-10101 (актилон (actilon)), изоторабин (isotorabine), АНА773 и т.д.; тимозин α-1 (thymosin α-1); АНА-245 и АНА-246; гистамина дигидрохлорид; пропрагерманиум (propragermanium); тетрафтордекаоксид; амплиген (ampligen); IMP-321, KRN-7000; антитела, такие как сивасир (civacir), XTL-6865 и т.д. и профилактические и терапевтические вакцины, такие как Инновак С (Innovac C), ВГС E1E2/MF59 и т.д. Кроме того, любой из выше описанных способов, включающих введение ингибитора NS5A, агониста рецепторов интерферона типа I (например, IFN-α) и агониста рецепторов интерферона типа II (например, IFN-γ) может быть дополнен введением эффективного количества антагониста TNF-α. Типичные не ограничивающие антагонисты TNF-α, которые подходят для применения в указанных видах комбинированной терапии, включают ЭНБРЕЛ™ (ENBRELEL™), РЕМИКЕЙД™ (REMICADE™) и ХУМИРУ™ (HUMIRA™).

Кроме того, ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации

с противопротозойными средствами и другими противовирусными препаратами, считающимися эффективными в лечении инфекции ВГС, такими как, без ограничения, пролекарство нитазоксанид. Нитазоксанид можно применять в качестве агента в комбинации с соединениями, описанными согласно настоящему изобретению, а также в комбинации с другими агентами, подходящими для лечения инфекции ВГС, такими как пегинтерферон альфа-2а и рибавирин (см., например, Rossignol, J.F. and Keeffe, E.B., *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008).

Ингибиторы NS5A согласно настоящему изобретению также можно применять с альтернативными формами интерферонов и пегилированными интерферонами, рибавирином или его аналогами (например, тарабаварином, левовирином), микро-РНК, соединениями малых интерферирующих РНК (например, SIRPLEX-140-N и т.д.), аналогами нуклеотидов или нуклеозидов, иммуноглобулинами, гепатопротекторами, противовоспалительными агентами и другими ингибиторами NS5A. Ингибиторы других мишеней в жизненном цикле ВГС включают ингибиторы геликазы NS3; ингибиторы кофактора NS4A; ингибиторы антисмысловых олигонуклеотидов, такие как ISIS-14803, AVI-4065 и т.д.; кодируемую вектором короткую шпилечную РНК (кшRNA); специфичные к ВГС рибозимы, такие как гептазим, RPI, 13919 и т.д.; ингибиторы проникновения, такие как Хепекс-С (Hepex-C), HuMax-HepC и т.д.; ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как селгосивир (selgosivir), UT-231B и т.д.; KPE-02003002 и BIVN 401, и ингибиторы ИМФДГ (инозинмонофосфатдегидрогеназы). Другие иллюстративные ингибирующие ВГС соединения включают соединения, описанные в следующих публикациях: патент США 5807876; патент США 6498178; патент США 6344465; патент США 6054472; WO 97/40028; WO 98/40381; WO 00/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO 00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; WO 02/18369; WO 98/17679, WO 00/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 и WO 08/021927.

Кроме того, комбинации, например, рибавирина и интерферона, могут быть введены в виде сложной комбинированной терапии совместно по меньшей мере с одним из соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение не ограничивается вышеуказанными классами или соединениями и включает известные и новые соединения, и комбинации биологически активных веществ (см. Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. and Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009 и Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F. and Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlowsky, J.-M., Chevaliez, S. and McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007, Lindenbach, B.D. and Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. and Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S.-J., Kim, J.-H., Kim, Y.-G., Lim, H.-S. and Oh, W.-J., *The Journal of Biological Chemistry*, 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. and Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. and Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. and Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 and Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки). Подразумевается, что виды комбинированной терапии согласно настоящему изобретению включают любую химически совместимую комбинацию соединения данной группы согласно настоящему изобретению с другими соединениями группы согласно настоящему изобретению или другими соединениями, не входящими в группу согласно настоящему изобретению, при условии, что указанная комбинация не снижает противовирусную активность соединения данной группы согласно настоящему изобретению или противовирусную активность самой фармацевтической композиции. Комбинированная терапия может быть последовательной, т.е. представлять собой лечение сначала одним агентом, а затем вторым агентом (например, когда каждое лечение включает разное соединение согласно настоящему изобретению, или когда одно лечение включает соединение согласно настоящему изобретению, а другое включает одно или более биологически активных веществ) или может представлять собой лечение обоими агентами одновременно (параллельно). Последовательная терапия может включать достаточное время после завершения первой терапии до начала второй терапии. Лечение обоими агентами одновременно может быть в одной и той же суточной дозе или в отдельных дозах. Комбинированная терапия не обязательно ограничена двумя агентами и может включать три или более агентов. Дозы как для одновременной, так и последовательной комбинированной терапии будут зависеть от скорости абсорбции, распределения, метаболизма и выведения компонентов комбинированной терапии, а также других факторов, известных специалисту в данной области техники. Величины доз также будут варьировать в зависимости от тяжести облегчаемого состояния. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы и схемы дозирования могут быть со временем скорректированы в зависимости от потребности индивидуума и решения специалиста, вводящего или осуществляющего контроль за введением комбинированной терапии. Содержание всех публикаций и заявок на патент, указанных в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылки так, как если бы каждая индивидуальная публикация или заявка на патент была специально включена отдельно. Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для его ясного и полного понимания, для специалиста в дан-



ной области техники очевидно в свете раскрытия настоящего изобретения, что возможны некоторые изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения.

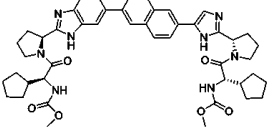
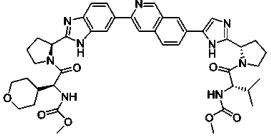
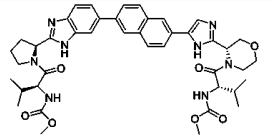
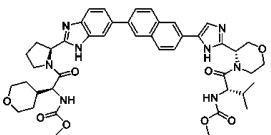
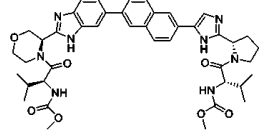
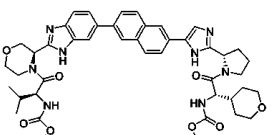
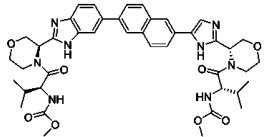
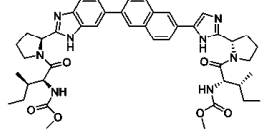
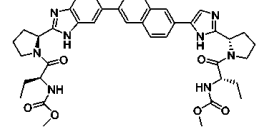
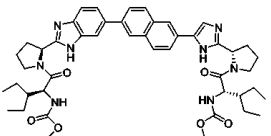
Таблица 1

Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
174		****	763,4
175		****	767,3
176		****	795,4
177		****	767,4
178		****	793,4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
179		****	797,4
180		****	793,4
181		****	797,4
182		****	767,4
183		****	852,4

Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
184		****	797,4
185		****	852,4
186		****	796,4
187		****	764,4
188		***	798,4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
189		****	805,4
190		****	805,4
191		****	806,4
192		****	806,4
193		****	764,4

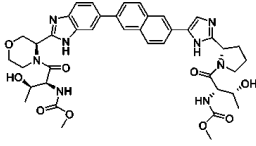
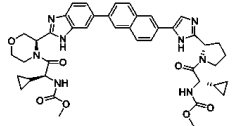
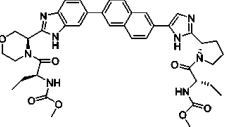
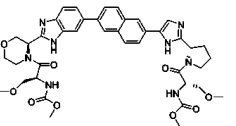
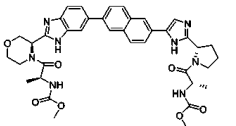
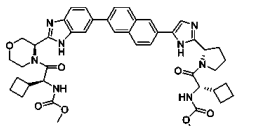
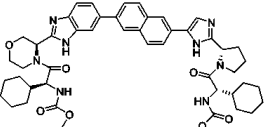
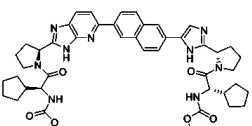
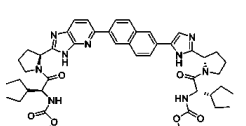
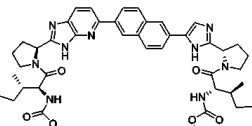
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H)+
194		****	806,4
195		****	798,4
196		****	798,4
197		****	798,4
198		****	764,4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H)+
199		****	798,4
200		****	798,4
201		****	806,4
202		****	806,4
203		****	847,4

Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
204		****	764,4
205		****	848,4
206		***	848,4
209		****	764,4
210		****	798,4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
211		****	806,4
212		****	839,4
213		****	809,4
216		****	806,4
217		***	848,4

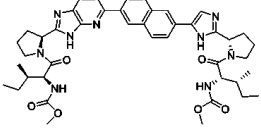
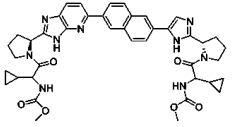
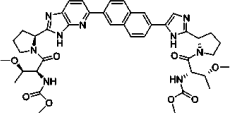
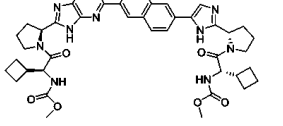
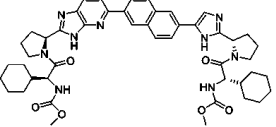
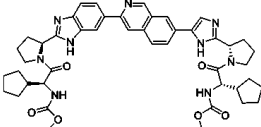
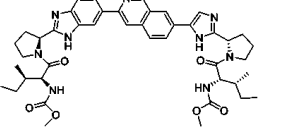
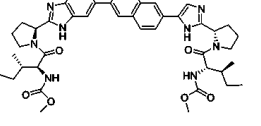
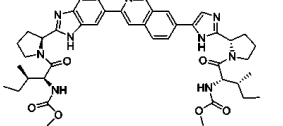
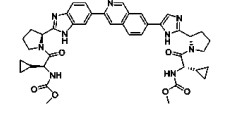
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
218		****	815.4
219			806.4
220			779.4
221			821.4
222			779.4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (M+H) <sup>+</sup>
223			821.4
224			795.4
225			791.4
226			735.4
227			819.4

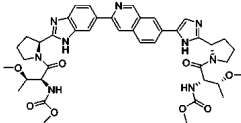
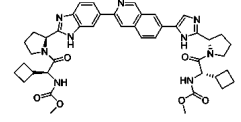
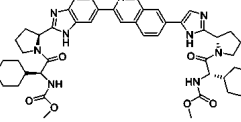
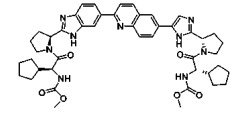
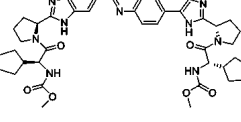
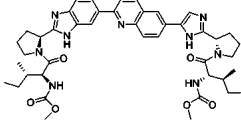
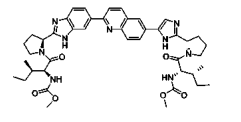
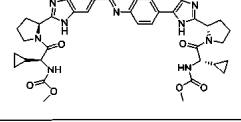
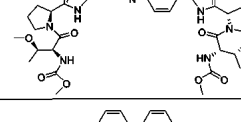
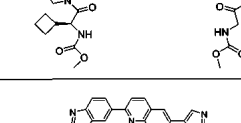
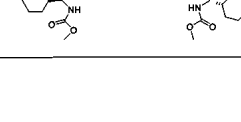
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (М+Н)+
228			759,4
276		****	813,4
278		****	757,3
279		****	897,4
280		****	814,4
Соединение	Структура	Ингибирование ВГС генотипа 1b	МС (М+Н)+
281		****	814,4
282		****	855,4
283		****	847,4
284			899,4

Соединение	Структура
344	
345	
346	
347	
348	
Соединение	Структура
350	
351	
352	
353	
354	

Соединение	Структура
355	
356	
357	
358	
359	
Соединение	Структура
360	
361	
363	
364	
365	



Соединение	Структура
366	
367	
368	
369	
370	
Соединение	Структура
372	
373	
374	
375	
376	

Соединение	Структура
377	
378	
379	
381	
382	
Соединение	Структура
383	
384	
385	
386	
387	
388	

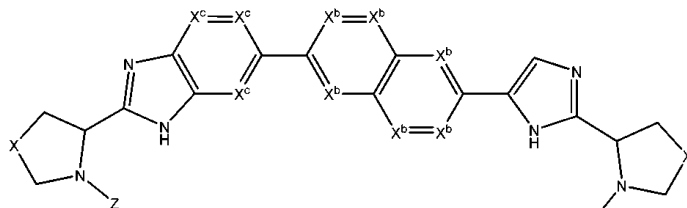
Соединение	Структура
390	
391	
392	
393	
394	
395	
Соединение	Структура
396	
397	
398	
399	
400	
402	

Соединение	Структура
403	
404	
405	
406	
407	
408	
Соединение	Структура
409	
411	
412	
413	
414	
415	

Соединение	Структура
416	
417	

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы Ше



где каждый из X и X' независимо выбран из связи, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>O-;  
X<sup>b</sup> независимо представляет собой C или N, при условии, что не более двух X<sup>b</sup> одновременно представляют собой N;

X<sup>c</sup> независимо представляет собой C или N, при условии, что не более двух X<sup>c</sup> одновременно представляют собой N;

Z и Z' независимо выбраны из остатка, состоящего из 1-3 аминокислот, -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> и -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, где

U представляет собой -C(O)-,

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, возможно замещенного OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкила, содержащего атом кислорода, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкила, гетероцикла и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила,

каждый R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила,

R<sup>8</sup> выбран из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, гетероцикла и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила,

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> совместно образуют 4-7-членное кольцо, возможно замещенное OH,

каждый t независимо равен 0 или 1 и

u равен 0 или 1,

где гетероцикл означает ароматический или неароматический циклический радикал, содержащий по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Z и Z' каждый представляет собой остаток, состоящий из 1-3 аминокислот.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанные аминокислоты находятся в D-конфигурации.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Z и Z', каждый независимо, выбран из -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>, -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup> и -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

7. Соединение по п.5, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>7</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

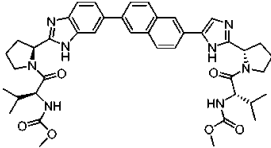
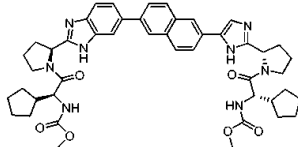
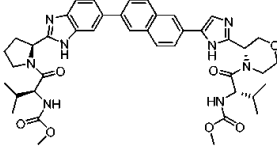
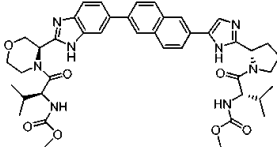
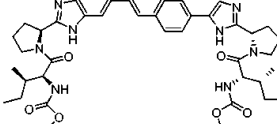
8. Соединение по п.4, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

9. Соединение по п.4, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -[U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>u</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-(CR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

11. Соединение по п.9, отличающееся тем, что один или оба Z и Z' представляют собой -U-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-O-(CR<sup>4</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>8</sup>.

12. Соединение, выбранное из

174	
218	
220	
222	
225	

13. Фармацевтическая композиция для лечения гепатита С, содержащая любое из соединений по пп.1-12.

14. Применение соединения по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения гепатита С.

15. Способ лечения гепатита С, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений по пп.1-12.

